

**VACCINI CONTRO
COVID-19**

**FONDAZIONE ONLUS
ATTILIA POFFERI**
SANDRA FABBRI

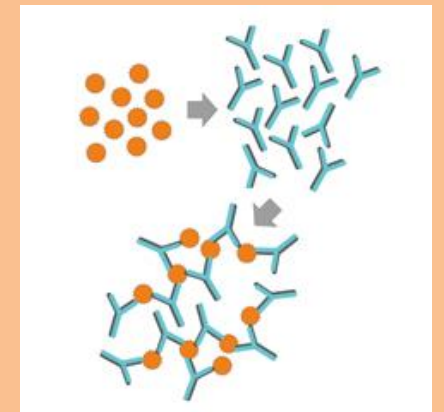
**PILLOLE DI IMMUNOLOGIA
SPICCIOLA**

ANTIGENI, ANTICORPI E IMMUNITA': DEFINIZIONI

Gli *anticorpi* sono proteine prodotte da alcune cellule, i linfociti B, appartenenti al sistema di difesa dell'organismo: il sistema immunitario. Presenti nel siero, si legano e neutralizzano corpi estranei, come virus e batteri, e componenti di cellule tumorali.

Gli *antigeni* sono costituiti da qualsiasi sostanza (proteine, polisaccaridi, lipidi o altre sostanze chimiche) in grado di essere specificamente riconosciuta dal sistema di difesa dell'organismo, il sistema immunitario. Tali sostanze possono essere di provenienza ambientale o formarsi all'interno del corpo.

L'*immunità* consiste nell'insieme dei meccanismi coinvolti nella difesa dell'organismo da sostanze estranee in grado di produrre malattie di natura infettiva e non infettiva.



RISPOSTA IMMUNITARIA UMORALE E CELLULO-MEDIATA

- La risposta immunitaria è una forma di difesa dell'organismo verso cellule o sostanze non self (estranees all'organismo) o comunque ritenute potenzialmente dannose per l'organismo. La risposta immunitaria può essere specifica (o adattativa) o aspecifica (innata). La risposta immunitaria specifica può essere ulteriormente distinta in due tipi: umorale o cellulo-mediata.
- Le **risposte umorali** avvengono mediante la produzione d'immunoglobuline, chiamate anche anticorpi, prodotte dai linfociti B in risposta alla penetrazione di un antigene nell'organismo.

La **reazione cellulo-mediata** avviene mediante il contatto diretto dei **linfociti T con l'antigene estraneo**, anche senza la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. Prevede l'attivazione dei macrofagi, delle cellule natural killer, dei linfociti T e la produzione di antigeni specifici a qualcosa di tossico per le cellule (citotossicità), nonché il rilascio di varie citochine in risposta ad un antigene.

La risposta immunitaria umorale è importante soprattutto nella difesa contro le infezioni batteriche; invece quella cellulo-mediata è efficace specie contro parassiti, virus, funghi, tumori e cellule trapiantate non self (non compatibili). Tuttavia, non esiste una separazione così netta, in quanto in genere si ha la cooperazione di entrambi i tipi di linfociti.

**CHI E' E COME FUNZIONA
SARS-CoV-2, IL VIRUS**

Nucleocapsid protein (N)
and RNA

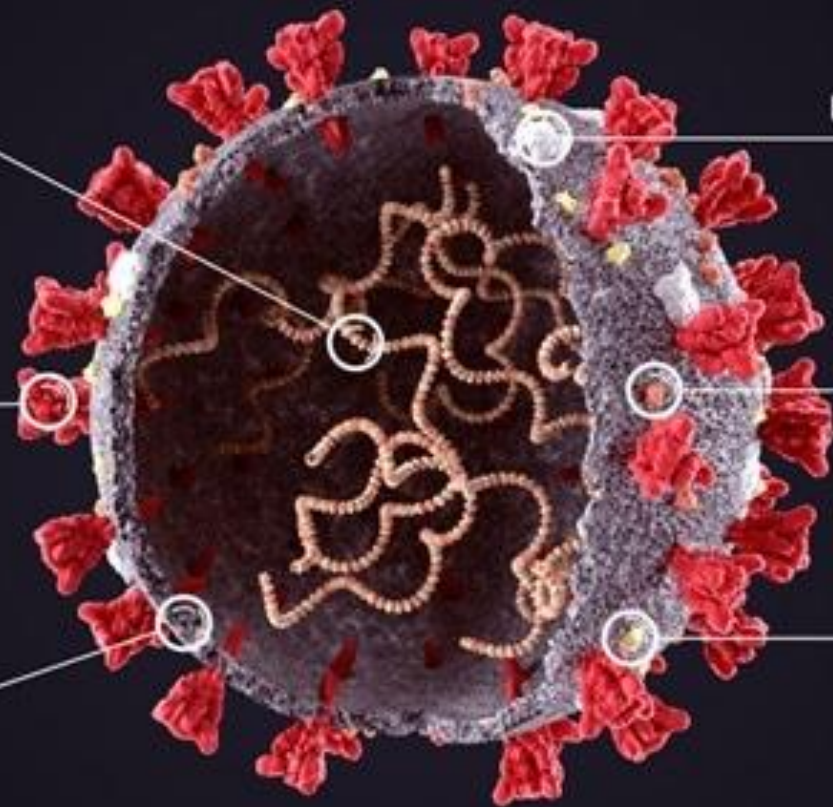
Hemagglutinin esterase (He)

