

## I vaccini per COVID-19

### Premessa

La infezione da coronavirus SARS-COV-2, identificato nell'uomo circa un anno fa, è andata rapidamente diffondendo, connotandosi come una vera e propria pandemia (COVID-19) che a fine 2020 aveva già interessato oltre 84 milioni di individui e determinato la morte in oltre 1,8 milioni di soggetti.

Il virus, omologo al 76% con il virus SARS-COV-1 responsabile della SARS 2002-2003, presenta in superficie caratteristiche proiezioni che ne determinano la morfologia "a corona" e che sono costituite dalla glicoproteina S (*spike*). Questa ultima riconosce un recettore (ACE 2) che è presente in superficie su diversi tipi di cellule respiratorie, intestinali, su cellule endoteliali arteriose e venose, etc..., vi aderisce e permette in questo modo l'ingresso del virus all'interno delle stesse. Da tutto ciò ne deriva una malattia respiratoria con potenziale espressività sistemica e interessamento di vari organi ed apparati.

L'infezione può decorrere in maniera asintomatica, ma può determinare anche quadri clinici a gravità ingravescente, da polmoniti interstiziali lievi a forme di ARDS con necessità di ricovero nei reparti di rianimazione e con rischio di morte. Caratteristica quasi costante, anche delle forme lievi, un profondo senso di malessere generale e prostrazione che persistono per diverse settimane anche dopo risoluzione clinica.

La guarigione è accompagnata alla comparsa di anticorpi neutralizzanti, diretti verso la glicoproteina "*spike*", e questi ultimi giocano un ruolo importante nel contrastare un ulteriore ingresso del virus all'interno delle cellule e reinfezioni.

In considerazione della patogenesi della infezione/malattia, della mancanza al momento di farmaci ad attività antivirale o utilizzabili come *pre-emptive therapy* (cioè dopo esposizione ma prima di comparsa dei sintomi), le strategie preventive sono orientate ad individuare vaccini in grado di evocare una risposta immunologica verso la glicoproteina S, responsabile della adesione del virus alle cellule.

## **Sperimentazione clinica dei vaccini.**

Caratteristiche di ordine generale

Identificata in laboratorio la componente microbica patogena che vuole essere utilizzata per stimolarne una risposta immunitaria, ha inizio la cosiddetta **fase preclinica** in cui viene testata la risposta immunitaria e/o i meccanismi avversi su organismi viventi complessi non umani.

Superata questa fase ha inizio la vera e propria **sperimentazione clinica** sull'uomo che si realizza in 3 fasi..

- **Fase I:** somministrazione nell'uomo del vaccino a diversi dosaggi per valutarne tollerabilità, sicurezza del prodotto e immunogenicità (il numero dei soggetti coinvolti è molto ridotto).
- **Fase II:** se la fase I ha mostrato risultati positivi, il vaccino viene somministrato ad un numero maggiore di soggetti (sempre esiguo) per valutare la risposta immunitaria prodotta, la tollerabilità, la sicurezza e definire le dosi e i protocolli di somministrazione più adeguati per la fase III.
- **Fase III:** se la fase II ha mostrato risultati soddisfacenti, il vaccino viene somministrato a un numero elevato di persone al fine di valutare la reale funzione preventiva del vaccino al dosaggio e nei tempi prescelti.

Se tutte le fasi hanno dato esito positivo, il vaccino viene registrato e, dopo aver ottenuto l'approvazione dalle autorità regolatorie (EMA per Europa, AIFA per Italia), si procede alla produzione e distribuzione su larga scala.

### **Vaccini convenzionali genericamente in uso**

Diverse tipologie di classificazioni sono state finora utilizzate per ricomprendere l'universo vaccinico.

In base alla tipologia della componente attiva i vaccini potevano essere distinti in:

- **Vaccini vivi attenuati**, a partire dall'agente infettivo reso non patogeno (morbillo, rosolia, varicella, rotavirus ...)

- **Vaccini inattivati**, a partire da agenti uccisi ( virus epatite A, split influenza, Salk/polio..)
- **Vaccini a subunità, ricombinanti, polisaccaridici e coniugati** (*Haemophilus influenzae*, Pertosse , Epatite B, Meningococco, HPV...) .
- **Vaccini a tossoidi** (anatosina del Tetano, della difterite)
- **Vaccini a DNA ricombinante** (biotecnologici), prodotti a partire dalle porzioni del DNA dei microrganismi che codificano per un determinato antigene attraverso un procedimento biotecnologico (come i vaccini per l'epatite B e per il meningococco B).

