



## VACCINO E COVID-19: COSA SAPPIAMO? Una visione narrativa di cosa sta succedendo

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha annunciato che sono in corso di valutazione 83 potenziali vaccini Covid-19 (al 23 aprile), di cui sette che sono stati ora approvati per i test sull'uomo in studi clinici.

### Cosa sappiamo dei sette candidati approvati?

Dei sette, tre sono in fase di studio a Pechino. La Società di vaccini *CanSino Biological*, in collaborazione con l'Istituto di Biotecnologia di Pechino, ha l'unico vaccino in uno studio di fase II.

Il vaccino, che utilizza un vettore di adenovirus, sarà testato su 375 adulti sani, con 125 persone nel gruppo di controllo, ed esaminerà le reazioni avverse entro 14 giorni e i livelli di anticorpi neutralizzanti anti SARS-CoV-2 e di anticorpi contro la proteina *spike* del coronavirus al giorno 28. I partecipanti saranno seguiti sino a sei mesi. Mentre il passaggio alla fase II è una buona notizia, i risultati del processo di fase I, che ha esaminato le reazioni avverse sette giorni dopo l'iniezione, non sono stati resi pubblici.

Sinovac, un'altra Società con sede a Pechino, sta attualmente testando il suo vaccino virus inattivato SARS-CoV-2 (PiCoVacc) in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase I su 144 adulti. La Società prevede di testare il vaccino su altre 600 persone durante lo studio di fase II. Una comunicazione preliminare relativa all'efficacia del vaccino nei topi, nei ratti e nei primati non umani ha rilevato che conferirebbe "protezione completa" contro i ceppi SARS-CoV-2 circolanti. Un terzo candidato, dell'Istituto dei prodotti biologici di Pechino e dell'Istituto Wuhan, è anche in fase di valutazione, ma sono disponibili poche informazioni su questo vaccino.

Nel Regno Unito, i ricercatori dell'Università di Oxford stanno testando il loro vaccino ChAdOx1 nCoV-19, che utilizza un vettore di vaccino adenovirus e la proteina *spike* Covid-19, su 1102 volontari sani, con il vaccino MenACWY (concesso in licenza per i gruppi A, C, W e Y di meningococco) come controllo. Hanno scelto il vaccino MenACWY come controllo invece di una soluzione salina perché si aspettano di vedere effetti collaterali minori.

Nel frattempo, negli Stati Uniti, *Inovio Pharmaceuticals* ha iniziato a testare il suo vaccino con piattaforma DNA ad aprile. L'amministratore delegato ha detto che pensa che sarebbe possibile rispettare una tempistica da 12 a 18 mesi per un vaccino anti SARS-CoV-2.

Un'altra Società statunitense, *Moderna*, ha sviluppato un vaccino chiamato mRNA-1273. I primi pazienti sono stati testati a marzo e lo studio per esaminare la sicurezza del vaccino è ora in fase di ampliamento per includere 60 adulti. Il vaccino, che utilizza una piattaforma di RNA, viene somministrato in due dosi, con la seconda somministrazione a 28 giorni dopo la prima. Se lo studio avrà esito positivo, il vaccino passerà alla fase II.

### Box 1 - SU COSA SI STA LAVORANDO NELLA PREPARAZIONE DEI VACCINI PER COVID-19

Le tecniche di preparazione in studio possono essere diverse e si orientano su quelle tradizionali basate sull'attenuazione del virus o su vettori virali per arrivare a modelli innovativi di tecniche genetiche (DNA o mRNA). Le piattaforme basate su tecniche genetiche (DNA o RNA), seguite da quelle a base di proteine ricombinanti, sono quelle che hanno il maggior potenziale di rapidità nello sviluppo del vaccino perché non richiedono colture o fermentazione.

