

16. Giugno

Vaccini autodiffusi: più i rischi che i vantaggi

Se sei pronto a correre il rischio, la vita dall'altra parte è spettacolare.

Dal film Grey's Anatomy

Scienziati scozzesi hanno recentemente scritto l'ultima puntata della letteratura sulla ricerca di vaccini autodiffusi, vaccinazioni che potrebbero muoversi attraverso le popolazioni animali come una malattia, ma invece della malattia, diffondere l'immunità.

In un nuovo articolo, la ricercatrice dell'Università di Glasgow **Megan Griffiths** e i suoi colleghi



hanno identificato un virus dell'herpes che potrebbe essere trasformato in un veicolo noto come vettore virale per diffondere un vaccino contro la rabbia tra i pipistrelli vampiri sudamericani.

Il virus dell'herpes evidenziato da Griffiths potrebbe potenzialmente aiutare i ricercatori a superare un grosso ostacolo allo sviluppo del vaccino autodiffusione: l'immunità preesistente a un vettore virale utilizzato per un vaccino, indotta da una precedente infezione con il virus o un ceppo correlato, può bloccare il vaccino da diffusione. Il team di Griffiths ha studiato un virus dell'herpes che può infettare i pipistrelli anche se in precedenza erano stati infettati da ceppi correlati e quindi potrebbe ancora essere un vettore virale efficace.

Scott Nuismer, biologo e figura di spicco nella ricerca sui vaccini autodiffusi,



ha affermato che "ci ha avvicinato al punto in cui queste sfide" nell'implementazione di un vaccino possono essere risolte. Ma la tecnologia del vaccino autodiffusione è intrinsecamente rischiosa. Una volta rilasciato, il vaccino potrebbe ricombinarsi con i patogeni umani. Inoltre,

potrebbe aiutare gli attori malintenzionati a creare virus in grado di causare pandemie. Nonostante questi rischi, la ricerca sui vaccini autodiffusi sembra andare avanti. Dietro le quinte, tuttavia, sta emergendo una tendenza promettente: negli articoli di giornale, esperti di biosicurezza e altri scienziati del settore sono alle prese con le idee l'uno dell'altro e potenzialmente aprono la strada a discussioni che potrebbero offrire una tabella di marcia per mitigare i rischi delle biotecnologie emergenti.

La storia dell'autodiffusione dei vaccini è iniziata più di 20 anni fa con lo studio di un vaccino per la malattia emorragica del coniglio che si è diffusa da animali inizialmente inoculati ad altri conigli, conferendo immunità a gran parte della mandria di conigli. Fino a poco tempo, tuttavia, pochi media e il pubblico in generale prestavano attenzione all'area di studio di nicchia. La situazione è cambiata quando, al culmine del primo picco di COVID-19, Nuismer e il biologo James Bull hanno pubblicato un [articolo](#) sulla rivista *Nature Ecology & Evolution*. Il pezzo ha fatto precipitare una [serie di coperture mediatiche](#) sui vaccini autodiffusi e ha suscitato espressioni di preoccupazione da parte di [esperti di biosicurezza](#).

In un primer che accompagna il nuovo studio di Griffiths, Nuismer (che non faceva parte della ricerca dell'Università di Glasgow) ha evidenziato l'applicazione potenziale più diretta dei vaccini autodiffusi: ridurre il rischio di infezioni umane con agenti patogeni animali. I vaccini autodiffusi potrebbero fornire un modo conveniente per vaccinare le popolazioni animali e ridurre l'incidenza di agenti patogeni in grado di infettare gli esseri umani, in contrasto con le iniziative di vaccinazione della fauna selvatica ad alta intensità di risorse.

D'altra parte, i critici hanno evidenziato che il rilascio di un virus che si autodiffonde può avere conseguenze impreviste e potenzialmente dannose. Nella loro forma più comunemente raccomandata, i vaccini autodiffondenti si basano sull'inserimento di un elemento genetico non patogeno del bersaglio del vaccino, ad esempio il virus della rabbia, in un virus trasmissibile ma generalmente innocuo. Come le vaccinazioni tradizionali, il vaccino autodiffondente potrebbe innescare il sistema immunitario di un ricevente per riconoscere e combattere gli agenti patogeni dannosi.