Spike glycoprotein (S)

Membrane protein (M)

Lipid bilayer
membrane

Envelope protein (E)



IL VIRUS SARS-COV-2

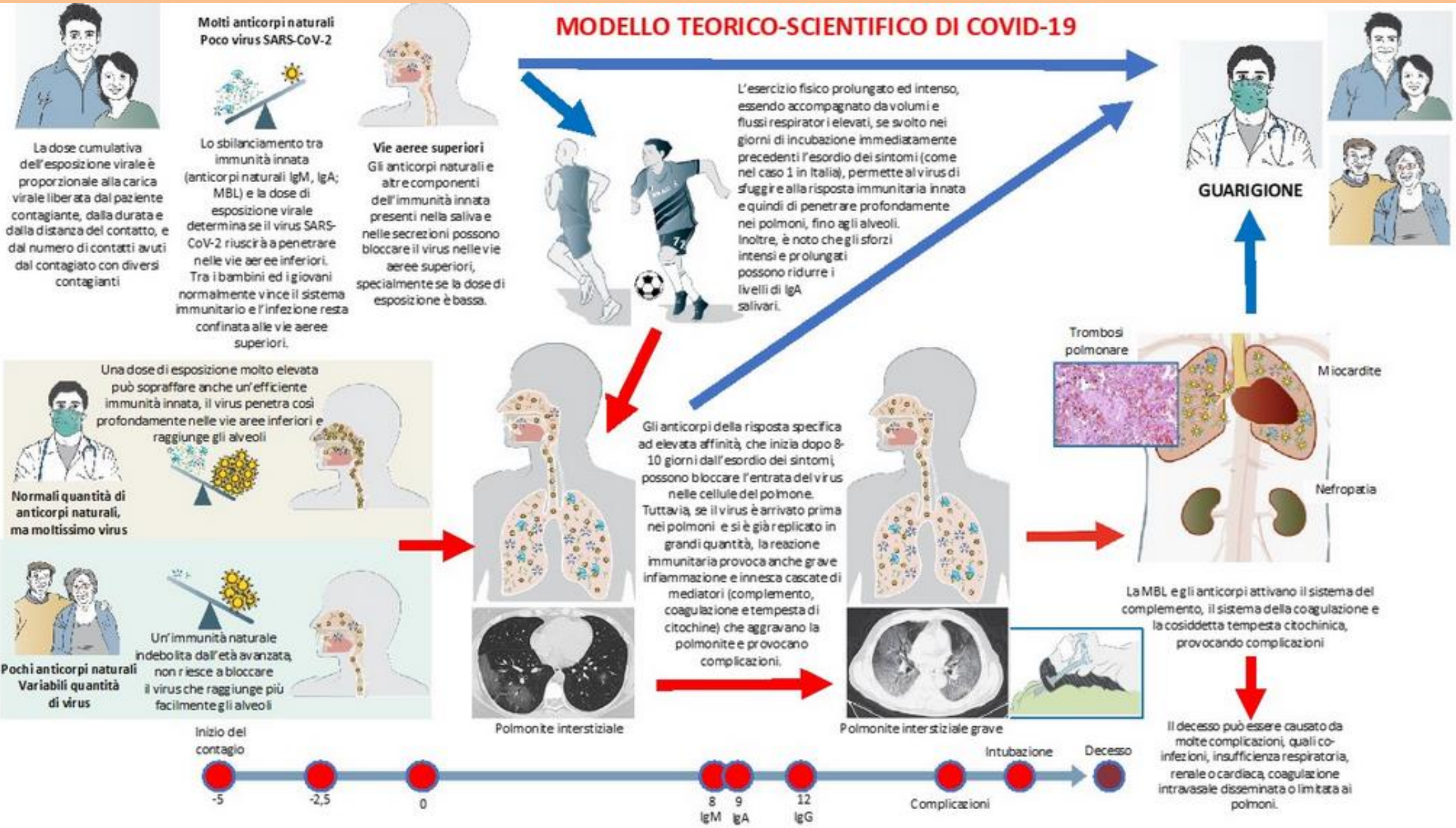
Per capire come funzionino i vaccini, occorre sapere come agisce il virus SARS-CoV-2.