- **Vaccini attenuati vivi:** utilizzare un virus SARS-CoV-2 "vivo" modificato con ridotta virulenza (ad es. deottimizzazione del codone o una proteina E mutata). Questa strategia può indurre una risposta immunitaria rapida e potente, ma può essere pericolosa per le persone immunodepresse.

- **Vaccini basati su vettori virali:** utilizzare un vettore virale (ad es. adenovirus) per introdurre un gene SARS-CoV-2 nell'ospite. Questa strategia può migliorare l'immunogenicità senza adiuvante e promuove una risposta citotossica delle cellule T robusta per eliminare le cellule infette da virus.

- **Vaccini a base di proteine ricombinanti:** utilizzare le proteine SARS-CoV-2 (ad es. proteina S) per suscitare una risposta immunitaria nell'ospite. Comunemente usato in combinazione con un adiuvante per una migliore immunogenicità.

- **Vaccini del DNA:** utilizzare il DNA plasmidico per esprimere gli antigeni della SARS-CoV-2 per il rilascio efficiente nelle cellule ospiti. Al momento non esistono vaccini a DNA approvati per l'uomo.

- **Vaccini dell'mRNA:** codifica un antigene SARS-CoV-2 e utilizza un sistema come un liposoma per il rilascio nell'ospite. Al momento non esistono vaccini mRNA approvati per l'uomo.

A oggi, i candidati al vaccino più avanzati per Covid-19 (studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia umana, I e II) includono un vaccino a base di mRNA sviluppato da Moderna (NCT04283461) e un vaccino virale vettoriale adenovirus di tipo 5 sviluppato da CanSino Biologicals (NCT04341389). Inoltre, adiuvanti come AS03 e MF59 vengono esplorati nei vaccini ricombinanti SARS-CoV-2 a base di proteine S, per migliorare l'immunogenicità e rendere possibili dosi più basse, consentendo la vaccinazione di una popolazione più ampia di persone.

Un vaccino efficace deve produrre anticorpi neutralizzanti specifici ed efficaci contro SARS-CoV-2 senza rilevanti effetti collaterali. Le esperienze nello sviluppo di vaccini contro SARS e MERS non sono state finora favorevoli.

Un settimo studio è stato approvato, ma deve ancora iniziare. BNT162 è un programma di vaccini sviluppato dalla Società tedesca di biotecnologie *BioNTech* e dalla Società farmaceutica *Pfizer*.

Si tratta di quattro potenziali vaccini che saranno inizialmente testati in Germania su 200 partecipanti sani, anche se le Aziende prevedono di includere le persone con un rischio più elevato di grave Covid-19 nella seconda fase dei test.



I quattro candidati al vaccino rappresentano ciascuno diversi formati di mRNA e antigeni *target*. Le Società stanno inoltre collaborando con la Società farmaceutica cinese *Fosun Pharma* per condurre prove in Cina e stanno pianificando prove negli Stati Uniti (in attesa di approvazione normativa).

I diversi possibili sviluppi nella preparazione dei vaccini per il SARS-CoV-2 (che sono simili a quelli di altri virus) sono riportati nel *Box 1*.

## Quanto è difficile creare un vaccino Covid-19?

Robin Shattock, che sta conducendo una sperimentazione sul vaccino SARS-CoV-2, che inizierà a giugno all'*Imperial College* di Londra, ha affermato che lo sviluppo di un vaccino dovrebbe essere relativamente facile perché, a differenza dell'influenza e dell'HIV, il virus SARS-CoV-2 sembra essere relativamente stabile. L'8 aprile, ha dichiarato: "Siamo molto fiduciosi che alcuni vaccini verranno fuori e funzioneranno. Ci sono così tanti *team* che lavorano su approcci diversi e il vaccino su questo virus non è un obiettivo così difficile da raggiungere a differenza di quanto abbiamo visto per altre malattie virali. Quindi penso che vi sia un'altissima possibilità di successo nell'ottenere un vaccino".

