

6. Novembre

Extremely satisfying: il nuovo vaccino RSV per bambini

Meglio prevenire che provvedere.

Il **virus respiratorio sinciziale (RSV)** è un virus onnipresente e infetta quasi tutti i bambini prima del loro secondo compleanno. Causando una vasta gamma di sintomi, che vanno da un lieve raffreddore all'insufficienza respiratoria e persino alla morte, è una malattia che ogni pediatra generale incontrerà su base annuale. È importante sapere quali popolazioni sono a rischio di malattie gravi e cosa possiamo fare per proteggerle dall'RSV e curarle se la contraggono. Sono allo studio molte misure preventive, ma finora l'RSV si è rivelato un virus difficile da catturare e controllare. Man mano che la nostra tecnologia e le nostre conoscenze crescono, c'è speranza per un vaccino, un'immunoprofilassi più raggiungibile e più duratura e migliori opzioni di trattamento per coloro che contraggono la malattia. [*Pediatr Ann.* 2022;51(10):e376-e378.] .

Ieri la Pfizer ha annunciato i risultati incoraggianti di un vaccino sperimentale in grado di proteggere da un importante killer infantile. In un comunicato stampa, la società ha affermato che immunizzare le donne in gravidanza con il suo vaccino contro il **virus respiratorio sinciziale (RSV)** ha protetto i loro bambini da gravi malattie per 6 mesi. ([vedi allegato 1](#))

Se i risultati completi della sua sperimentazione clinica confermeranno questa promessa, il vaccino potrebbe risparmiare milioni di bambini in tutto il mondo dal ricovero in ospedale per RSV, ridurre i danni polmonari duraturi causati dal virus e aiutare a prevenire alcune delle 120.000 morti infantili stimate che il virus causano ogni anno.

Questo vaccino dovrebbe far dimenticare una esperienza vaccinale del 1966 dopo che un vaccino candidato ha portato a due morti e al ricovero in ospedale dell'80% dei bambini che hanno ricevuto il prodotto, che conteneva una versione inattivata dell'intero virus. ([vedi allegato 2](#))

Questa nuova versione vaccinale deve molto a **Barney Graham** ex scienziato del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) degli Stati Uniti

