

26. Aprile

Epicrisi di un fallimento: il vaccino mRNA CureVac

*Se la prima volta non hai successo,
il paracadutismo non fa per te.*
Bill Murray

Ieri, a proposito del vaccino mRNA aurtoreplicante Arcturus, ho accennato all'insuccesso del vaccino COVID-19 prodotto dalla società tedesca **CureVac**. A stretto giro di mail due amici di Badeker mi hanno chiesto "cosa è andato storto" nella sperimentazione del "terzo vaccino" a mRNA atteso con speranza e impazienza.

Le prestazioni, sorprendentemente mediocri, del vaccino **Cure Vac** non sono solo una delusione, ma costituiscono un complicato *puzzle scientifico* la cui soluzione potrebbe darci informazioni preziose: *learning by error*. *Nessun esperimento è mai completamente fallito: può sempre servire da esempio negativo.* (Arthur Bloch, *Legge della futilità*)

L' Azienda incolpa l'insuccesso la *rapida evoluzione* del virus e *alla espansione delle varianti*, ma diversi osservatori esterni avanzano il sospetto che il *design* del vaccino sia sbagliato.

La delusione è stata grande, molti si aspettavano che il vaccino **CureVac**, che utilizza l'RNA messaggero (mRNA) per codificare la spike protein del SARS-CoV-2, avesse buone possibilità di diventare una delle nuove armi più potenti contro la pandemia. Ideato e realizzato secondo, la stessa tecnologia mRNA dei vaccini della **Pfizer-BioNTech** e **Moderna**, (che hanno dimostrato un'efficacia superiore al **90%** nei loro test) presentava alcuni vantaggi pratici di trasporto e conservazione rispetto ai competitors attualmente in uso.

Ma i dati preliminari riferivano che l'efficacia del vaccino **CureVac** era di un modesto **47%** abbastanza basso e deludente al punto tale che, le autorità sanitarie non lo avrebbero utilizzato per l'uso di emergenza.

Lo *studio di efficacia* ha arruolato circa **40.000 persone**, di cui circa il **75% in America Latina** e il **25% in Europa**. Il risultato principale è venuto da un'analisi provvisoria che ha valutato **134** partecipanti e che hanno sviluppato almeno un sintomo COVID-19. Sebbene la società non abbia fornito una ripartizione, l'efficacia riportata del **47%** si traduce in circa **88** casi nel gruppo placebo e **46** tra i vaccinati.

Si è ipotizzato che le *numerose varianti* di SARS-CoV-2 in circolazione al tempo della sperimentazione potrebbero spiegare i risultati deludenti. L'**mRNA** del vaccino è stato progettato per neutralizzare una versione della spike che era dominante tra i virus all'inizio della pandemia, ma che è variata (evoluita?) in seguito all'intervento di molteplici mutazioni. Di fatto allora come adesso stiamo combattendo un virus diverso da quello ancestrale, una pandemia che si è trasformata progressivamente nel giro di 6 mesi.

Durante la sperimentazione è stato sequenziato il virus in **124 partecipanti** che si sono ammalati e sono state identificate **13** diverse varianti. Inoltre Solo l'**1%** delle persone infette aveva un SARS-CoV-2 il cui picco corrispondeva all'**mRNA** utilizzato nel vaccino. L'insieme di questi dati impedisce di dimostrare una reale efficacia.

Proprio attraverso gli studi di efficacia si è scoperto che alcuni ceppi mutanti del coronavirus possono compromettere la capacità dei vaccini COVID-19 di proteggere da malattie lievi, ma la

variante che ha interferito in modo più potente contro gli altri vaccini, la variante **Beta, non è stata trovata** nello studio **CureVac**. Al contrario, la **variante Alpha**, vista per la prima volta nel Regno Unito e rubricata come una delle prime “**varianti di preoccupazione**”, ha causato il **41%** dei **124** casi complessivi e il **91%** dei **44** casi che si sono verificati in Europa.

Tuttavia sono in molti a dubitare che e le varianti siano responsabili delle scarse prestazioni del vaccino **CureVac**. A differenza del vaccino **CureVac**, i vaccini **Pfizer-BioNTech** e **Moderna** funzionano molto bene contro la **variante Alpha**.

