

24 Agosto

La straordinaria avventura di una piccola azienda statunitense che sta producendo il "miglior vaccino" contro il COVID-19 (parte prima)

L'avventura non è fuori dall'uomo; è dentro.

David Grayson

Il 10 gennaio di due anni fa, un gruppo di ricercatori cinesi pubblicava la sequenza di un coronavirus che stava imperversando nella città di Wuhan. Tre giorni dopo, **Gregory Glenn**, presidente e responsabile della ricerca e sviluppo di **Novavax**, una azienda del Maryland specializzata nella produzione di vaccini, iniziava la spasmodica ricerca di un "fornitore" che gli potesse procurare il gene della proteina spike del virus, cioè la sequenza con le istruzioni indispensabili per la sua costruzione *in vitro*. L'obbiettivo era ambizioso: costruire un *vaccino a base proteica* incentrato su una spike protein ingegnerizzata.

In quei giorni la **Novavax** non stava vivendo, da un punto di vista commerciale, un buon momento: un suo vaccino contro una grave malattia respiratoria non aveva superato gli studi clinici, tuttavia aveva, in avanzata fase di sperimentazione, un promettente *vaccino antinfluenzale* specifico per gli anziani, che stava completando uno studio clinico fondamentale.

La **Novavax** aveva precedentemente prodotto vaccini a *subunità proteica* contro due "cugini stretti" del virus pandemico, i coronavirus che causano la *sindrome respiratoria acuta grave* e la *sindrome respiratoria mediorientale*, utilizzando appunto le *proteine spike* di quei virus. Tuttavia i risultati erano stati deludenti e l'azienda era in piena crisi esistenziale con un inesorabile *delisting* quotidiano dell'indice azionario NASDAQ.

A seguito dei tentativi falliti, in meno di 3 anni, le azioni dell'azienda erano precipitate a meno di *un dollaro* e restare in caduta per i 30 giorni consecutivi. Per non fallire l'azienda aveva dovuto vendere i suoi due stabilimenti di produzione del Maryland, tagliando il suo libro paga di oltre 100 dipendenti. A gennaio impiegava solo 166 persone. Il commento degli ambienti era impietoso: *"Buone idee. Cattiva gestione. ... la società probabilmente chiuderà presto..."*

Quando ormai tutto sembrava perso alle **6 del mattino del 3 febbraio** un misterioso "fornitore" consegnava a Gregory Glenn una fiala con il tappo rosso etichettata "Cov/Wuhan" (Il virus non era ancora stato ufficializzato nominato come COVID-19) contenente il gene della spike protein. I ricercatori cominciarono immediatamente a lavorare a ritmi frenetici per rientrare nella competizione per la realizzazione di un vaccino efficace e sicuro e recuperare le posizioni per la volata finale.

La maggior parte dei principali concorrenti di **Novavax**, *Moderna*, *Pfizer*, la sussidiaria di Johnson & Johnson *Janssen* e *AstraZeneca*, avevano già avviato studi di fase III.

Per realizzare i loro vaccini, queste quattro aziende utilizzavano *nuove tecnologie* basate su un materiale genetico che dirige la produzione di proteine, piuttosto che sintetizzare direttamente le proteine. Le loro piattaforme si basavano su un DNA caricato in virus disabilitati o sull'mRNA capace di trasportare le istruzioni genetiche per la costruzione della proteina spike all'interno del sistema immune di una persona vaccinata con la finalità di indurlo a sintetizzare la spike ed attivare così la risposta immunitaria dell'ospite contro .

Gli sviluppatori di vaccini proteici della **Novavax** dovevano invece costruirsi una propria versione della proteina spike, e dopo averla coniugata con un adiuvante, testarne la sua capacità dei vaccini proteici più lenti rispetto a quelli che forniscono istruzioni genetiche.

Tuttavia i vaccini a base proteica hanno ad oggi dimostrato una indubbia efficacia. Ad esempio il vaccino contro *l'epatite B*, autorizzato nel 1986 e raccomandato per tutti i bambini americani nel loro primo giorno di vita, è un vaccino a subunità proteica che funziona egregiamente. Così come un *vaccino antinfluenzale* approvato nel 2013 e i vaccini contro *il papillomavirus umano* che hanno fatto precipitare i tassi di cancro cervicale da quando i primi sono stati autorizzati negli anni 2000.