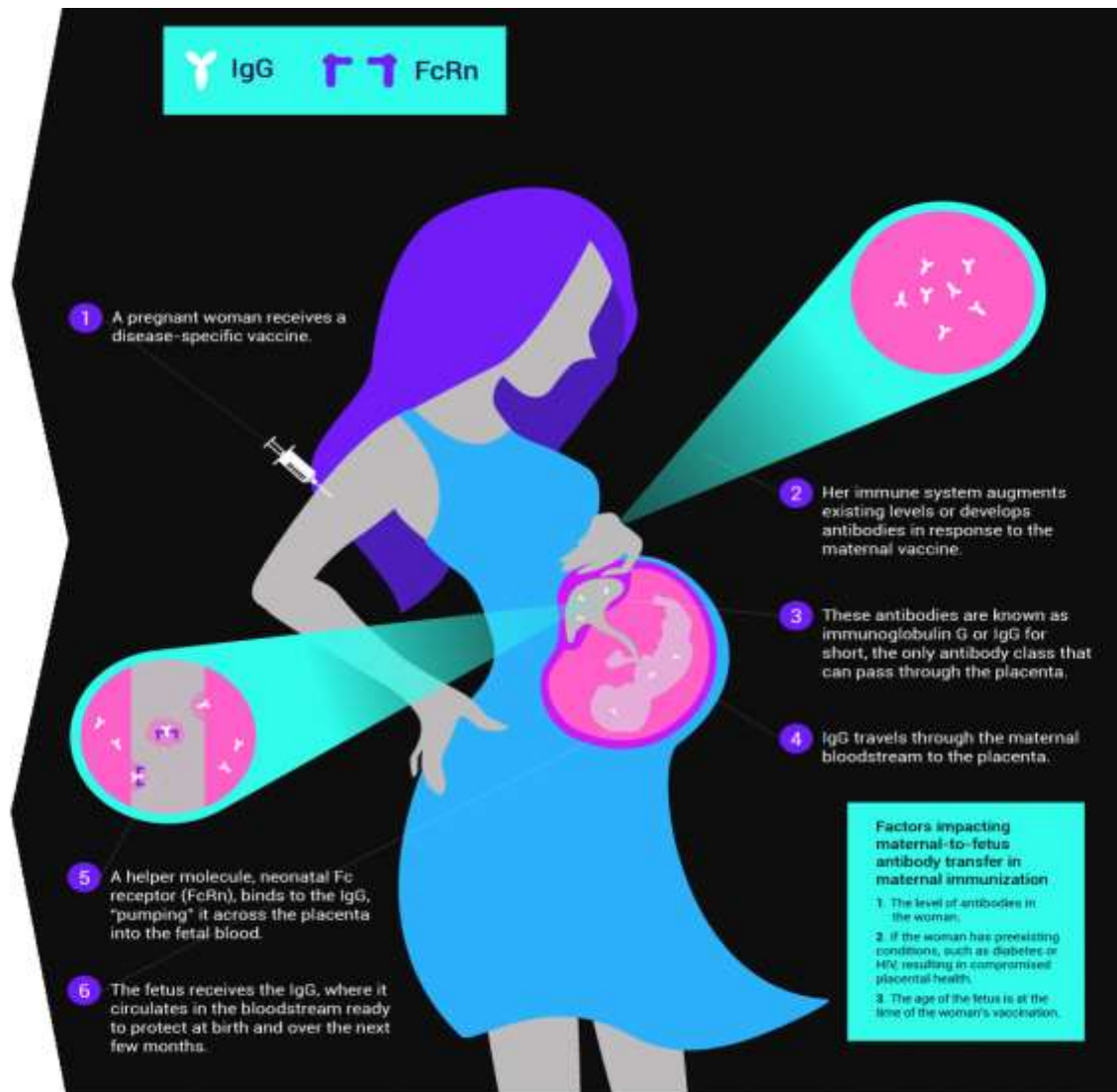


Ma Graham, che ha iniziato a lavorare sull'RSV nel 1985 quando era un medico di 32 anni, ha creato un vaccino più sicuro e più potente che contiene solo la **proteina di superficie dell'RSV nota come F**.

La **proteina F** riorganizza la sua struttura quando il virus si infetta e si fonde con una cellula.

Attualmente lavora alla Morehouse School of Medicine, ma continua ancora a collaborare con il team NIAID che ha progettato una strategia molecolare per bloccare F nella sua configurazione originale di "prefusione", stimolando le risposte anticorpali più potenti.

Il gruppo NIAID ha apportato una modifica simile alla proteina di superficie SARS-CoV-2, spike, che è stata adottata da Moderna, Pfizer e altre aziende nei loro progetti di vaccini COVID-19.



Nel processo di Pfizer, che si sta svolgendo in 18 paesi, 7400 persone in gravidanza hanno ricevuto una dose di "RSVpreF" o un'iniezione di placebo durante il secondo o terzo trimestre. Le madri trasferiscono naturalmente gli anticorpi RSV stimolati dal vaccino ai loro feti.

Si potrebbe dire che l'istinto di proteggere un bambino inizia quando è ancora nel grembo materno.

A partire dal *secondo trimestre* di gravidanza, una donna incinta trasmette al feto importanti molecole che combattono le **immunoglobuline G, o IgG**, attraverso la placenta.

Mentre la gravidanza continua, questa condivisione della protezione immunitaria aumenta ulteriormente. La "scorta" di protezione è fondamentale per aiutare i neonati a combattere potenziali infezioni dalle prime ore di vita fino a circa sei mesi di età, quando sono più vulnerabili alle infezioni.

Mentre il sistema immunitario del neonato matura e prima che il bambino sia abbastanza grande per essere immunizzato contro le malattie infantili di routine, gli anticorpi materni lo proteggono, come mostrato di seguito.

Questo trasferimento di anticorpi dalla madre al feto è uno dei processi più affascinanti che il corpo di una donna esegue per aiutare il suo bambino a crescere bene dopo la nascita

"La placenta pompa gli anticorpi da una donna incinta nel feto, così puoi ritrovarti con una concentrazione di protezione immunitaria ancora più alta nel bambino rispetto a quella della madre".

Per trasmettere la protezione immunitaria al suo bambino, una donna incinta deve aver acquisito anticorpi specifici per la malattia mediante l'esposizione passata a un agente patogeno come un virus o un batterio, o mediante vaccinazione:

E a volte il suo livello di un anticorpo specifico è diminuito nel tempo, a seconda di quando ha ricevuto un vaccino o ha incontrato l'ultimo agente patogeno.

