

25 Febbraio

Le sei domande che le varianti ci pongono

*Quando pensi di avere tutte le risposte,
la vita ti cambia tutte le domande.*

Charlie Brown

La diffusione delle varianti ci pone sei interrogativi a cui dobbiamo dare una risposta:

1. Dovremo aggiornare i vaccini attuali ?
2. Quando ?
3. Come verranno aggiornati i vaccini?
4. Come verranno sperimentati e approvati i vaccini aggiornati ?
5. Come reagiranno le persone ai vaccini aggiornati se sono già state immunizzate?
6. Cosa stanno facendo attualmente i produttori di vaccini?

1-Dovremo aggiornare i vaccini attuali ?

Kanta Subbarao, *virologa presso il Peter Doherty Institute for Infection and Immunity a Melbourne*, è convinta di sì . I laboratori di tutto il mondo stanno ormai confermando l'effettiva minaccia che le varianti emergenti del coronavirus rappresentano per il funzionamento dei vaccini.

Anche se i dati disponibili al momento sono parziali e incompleti concordano sul fatto che tutte le varianti finora intercettate trasportano mutazioni che indeboliscono in vario modo la potenza degli "anticorpi neutralizzanti" prodotti da persone che hanno ricevuto i vaccini Pfizer o Moderna RNA. Il 28 gennaio, la società **biotech Novavax** ha pubblicato i dati degli studi clinici che dimostrano che il suo vaccino sperimentale, progettato per combattere il virus originale, era circa l'85% efficace contro la variante inglese, ma meno del 50% contro quella sud-africana.

E' innegabile che tutte le varianti possono in vario modo e con diversa efficacia interferire con l'azione dei vaccini, al momento sembra che se i vaccini attuali vogliono mantenere la stessa efficacia e sicurezza debbano essere "aggiornati" per le varianti che si vanno rapidamente formando.

2- Quando dovremo aggiornare i vaccini?

Stiamo iniziando a scoprire come le diverse mutazioni possono alterare le risposte al vaccino e in particolare possano aumentare la contagiosità e forse l'aggressività . Tuttavia operare un aggiornamento dei vaccini in questa fase con le campagne vaccinali in piena attività in tutto il mondo non è consigliabile. Un modello di riferimento per definire una tempistica per eventuali aggiornamenti dei vaccini attualmente in uso secondo Kanta Subbarao è quella adottata per i vaccini contro l'influenza stagionale. I centri, monitorano i ceppi influenzali emergenti per i cambiamenti genetici che potrebbero influenzare l'efficacia dei vaccini. I ricercatori utilizzano modelli animali (furetto) ed anticorpi umani per determinare se è probabile che un nuovo ceppo influenzale sfugga al vaccino di una stagione precedente e quindi necessiti di un aggiornamento.

Queste revisioni vengono condotte ogni anno per la stagione influenzale di ciascun emisfero e le modifiche vengono apportate solo quando un ceppo che evita il vaccino è diffuso. Si ipotizza che la soglia per l'aggiornamento dei vaccini antinfluenzali sia di entità simile alla soglia per i cambiamenti nelle risposte degli anticorpi neutralizzanti che i ricercatori hanno collegato alle varianti .Ma non è ancora chiaro come questi cambiamenti - e la distribuzione geografica di diverse varianti e mutazioni - informeranno gli aggiornamenti del vaccino COVID-19.

Attualmente l'unica cosa certa è che non ha senso inseguire ogni variante che emerge, ma piuttosto provare ad anticiparla predisponendo una rete di monitoraggio quanto più estesa possibile.