### Tipologie di vaccini in corso di studio per COVID-19

1. A **Subunità proteiche** , sintesi di proteine o frammenti di proteine di origine virale. Spesso richiedono un adiuvante per favorire la risposta immunitaria.
2. Con **Vettori virali**. Uso di virus a-patogeni, generalmente adenovirus, ingegnerizzando il loro DNA con l'inserzione di informazioni genetiche volte alla produzione di antigeni verso cui si vuole stimolare la risposta immunologica.
3. A **mRNA** . Vaccini con sequenze di mRNA sintetizzate in laboratorio, in grado di indurre le cellule, una volta iniettate nell'organismo umano, a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole stimolare la risposta immunitaria.
4. A **DNA ricombinante**. Porzione di genoma prelevato da un organismo e trasferito in altri microrganismi così da essere espresso in condizioni controllate ottenendo in questo modo le proteine codificate da questa regione di DNA

Nota:

Per quanto riguarda la tecnologia vaccinica a mRNA , diverse piattaforme di vaccini a mRNA sono state sviluppate e validate in anni recenti, rendendole sempre più

facilmente fruibili per la loro versatilità . Sviluppi di questa metodologia negli ultimi anni hanno portato a maggiore stabilità del RNA e traslabilità.

Caratteristiche di sicurezza consistono nel fatto che mRNA non è un agente infettante o con mutagenesi inserzionale, che è degradato dal normale processo cellulare e che la sua emivita in vivo può essere regolata. Inoltre, rispetto all'utilizzo di vettori evita la potenziale risposta immunitaria anti-vettore.

La utilizzazione di vaccini a m RNA è studiata e/o utilizzata correntemente in campo oncologico con obiettivi terapeutici come nell'ambito del melanoma, del carcinoma a cellule renali, del carcinoma pancreatico, del glioblastoma, in tumori del polmone.

### **I vaccini per il COVID-19**

Ad oggi (metà gennaio 2021) la Commissione europea ha stabilito accordi preventivi di acquisto di vaccini per il COVID-19 con 6 aziende farmaceutiche: 3 per un vaccino a mRNA (BioNTech-Pfizer, Moderna, CureVac), 2 per un vettore ad adenovirus (Astra Zeneca e Johnson Johnson), 1 a DNA ricombinante con adiuvante (Sanofi-GSK) .

Sono stati conclusi accordi esplorativi con la ditta Novavax per un vaccino a subunità proteiche (spike proteine in nanoparticelle).

Ad oggi sono stati autorizzati alla distribuzione dall'EMA i vaccini ad mRNA di BioNTech-Pfizer e Moderna. Sembra in fase autorizzativa il vaccino di AstraZeneca.

#### **Vaccino mRNA BioNTech-Pfizer**

Basato su antigene glicoproteina S di SARS-COV-2 codificato da RNA formulato in nanoparticelle lipidiche (LNP)

43.500 soggetti studiati, età  $\geq$  16 anni, 45% di età 56-85 anni.

2 dosi i.m. a distanza di 21 gg, 30  $\mu$ g ciascuna.

Efficacia 95% in soggetti senza precedente COVID, > 94% in quelli con o senza precedenti.

Reazioni avverse complessive: dolore sito di iniezione 84%, affaticamento 62%, cefalea 55%, dolori articolari 23%, febbre 14%. Effetti più frequenti dopo seconda dose. Effetti risoltisi nel giro di 24-48 ore.

Conservazione a -75°C. Scongelamento a 2-8° C in tre ore e successiva conservazione per 5 gg.

### **Vaccino mRNA Moderna**

Basato su antigene glicoproteina S di SARS-COV-2 codificato da acido ribonucleico messaggero (m RNA) incapsulato in nano particelle lipidiche.

Oltre 30000 partecipanti allo studio, età  $\geq 18$  aa, valutazione anche per classi di età e fattori di rischio di grave malattia. Efficacia valutata nel prevenire il primo episodio ma anche nella prevenzione della malattia grave e morte.

2 dosi i.m. 100  $\mu$ g a distanza di 28 gg

Efficacia 94.5% come prevenzione assoluta, 100% rispetto a malattia grave.

Eventi avversi complessivi comparabili a vaccino Biontech Pfizer anche per quanto riguarda dopo la seconda dose.

Conservazione a -20° C. Dopo scongelamento, conservazione a 2-8 °C per 30 gg.

Esistono al momento dei dati non certi che in ogni caso, a mio giudizio, non privano le proposte vaccinali di una approvazione incondizionata.

- 1) Non certa la impossibilità dei vaccinati di essere nuovamente portatori e diffusori del virus.
- 2) Non ancora individuata la durata della protezione, dato che anche soggetti con un COVID-19 nel passato possono perdere gli anticorpi neutralizzanti.

Prof. Franco Baldelli

Prof. Ordinario Malattie Infettive

Università degli Studi di Perugia