Per questi motivi il **CDC** raccomanda che le donne in gravidanza ricevano un vaccino di richiamo **Tdap (tetano-difterite-pertosse acellulare)** ad ogni gravidanza, per essere in grado di trasmettere anticorpi sufficienti ai loro bambini. Raccomandano anche un vaccino antinfluenzale durante ogni gravidanza.

La vaccinazione materna è diventata un potente strumento per aiutare a combattere alcune delle principali cause di mortalità infantile in tutto il mondo e una serie di malattie, come il tetano neonatale, vengono ora prevenute regolarmente. Nessuno dei vaccini attualmente raccomandati per l'immunizzazione materna è stato sviluppato per proteggere le donne in gravidanza; piuttosto, l'obiettivo è quello di proteggere il neonato.

Mentre gli scienziati continuano ad aumentare la loro comprensione delle malattie che colpiscono i bambini molto piccoli, recentemente si stanno intensificando gli studi clinici che hanno iniziato a studiare vaccini materni per proteggere dal virus respiratorio sinciziale, una causa di infezioni respiratorie mortali nei neonati, e dallo streptococco di gruppo B, un'infezione batterica che può portare a polmonite, meningite e infezioni del sangue.

Un comitato indipendente che ha monitorato i dati presentati ha raccomandato che lo studio interrompesse l'arruolamento di persone perché aveva raggiunto uno dei due dei suoi endpoint primari, ma Pfizer continuerà a monitorare i loro 7000 bambini.

Nell'analisi intermedia, entro i primi 90 giorni di un neonato, il vaccino ha avuto un'efficacia **dell'81,8%** contro gravi malattie del tratto respiratorio inferiore che richiedevano cure mediche. A 6 mesi, l'efficacia è scesa al **69,4%**. La vaccinazione non ha avuto un impatto significativo sulle visite del neonatologo relative a malattie respiratorie: l'efficacia è stata del **57,1%** a 90 giorni e del **51,3%** a 6 mesi.

Tuttavia, Graham ritiene che questi sono i migliori dati per i vaccini e i bambini RSV".

(Graham ha un brevetto sul design RSV F e riceverà royalties se il vaccino raggiungesse il mercato. Dopo aver lasciato NIAID l'anno scorso, ha anche iniziato a consultare Pfizer e diverse altre società di vaccini.)

Pfizer rivelerà di più quando pubblicherà i risultati e prevede di presentare domanda per l'approvazione del vaccino dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense entro la fine dell'anno.

Sia Pfizer che GSK quest'anno hanno anche riportato risultati positivi con i vaccini RSV somministrati agli anziani, anche sulla base dell'innovazione di Graham. Questi dati sono in varie

fasi di revisione da parte della FDA, nonché delle autorità di regolamentazione in Europa e Giappone.

Un recente studio sull'impatto globale delle infezioni da RSV negli anziani ha stimato che porti a 336.000 ricoveri e 14.000 decessi in ospedale.

Oltre ai vaccini, un anticorpo monoclonale, **PALIVIZUMAB** è attualmente sul mercato per prevenire le infezioni nei neonati ad alto rischio e un altro, chiamato **NIRSEVIMAB** non è ancora approvato ma potrebbe essere ancora migliore sulla base dei dati della sperimentazione di fase 3. Tutto sommato, è entusiasta delle prospettive di aiutare a frenare questa malattia devastante, che ora sta aumentando in tutto il mondo dopo una pausa a causa dei blocchi e delle precauzioni COVID-19.



[Allegato 1](#)

Pfizer annuncia i dati positivi di prima linea della sperimentazione globale di immunizzazione materna di fase 3 per il suo candidato vaccino contro il virus respiratorio sinciziale bivalente (RSV)

Martedì 01 novembre 2022 - 06:30

È stata osservata un'efficacia del vaccino dell'81,8% contro una grave malattia del tratto respiratorio inferiore dovuta a RSV nei neonati dalla nascita fino ai primi 90 giorni di vita con un'elevata efficacia del 69,4% dimostrata durante i primi sei mesi di vita

Il vaccino sperimentale RSVpreF è stato ben tollerato senza problemi di sicurezza sia per gli individui vaccinati che per i loro neonati

I risultati hanno soddisfatto uno dei criteri di successo normativo prestabiliti dal protocollo di studio e Pfizer prevede di presentare la sua prima domanda di regolamentazione entro la fine del 2022