3. Come verranno aggiornati i vaccini?

Alcuni vaccini COVID-19, compresi i principali prodotti da Moderna, Pfizer e AstraZeneca, istruiscono le cellule a produrre la proteina spike del virus, l'obiettivo chiave del sistema immunitario per i coronavirus. Le varianti, tra cui 501Y.V2, portano mutazioni spike che alterano le regioni bersaglio neutralizzando gli anticorpi. Una possibilità è scambiare le vecchie versioni della proteina spike dei vaccini, basata in gran parte sul virus che è stato identificato per la prima volta a Wuhan, in Cina con una molecola aggiornata che ha le specifiche modifiche degli amminoacidi che ostacolano le risposte anticorpali. Sarà tuttavia propedeutico determinare se tali cambiamenti determinano un "effetto domino" coinvolgendo anche il modo in cui il sistema immunitario reagisce al vaccino. Un'altra possibilità è includere forme nuove e vecchie della proteina spike in un *singolo jab* costruendo così di fatto un vaccino multivalente.

Moderna ha già iniziato a lavorare per aggiornare il suo vaccino mRNA per abbinare le mutazioni spike in 501Y.V2. Inoltre è in programma testare l'efficacia di una terza dose del suo vaccino originale contro il coronavirus e sta esaminando la possibilità di un vaccino multivalente

Ma prima di decidere quale percorso intraprendere i ricercatori dovranno studiare come gli animali, e probabilmente gli umani, rispondono a qualsiasi potenziale aggiornamento del vaccino, e non sarà semplice .

4. Come verranno sperimentati e approvati i vaccini aggiornati ?

Gli sviluppatori di vaccini hanno testato i vaccini COVID-19 attualmente disponibili in studi di fase III che hanno coinvolto decine di migliaia di partecipanti prima che le autorità di regolamentazione autorizzassero l'uso dei farmaci. Ma quel tipo di test per un vaccino rinnovato sarebbe lento e difficile ora che i vaccini di prima generazione vengono distribuiti in tutto il mondo, afferma l'immunologo **Drew Weissman** dell'Università della Pennsylvania "*Non riesco a immaginare come potrebbero fare una fase III prova per una variante.*" Non è chiaro quanti dati clinici sarebbero necessari per approvare un aggiornamento del vaccino COVID-19. I nuovi vaccini contro l'influenza stagionale in genere non richiedono nuove sperimentazioni. Ma i regolatori dell'EMA non hanno la certezza di decenni di esperienza per i dati clinici con i vaccini COVID-19. Potrebbero giustamente richiedere ulteriori e approfondite sperimentazioni cliniche. La dimensione e la durata di questi studi potrebbero dipendere dal fatto che i ricercatori riescano a trovare '**correlati di protezione**': caratteristiche misurabili di una risposta immunitaria, come un particolare livello di anticorpi neutralizzanti, che può costituire un marker per la protezione contro COVID-19. Con tali marcatori, i ricercatori non avrebbero bisogno di aspettare che i partecipanti allo studio vengano infettati dal coronavirus per sapere se i vaccini funzionano: potrebbero semplicemente misurare le risposte immunitarie dopo ogni dose. Non vi è alcuna garanzia che emergerà un **correlato robusto**, afferma **Paul Offit**, *del Children's Hospital di Philadelphia*. Ma anche senza un **correlato definitivo**, i ricercatori potrebbero comunque essere in grado di dimostrare che il loro nuovo vaccino produce livelli di anticorpi simili ai vaccini di prima generazione. Moderna ha affermato che si aspetta di poter fare affidamento su studi clinici che coinvolgono centinaia, piuttosto che migliaia, di partecipanti per portare avanti il suo vaccino contro la variante 501Y.V2. Si stima che la società impiegherà circa cinque mesi per passare dalla produzione del nuovo vaccino alla presentazione dei dati delle sue sperimentazioni alle autorità di regolamentazione.

