

**VACCINI CONTRO
COVID-19**

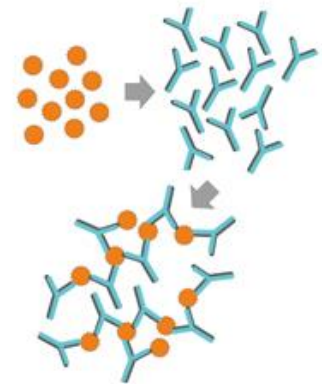
**FONDAZIONE ONLUS
ATTILIA POFFERI**
SANDRA FABBRI

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 (estranee 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.

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.



COME VIENE SVILUPPATO UN VACCINO



SVILUPPO, VALUTAZIONE, APPROVAZIONE E MONITORAGGIO DEL VACCINO CONTRO COVID 19



Studi su scala ridotta

Qualità
farmaceutica



In vitro

In vivo

Non-Clinici



I

II

III

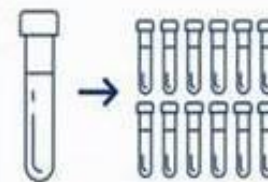
Sperimentazione
clinica



EMA

EC

Valutazione e
decisione



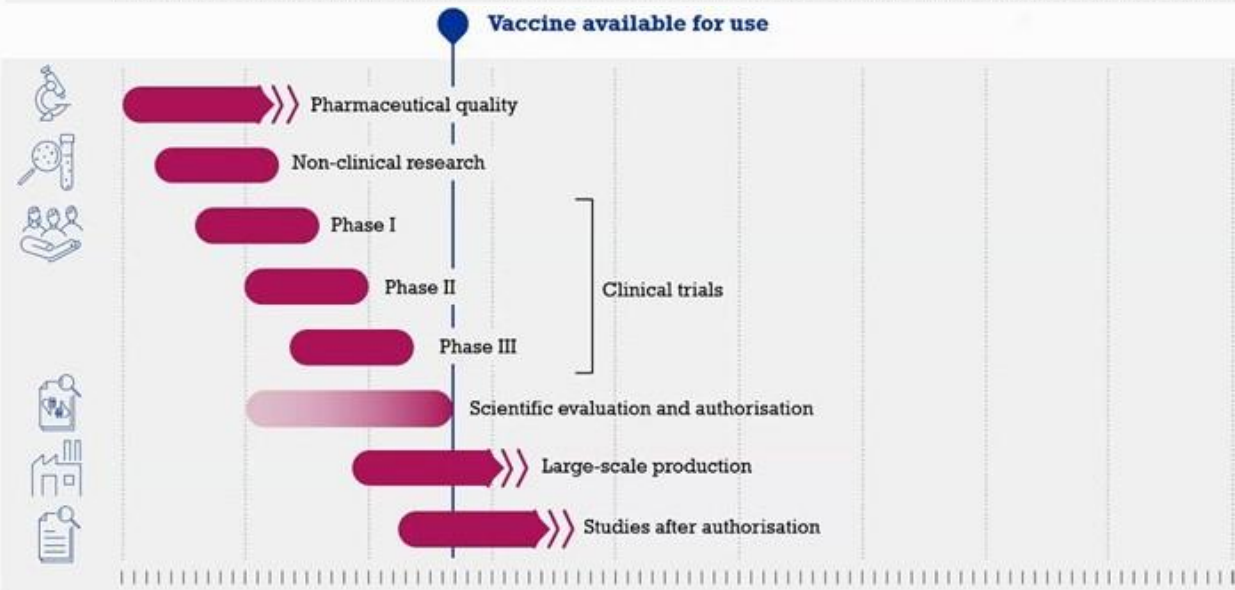
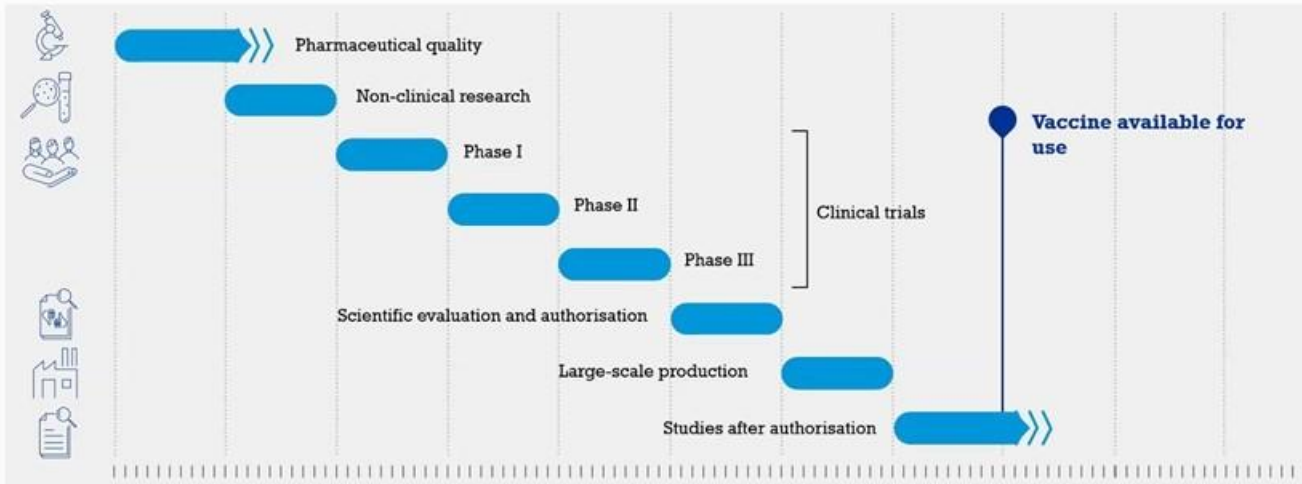
Produzione in
scala