Le esperienze pregresse su altri coronavirus correlati devono tuttavia indurre diverse cautele. Sono stati sviluppati numerosi vaccini (ricombinanti a base di proteine S, vaccini attenuati e inattivati interi e vaccini a vettore virale) per i beta-coronavirus, quello della SARS e MERS. Sono stati testati su modelli animali e non hanno indotto un'immunità a lungo termine. Inoltre, in alcuni casi, la vaccinazione ha comportato, in studi preclinici, complicanze quali il danno polmonare diretto o scatenato da una reazione immunitaria nota come potenziamento anticorpo-dipendente (ADE, *Antibody-Dependent Enhancement*). Questo effetto anticorpo-mediato è stato osservato durante lo sviluppo di vaccini, tra cui quello per la SARS, ed è una reazione anticorpo-mediata (da parte di anticorpi diretti contro il virus stesso) nei confronti di diversi antigeni virali che scatena una risposta disregolatoria dei linfociti T con successivo danno polmonare. Ci sono delle ipotesi in merito alla possibile differenza del SARS-CoV-2 nella risposta immunitaria rispetto a questi virus che potrebbe facilitare il successo nella preparazione del vaccino (*Box 2*).

Fondamentale sarà stabilire se la protezione immunitaria contro il Covid-19 dipende dagli anticorpi anti-virus o dalla reazione dei linfociti T-killer. In genere la protezione immunitaria verso le infezioni virali dipende dagli anticorpi in circolo nel sangue e nei fluidi biologici che neutralizzano la capacità del virus di penetrare dentro alle cellule. I linfociti T-killer, invece, uccidono le cellule dell'organismo che, infettate dal virus, si stanno trasformando in produttori di milioni di particelle virali. In molti casi la guarigione è il risultato dell'azione combinata di questi sistemi di difesa. A volte dipende quasi esclusivamente dalla risposta anticorpale altre in cui invece è fondamentale l'azione dei linfociti T.

## Quanto tempo si impiega di solito a sviluppare un vaccino?

Lo sviluppo del vaccino è un lungo processo che normalmente richiede più di 10 anni e costa centinaia di milioni di euro/dollari. Gli studi clinici che richiedono molti anni di test

## Box 2 - ADE: ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT (POTENZIAMENTO ANTICORPO-DIPENDENTE)

L'ADE è un processo mediante il quale il virus sfrutta gli anticorpi diretti contro il virus stesso per favorire la sua infezione. Gli effetti immunopatologici dell'ADE sono stati osservati in varie infezioni virali (HIV, Dengue, Zika virus, virus della febbre gialla e coronavirus) e durante lo sviluppo di vaccini contro tali infezioni. L'ADE è stata ritenuta una delle responsabili del fallimento dei vaccini contro la SARS e la MERS. L'ADE è un meccanismo attraverso il quale il virus, sfruttando gli anticorpi diretti contro il virus stesso, entra più facilmente nelle cellule tipo i macrofagi, infettandole e innescando una risposta infiammatoria grave mediata da anticorpi. Tale effetto è legato allo sviluppo di una risposta immunitaria aberrante mediata dai linfociti Th2 che causa un'infiammazione con produzione di citochine e un afflusso di eosinofili a livello polmonare.

Pertanto, nella produzione di un vaccino sicuro ed efficace contro il SARS-Cov-2, sarà fondamentale un attento monitoraggio della sicurezza in merito al potenziale rischio di ADE. Gli adiuvanti da usare nel vaccino, per generare una risposta immunitaria sufficiente o per risparmiare la dose, che hanno una maggiore probabilità di risultare efficaci e minimizzare il rischio di ADE, sono quelli in grado di innescare una risposta Th1, che è stato dimostrato produrre un'elevata risposta anticorpale neutralizzante con un rischio di ADE minimo.