Una singola particella (detta virione) del virus SARS-CoV-2 ha forma rotondeggiante e sulla sua superficie presenta delle “punte” che rendono il virus simile a una corona (da cui il nome Coronavirus). Sulle punte è presente la proteina Spike in grado di legarsi all’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (ACE2): un enzima coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna e che si trova sulle cellule dell’epitelio polmonare dove difende i polmoni dai danni causati da infezioni e infiammazioni. Il virus, legandosi ad ACE2, entra nella cellula e impedisce all’enzima di compiere il proprio ruolo protettivo.

La proteina Spike rappresenta dunque una “chiave” che permette l’accesso del virus alle cellule dell’organismo attraverso l’angiotensina 2 (ACE2), che funziona come una “serratura”.

Una volta all’interno della cellula, il virus rilascia il proprio codice genetico virale (RNA) e costringe la cellula a produrre proteine virali che creano nuovi coronavirus: questi a loro volta si legano ad altre cellule portando avanti l’infezione.

MODELLO TEORICO-SCIENTIFICO DI COVID-19



CHI SONO E COME FUNZIONANO I VACCINI

COSA SONO I VACCINI

I vaccini sono **preparati biologici costituiti da microrganismi uccisi o attenuati, oppure da alcuni loro antigeni, o da sostanze prodotte dai microrganismi e rese sicure oppure, ancora, da proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica.** Generalmente i vaccini contengono anche una soluzione fisiologica a base salina, e alcuni possono contenere, in piccole quantità, anche un adiuvante per migliorare la risposta del sistema immunitario, un conservante (o un antibiotico) per prevenire la contaminazione del vaccino da parte di batteri, qualche stabilizzante per mantenere inalterate le proprietà del vaccino durante lo stoccaggio.

COME FUNZIONANO I VACCINI

Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. **Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente.**

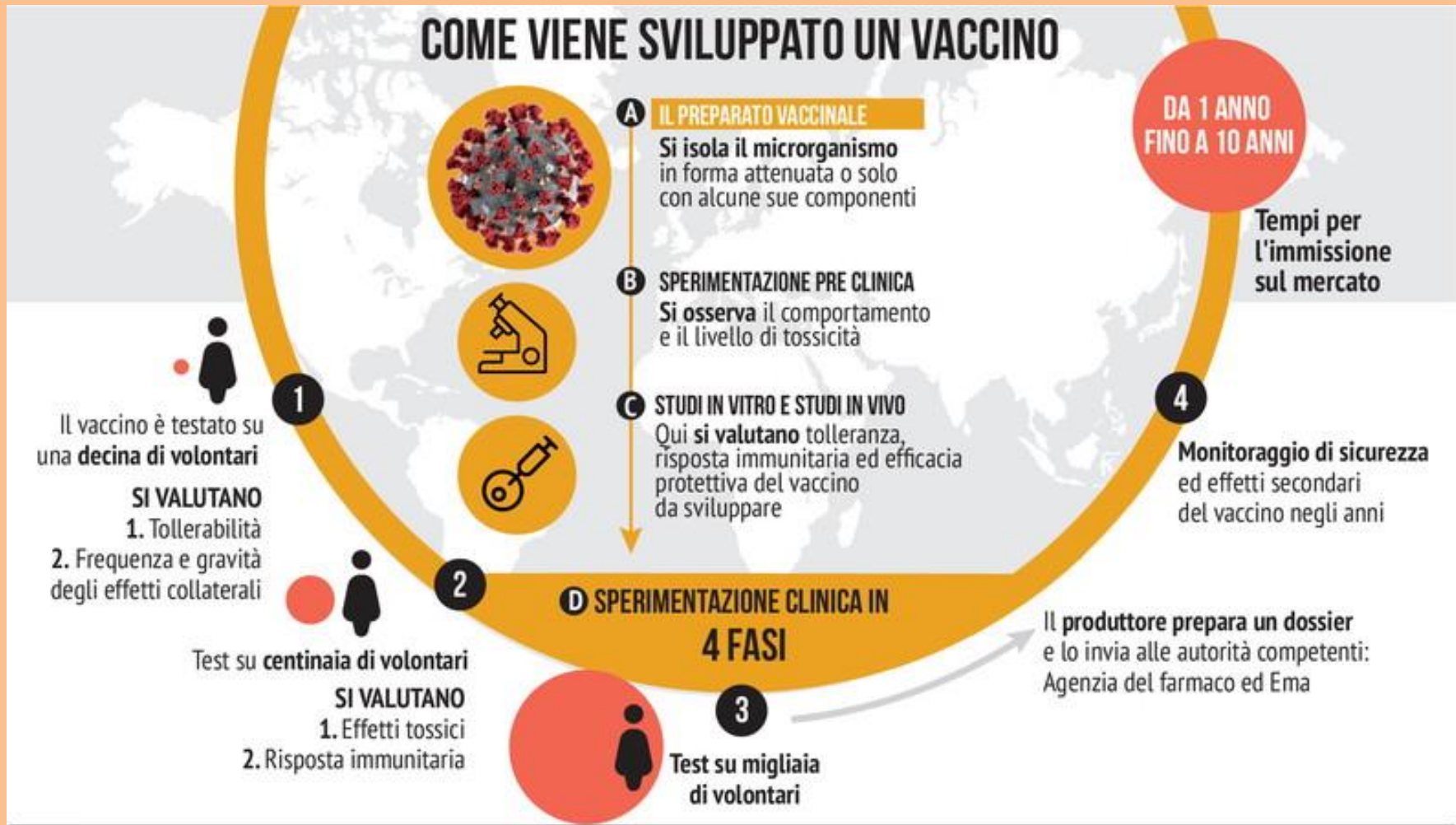
Senza le vaccinazioni, il nostro corpo può impiegare anche due settimane di tempo per produrre una quantità di anticorpi sufficiente a contrastare l'invasore. Un intervallo di tempo durante il quale il microrganismo può causare danni al nostro organismo.