Produzione



Studi sulla
sicurezza

Monitoraggio
della sicurezza



STUDI SULLA QUALITA' FARMACEUTICA

Gli studi generano dati su:

- Componenti del vaccino e loro purezza
- L'attività biologica del vaccino
- Dati su ogni passaggio della produzione del vaccino
- Dati sui controlli effettuati per assicurare che ogni lotto del vaccino sia costantemente di buona qualità
- Condizioni per la conservazione del vaccino

STUDI DI LABORATORIO

- Studi effettuati in laboratorio prima dei test sugli esseri umani, per tutti i vaccini
- Tipo di risposta immunitaria provocata dal vaccino
- Questi studi possono identificare potenziali problemi di sicurezza
- Vengono effettuati test per essere sicuri che il vaccino NON causi problemi per la fertilità né per lo sviluppo dei bambini dopo la nascita
- Studi di infezione, in questo caso animale, controllati, per valutare che gli animali vaccinati siano protetti dalla malattia , quando esposti al virus, e non peggiorino la malattia stessa.
- Talvolta vengono condotti studi su come il vaccino raggiunge i vari organi del corpo.

STUDI CLINICI EFFICACIA E SICUREZZA

- La prevenzione della malattia sintomatica è la principale misura del beneficio
- Minori malattie con sintomi nelle persone che hanno ricevuto il vaccino, comparato con ciò che accade a chi viene somministrato il placebo

Altri benefici, probabilmente incerti al momento dell'approvazione e maggiormente richiesti solo dopo l'uso del vaccino:

- Protezione a lungo termine
- Prevenzione dell'infezione (casi asintomatici)
- Prevenzione della trasmissione del virus nelle comunità: necessari studi specifici dopo l'approvazione della commercializzazione del vaccino.

LIVELLI DI EFFICACIA

Studi disegnati per mostrare un'efficacia del 50% o più

50% di efficacia significa che il vaccino **previene la metà dei casi di COVID 19 sintomatici**, comparati con ciò che accade nel gruppo che riceve il placebo.

90% di efficacia significa che il vaccino **previene nove casi su dieci di COVID 19 sintomatici**, comparati con ciò che accade nel gruppo che riceve il placebo.

STUDI CLINICI: EFFICACIA E SICUREZZA

- Il campione in studio sarà composto da un grande numero di adulti (oltre 30.000)
- Idealmente un quarto dei partecipanti sarà di età superiore a 65 anni
- Saranno arruolate anche alcune persone con altre patologie pregresse a rischio severo di ammalarsi di COVID 19
- Alcuni studi includono adolescenti dai 16 anni di età (i bambini più piccoli dovranno essere studiati dopo l'analisi dei dati negli adulti e negli adolescenti)
- Saranno rappresentate alcune minoranze
- Si effettuerà un follow-up di almeno 6 settimane dopo l'ultima dose di vaccino (la maggior parte degli effetti collaterali avvengono entro 4-6 settimane dall'ultima dose inoculata)
- I test clinici debbono durare almeno un anno per valutare la protezione a lungo termine e gli effetti collaterali.

AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA

Perché l'approvazione condizionata è il migliore strumento nell'EU?