CureVac inoltre non ha fornito dati su quanti degli infetti nel suo studio di efficacia hanno sviluppato una malattia grave. I vaccini attuali a mRNA riescono a prevenire la maggior parte dei ricoveri e dei decessi anche quando le varianti riducono la loro protezione contro il COVID-19 lieve.

Alcuni scienziati che cercano di dare una spiegazione al risultato di **CureVac** indicano che già in uno studio precedente **di fase 1**, ha riportato che i **livelli sierici dei anticorpi neutralizzanti**, che impediscono al virus di legarsi alle cellule, erano **relativamente bassi** nei riceventi il vaccino rispetto alle persone che sono state naturalmente infettate dal coronavirus.

E' possibile che Il tipo di **mRNA** utilizzato da **CureVac** possa interferire con la formazione di anticorpi, utilizzando una forma non modificata di **mRNA**. Quando l'**mRNA naturale** viene iniettato, innesca la produzione di **interferoni**, che interagiscono con molecole che possono *potenziare il sistema immunitario*.

Questo è un punto che **CureVac** ha pubblicizzato come un vantaggio della sua formulazione, anche se è noto che gli **interferoni possono anche bloccare** la generazione di cellule **T helper** che, a loro volta, dirigono le cellule B nella produzione di anticorpi.

Pfizer BioNTech e **Moderna**, al contrario, hanno modificato chimicamente gli **uracili**, uno dei quattro nucleotidi che compongono l'**RNA**, nelle sequenze di codifica degli spike. Il team di **Drew Weissman** del *Department of Medicine, University of Pennsylvania* aveva dimostrato nel 2018 che l'**mRNA** modificato con **uracile** attivava **potenti anticorpi neutralizzanti** e altre risposte immunitarie protettive nei modelli animali (Pardi N 2018)

Le cellule T follicular helper (Tfh) sono necessarie per sviluppare risposte del centro germinale (GC) e guidare il cambio di classe delle immunoglobuline, la maturazione dell'affinità e la memoria delle cellule B a lungo termine. In questo studio, caratterizziamo una piattaforma vaccinale recentemente sviluppata, mRNA purificato modificato con nucleoside incapsulato in nanoparticelle lipidiche (mRNA-LNPs), che induce alti livelli di cellule Tfh e GC B. Vaccinazione intradermica con mRNA-LNPs modificati con nucleosidi che codificano vari antigeni di superficie virali provocati polifunzionali, antigene-specifici, CD4 +Risposte delle cellule T e potenti risposte anticorpali neutralizzanti nei topi e nei primati non umani. È importante sottolineare che la forte risposta delle cellule Tfh antigene-specifiche e l'alto numero di cellule GC B e plasmacellule erano associati ad anticorpi neutralizzanti di lunga durata e ad alta affinità e a una protezione duratura. Studi comparativi hanno dimostrato che i vaccini mRNA-LNP modificati con nucleosidi hanno superato le prestazioni dei vaccini adiuvati con proteine e virus inattivati e le infezioni da agenti patogeni. L'incorporazione di nucleosidi non infiammatori e modificati nell'mRNA è necessaria per la produzione di grandi quantità di antigene e per risposte immunitarie robuste.

Una possibile spiegazione alternativa è quella di aver utilizzato una dose troppo bassa di vaccino. **Peter Kreamsner dell'Università di Tubingen** che coordina l'attività del **CV-NCOV-001 Study Group**: ritiene che dal confronto della sicurezza e delle risposte immunitarie si evince chiaramente che le risposte immunitarie generate da dosi comprese tra **2 e 20 microgrammi** possono indurre intollerabilità in parte riconducibile all'**Uracile naturale** (Kreamsner PG 2021)

Contesto: abbiamo utilizzato la piattaforma tecnologica RNActive® (CureVac NV, Tubinga, Germania) per preparare CVnCoV, un vaccino COVID-19 contenente la codifica dell'mRNA ottimizzato per la sequenza per una forma stabilizzata di proteina spike (S) SARS-CoV-2 incapsulata nei lipidi nanoparticelle (LNP).