5. Come reagiranno le persone ai vaccini aggiornati se sono già state immunizzate?

I ricercatori non sanno ancora come una persona che è stata completamente vaccinata con un vaccino COVID-19 di prima generazione risponderà a un nuovo vaccino contro una nuova variante. Gli immunologi ritengono che le persone tendono a montare risposte immunitarie più

robuste alla prima variante di un patogeno che incontrano rispetto alle varianti successive. Questo fenomeno potrebbe indicare che i vaccini aggiornati potrebbero innescare risposte immunitarie più attenuate rispetto a quelle a un primo vaccino. Il timore è che potenziare qualcuno con una variante non darà una nuova risposta contro quella variante, Weissman ritiene che presumibilmente aumenterà solo la precedente risposta e sostiene che ci sono alcune prove che i vaccini a RNA potrebbero non cadere preda di questa tendenza. Per ragioni che non sono chiare, alcuni vaccini a RNA innescano risposte immunitarie sorprendentemente complesse, producendo anticorpi che prendono di mira regioni di proteine virali che spesso non vengono rilevate nelle risposte ad altri tipi di vaccini. Ciò potrebbe significare che i vaccini a RNA saranno anche in grado di indirizzare meglio i cambiamenti presenti in una variante. Tuttavia una risposta specifica per la variante potrebbe non essere necessaria: anche se un vaccino aggiornato aumenta principalmente la risposta a un precedente vaccino contro il coronavirus, ciò potrebbe comunque essere sufficiente per respingere le varianti.

6. Cosa stanno facendo i produttori di vaccini?

Come Moderna, altri produttori di vaccini contro il coronavirus che stanno cercando di aggiornare i loro vaccini. In particolare Johnson & Johnson sta sviluppando un vaccino contro il coronavirus a iniezione singola. Intanto gli aspiranti produttori di vaccini, sono all'incirca un centinaio (sic!) hanno ben presente la minaccia che le varianti di fuga potrebbero rappresentare sin dall'inizio.

La Gritstone Oncology ha deciso di concentrarsi su questo potenziale problema progettando un vaccino che prende di mira più siti su diverse proteine virali, in contrasto con i colpi di prima generazione che prendono di mira solo la proteina spike. L'idea è di evitare di giocare a whack-a-mole e inseguire le varianti ma provare ad anticiparle.

*Da quello scafato giornalista che è, Boris Johnson ha il dono di usare frasi a effetto che rimangono impresse nell'opinione pubblica, come ha fatto all'inizio dell'estate usando l'espressione **whack-a-mole** in relazione alle misure per contenere i focolai di COVID-19 emersi in alcune zone del Regno Unito. Forse è stato poco delicato a utilizzare un termine che richiama spensieratezza e allegria (**whack-a-mole** è il nome di un gioco conosciuto come 'Acchiappa la talpa', o simili, in cui lo scopo è di pestare con un mazzuolo di gomma le talpe che emergono in modo casuale dalle tane sul tabellone) ma senz'altro il suo messaggio ha fatto centro. L'uso figurato di **whack-a-mole** si è diffuso negli ultimi decenni dello scorso secolo in ambito informatico per descrivere una situazione in cui non appena si risolveva temporaneamente un problema, un altro faceva capolino subito dopo. Il gioco **Whac(k)-a-Mole** fu inventato negli anni 1970 dal giapponese Kazuo Yamada; le prime testimonianze dell'uso figurato risalgono agli anni 1980. (da Dizionario Zanichelli)*

Poiché aggiornare la costruzione dei vaccini esistenti è "relativamente semplice", un nuovo vaccino a RNA si stima possa essere progettato e prodotto per i test clinici entro sei settimane.

La speranza è che gli aggiornamenti periodici dei vaccini contro il coronavirus, siano simili a quelli attuali dell'influenza come con l'influenza, diventino routinarie, purtroppo insieme al mantenimento delle catene di approvvigionamento ed alla costosa logistica che continueranno ancora per un po' di tempo.

Riferimenti:

-Banca dati GISAID (febbraio)

-Covid-19 opendata

<https://github.com/mcicolella/covid19-opendata>

-Nature 590, 15-16 (2021)