Un cauto ottimismo riguardo al vaccino per Covid-19 è legato al fatto che, a differenza di MERS e di SARS, è stato osservato *in vitro* che la proteina S di SARS-CoV-2 sembrerebbe suscitare una risposta anticorpale neutralizzante robusta senza indurre ADE.

su migliaia di persone iniziano normalmente dopo circa 2-5 anni di ricerche iniziali sulla risposta immunitaria e poi altri due anni di studi preclinici che coinvolgono test su animali. Se il vaccino risulta sicuro ed efficace, deve superare i requisiti normativi e ottenere l'approvazione. Anche una volta completato, il processo di produzione e consegna di un vaccino è costoso e complesso, e richiede strutture specializzate altamente regolate.

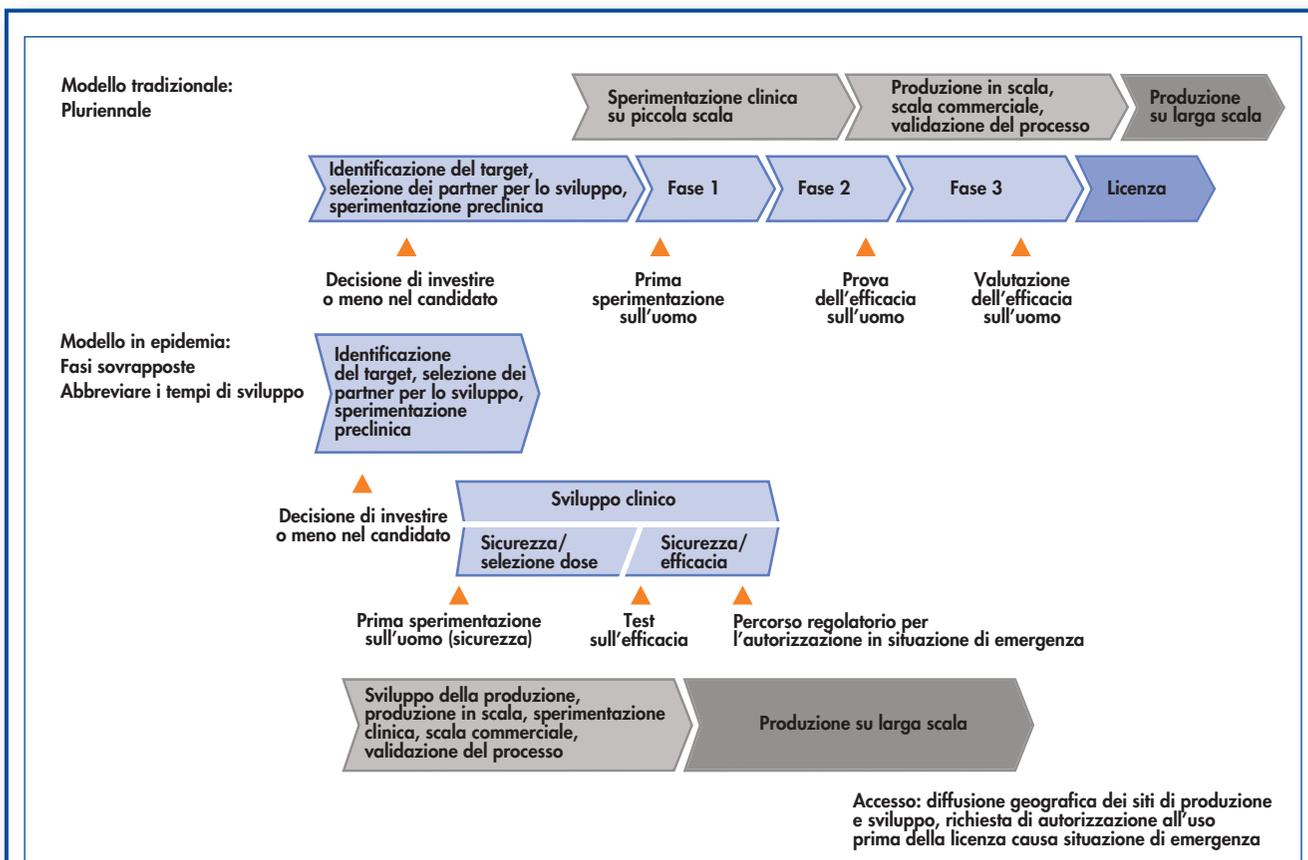
Nell'attuale crisi, è stato proposto un nuovo calendario da 12 a 18 mesi, con *team* di tutto il mondo che lavorano con velocità crescente per trovare il vaccino migliore. La *Figura 1* riporta le modalità previste con cui si vuole accelerare la tempestiva di preparazione del vaccino per SARS-CoV-2.