Metodi: questa è un'analisi intermedia di uno studio di fase 1 sull'aumento del dosaggio in volontari sani di età compresa tra 18 e 60 anni ad Hannover, Monaco e Tubinga, in Germania, e Gand, in Belgio. Dopo aver somministrato 2 dosi intramuscolari di CVnCoV o placebo a distanza di 28 giorni, abbiamo valutato gli eventi avversi locali e sistemici (AE) richiesti per 7 giorni e gli eventi avversi non richiesti per 28 giorni dopo ogni vaccinazione. L'immunogenicità è stata misurata come anticorpi IgG del test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) contro la proteina S SARS-CoV-2 e il dominio di legame del recettore (RBD) e titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 (MN 50).

Risultati: In 245 volontari che hanno ricevuto 2 vaccinazioni CVnCoV (2 µg, n = 47, 4 µg, n = 48, 6 µg, n = 46, 8 µg, n = 44, 12 µg, n = 28) o placebo (n = 32) non si sono verificati eventi avversi gravi correlati al vaccino. Gli aumenti dose-dipendenti della frequenza e della gravità degli eventi avversi sistemici sollecitati e, in misura minore, degli eventi avversi locali sono stati principalmente lievi o moderati e di durata transitoria. **Aumenti dose-dipendenti degli anticorpi IgG contro la proteina S e RBD e MN 50 sono stati evidenti in tutti i gruppi 2 settimane dopo la seconda dose quando il 100% (23/23) si è sierconvertito in proteina S o RBD e l'83% (19/23) sierconvertito per MN 50 nel gruppo 12 µg.** Le risposte a 12 µg erano paragonabili a quelle osservate nei sieri convalescenti di pazienti noti con COVID-19.

Conclusione: in questo studio 2 dosi di CVnCoV erano sicure, con reattogenicità accettabile e dosaggi di **12 µg** hanno suscitato livelli di risposta immunitaria che si sovrapponevano a quelli osservati nei sieri convalescenti.

Lo studio ha rivelato che l'azienda non dovrebbe usare le dosi più elevate "a causa dell'intollerabilità, forse dovuta **all'uracile naturale**. CureVac si è stabilizzato su **12 microgrammi**, una dose che ha bilanciato il miglior profilo di sicurezza con il più alto livello di anticorpi neutralizzanti. (Il vaccino Pfizer-BioNTech utilizza una dose di **30 microgrammi** e quello di Moderna è di **100 microgrammi**.) Altri dati suggeriscono, invece, che il disegno del vaccino è più importante della dose.

CureVac ha recentemente riportato i dati di uno studio sulle scimmie che ha confrontato il suo attuale vaccino con una versione di nuova generazione, che è più stabile all'interno delle cellule e realizzata in collaborazione con *GlaxoSmithKline*: il prototipo ha prodotto livelli più elevati della proteina spike, innescando un titolo di **anticorpi neutralizzanti 10 volte più alto**

Studi sulla dose dei vaccini **Pfizer** e **Moderna** hanno anche dimostrato che dosi più elevate di **mRNA** offrono guadagni relativamente modesti per quanto concerne i livelli di anticorpi.

CureVac ed i suoi ricercatori affermano che la "partita" non è ancora conclusa e confidano molto nell'analisi finale dell'efficacia su uno studio mirato che dovrebbe includere più di 200 casi di COVID-19 prima di decidere di o se ripartire con un vaccino di seconda generazione.

Winston Churchill sosteneva che Il successo è l'abilità di passare da un fallimento all'altro senza perdere l'entusiasmo. Il successo non è definitivo, il fallimento non è fatale: ciò che conta è il coraggio di andare avanti. Accettare il fallimento è un'attitudine da vincenti. (Alain Robert)

Riferimenti

-Pardi N et al **Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses.** J Exp Med. 2018 Jun 4;215(6):1571-1588.

-Kremsner PG et CV-NCOV-001 Study Group **Safety and immunogenicity of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine candidate against SARS-CoV-2 : A phase 1 randomized clinical trial.** Wien Klin Wochenschr. 2021 Sep;133(17-18):931-941.