Se approvato, il candidato vaccino RSV di Pfizer potrebbe essere il primo vaccino materno disponibile per aiutare a prevenire questa malattia respiratoria comune e potenzialmente pericolosa per la vita nei bambini piccoli

Pfizer è attualmente l'unica azienda con un vaccino sperimentale in preparazione per applicazioni normative sia per i bambini attraverso l'immunizzazione materna che per gli anziani per aiutare a proteggere dall'RSV

Da NEW YORK--(BUSINESS WIRE)

Pfizer Inc. (NYSE: PFE) ha annunciato oggi i dati positivi della prima linea dello studio clinico di fase 3 (NCT04424316) **MATISSE** (studio MAT di **immunizzazione** per la sicurezza e l'**efficacia**) **che** sta studiando il suo candidato vaccino di prefusione RSV bivalente, RSVpreF o PF-06928316, quando somministrato a partecipanti in gravidanza per aiutare a proteggere i loro bambini dalla malattia da RSV dopo la nascita.

L'analisi di efficacia pre-pianificata e provvisoria condotta da un Comitato di monitoraggio dei dati (DMC) esterno e indipendente ha soddisfatto il criterio di successo per uno dei due endpoint primari. L'efficacia osservata per una grave malattia del tratto respiratorio inferiore assistita da un medico (MA-LRTI grave) è

stata dell'81,8% (CI: 40,6%, 96,3%) durante i primi 90 giorni di vita. Un'efficacia sostanziale del 69,4% (CI: 44,3%, 84,1%) è stata dimostrata per i bambini durante il periodo di follow-up di sei mesi.

Sebbene il criterio di successo statistico non sia stato soddisfatto per il secondo endpoint primario, è stata osservata un'efficacia clinicamente significativa per MA-LRTI del 57,1% (CI: 14,7%, 79,8%) nei neonati dalla nascita fino ai primi 90 giorni di vita. Un'efficacia per MA-LRTI del 51,3% (CI: 29,4%, 66,8%) è stata osservata durante il periodo di follow-up di sei mesi.

Le revisioni pre-pianificate della sicurezza condotte a intervalli regolari per tutta la durata dello studio dal DMC indicano anche **che il vaccino sperimentale è ben tollerato senza problemi di sicurezza sia per i soggetti vaccinati che per i loro neonati.**

"Siamo entusiasti di questi dati poiché questo è il primo vaccino sperimentale in assoluto dimostrato per aiutare a proteggere i neonati da gravi malattie respiratorie correlate all'RSV immediatamente alla nascita", ha affermato Annaliesa Anderson, Ph.D., Senior Vice President e Chief Scientific Officer, Ricerca e sviluppo di vaccini, Pfizer. "Questi dati rafforzano la determinazione di Pfizer di portare la nostra esperienza nella ricerca e nello sviluppo di vaccini innovativi per affrontare i bisogni critici di salute pubblica utilizzando nuovi approcci e tecnologie. Non vediamo l'ora di lavorare con la FDA e altre agenzie di regolamentazione per portare questo candidato al vaccino alle future mamme per aiutare a proteggere i loro bambini dal grave RSV durante i loro primi sei mesi di vita più vulnerabili, che ha il più alto carico di malattia da RSV nei bambini.

Su raccomandazione del DMC e in consultazione con la Food and Drug Administration (FDA) statunitense, Pfizer ha interrotto l'iscrizione allo studio. Sulla base di questi risultati positivi, Pfizer prevede di presentare una domanda di licenza per i prodotti biologici (BLA) alla FDA entro la fine del 2022 per il candidato al vaccino, seguita da altre autorità di regolamentazione nei prossimi mesi.

"Ogni anno vediamo alti livelli di casi di RSV tra i bambini negli Stati Uniti con alcune regioni che riportano tassi di ricovero ospedalieri superiori al normale quest'anno", ha affermato Eric AF Simões, MD, professore clinico, malattie infettive pediatriche, University of Colorado School of Medicine e l'ospedale pediatrico Colorado, Aurora. "Un vaccino materno ad alta efficacia che può aiutare a proteggere i bambini dalla nascita potrebbe ridurre sostanzialmente il carico di grave RSV tra i neonati fino a sei mesi di età e, se approvato dalle autorità di regolamentazione, avrà probabilmente un impatto significativo sulla malattia negli Stati Uniti e a livello globale".