Forse proprio perché la tecnologia è affidabile e sicura altre aziende preferiscono realizzare vaccini innovativi a subunità proteica. **Novavax** è immunogenica in differenti test di controllo, tutti steps tecnici che rendono di fatto la produzione attualmente l'unico ad aver avviato uno studio di fase III. Tra le altre aziende, l'enorme produttore di vaccini **Sanofi Pasteur** è probabilmente il principale rivale avendo "profonde tasche", infrastrutture ed esperienza; al momento commercializza vaccini contro 19 malattie infettive. Ma **Gale Smith**, capo scienziato di Novavax è pronto alla competizione: "*Ci siamo preparati a questo per tutta la vita*".

Attualmente i principali competitors sono i produttori di *vaccini a nanoparticelle proteiche*

Su BADEKER del *11 maggio 2021* (vedi) segnalavo i sedici dipartimenti dell' *Università di Washington* che stanno mettendo a punto un vaccino basato su milioni di nanoparticelle, ognuna "tempestate" con 60 domini di legame del recettore spike SARSCoV-2 (RBD) in una matrice altamente immunogenica capace di indurre anticorpi neutralizzanti 10 volte superiori al picco stabilizzato in prefusione nonostante una dose 5 volte inferiore. Il risultato è un *vaccino a subunità*, comprendente il dominio di legame del recettore spike SARS-CoV-2 visualizzabile su una nanoparticella proteica (RBD-NP).

Nel panorama delle Istituzioni e delle Company impegnate nella sperimentazione di vaccini a nanoparticelle un contributo importante verrà molto probabilmente dai ricercatori dell'esercito statunitense del **Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)** che hanno creato un vaccino con nanoparticelle innovativo basato su una *piattaforma di ferritina*, che offre un approccio flessibile per intercettare più varianti di SARS-COV-2 e potenzialmente anche altri coronavirus.

Il vaccino, chiamato **SpFN** (nanoparticella ferritina spike) si distingue nel panorama dei vaccini anti-COVID-19 per il suo *design sferico a multi-faccia* che consente una presentazione ordinata e ripetitiva della proteina spike del coronavirus al sistema immunitario, una strategia che potrebbe aiutare a fornire una protezione più ampia. E interessante vedere i risultati ottenuti dagli studi preclinici attualmente disponibili. (vedi BADEKER 11maggio)

A partire da quel fatidico 3 febbraio, i ricercatori della **Novavax** in una settimana hanno prodotto e testato immunologicamente più di 20 versioni della proteina spike. Tra queste, un prototipo capace di indurre l'anticorpo più stabile, nei test di laboratorio mostrava una sorprendente capacità di legarsi tenacemente alla membrana dell'ospite dato confermato dalla microscopia elettronica a trasmissione.

Inoltre *differenti test* dimostravano una stabilità della spike protein ingegnerizzata per molte settimane ad una temperatura compresa tra i **2°C e 8°C**, un vantaggio enorme nei confronti dei vaccini Moderna e Pfizer, che devono essere conservati rispettivamente a **-20°C e -70° C** e una volta scongelati, durano solo giorni in frigorifero.

L'insieme dei dati preliminari ottenuti venivano riassunti e riportati in un articolo apparso su Science con un *commento lusinghiero* dei revisori *impressionati dalla stabilità conformazionale e dalle vigorose risposte anticorpali suscitate negli esseri umani e negli animali.*

A questo punto la sfida era quella di produrre la proteina nelle grandi quantità di cui il mondo avrebbe avuto bisogno. Indubbiamente la produzione di almeno 2 miliardi di dosi per una piccola azienda, è un lunga strada tutta in salita.

Glen Smith ammette che è come cercare di cucinare una *quiche* davvero buona: *puoi farne una per la tua famiglia, ma se provi a farne 50 per un matrimonio, in realtà è molto difficile ottenerle tutte uguali ed equivalenti.* **Novavax** possedeva un sistema formidabile per farlo, messo a punto decenni prima e da allora utilizzato dall'azienda per sviluppare i suoi candidati al vaccino. In cosa consisteva questa sua "arma segreta tecnologica" è quello che scopriremo domani.