Gianfrancotajana@gmail.com

Un anno fa... Baedeker/Replay del 26 aprile 2021

I sintomatici sono i principali diffusori della pandemia

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), viene principalmente trasmessa da persona a persona, ma non è nota la percentuale di diffusione da parte di persone infette ma asintomatiche. Lo studio di Michael Johansson, SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. (Johansson 2021) del CDC Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta che oggi analizzeremo, dimostra come la trasmissione da individui asintomatici rappresenti più della metà di tutte le infezioni. I risultati di questo studio suggeriscono come l'identificazione e l'isolamento dei sierologici positivi sintomatici non sia sufficiente per monitorare e controllare la diffusione della pandemia e che, paradossalmente, i "possibili untori" siano, i sieronegativi asintomatici proprio quelli che ritengono di "stare bene".

Come si è arrivati a questa affermazione che modifica il paradigma eziologico di questa pandemia e costringe ripensare alle procedure di prevenzione che stiamo applicando e a valutarne le conseguenze catastrofiche che stanno determinando ai sistemi economici mondiali? Quando la pandemia ha iniziato a diffondersi rapidamente a livello globale, è apparso evidente che questo "nuovo virus", a differenza del SARS-CoV strettamente correlato alla epidemia del 2003, non poteva essere monitorato solo attraverso uno screening basato sui sintomi. Durante l'epidemia del 2003 le infezioni asintomatiche e clinicamente lievi erano rare e non venivano segnalati possibili casi di trasmissione da persone prima della comparsa dei sintomi (Peiris JS 2003). Invece SARS-CoV-2 si è diffuso più velocemente di SARS-CoV e si sono progressivamente accumulate segnalazioni che questo poteva essere trasmesso anche da asintomatici. E così è diventato prioritario determinare la percentuale di trasmissione di SARS-CoV-2 da parte degli asintomatici per razionalizzare lo screening e giustificare le politiche di controllo che ne scaturivano. La trasmissione da parte di persone infette, ma prive di sintomi, può esprimere due momenti differenti dell'infezione con individui pre-sintomatici (che sono infettivi prima di sviluppare i sintomi) e individui che non presenteranno i sintomi classici dell'infezione e che chiameremo "mai-sintomatici".

I primi algoritmi della pandemia sono stati ricavati da studi di modellazione dei dati che hanno rilevato che l'intervallo di generazione di SARS-CoV-2 era più breve dell'intervallo seriale, indicando che il tempo medio tra una persona infettata e quella persona che infettava qualcun altro era più breve del tempo medio tra una persona che sviluppa sintomi e la persona che ha infettato e sta sviluppando sintomi. (Tindale LC 2020, Nishiura H, 2020, Zhao S, 2020, Du Z 2020) Questi evidenziavano come suggeriva che l'epidemia stava espandendosi e crescendo più velocemente di quanto ci si aspetterebbe se la trasmissione fosse limitata al

periodo di malattia durante il quale gli individui erano sintomatici e stava difatti trasformandosi in una pandemia mai vista precedentemente .

Quando una seconda generazione di individui stava sviluppando i sintomi, una terza generazione era già stata infettata. I dati epidemiologici dalle prime ore del pandemia suggerivano la possibilità di una trasmissione presintomatica, (Wei WE, 2020, Tong ZD 2020) come confermato dai livelli di RNA virale nelle secrezioni respiratorie già elevato al momento della comparsa dei sintomi. (He X 2020, Lee S, 2020, Benefield AE,2020) La trasmissione asintomatica di SARS-CoV-2 si verificava anche in individui con infezione che non sono mai sintomatici (o che manifestano sintomi molto lievi o quasi irriconoscibili). La percentuale di individui con infezione che non hanno mai presentato sintomi apparenti è difficile da quantificare perché richiede un campionamento clinico prospettico preciso e uno screening dei sintomi da un campione rappresentativo di individui con e senza infezione. Tuttavia, prove da studi di contatto domestici indica che si verificano infezioni sintomatiche asintomatiche o molto lievi, (Byrne AW 2020, Oran DP 2020, Poletti P 2020, Buitrago-Garcia D) esperienze di laboratorio e numerose prove epidemiologiche suggeriscono che gli individui che non sviluppano sintomi possono trasmettere SARS-CoV-2 (Chaw L 2020, Chaw L, 2020, Mc Evoy D 20209)....

Per le refernces e per il test integrale vai al formato originale