È molto probabile che un vaccino autodiffusore si trasformi di nuovo in un virus innocuo, poiché l'elemento genetico estraneo (nel caso di un vaccino antirabbico, una parte non patogena del virus della rabbia) è evolutivamente gravoso per il vettore virale. Tuttavia, un virus vaccinale autodiffondente potrebbe trasferire l'elemento genetico estraneo o altre modificazioni genetiche ad altri virus, compresi quelli umani. Tale ricombinazione genetica può avere conseguenze inaspettate molti anni dopo e oltre i confini. Recentemente è stato scoperto che una versione ricombinata di un virus rilasciato nel 1952 per il controllo dei parassiti dei conigli in Francia uccide le lepri selvatiche in Spagna.

La storia mostra che il rischio che un gruppo malintenzionato utilizzi un agente biologico come arma non è solo una preoccupazione ipotetica. Negli anni '90, il culto del giorno del giudizio giapponese **Aum Shinrikyo** ha cercato di progettare armi biologiche e ci è quasi riuscito. Gruppi simili che ottengono l'accesso alla moderna biologia sintetica è fonte di grave preoccupazione, in particolare la capacità di progettare agenti patogeni trasmissibili in grado di causare una pandemia.

Poiché lo scopo dell'autodiffusione dei vaccini è di trasmettere autonomamente, sembra probabile che i ricercatori saranno tentati di manipolare la trasmissibilità dei loro virus vaccinali. Se la ricerca sull'ingegneria della trasmissibilità virale avesse successo, il risultato potrebbe essere una

maggiore capacità di creare virus in grado di creare virus pandemici e abbassare le barriere al loro uso improprio.

È importante sottolineare che l'attenzione all'ottimizzazione dei soli virus vaccinali non patogeni non protegge dalla possibilità che altri possano abusare di queste capacità ottimizzate. Approfondimenti sulla trasmissibilità e altre modificazioni genetiche possono essere generalizzabili e trasferibili a virus più patogeni: il programma storico di armi biologiche dell'Unione Sovietica ha studiato le modificazioni genetiche in un virus non patogeno correlato per l'eventuale trasferimento al virus mortale che causa il vaiolo. La spaventosa conclusione: gli scienziati che ottimizzano i vaccini autodiffusi potrebbero inavvertitamente ricreare gli sforzi per sviluppare armi biologiche.

La ricerca sulla messa a punto della trasmissibilità virale, sebbene sia un caso particolarmente preoccupante, è solo un esempio di un flusso accelerato di informazioni trasferibili applicabili al potenziamento dei patogeni. La fonte di queste informazioni trasferibili sono gli sforzi per progettare virus per una gamma crescente di applicazioni terapeutiche.

Questi includono non solo lo sviluppo del vaccino, ma anche la terapia genica ed il cancro. Ad esempio, i ricercatori sul cancro stanno progettando virus per colpire parti specifiche del corpo e modulando le interazioni con il sistema immunitario. Questi campi non hanno classicamente tenuto in considerazione i rischi del duplice uso e spesso i ricercatori e gli enti finanziatori non sono consapevoli del potenziale di uso improprio del loro lavoro.

Questa inconsapevolezza è preoccupante poiché gli approcci della piattaforma e i metodi generici di queste aree della scienza guidano sempre più le capacità di ingegneria virale.

Nel 1975, esperti di spicco si sono riuniti alla Conferenza di Asilomar per tracciare la strada per l'uso sicuro ed etico dell'ingegneria genetica. Le linee guida risultanti hanno avuto effetti di lunga durata sul campo.

Una recente svolta della saga dei vaccini che si autodiffonde offre l'opportunità per discussioni multidisciplinari simili sulla sicurezza e l'etica. A marzo, esperti e difensori della biosicurezza preoccupati si sono trovati testa a testa in duelli sulla rivista *Science* sulla regolamentazione dell'autodiffusione dei vaccini. I sostenitori e gli esperti interessati si sono fatti avanti, hanno articolato i benefici e i rischi dei vaccini autodiffusi e si sono impegnati l'uno con l'altro per iscritto. Ora, c'è slancio per progressi attuabili che potrebbero essere realizzati attraverso discussioni di persona.