## Cosa succede se viene trovato un vaccino di successo?

Affinché un vaccino possa essere lanciato in tutto il mondo, richiedendo miliardi di dosi, è necessario sviluppare la capacità di produzione globale. Prima della conclusione degli studi clinici si renderà necessario costruire nuovi siti produttivi per garantire che la preparazione possa iniziare non appena sarà approvato un vaccino. I siti dovrebbero essere distribuiti in tutto il mondo per garantire un'equa distribuzione.

## I Paesi stanno collaborando?

L'OMS ha riunito *leader* mondiali e *partner* sanitari, compresi quelli del settore privato, in un'iniziativa mirata ad accelerare



**Figura 1.** Differenza tra lo sviluppo di vaccini tradizionali e lo sviluppo di vaccini usando un paradigma pandemico. Il paradigma pandemico richiede che vengano condotte più attività a rischio finanziario per gli sperimentatori e produttori, senza sapere se il candidato al vaccino sarà sicuro ed efficace, compresa la produzione molto precoce su scala commerciale (da *N Engl J Med* 2020 Mar 30 [Epub ahead of print], modificata).

lo sviluppo e la produzione di nuovi vaccini, test e terapie Covid-19 e per consentire la parità di accesso in tutto il mondo.

In occasione di un lancio virtuale il 24 aprile, ai Capi di Stato di Francia, Sudafrica, Germania, Vietnam, Costa Rica, Italia, Ruanda, Norvegia, Spagna, Malesia e Regno Unito si sono uniti il presidente della Commissione Europea, la *Bill and Melinda Gates Foundation*, la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), GAVI (*Vaccine Alliance*) e molte altre organizzazioni leader. Gli Stati Uniti erano assenti dopo che il presidente Donald Trump aveva annunciato che gli Stati Uniti avrebbero congelato i finanziamenti all'OMS in attesa di un'indagine sulla gestione della pandemia Covid-19.

Il direttore generale dell'OMS ha dichiarato: «Il nostro impegno comune è garantire a tutte le persone l'accesso agli strumenti utili per prevenire, rilevare, trattare e sconfiggere Covid-19. Nessun Paese e nessuna organizzazione possono farlo da soli».

### Un vaccino potrebbe porre fine alla pandemia?

L'OMS ha ripetutamente messo in guardia i Paesi nel fare affidamento al vaccino per porre fine alla situazione attuale. C'è una lunga storia di previsioni con risultati deludenti su sco-

perte di vaccini per diverse infezioni virali (HIV, SARS, Ebola, per citarne alcuni) che dovrebbero indurre molta cautela. L'attenzione delle Politiche pubbliche dovrebbe continuare a concentrarsi sui test e sulla capacità complessiva del Sistema Sanitario, e dovrebbe concentrarsi sul blocco e sulla gestione dei costi sociali del blocco.

**Federico Marchetti<sup>1</sup>, Claudia Guiducci<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna  
AUSL della Romagna

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara

### Bibliografia di riferimento

- Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. *BMJ* 2020;369:m1790.
- Forni A, Mantovani A. Covid-19, si fa presto a dire vaccino. *Huffpost*, 16 aprile 2020.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020 Mar 30 [Epub ahead of print].
- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38(1):1-9.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(5):305-6.