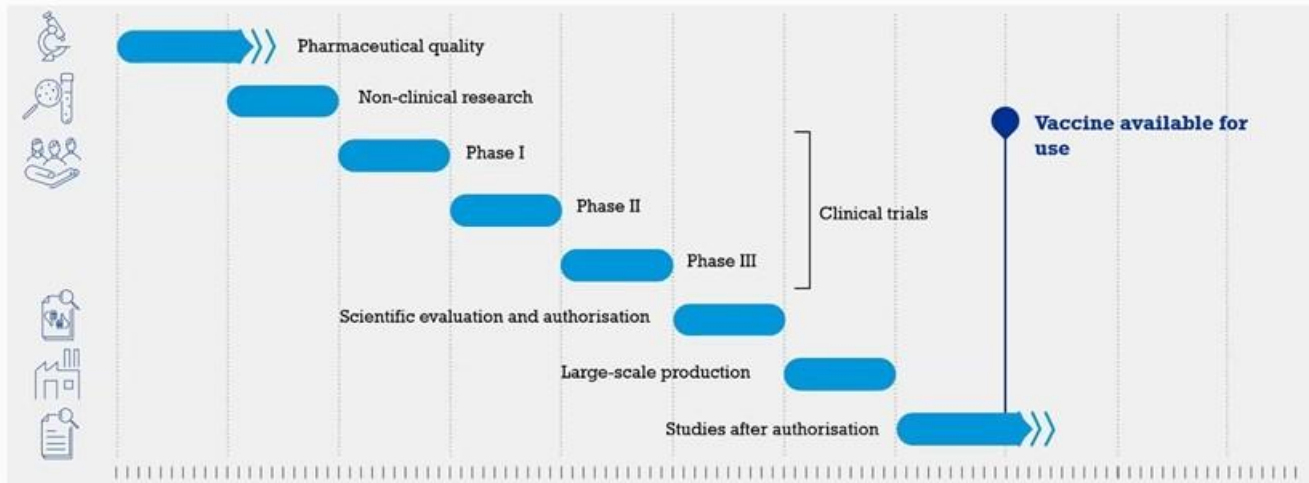
Per alcuni vaccini è necessario fare dei richiami, ovvero delle somministrazioni ripetute più volte a distanza di tempo.