MATISSE è uno studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in corso, progettato per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di RSVpreF contro la malattia del tratto respiratorio inferiore (MA-LRTI) assistita da un medico e la MA-LRTI grave in neonati nati sani donne vaccinate in gravidanza. Lo studio ha arruolato circa 7.400 individui in gravidanza. I partecipanti materni di età ≤ 49 anni sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere una singola dose di 120 µg di RSVpreF di Pfizer o placebo durante la fine del secondo e terzo trimestre di gravidanza. Lo studio ha anche valutato la sicurezza durante tutto lo studio e l'immunogenicità del vaccino nelle persone in gravidanza e nei loro bambini. I partecipanti materni sono stati seguiti per la sicurezza attraverso la vaccinazione e per sei mesi dopo il parto. I bambini sono stati seguiti per almeno un anno per sicurezza ed efficacia, con oltre la metà dei bambini seguiti per due anni. Questo è stato uno studio globale in 18 paesi ed è iniziato nel giugno 2020, quindi ha attraversato più stagioni di RSV sia nell'emisfero settentrionale che in quello meridionale. Pfizer intende presentare questi risultati per la revisione tra pari in una rivista scientifica.

Allegato 2

Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH.

Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.
Am J Epidemiol. 1969 Apr;89(4):422-34.

In risposta a tre iniezioni di vaccino RS precipitato, concentrato 100X e inattivato con formalina (lotto 100), il 43% dei vaccinati infanti ha mostrato un aumento di 4 volte o maggiore degli anticorpi neutralizzanti nel siero e il 91% ha mostrato un aumento di 4 volte o maggiore di anticorpo CF sierico. Quando il virus RS è diventato prevalente nella comunità, il tasso di infezione da virus RS nei bambini che hanno ricevuto questo vaccino non era notevolmente diverso da quello nei bambini di controllo che hanno ricevuto vaccini contro

la parainfluenza. Tuttavia, l'80% dei vaccinati contro la RS ha richiesto il ricovero in ospedale al momento dell'infezione da RS, mentre solo il 5% di tali infezioni tra i vaccinati contro la parainfluenza ha portato al ricovero in ospedale. Le malattie tra i vaccinati contro la RS che hanno subito un'infezione naturale includevano polmonite, bronchiolite e bronchiolite con polmonite in maggioranza e rinite, faringite e bronchite in pochi. Sembra chiaro che i bambini che hanno ricevuto questo vaccino non erano protetti contro l'infezione naturale e inoltre, quando sono stati infettati naturalmente, la loro malattia era più grave di quella osservata nelle coorti che hanno ricevuto un vaccino simile contro la parainfluenza di tipo 1. Questi risultati indicano che l'anticorpo sierico del virus RS indotto dal vaccino da solo non protegge dalle malattie e suggeriscono che l'anticorpo sierico senza anticorpi respiratori locali può svolgere un ruolo nella produzione della malattia. Abbiamo anche osservato che la più alta incidenza di gravi malattie da virus RS che si verificano naturalmente è al di sotto dei sei mesi di età quando sono presenti anticorpi sierici di origine materna. Questi risultati insieme suggeriscono che la malattia da virus RS nei bambini è un fenomeno immunologico in cui il virus e l'anticorpo sierico interagiscono per produrre una malattia grave. Sembra chiaro che i bambini che hanno ricevuto questo vaccino non erano protetti contro l'infezione naturale e inoltre, quando sono stati infettati naturalmente, la loro malattia era più grave di quella osservata nelle coorti che hanno ricevuto un vaccino simile contro la parainfluenza di tipo 1. Questi risultati indicano che l'anticorpo sierico del virus RS indotto dal vaccino da solo non protegge dalle malattie e suggeriscono che l'anticorpo sierico senza anticorpi respiratori locali può svolgere un ruolo nella produzione della malattia. Abbiamo anche osservato che la più alta incidenza di gravi malattie da virus RS che si verificano naturalmente è al di sotto dei sei mesi di età quando sono presenti anticorpi sierici di origine materna. Questi risultati insieme suggeriscono che la malattia da virus RS nei bambini è un fenomeno immunologico in cui il virus e l'anticorpo sierico interagiscono per produrre una malattia grave.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 6. Novembre

Identificata una mutazione poco nota che accelera la diffusione della variante delta