Un obiettivo che unisca sostenitori e critici dovrebbe essere al centro di tale discussione: mitigare le malattie e migliorare i risultati sanitari. Al di fuori di contribuire a questo obiettivo, lo sviluppo di vaccini autodiffondenti non ha un valore intrinseco. Per una determinata sfida di mitigazione delle malattie, è necessario confrontare diverse soluzioni con benefici e rischi associati.

Ad esempio, per ridurre le ricadute ricorrenti della rabbia, i vaccini trasferiti attraverso il comportamento animale, come una pasta vaccinale che inocula i pipistrelli mentre si puliscono l'un l'altro, presentano la maggior parte dei benefici dei vaccini autodiffusi ma relativamente poco rischiosi. Per prevenire future pandemie, i vaccini autodiffusi devono essere confrontati con gli investimenti nei sistemi sanitari, piattaforme vaccinali a risposta rapida o il rilevamento di spillover di agenti patogeni all'interfaccia animale-uomo. Laddove enti finanziatori e ricercatori stanno esplorando vaccini autodiffusi, la valutazione comparativa del rischio-beneficio potrebbe guidare le decisioni su quale virus basare il vaccino e quali approcci ingegneristici esplorare. Ad esempio, un forte impegno da parte dei ricercatori di vaccini autodiffusi a non ottimizzare mai la

trasmissibilità potrebbe ridurre significativamente i rischi pur conservando la stragrande maggioranza dei benefici.

In un'epoca in cui i rischi sono associati a una parte sempre maggiore della ricerca nel campo delle scienze della vita, il punto cruciale per considerare i rischi non è dopo che un progetto è stato finanziato, ma prima. In assenza di chiari vantaggi di un progetto rispetto a un altro, dovrebbe essere perseguita la via del rischio più basso. Ad esempio, alcuni approcci di ingegneria virale presentano meno rischi di essere trasferibili agli agenti patogeni e dovrebbero essere esplorati preferenzialmente per i vaccini o la terapia del cancro. La valutazione comparativa del rischio-beneficio può mitigare il potenziale di uso improprio del nostro portafoglio di ricerca senza sacrificare i benefici.

Una discussione produttiva sui vaccini autodiffusi sarebbe un passo importante sulla strada per affrontare una delle più grandi sfide dei prossimi decenni: come gestire la proliferazione della capacità di creare virus pandemici.



CVR Profile: Megan Griffiths

What is your main focus in your current position?

Current position: PhD Student
My work focusses on investigating a candidate transmissible vaccine vector for vampire bat rabies. This candidate vector virus is a betaherpesvirus unique to vampire bats. So far my research has utilised next generation sequencing of field samples to study virus strain prevalence and distribution. I'm currently using this data in combination with epidemiological modelling, to predict how the betaherpesvirus transmits, and how successfully it can reduce outbreaks of rabies in bats.






How did your career in science begin?

My love of science began with the many editions of Horrible Science magazine I collected as a child, and has grown from there! Throughout school and my undergraduate degree, the mechanisms underlying disease transmission have always fascinated me, and I'm thrilled to be working on rabies virus, which has long been my favourite virus!

Can you tell us a cool fact about bats?

Vampire bats will share blood meals with eachother to prevent fellow bats from starving; however, they also inadvertently share viruses in their saliva!

Twitter: @Megan3Griffiths & @BatsGoViral | Website: <https://streickerlab.com/team/>





Questo articolo è stato costruito grazie ai report di **Jonas Sandbrink**.