- Approvazione formale di un farmaco in Europa: tutti gli Stati membri traggono vantaggio dalla valutazione e dall'approvazione scientifica congiunta;
- Ciò fornisce tutta la salvaguardia necessaria e i controlli per garantire alti livelli di protezione ai cittadini durante una campagna vaccinale di massa;
- Un robusto piano di monitoraggio per la gestione della sicurezza;
- Un quadro giuridico chiaro per la valutazione dei dati emergenti sull'efficacia del vaccino;
- Controlli di produzione inclusi controlli dei lotti per i vaccini;
- Informazioni esaustive sulla prescrizione e sul foglietto illustrativo che definisce le condizioni per la conservazione e l'uso del vaccino;
- Un piano per l'uso del vaccino nei bambini;
- Ulteriori studi o altri dati (condizioni) che la ditta produttrice è obbligata a fornire a scadenze definite.

CONCLUSIONI

Perché i vaccini sono stati creati e approvati così velocemente?

- Stessi tipi di studi già effettuati per altri vaccini (esempio SARS CoV);
- Le tempistiche strette e parallele hanno ridotto le competenze di condivisione;
- Studi di efficacia che hanno arruolato un vasto numero di persone.
- La vaccinazione dovrà ridurre il numero dei malati di COVID 19;
- Ci sono ancora alcune incertezze riguardo la protezione a lungo termine e sulla trasmissione del virus nelle comunità;
- Rimane importante per adesso l'uso della mascherina facciale, l'igiene delle mani e il distanziamento fisico;
- Dovranno sempre essere applicati alti standard per la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