Come il mondo ha imparato a proprie spese, la variante Delta del coronavirus pandemico è infettiva più del doppio dei ceppi precedenti. Tuttavia, ciò che spinge la capacità di Delta di diffondersi così rapidamente non è ancora noto. Ora, una nuova strategia di laboratorio che consente di studiare in modo rapido e sicuro gli effetti delle mutazioni nelle varianti SARS-CoV-2, ha fornito una risposta: una mutazione poco nota nel capsido della variante Delta che consente al virus di inserire più codice genetico in cellule ospiti, aumentando così le possibilità che ogni cellula infetta diffonda il virus a un'altra cellula con una maggiore efficienza. Questa scoperta pubblicata ieri, 4 novembre, su Science aiuta a spiegare la devastante potenza di Delta grazie ad un nuovo sistema di analisi mutazionale sviluppato dal team del Premio Nobel Jennifer Doudna dell'Università della California (Berkeley) che consente di esaminare qualsiasi mutazione e la sua influenza sui meccanismi che regolano la replicazione virale. I ricercatori che analizzano il modo in cui le mutazioni nel genoma del coronavirus influenzano la sua attività si sono fin dall'inizio della pandemia concentrati sulla spike protein che gli consente di invadere le cellule umane.

Una metodologia per sondare le singole mutazioni è quello che si basa su pseudovirus, costrutti ingegnerizzati chiamati VLP o lentivirus capaci di esprimere una proteina del coronavirus sulla loro superficie. Attualmente i lentivirus esprimono solo la spike, non le altre tre proteine strutturali di SARS-CoV-2. Il team di Doudna ha realizzato costrutti di laboratorio, definiti VLP SARS-COV-2, particelle simili al

virus che contengono tutte le sue proteine strutturali ma mancano del suo genoma. Analizzate dall'esterno un VLP SARS-CoV-2 sembra esattamente come il virus. In vitro è capace di legarsi alle cellule e di invaderle, ma poiché è privo del genoma dell'RNA del virus, non può replicarsi. Tuttavia poiché possono veicolare un frammento di RNA messaggero (mRNA) legato ad una sonda luminosa, ne consegue che è capace di "illuminare" e far risplendere le cellule invase dai VLP SARS-CoV-2. Ne consegue che più luminosa è l'intensità delle cellule che brillano dopo essere state infettate con i VLP, più mRNA sono stati rilasciati. I ricercatori di Berkeley hanno costruito VLP con varie mutazioni. Una in particolare, la R203M, una mutazione trovata in Delta che altera il nucleocapside (N), un attore centrale nella replicazione virale, con ruoli che includono la stabilizzazione e il rilascio del materiale genetico del virus. Questo contiene un punto caldo mutazionale: un tratto di sette aminoacidi che risulta mutato in ogni variante di SARS-CoV-2 di interesse o preoccupante nella maggior parte dei campioni studiati. R203M è una mutazione che cade in questo punto caldo.

Secondo l'intensità del bagliore rilasciato da VLP, un singolo cambiamento di aminoacidi trovato nella proteina del nucleocapside di Delta sovralimenta (amplifica) le particelle con 10 volte più mRNA rispetto al virus originale. Le cellule infettate da VLP portatrici di mutazioni N trovate nelle varianti Alpha e Gamma brillavano rispettivamente di 7,5 e 4,2 volte più luminose. Un vero coronavirus progettato per includere la mutazione R203M, in condizioni di biosicurezza appropriate in laboratorio è stato utilizzato per infettare cellule polmonari in vitro.

Risultato: il virus mutato ha prodotto un virus 51 volte più infettivo di un ceppo SARS-CoV-2 originale. Nel "mondo reale" e nelle persone infette dal coronavirus, una piccolissima proporzione di particelle virali prodotte da una cellula in realtà infetta un'altra cellula, in parte perché molte particelle virali mancano di parti o di tutto il genoma dell'RNA virale. Quindi le mutazioni che rendono il virus più efficiente nel trasferire l'RNA all'interno delle cellule ospiti possono aumentare il numero di particelle infettive prodotte. La mutazione R203M, che si trova nella variante delta amplifica nel virus migliore la capacità di produrre particelle infettive e, per questo motivo, si diffonde più rapidamente. Questa scoperta ha potenziali ed enormi implicazioni enormi per i trattamenti perché fa luce sulla proteina N del nucleocapside che potrebbe diventare un targeting per aiutare a controllare l'infezione e a curare i pazienti. A questo punto si tratterà di capire come ...

(per continuare vai all'originale)