

**2 Febbraio**

## **Opportunità e pericoli dei vaccini ad mRNA**

*Ovunque ci sia pericolo, si cela una opportunità.  
Dovunque c'è una opportunità si cela il pericolo.  
I due sono inseparabili. Vanno Insieme.*

Earl Nightingale

Lentamente falcidiati dalla pandemia, terapeuticamente disarmati, la prima arma concretamente disponibile sono i vaccini ad *mRNA*. Ai più l'idea di fronteggiare questa tremenda pandemia con un antivirale basato su *mRNA* ai non addetti ai lavori è sembrata una idea pericolosa. Nulla è più pericoloso di un'idea, quando è l'unica che abbiamo, la maggior parte delle perplessità nascevano ed in parte perdurano sulla sicurezza e l'efficacia di vaccini antivirali rispetto agli approcci tradizionali.

Mentre l'immunizzazione attiva stimola una *risposta immunitaria duratura* da parte del corpo, l'immunoterapia passiva *equipaggia transitoriamente* il corpo con effettori immunologici generati esogenamente sotto forma di anticorpi specifici o linfociti funzionalizzati con recettori specifici per il bersaglio. Tuttavia in entrambi i casi, la somministrazione o l'espressione di proteine ricombinanti può giocare un ruolo fondamentale e l'*mRNA*, *ottenuto da* trascrizione in vitro, è sempre più apprezzato come sostanza farmacologica per il rilascio di proteine ricombinanti. Con il suo ruolo biologico di *vettore transitorio* di informazioni genetiche tradotte in proteine nel citoplasma, l'applicazione terapeutica dell'*mRNA* combina diversi vantaggi.

Ad esempio, rispetto al DNA trasfettato, l'*mRNA* contiene caratteristiche di sicurezza intrinseche. Non è associato al rischio di indurre cambiamenti genomici e i potenziali effetti avversi sono solo temporanei a causa della sua natura transitoria. Rispetto alla somministrazione di proteine ricombinanti prodotte nei bioreattori, l'*mRNA* consente di fornire proteine difficili da produrre e offre una farmacocinetica estesa per proteine *a vita breve*.

Sono quattro principali vantaggi in termini di sicurezza ed efficacia dell'uso di vaccini antivirali basati su *mRNA* rispetto agli approcci tradizionali.

*In primo luogo*, i vaccini antivirali a base di *mRNA* riducono al minimo il rischio potenziale di infezione e mutagenesi indotta dall'inserimento a causa della degradazione naturale dell'*mRNA* nel microambiente cellulare (Lim B, 2015)

*In secondo luogo*, l'elevata efficacia dell'immunogeno dovuta alle modifiche strutturali dell'*mRNA* ingegnerizzato ne migliora la stabilità e l'efficacia della traduzione.

*Terzo*, l'elevata potenza dei vaccini a base di *mRNA* in grado di generare potenti immunoglobuline neutralizzanti antivirali con solo una o due immunizzazioni a basso dosaggio (Pardi N 2017); può indurre forti risposte immunitarie attivando sia le cellule T CD8 + che CD4 + (Knights AJ 2009)

*Quarto*, la produzione di *mRNA* ingegnerizzato facilita la produzione su larga scala di dosi di vaccino sufficienti necessarie per trattare popolazioni di massa (Ohto T 2019)

Tutti questi fattori rendono il vaccino *mRNA* più adatto per una risposta rapida all'emergente pandemia COVID-19.

Sebbene queste caratteristiche benefiche dei vaccini a *mRNA* forniscano qualche speranza per lo sviluppo del primo vaccino *mRNA SARS-CoV-2* clinicamente applicabile, recenti rapporti riguardanti rari casi di reazioni moderate o gravi per diversi vaccini a *mRNA* hanno sollevato preoccupazioni sulla sicurezza e l'immunogenicità, anche in i risultati dell'outcome primario dello studio di fase I su mRNA-1273 (Peck KM 2018) .

Il pericolo non viene da quello che non conosciamo, ma da quello che crediamo sia vero e invece non lo è.

Pertanto, è importante comprendere chiaramente i potenziali rischi di questo tipo di vaccino a base di *mRNA*, che includono le risposte infiammatorie locali e sistemiche, la biodistribuzione e la persistenza dell'espressione dell'immunogeno indotto, il possibile sviluppo di anticorpi autoreattivi e gli effetti tossici di qualsiasi non- nucleotidi nativi e componenti del sistema di rilascio (Theofilopoulos AN 2005)

Attualmente nella campagna vaccinale in atto i rari casi di reazioni moderate o gravi per due vaccini a *mRNA* attualmente somministrati hanno sollevato preoccupazioni sulla sicurezza e l'immunogenicità, peraltro già segnalati negli studi di fase 2 relativi a mRNA-1273 .

Pertanto nei prossimi mesi sarà importante intercettare i potenziali rischi di questo tipo di vaccino a base di *mRNA*, che includono le risposte infiammatorie locali e sistemiche, la biodistribuzione e la persistenza dell'espressione dell'immunogeno indotto, il possibile sviluppo di anticorpi autoreattivi e gli effetti tossici di qualsiasi non- nucleotidi nativi e componenti del sistema di rilascio del vettore.

Il compito a cui dobbiamo lavorare, non è di arrivare alla sicurezza, ma almeno di arrivare a tollerare l'insicurezza.

## Riferimenti

-Lim B et al.

**Stability of the osmoregulated promoter-derived proP mRNA is posttranscriptionally regulated by RNase III in Escherichia coli.**

J Bacteriol. 2015 Apr;197(7):1297-305.

-Pardi N, Weissman D.

**Nucleoside Modified mRNA Vaccines for Infectious Diseases.**

Methods Mol Biol. 2017;1499:109-121.

-Knights AJ et al

**Modified tumour antigen-encoding mRNA facilitates the analysis of naturally occurring and vaccine-induced CD4 and CD8 T cells in cancer patients.**

Cancer Immunol Immunother. 2009 Mar;58(3):325-38.

-Ohto T et al

**Inhibition of the Inflammatory Pathway Enhances Both the in Vitro and in Vivo Transfection Activity of Exogenous in Vitro-Transcribed mRNAs Delivered by Lipid Nanoparticles.** Biol Pharm Bull. 2019;42(2):299-302.

-Peck KM et al.

**Complexities of Viral Mutation Rates.**

J Virol. 2018 Jun 29;92(14):e01031-17.

-Theofilopoulos AN et al.

**Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity.**

Annu Rev Immunol. 2005;23:307-36.