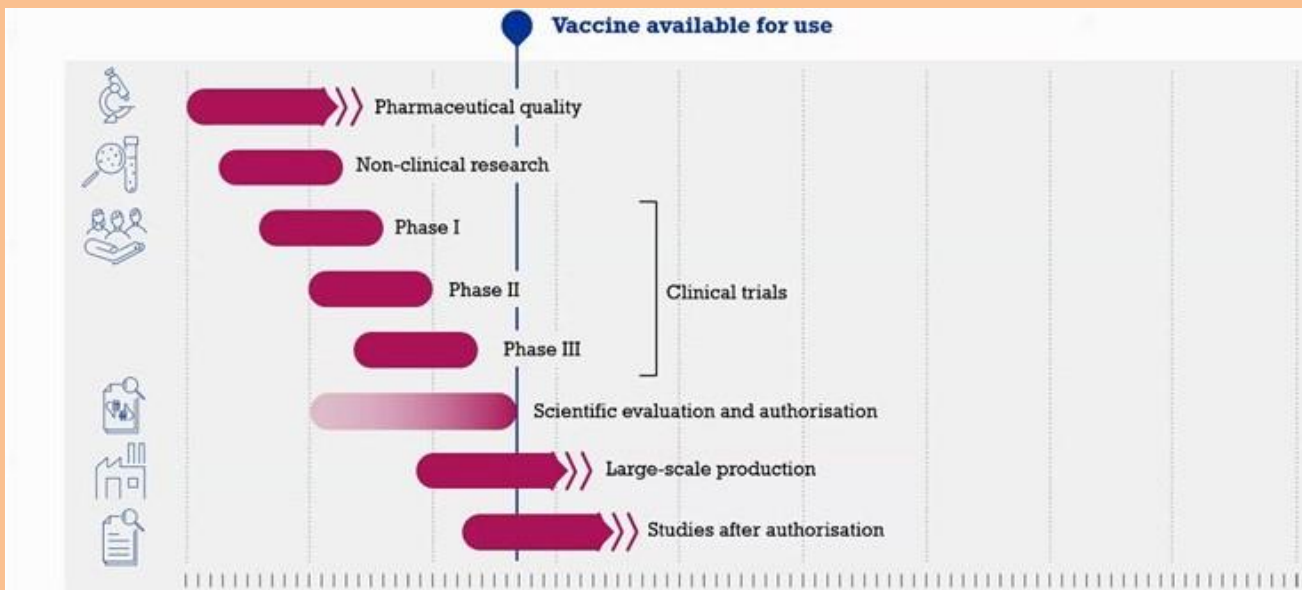
**DAL VIRUS AL VACCINO, PASSANDO
PER LE VARIE FASI DELLA RICERCA
SCIENTIFICA**

COME VIENE SVILUPPATO UN VACCINO





Le varie fasi dello studio avvengono IN SERIE, che significa che per passare da una fase alla successiva si debbono prima esaminare i risultati della fase precedente.



Le varie fasi dello studio avvengono IN PARALLELO, che significa che ciascuna fase procede indipendentemente dai risultati di quella che la precede, a meno che la sperimentazione non venga bloccata alla fase precedente.

STUDI CLINICI: EFFICACIA E SICUREZZA

Nel corso di uno studio clinico i volontari vengono divisi **in due gruppi**: a un primo gruppo viene somministrato **il vaccino**, mentre il secondo gruppo (il cosiddetto gruppo di controllo) riceve **un placebo** (una sostanza senza alcun effetto sull'organismo).

I volontari conducono la propria vita normalmente e dopo un dato periodo di tempo i ricercatori verificano quanti di loro hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2 e quanti no, sia nel gruppo dei vaccinati sia nel gruppo dei soggetti cui è stato somministrato il placebo. Viene poi calcolato il rapporto tra quanti si sono ammalati di COVID-19 e quanti non si sono ammalati in ciascun gruppo.

Per semplificare, se il vaccino funziona la percentuale di persone ammalate nel gruppo dei vaccinati è inferiore a quella del gruppo dei non vaccinati.

È bene sottolineare che **i vaccini non possono essere confrontati del tutto tra loro**: gli studi clinici infatti, benché mantengano indicativamente le stesse procedure e le stesse fasi, sono condotti su persone diverse e in contesti differenti (luogo geografico, condizioni, stile di vita).