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

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

METODO MAI USATO

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

I TRE TIPI MAGGIORI DI VACCINI PER CAPACITÀ IMMUNOGENICA

Spike + adjuvant



Novavax, Sanofi/GSK, Clover/GSK, Medicago/GSK

RNA

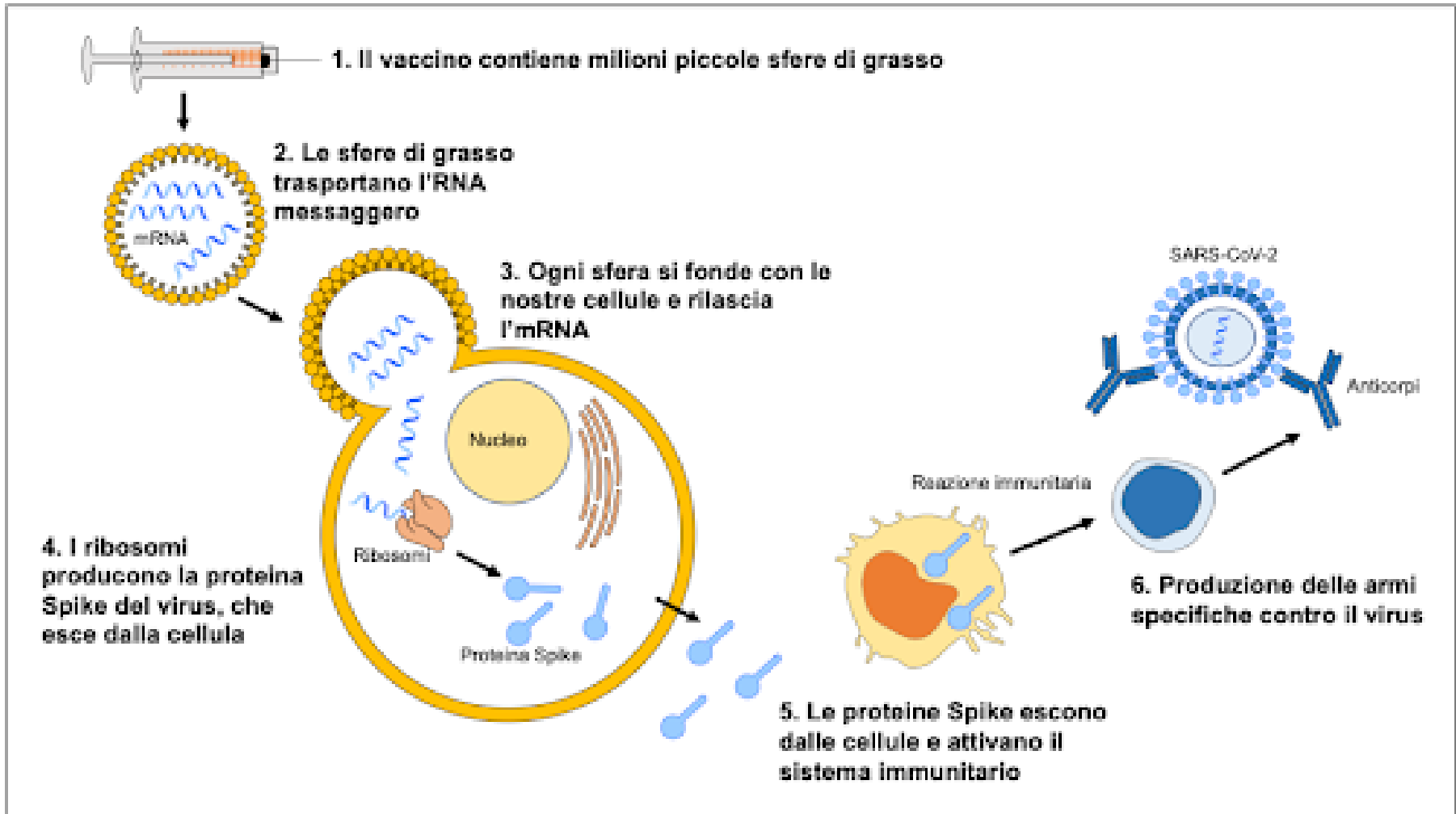


Moderna, BionTech/Pfizer, Curevac

Viral vectors



Oxford/Astra Zeneca, J&J, Reithera
Russian Vaccine, Chinese vaccines



Il vaccino ad acidi nucleici

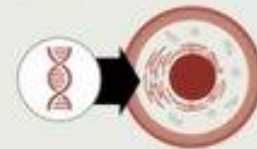
È quello in arrivo da Pfizer-Biontech (Usa-Germania)
basato su una tecnica mai usata prima



Nanoparticelle lipidiche (grasso) circondano una **striscia di RNA** (materiale genetico), detto **mRNA** (RNA messaggero)



Dopo l'iniezione la capsula adiposa **trasporta mRNA nelle cellule**



mRNA istruisce le cellule a riconoscere la proteina Spike del SarsCov2 e a preparare gli anticorpi



Richiede **2 iniezioni** a distanza di almeno **15 giorni**



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



Il test è stato fatto finora su **44.000 volontari**



Casi di Covid registrati **94** (solo 10 in chi ha ricevuto le 2 dosi di vaccino)

Effetti collaterali

(più frequenti nei giovani)

- dolore nel punto dell'iniezione
- stanchezza
- febbre



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.

CONSERVAZIONE DEL VACCINO PFIZER BIONTECH

Il trasporto e la conservazione debbono avvenire ad una temperatura tra -90°C e -60°C . Deve essere poi scongelato in frigo, diluito, capovolta la fiala delicatamente per 10 volte, diluito il contenuto per la singola dose, con soluzione fisiologica, fino all'ottenimento della diluizione desiderata. Il vaccino resiste 6 ore a temperatura ambiente

Il confronto

Oxford-AstraZeneca (AZD1222)

TECNICA

vettore virale derivato da adenovirus

COME FUNZIONA

Utilizzano un virus che non può replicarsi e che veicola geni del coronavirus nelle cellule

ESEMPI —
ebola
(in corso sperimentazione di efficacia)



● **DOSAGGIO**
2, a 4 settimane di distanza una dall'altra

● **EFFICACIA**



con due dosi intere di vaccino a 28 giorni di distanza



con mezza dose seguita da una dose intera a 28 gg di distanza (efficacia valutata a 2)

● **PARTECIPANTI**
3mila in Gran Bretagna e Brasile (da 18 anni in su)

● **CASI DI MALATTIA**
131 di cui 101 nel gruppo placebo
Sono in corso studi clinici anche negli Stati Uniti e in Giappone, Russia, Sud Africa, Kenya e America Latina, con sperimentazioni pianificate in altri Paesi europei e asiatici. In totale, AstraZeneca prevede di arruolare fino a 60.000 soggetti a livello globale

● **CONSERVAZIONE** **2-8 gradi**

● **DOSI** **3 miliardi** entro il 2021

Moderna (mRNA-1273)



● **TECNICA**

Rna messaggero

Pfizer/ Biontech (bnt162b2)



Rna messaggero

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.

CONSERVAZIONE DEL VACCINO ASTRA-ZENECA

Il vaccino va conservato in frigo ad una temperatura tra 2 e 8°C, non deve essere congelato. Si può conservare a temperatura ambiente fino a 30°C fino a 6 ore.