Jonas Sandbrink è un ricercatore di biosicurezza presso il **Future of Humanity Institute** e un dottorando presso il Dipartimento di Medicina di Nuffield, Università di Oxford. La sua ricerca si concentra sulla mitigazione dell'uso improprio delle biotecnologie emergenti e sulle implicazioni per la preparazione alla pandemia. È un Emerging Leaders in Biosecurity Fellow presso il Johns Hopkins Center for Health Security. In precedenza, Jonas ha lavorato come consulente per il programma e la politica biologica globale della Nuclear Threat Initiative. Ha conseguito una laurea in Scienze mediche presso l'Università di Oxford.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 16 giugno 2021

Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: il paradosso di Hoskins? (Parte prima)

Negli anni '70, TW Hoskins del Christ's Hospital nel West Sussex, notò che la produzione dell'anticorpo emoagglutinina A/England/42/72 era meno frequente dopo la rivaccinazione di giovani studenti maschi, nei quali il l'anticorpo anti-emoagglutinina A/Hong Kong/68 era già stato indotto da una precedente vaccinazione (Hoskins TW 1973) Questo strano fenomeno, che sarebbe passato alla storia del immunologia come il «paradosso di Hoskins», veniva attribuito alla propensione del sistema immunitario umano di “sfruttare” al massimo le cellule B e T memory, selezionate sulla base di un precedente contatto con uno specifico epitomo e quando incontra una nuova versione, leggermente diversa, dell'antigene originale , per “guadagnare tempo” nel tentativo di neutralizzare l'infezione sul nascere non forma nuovi cloni B e attiva una risposta modesta.

Tuttavia, in questo modo, il sistema immunitario corre il rischio di rimanere intrappolato all'interno della prima risposta contro il determinante antigenico, esponendosi alla possibilità di essere incapace di allestire risposte potenzialmente più efficaci durante le successive infezioni da parte del patogeno mutato. Questo rischio, teoricamente prevedibile, si sta concretizzando attualmente già nel corso di questa epidemia con la generazione di sempre nuove varianti e si configura come fattore da considerare e non trascurare in una ipotetica immunizzazione eterologa. Il paradosso di Hoskins riprendeva e confermava quanto già evidenziato alla fine degli anni '50 da T Francis J dell' Università del Michigan nel descrizione dei modelli di risposta anticorpale alla vaccinazione antinfluenzale .

Il concetto di base, riassunto dal gergo «first flu is forever», descrive quanto sia importante il primo imprinting di un antigene virale o batterico dominante per tutta la vita viene definito “The original antigenic sin” (OAS) ovvero il “Peccato originale antigenico” pubblicato, come primo esempio di esempio di filosofia immunologia, nientemeno che nei Proceeding American Philosophy Society (Francis T. Sulla dottrina del peccato antigenico originale. Proc Am Philos Soc. 1960; 104 (6):572-578) Successivamente l' OAS veniva segnalata non solo in relazione al virus dell'influenza, ma anche al virus della Dengue, virus che rappresenta una minaccia crescente e purtroppo continua nei paesi in via di sviluppo. Sono stati caratterizzati quattro principali sierotipi del virus della Dengue e l'evidenza epidemiologica mostra che la febbre emorragica dengue (DHF), la manifestazione più grave della malattia, si verifica più frequentemente dopo la reinfezione con un secondo sierotipo.

Il quadro dominante è una marcata involuzione per apoptosi dei linfociti T mentre quelli indenni mostrano una maggiore affinità per altri ceppi probabilmente incontrati in precedenza. L'attivazione profonda e la morte delle cellule T possono contribuire ai disturbi sistemici che portano a DHF(Mongkolsapaya J, 2003) Ed ancora in relazione e al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) . Alcuni virus, compreso il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus dell'epatite B (HBV) nell'uomo sono inizialmente controllati dai linfociti T citotossici (CTL), ma possono successivamente sfuggire attraverso la mutazione del relativo Epitopo di cellule T. Alcune di queste mutazioni preservano il normale legame con le molecole di classe I del complesso maggiore di istocompatibilità, ma presentano una superficie alterata al recettore dell'antigene delle cellule T. Il peccato antigenico originale di CTL porta così a una ridotta clearance dei virus varianti che infettano lo stesso individuo e quindi può facilitare la fuga immunitaria dei virus mutanti che si evolvono in un singolo ospite (Klenerman P, 1998)

(per continuare vai all'originale)