**VACCINI UTILIZZATI IN ITALIA:
VACCINI A mRNA**

I 4 TIPI DI VACCINI



In tutti i casi si cerca di attivare il sistema immunitario a preparare anticorpi anti-spike



La proteina spike è quella che si trova sulla corona del virus SarsCov2 e gli permette di combinarsi con le cellule umane



METODI GIÀ SPERIMENTATI IN PASSATO

METODO MAI USATO

Vettori virali

Si inietta un comune virus del raffreddore (es da scimpanzé) che contiene la proteina spike di SarsCov2

Virus inattivati

Si inietta direttamente il virus Sars-Cov-2, ma inattivato o attenuato

Proteina ricombinante

Il vaccino è basato sulla proteina spike ricombinante, unita ad un adiuvante che fa da vettore

Acidi nucleici RNA o DNA

Iniezione di un Rna codificante per proteine del virus: entrato nelle cellule umane dovrebbe essere tradotto nella proteina spike

I 10 VACCINI PIÙ VICINI ALLA LICENZA

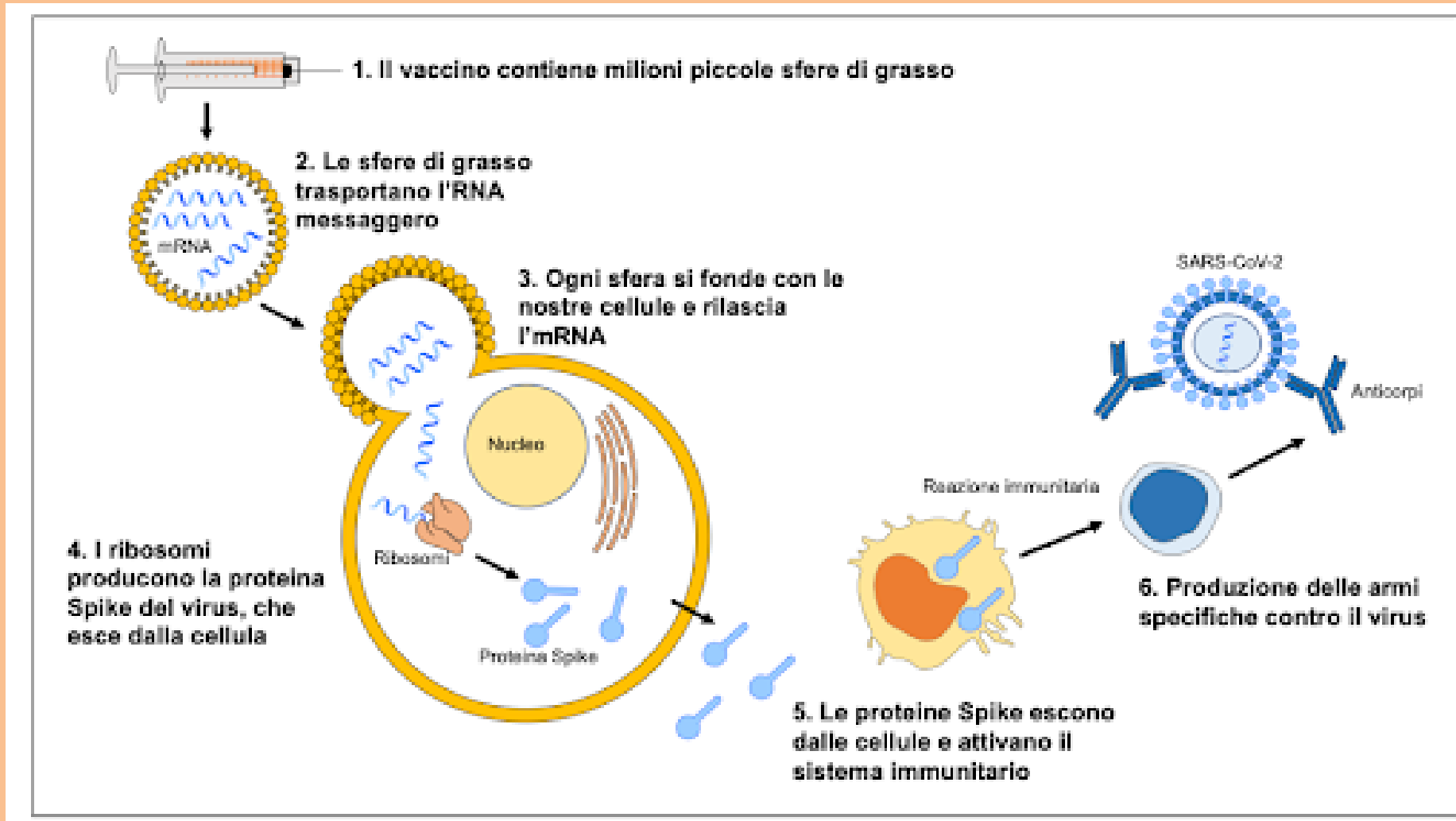
- UniOxford/ AstraZeneca (in collaborazione Irbm Pomezia)
- Gamaleya
- CanSino/Beijing Ins.
- Janssen

