

9. Aprile

Vaccini autoamplificanti contro lo strapotere di Big Pharma

*Se ci fosse un vaccino contro la morte,
qualcuno non lo farebbe per timore di complicazioni*
Anonimo

I due vaccini COVID-19 basati *sull'RNA messaggero (mRNA)* sono stati i "protagonisti" della pandemia. Entrambi innescano risposte *immunitarie impressionanti* con effetti *collaterali minimi* ed entrambi hanno ottenuto risultati eccezionali negli studi sull'efficacia.

Tuttavia i vaccini, prodotti dalla partnership **Pfizer-BioNTech** e **Moderna**, hanno anche spaccato il mondo. A causa dei loro prezzi elevati e della loro necessità di essere conservati a temperature estremamente basse, poche persone nei paesi a reddito medio e basso hanno avuto accesso ad essi.

Questo potrebbe presto cambiare. Più di *una dozzina di nuovi vaccini mRNA* provenienti da 10 paesi stanno ora progredendo rapidamente negli studi clinici, in particolare un nuovo vaccino cinese è già in uno studio di fase 3.

Alcuni di questi sono più facili da conservare e molti sarebbero più economici. Tuttavia dimostrare che funzionano non sarà facile: il numero di persone che non hanno già una certa immunità al COVID-19 a causa della vaccinazione o dell'infezione sta (fortunatamente) diminuendo. Ma quando uno o più candidati otterranno il via libera, la *"rivoluzione dell'mRNA"* potrebbe raggiungere molte più persone.

Al momento in tutto il mondo sono utilizzati **23 vaccini COVID-19**, questi sono basati su tecnologie in cui SARS-CoV-2 inattivato progettati per trasportare il gene spike. Secondo i dati sanitari *Airfinity* i due vaccini mRNA rappresentano circa il **30%** dei **13,2 miliardi** di dosi prodotte finora. Ma, ad oggi, le aziende sono state riluttanti a condividere la loro *proprietà intellettuale (IP)* e il *know-how*, che consentirebbe ai produttori dei paesi più poveri di produrre i colpi.

Colpo di scena: **BioNTech** e **Moderna** hanno annunciato di recente l'intenzione di costruire i propri impianti nei paesi africani. In uno sforzo separato, **l'Organizzazione Mondiale della Sanità** ha creato un centro di formazione per i vaccini mRNA che insegnerà agli scienziati dei paesi a basso e medio reddito come costruire e gestire i propri impianti. Ma potrebbero volerci anni prima che questi sforzi diano i loro frutti.

I candidati già in fase di sviluppo invece potrebbero raggiungere il mercato molto più velocemente. Le *protezioni IP* sono ancora una sfida, i nuovi sviluppatori di mRNA sono riusciti a schivare alcuni degli **showstoppers**.

Intrigante è la storia del vaccino cinese prodotto da **Walvax Biotechnology**, insieme a **Suzhou Abogen Biosciences** e all'**Accademia cinese di scienze militari**, che non ha risposto alle domande dettagliate di *Science*, su uno studio di fase 1, pubblicato su *The Lancet Microbe* a gennaio. Invece di utilizzare l'mRNA che codifica per l'intera proteina spike, il team di Walvax ha incluso solo la sequenza di una porzione chiave nota come dominio di legame del recettore. Nel luglio 2021, l'azienda ha avviato uno studio di fase 3 controllato con placebo su **28.000** persone in *Messico, Indonesia, Nepal e Cina*.

Un vantaggio fondamentale è che il vaccino **Walvax** può essere conservato in un frigorifero standard e che può produrre **400 milioni** di dosi all'anno.

In Thailandia, un team guidato da **Kiat Ruxrungham** presso la **Chulalongkorn University** ha sviluppato un vaccino mRNA, prodotto dalla società franco-thailandese **BioNet-Asia**, che ha completato gli studi di fase 1/2.