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.

CONSERVAZIONE DEL VACCINO MODERNA

Il vaccino deve essere trasportato ad una temperatura compresa tra -25 e -15°C, e resiste fino ad un massimo di 7 mesi. Dopo lo scongelamento il vaccino può essere conservato tra 2 e 8 °C fino a 30 giorni.

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.

Il vaccino prodotto da questa ditta presenta alcuni vantaggi che ne semplificano la conservazione e la distribuzione.

Innanzitutto è a *single-shot*, cioè basterebbe **una sola iniezione** per attivare una risposta immunitaria sufficiente, mentre per gli altri vaccini attualmente in fase avanzata di sperimentazione è previsto un richiamo dopo 3-4 settimane.

Inoltre la tecnologia impiegata per realizzarlo (la piattaforma AdVac, la stessa utilizzata per il vaccino Janssen contro ebola di recente approvazione) rende possibile la sua conservazione **a temperature da frigorifero (2-8°C)** per **tre mesi** senza che si verifichino alterazioni.

JOHNSON & JOHNSON, DALLO SVILUPPO ALL'APPROVAZIONE



L'APPROVAZIONE

MAR 2021

Il vaccino è approvato da FDA (Stati Uniti) e EMA (Unione Europea)



IL TRIAL DI FASE 3

SET 2020

Cominciano i trial clinici di fase 3 per valutare l'efficacia del vaccino



I TRIAL DI FASE 1 E 2

LUG 2020

Cominciano i trial clinici di fase 1 e 2 per valutare la sicurezza del vaccino



L'INIZIO

GEN 2020

I ricercatori iniziano a lavorare a un vaccino ad adenovirus contro COVID-19

L'EFFICACIA

FEB 2021

Arrivano i dati sull'efficacia, che si attesta tra il 72% e il 56%



IL FINANZIAMENTO

AGO 2020

Il governo degli Stati Uniti finanzia Johnson & Johnson con 1 miliardo di dollari per la produzione di 100 milioni di dosi



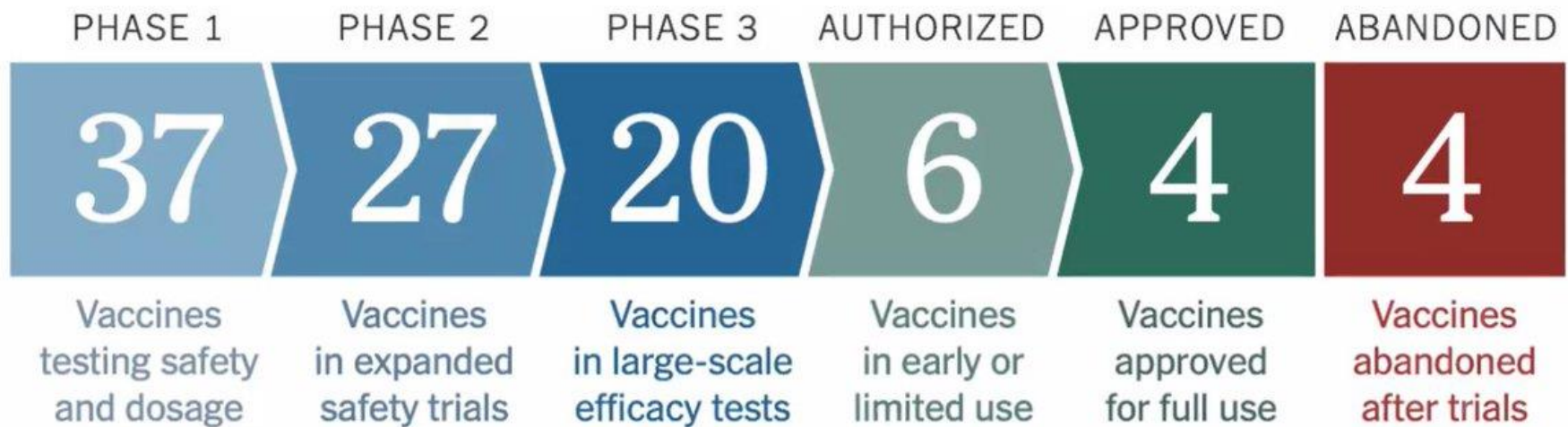
LA SPERIMENTAZIONE

FEB 2020

Il candidato vaccino, testato su sei scimmie, si rivela efficace nel contrastare i sintomi della malattia



COVID-19 vaccines: The candidates



+280 vaccine candidates, **+80** in human trials