- Sinovac
- Wuhan Ins./ Sinopharm
- Beijng Ins/ Sinopharm

- Novavax

- Biontech/Pfizer (ha dichiarato successo al 90%)
- Moderna/Niaid

Vaccini a mRNA



VACCINO PFIZER-BIONTECH

Il **vaccino Pfizer-BioNTech** agisce attraverso il mRNA, ossia utilizza l'informazione genetica contenuta all'interno del genoma virale per stimolare l'azione del sistema immunitario contro il virus. Ciò avviene inserendo il **mRNA all'interno di nanoparticelle lipidiche, che consentono di trasferirlo all'interno delle cellule umane in una forma impossibilitata a replicarsi** (in quanto è solo una "copia" dell'informazione genetica del virus, quindi incapace di infettare) ma **stimola** in modo transitorio l'espressione della **proteina S** (spike), una delle 4 principali proteine strutturali del SARS-CoV-2 e principale bersaglio dei vaccini attualmente in studio contro il Covid-19.

VACCINO MODERNA

Analogamente al vaccino sviluppato da Pfizer/BioNTech, il vaccino mRNA-1273 di Moderna si basa su **tecnologia a RNA messaggero**: l'mRNA codifica per la proteina *spike* del virus SARS-CoV-2. Il vaccino, quindi, non introduce nelle cellule il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire copie della proteina *spike*. L'mRNA utilizzato non rimane nell'organismo, ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Il protocollo prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 28 giorni l'una dall'altra.

**VACCINI UTILIZZATI IN ITALIA:
VACCINI A VETTORE VIRALE**

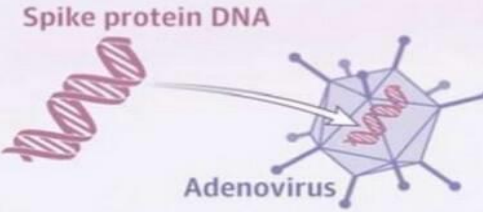
SARS-CoV-2



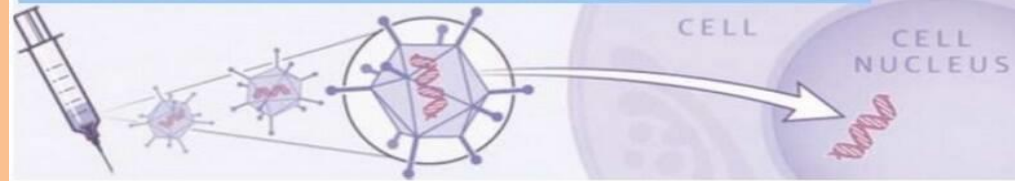
La superficie del Covid-19 è ricoperta da una proteina chiamata proteina Spike responsabile del legame del virus alle cellule umane. La proteina Spike è il bersaglio dei Vaccini per Covid-19.

Proteina Spike

Per creare un Vaccino a Vettore Virale, il gene per la proteina Spike del Covid-19 viene inserito nel DNA di un virus differente, chiamato adenovirus 26. L'adenovirus è modificato in modo da non causare malattia.



Dopo che un Vaccino con Adenovirus modificato viene somministrato, l'Adenovirus entra nelle cellule e rilascia il suo DNA virale.



La cellula utilizza il DNA virale per produrre la proteina Spike. Questa attiva il nostro sistema immunitario a produrre anticorpi e cellule immuni che riconoscono la proteina Spike



Se una persona vaccinata viene a contatto con il Covid-19, il suo sistema immunitario può ora riconoscere il virus e fermare l'infezione producendo anticorpi che uccidono il Covid-19



VACCINO ASTRA-ZENECA OXFORD

Il vaccino AstraZeneca e Università di Oxford sfrutta un approccio diverso per indurre la risposta immunitaria dell'organismo verso la proteina *spike*. In particolare, si tratta di un **vaccino a vettore virale** che utilizza una versione modificata dell'**adenovirus** dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare **la proteina spike di SARS-CoV-**Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria specifica, sia anticorpale che cellulare. Il protocollo prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 28 giorni l'una dall'altra.

VACCINO JOHNSON & JOHNSON-JANSSEN

Questo vaccino utilizza un vettore virale come AstraZeneca: sfrutta un adenovirus di tipo 26 (Ad26, provoca di solito un raffreddore), cioè umano, disattivato. Quello di AstraZeneca è un adenovirus di scimpanzé. All'interno della molecola viene inserito un frammento di Dna del virus che indicherà ad alcuni tipi di cellule umane di produrre la glicoproteina spike del virus. La produzione innesca la **reazione anticorpale del sistema immunitario**, che a quel punto sarà pronto in caso di infezione da Sars-CoV-2.

