



25. Dicembre

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.

25 Agosto

La straordinaria avventura di una piccola azienda statunitense che sta producendo il miglior vaccino contro il coronavirus

(parte seconda)

*L'avventura: un evento che esce dall'ordinario,
senza essere necessariamente straordinario.*

Jean-Paul Sartre

Nel 1983 un anonimo ricercatore di 34 anni, un anonimo "mister Smith", discuteva presso la Texas A&M University la sua tesi di specializzazione. Si trattava di un ingegnoso sistema in grado di produrre proteine in grandi quantità utilizzando come vettore un virus che infetta gli insetti (baculovirus) dotato di un "genoma spazioso" in grado di ospitare grandi pezzi di DNA estraneo. La Novavax comprese le potenzialità della tecnica e fece suo il brevetto e assunse il suo creatore Glen Smith che sarebbe diventato negli anni il coordinatore-regista della ricerca.

Il team di Smith inserì all'interno del virus un gene che portava le informazioni per la costruzione dell'interferon umano e con questo infettò una linea cellulare ottenuta da un bruco di un parassita chiamato falena. Una volta trasferito il gene nelle cellule di falena queste cominciarono a produrre interferon in quantità considerevoli. Oggi il "sistema baculovirus-falena" è ampiamente utilizzato nel settore delle biotecnologie. In questo momento sta producendo il vaccino Novavax in uno stabilimento di proprietà di un appaltatore a Morrisville, nella Carolina del Nord, e presto, si prevede, in altri stabilimenti di proprietà o appaltati in Europa, Stati Uniti e Asia.

Nei laboratori della Carolina del Nord, innumerevoli baculovirus caricati con il gene per la proteina spike del coronavirus stanno invadendo le cellule di falena in bioreattori da 2000 litri che esprimono i picchi di coronavirus sulle loro membrane cellulari. Le spike protein così prodotte vengono successivamente caricate su un veicolo di 30-40 nanometri di diametro. Ogni "nanoparticella" finisce per essere costellata di un massimo di 14 proteine spike. Le particelle finite sono solo leggermente più piccole del coronavirus stesso, aiutando il sistema immunitario a "vederle" come un pericolo.

Questo effetto è amplificato dall'aggiunta di un adiuvante a base di saponina, un composto presente negli alberi di corteccia di sapone che stimola il sistema immunitario. Una "buona novella" è arrivata il 24 marzo, dando impulso alla ricerca attraverso un aumento della liquidità disponibile. La sperimentazione clinica di fase III del vaccino antinfluenzale di Novavax negli anziani, anch'essa realizzata utilizzando il sistema delle cellule falene, stava dando ottimi risultati e grazie a questo successo Novavax stava ricevendo fondi ingenti per realizzare il suo vaccino contro il coronavirus pandemico. Tre giorni dopo, in una cruciale Zoom, i ricercatori senior della Novavax hanno incontrato i decisori di un finanziatore, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) internazionale senza scopo di lucro. La presentazione dei risultati ed in particolare le immagini ad alta risoluzione, che mostravano minuscole particelle costellate di proteine spike, con saponine a nido d'ape che fluttuavano accanto a loro, lampeggiarono sugli schermi dei decisori CEPI.

Sei settimane dopo, CEPI assegnava a Novavax una disponibilità di 384 milioni di dollari per la produzione del suo vaccino anti-covid. Alla fine di maggio, Novavax aveva lanciato il suo primo studio sulla sicurezza umana in 131 volontari in Australia e utilizzava i fondi CEPI per acquistare, per 167 milioni di dollari in contanti, un impianto di produzione di vaccini all'avanguardia nella Repubblica Ceca. All'inizio di luglio, l'operazione Warp Speed concedeva alla società fino a 1,6 miliardi di dollari, con 800 milioni di dollari immediatamente disponibili, per una sperimentazione clinica di fase III e per la produzione di 100 milioni di dosi di vaccino.

All'inizio di agosto Novavax ha annunciato ottimi risultati preliminari dalla sperimentazione in Australia. Intanto il governo del Regno Unito ha prenotato l'acquisto di 60 milioni di dosi del vaccino di Novavax e il grande produttore di farmaci Takeda ne ha autorizzato la produzione su larga scala con i finanziamenti del governo giapponese. I ricercatori del settore sono ansiosi di vedere i risultati degli studi di fase III di Novavax. In quello in corso nel Regno Unito, i volontari ricevono placebo o vaccino in due iniezioni, a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. I ricercatori valuteranno se i volontari vaccinati hanno meno infezioni sintomatiche da coronavirus rispetto ai destinatari del placebo. Continueranno anche a monitorare la sicurezza, comprese eventuali reazioni all'adiuvante.

Gli studi sui vaccini hanno bisogno di volontari esposti al virus, quindi le infezioni alle stelle nel Regno Unito stanno probabilmente lavorando a favore di Novavax. La società stima che ci sono abbastanza partecipanti per ottenere una approvazione del suo vaccino. Negli Stati Uniti e in Messico, l'azienda mira ad arruolare 30.000 volontari, di cui circa il 90% negli Stati Uniti, in una sperimentazione che dovrebbe essere avviata questo mese. Il Serum Institute of India, un veterano produttore di vaccini che è il più grande al mondo, sta aiutando Novavax ad espandere la produzione nello stabilimento ceco di 14.000 metri quadrati, oltre a produrre un altro miliardo di dosi in India, per basse e medie paesi a reddito. Si stima che sia fattibile il progetto di produrre nel 2021 2 miliardi di dosi

Oggi, 14 agosto da punta Molino (Ischia) leggo una corrispondenza del 6 agosto di Meredith Wadman che comunica che Novovax ha annunciato ieri una battuta d'arresto nella sua ricerca di un'autorizzazione EUA per le condizioni all'emergenza di emergenza (EUA) negli Stati Uniti. Il governo degli Stati Uniti ha affermato che non offrirà più finanziamenti fino a quando non avrà superato i severi requisiti di produzione della Food and Drug Administration (FDA), come garantire che ogni lotto di vaccino abbia la stessa potenza. La novovax ha laconicamente commentato "Stiamo continuando a lavorare con la FDA e il governo degli Stati Uniti per finalizzare il nostro pacchetto di archiviazione per EUA il più rapidamente possibile". Per i ricercatori della Novovax vivere l'avventura della ricerca non è esente da pericoli e rischi E molte volte quello che si ricava è una somma più o meno consistente di delusioni e di rimpianti.

Io mi auguro che "quelli della NOVOVAX" riescano a realizzare il loro progetto e la loro avventura L'avventura è l'atteggiamento che dobbiamo applicare agli ostacoli della vita quotidiana Affrontando nuove sfide, catturando nuove opportunità, mettendo alla prova le nostre risorse contro l'ignoto e, nel farlo, scoprire il nostro proprio e unico potenziale.

In definitiva come diceva il grande esploratore Roald Amundsen quello che chiamiamo "avventura" è soltanto cattiva pianificazione