Il team ha seguito un passaggio chiave nel playbook utilizzato dalla collaborazione Pfizer-BioNTech e Moderna: sostituire l'**uridina**, (uno dei quattro elementi costitutivi di base dell'RNA), con la **metilpseudouridina**, una sostituzione che riduce la tossicità dell'mRNA e aumenta la quantità di proteina spike prodotte

Tuttavia, il vaccino differisce da quelli commercializzati in altri modi. Il team di Kiat non ha introdotto due mutazioni nello spike che stabilizzano la proteina, il che avrebbe richiesto una costosa licenza IP. Hanno evitato un altro problema di licenza facendo in modo che il codice dirigesse le cellule a secernere la proteina spike, piuttosto che lasciarla legata alla membrana. Alcuni studi comparativi hanno evidenziato che questo porta a una risposta immunitaria più debole, ma gli studi sui topi di Kiat non hanno riscontrato differenze e i dati preliminari sull'uomo mostrano che il vaccino innesca livelli robusti di anticorpi che possono neutralizzare il virus.



BioNet-Asia può produrre fino a 100 milioni di dosi all'anno, a un prezzo inferiore rispetto alla collaborazione Pfizer-BioNTech e Moderna.

Il giapponese **Daiichi Sankyo** e il canadese **Providence Therapeutics** hanno vaccini mRNA in fasi di sviluppo simili.

Circa la metà dei nuovi candidati sono "*autoamplificanti*": includono geni innocui di un alfavirus che codificano per un enzima utilizzato nella replicazione dell'RNA, consentendo allo spike mRNA di creare copie aggiuntive di se stesso. Ogni dose può cavarsela con meno mRNA, il che potrebbe rendere più facile vaccinare più persone. Uno svantaggio è che i vaccini mRNA autoamplificanti non possono utilizzare la sostituzione della metilpseudouridina: hanno bisogno dell'uridina naturale per replicarsi.

Tuttavia uno studio di fase 1 su un *vaccino auto-amplificante* sviluppato all'**Imperial College di Londra** ha innescato risposte immunitarie così mediocri che i ricercatori sono tornati al tavolo da disegno.

Dimostrare che i nuovi vaccini funzionano negli esseri umani presenta sfide formidabili.

Un problema non certo meno imponente, è che sta diventando sempre più difficile trovare persone che non hanno alcuna immunità contro SARS-CoV-2, ma l'iscrizione di partecipanti a uno studio controllato con placebo è sempre più *eticamente complicato* perché i vaccini COVID-19 provati sono ora ampiamente disponibili. I produttori di vaccini autoamplificanti in India e Vietnam prevedono invece di confrontare i vaccini con altri già in uso.

Kiat spera di giudicare il suo candidato sulla base di una misura proxy: quanto bene aumenti i livelli di anticorpi nelle persone che sono completamente vaccinate. Studi precedenti sui vaccini mRNA commercializzati hanno dimostrato che livelli specifici di anticorpi neutralizzanti sono correlati alla protezione dalle malattie e BioNet-Asia e altri produttori sperano che le autorità di regolamentazione accetteranno dati simili per autorizzare l'uso dei loro vaccini. L'Agenzia europea per i medicinali e le autorità di regolamentazione di diversi paesi hanno indicato che accetteranno tali dati "**immunobridging**".

Un problema è che gli anticorpi sono solo una parte della risposta immunitaria innescata dai vaccini mRNA. Le **cellule T**, che sono più difficili da misurare, svolgono un ruolo nella prevenzione di malattie gravi eliminando le cellule infette. Offrono inoltre una migliore protezione contro le nuove varianti di virus rispetto agli anticorpi e contribuiscono a garantire la durata dell'immunità. Tuttavia, sono molti tra gli addetti ai lavori che i livelli di anticorpi sono surrogati abbastanza buoni da consentire l' autorizzazione per "l'uso di emergenza". Per la piena approvazione, dicono, i vaccini dovranno dimostrarsi nell'immediato futuro prossimo efficaci anche e soprattutto nel "mondo reale".

***Kiat Ruxrungham, MD**, è Professore di Medicina, Dipartimento di Medicina Chulalongkorn University; e presidente scientifico del Chula Vaccine Research Center (ChulaVRC).*

Sta fornendo insegnamento e assistenza ai pazienti presso il King Chulalongkorn Memorial Hospital, Facoltà di Medicina, Università di Chulalongkorn; e sta facendo da mentore ai giovani ricercatori sull'HIV, sui vaccini, sulla ricerca sull'immunologia e anche sugli studi clinici. Ha pubblicato più di 300 articoli di revisione tra pari su HIV, immunologia, vaccini e allergie.