The New York Times

Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#), [Sui-Lee Wee](#) and [Matthew Kristoffersen](#) Updated April 29, 2022



**NUOVI FARMACI PER LA CURA
PRECOCE DI COVID 19:
GLI ANTICORPI MONOCLONALI E
ALTRO**

ANTICORPI MONOCLONALI

Gli anticorpi monoclonali (MAB) sono molecole prodotte in laboratorio, a partire dai linfociti B estratti dalla milza del topo, e fuse con cellule tumorali del sangue (cellule di mieloma) che hanno la caratteristica di essere immortali. Queste cellule fuse, chiamate *ibridoma*, sono coltivate singolarmente, in altre parole sono clonate (una cellula in un pozzetto). La singola cellula divenuta immortale successivamente si divide formando un clone di cellule identiche capaci di produrre quantità illimitate dello stesso anticorpo chiamato, appunto, *monoclonale* che può essere purificato. Gli anticorpi monoclonali sono progettati per riconoscere specificamente un unico, determinato antigene e si legano ad esso neutralizzandolo.

- Esistono **quattro tipi** di anticorpi monoclonali (**MAB**):
 - ⊙ *murini (-omab)*, interamente **derivati da cellule di topo**. Possono portare a una reazione allergica negli esseri umani
 - ⊙ *chimerici (-ximab)*, ottenuti mediante **tecniche di biologia molecolare** che consentono di sostituire alcune parti dell'anticorpo monoclonale derivato da cellule di topo (la regione costante) con la corrispondente parte di proteina di origine umana. Possono causare allergia
 - ⊙ *umanizzati (-zumab)*, derivati principalmente **da cellule umane** ad eccezione della parte dell'anticorpo che si lega all'antigene bersaglio
 - ⊙ *umani (-umab)*, **interamente derivati da cellule umane**

- I MAB possono essere prodotti in grandi quantità contro gli antigeni derivanti da una serie di malattie infiammatorie, di infezioni e di tumori e sono utilizzati sia per scopi diagnostici, sia per scopi terapeutici. Inoltre, sono impiegati anche per potenziare le difese naturali del corpo.
- I MAB possono essere legati (coniugati) a farmaci o a molecole radioattive (radioimmunoterapia) per veicolare e indirizzare con estrema precisione il principio attivo verso il suo bersaglio. In questo modo si evita di coinvolgere altre parti dell'organismo riducendo gli effetti indesiderati e aumentando le probabilità di efficacia della terapia. La radioimmunoterapia è una tecnica che viene applicata soprattutto nella cura dei tumori.

Anticorpi monoclonali e COVID 19

- Nel caso dell'infezione da SARS- CoV-2, gli anticorpi monoclonali (NABS) legano selettivamente la proteina spike presente sulle cellule infettate, impedendo l'ingresso del virus SARS-CoV-2 e l'attivazione della risposta immunitaria a cascata (tempesta citochimica) che in una buona percentuale di casi, soprattutto in pazienti con comorbidità, può portare all'insufficienza respiratoria grave fino al ricovero in Terapia Intensiva.
- L'utilizzo dei monoclonali trova pertanto indicazione nelle fasi precocissime dell'infezione in quei pazienti con *COMORBIDITÀ*.
- Per accedere al trattamento con gli anticorpi monoclonali il paziente deve essere contagiato, ma ancora nelle prime fasi della malattia e presentare condizioni di criticità che potrebbero portare a rapidi peggioramenti. Il tempo più ragionevole per la loro somministrazione è di 48-72 ore, fino ad arrivare a 7 max 10 giorni.

NUOVI FARMACI: PAXLOVIR

- **Paxlovid (nirmatrelvir-ritonavir) efficacia contro Covid-19**

16 febbraio 2022. *Nejm*. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

#NOVITÀ Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir. In questo studio in doppio cieco, controllato con placebo, nirmatrelvir più ritonavir, se somministrati entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi a pazienti ad alto rischio di progressione della malattia, hanno ridotto dell'87,8% il rischio di ospedalizzazione o morte correlata a Covid-19.

- **Paxlovid: AIFA, lo possono prescrivere anche i medici di medicina generale**

20 aprile 2022. #NOVITÁ A partire dal 21 aprile, anche i medici di famiglia possono prescrivere l'antivirale Paxlovid, indicato per il trattamento di pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa per patologie pregresse. Il trattamento deve essere iniziato il più precocemente possibile, e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La prescrizione richiede un'anamnesi farmacologica per escludere la presenza di eventuali interazioni con farmaci assunti contemporaneamente dal paziente.