È membro della facoltà della facoltà 1000 di Medicina, membro del comitato editoriale di Scientific Report, Global Health & Medicine, Asian Pacific J of Allergy and Immunology (Chief Editor) e ImmunoTargets and Therapy. È anche revisore per >10 riviste.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 9 aprile 2021

Somministrazione vaccinale : intramuscolare versus intranasale

Nell'ambito dei dati attualmente disponibili ho selezionato tre studi che hanno confrontato l'efficacia di somministrazione di diversi vaccini tra la via intramuscolare rispetto a quella nasale Il Dipartimento di Microbiologia, Università di Hong Kong, ha utilizzato un vaccino RBD (RBDrAAV) basato su virus adeno-associato ricombinante (rAAV) contro la proteina spike SARS-CoV (Du L 2008).

In questo studio, le risposte immunitarie sistemiche, e protettive a lungo termine indotte da RBD-rAAV sono state analizzate e caratterizzate in un modello murino BALB / c, confrontando le vie di somministrazione intramuscolari e intranasale. I risultati hanno dimostrato che la vaccinazione intranasale ha indotto una risposta immunitaria umorale sistemica paragonabile ma di durata inferiore rispetto alla vaccinazione intramuscolo. Tuttavia la risposta immunitaria umorale locale era molto più forte con una significativa produzione di cellule T CD3 + / CD8 + indotte da interferone gamma sia nei polmoni che nella milza.

Il secondo studio realizzato dalla Facoltà di Farmacia di Seoul, ha studiato la risposta immunitaria indotta dall'immunizzazione intranasale da tre vaccini a base di adenovirus ricombinante che esprimono la proteina Spike contro MERS-CoV. La sindrome respiratoria mediorientale coronavirus (MERS-CoV) causa una malattia delle vie respiratorie inferiori acute e gravi, nonché vomito, diarrea e insufficienza renale. L'immunizzazione dei vaccini testati per via intranasale ha indotto anticorpi IgG specifici per S1 e anticorpi neutralizzanti contro il virus. Per confrontare ulteriormente le risposte immunitarie indotte da differenti vie di somministrazione, rAd / Spike è stato somministrato per via intranasale, sublinguale o intramuscolare. Queste tre modalità hanno mostrato gli stessi effetti neutralizzanti nel siero. Gli anticorpi IgA neutralizzanti MERS-CoV-specifici nel liquido di lavaggio broncoalveolare sono stati indotti solo dalla somministrazione intranasale e sublinguale ma non dalla somministrazione intramuscolare. La somministrazione intranasale con rAd / Spike ha anche indotto la formazione di cellule T CD8 memory residenti nelle vie aeree e nel parenchima polmonare. I risultati dimostrano anche che l'immunizzazione IN induce risposte superiori rispetto all'immunizzazione IM e SL, in termini di efficacia neutralizzante. Pertanto, l'immunizzazione intranasale di rAd / Spike stimola le risposte IgG sistemiche, e secretorie fornendo una immunità neutralizzante di lunga durata. (kim MH 2019).

In entrambi gli studi, confermavano che la via intranasale era superiore alla via intramuscolare in termini di risposta umorale sistemica e locale. Il terzo lavoro prodotto dal Dipartimento di Medicina, della Washington University di St. Louis conferma la validità dei due studi precedenti relativi alla somministrazione nasale di un vaccino anti-Covid-19 utilizzando un modello di infezione e malattia polmonare SARS-CoV-2 in topi di laboratorio comunemente disponibili sensibilizzandoli rapidamente tramite un rilascio intranasale di un adenovirus con un difetto di replicazione che codifica per il recettore hACE2 (Hassan AO 2020). Viatico: Le agenzie di regolamentazione di tutto il mondo dovrebbero richiedere di default per tutti i vaccini in approvazione un confronto della somministrazione parenterale con quella nasale e accelerare l'approvazione degli adiuvanti appropriati, quando necessario, e valutare il rischio di una ADE invariabilmente associata alle Ig G. Il rilascio di un vaccino anti COVID attraverso la mucosa nasale è "strategico" e potrebbe svolgere un ruolo protettivo primario nel prevenire l'invasione del Sars-cov-2 agendo già dalle prime fasi dell'infezione.

(Per le references vai al lavoro originale)