

“Vaccini per SARS-CoV-2”

Sergio Abrignani

- Istituto Nazionale Genetica Molecolare “*Romeo ed Enrica Invernizzi*”, Milano
- Cattedra di immunologia, Università degli Studi di Milano

Audizione Commissione Igiene e Sanità – Senato della Repubblica
12 gennaio 2021

SARS-CoV-2 è il coronavirus responsabile del Covid-19

- È moderatamente/molto infettivo (R_0 è 2.5-3.5).
- Causa il 100% di infezioni acute, nessun caso cronico.
- Il 99% dei soggetti infettati risolve l'infezione entro 2-8 settimane.
- L'1% di soggetti infettati, principalmente pazienti fragili, muore.
- La risoluzione o le sue complicanze maggiori sono entrambe dovute a diverse componenti della risposta immunitaria.
- Due vaccini a base di RNA sono già disponibili e almeno altri 4 sono in arrivo entro un anno.

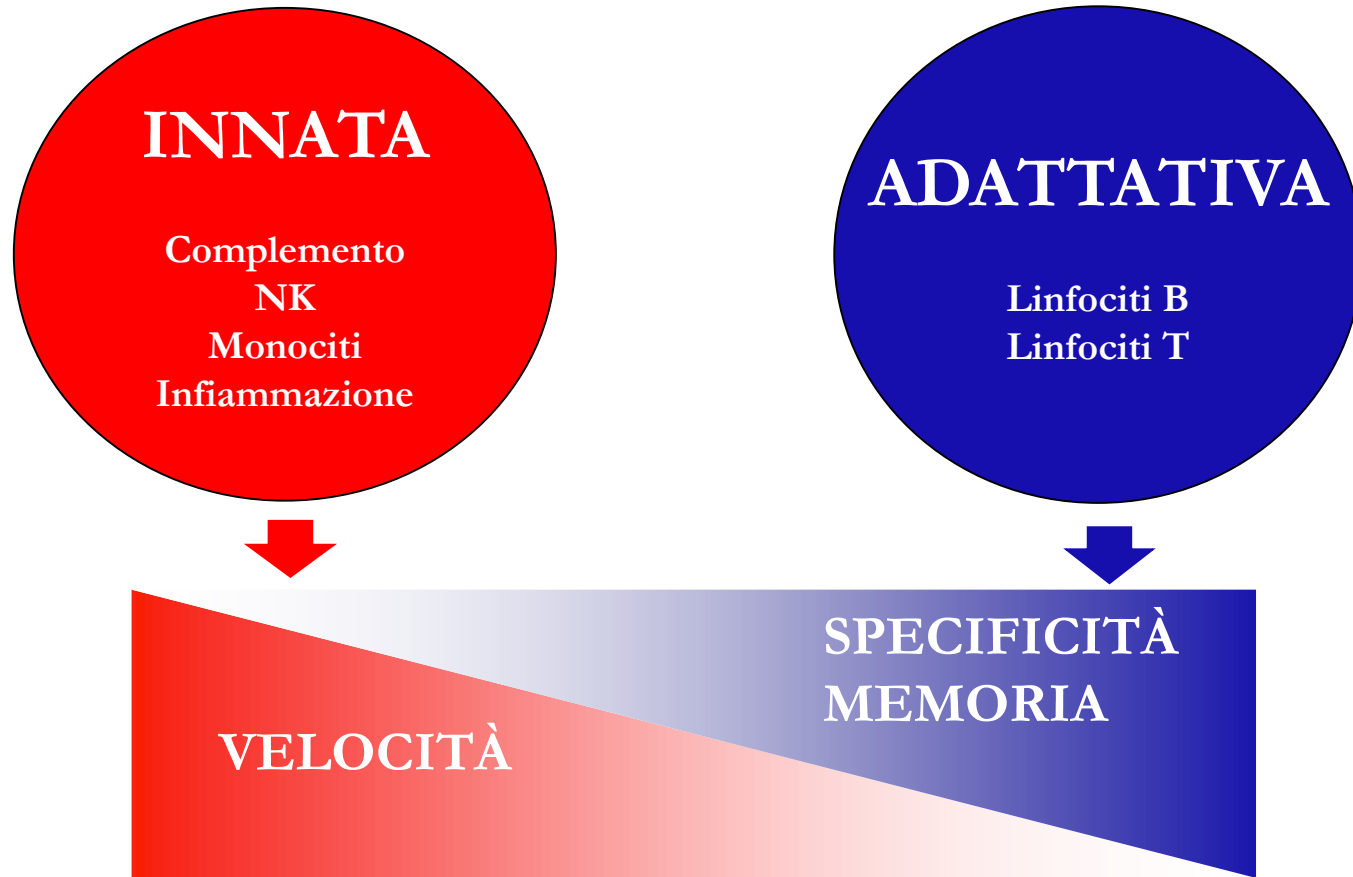
Abbiamo bisogno di un vaccino anti-Covid19 perchè:

- Anche se l'incidenza dovesse temporaneamente diminuire, senza misure di contenimento si avrà una situazione pandemica fuori controllo.
- Non sparirà da solo come ha fatto SARS-CoV-1.
- La maggioranza degli individui infettati (50-60%) è asintomatica.
- È molto improbabile che farmaci antivirali possano eradicare l'infezione, la cureranno bene.

Sapevamo che sarebbe stato relativamente facile fare il vaccino perchè:

- Si tratta di un'infezione acuta che viene risolta spontaneamente in alcune settimane grazie alla risposta immunitaria indotta dall'infezione.
- Non esiste una forma cronica di Covid19 (quantunque l'uso di steroidi, molto utili negli stadi complicati dell'infezione, dati negli stadi precoci allunghi i tempi della risoluzione, passando da settimane a mesi).
- Il virus muta relativamente poco rispetto all'influenza o ad altri virus.

Le due risposte del sistema immunitario



I vaccini si basano sulla risposta immunitaria adattativa

La risposta immunitaria è protettiva perchè induce:

- Anticorpi neutralizzanti, prodotti da linfociti B
- Linfociti T CD4 pro-infiammatori
- Linfociti T CD8 killer

Tutti i più di 200 vaccini in sviluppo, vogliono indurre anticorpi, contro la proteina Spike, capaci di neutralizzare il legame del virus al recettore ACE2 sulle cellule umane.

La risposta linfocitaria T CD4 gioca un ruolo fondamentale nell'innesco di qualsiasi risposta immunitaria efficace

In caso di infezione, la risposta immunitaria precedentemente indotta da un vaccino può:

- 1) Prevenire l'infezione nella maggior parte degli individui (immunità sterilizzante): nessun segno di infezione.
- 2) Impedire la progressione verso la malattia permettendo un'infezione asintomatica o paucisintomatica (immunità da malattia). Non si blocca la trasmissione.
- 3) Non fare niente nella maggior parte degli individui.
- 4) Potenziare la malattia in alcuni pazienti.

I diversi tipi di vaccini registrati

Batteri/Virus vivi attenuati	Batteri/Virus inattivati	Tossoidi/ Proteine purificate	Polisaccaridi	Glicoconiugati	Proteine ricombinanti	Secolo
Smallpox						18 th
Rabies	Thyphoid Cholera Plague					19 th
Tuberculosis (BCG) Yellow fever Polio (OPV) Measles Mumps Rubella Thyphoid Varicella Rotavirus Cholera	Pertussis Influenza Typhus Polio (IPV) Rabies Japanese Encephalitis Tick-Born Encephalitis HAV	Diphtheria Tetanus Acellular Perussis Anthrax Influenza subunit	Pneumococcus Meningococcus Hib Typhoid (Vi)	Hib	HBV	20 th
Cold-adapted Influenza Rotavirus reassortants Zoster				Pneumococcus MenACWY	HPV MenB	21 st

Tre tipi di vaccini antiCovid in Europa

10 gennaio 2020
Sequenza del virus



Gene
sintetico



1-2 settimane

3-4 settimane

2-3 mesi

Prototipo
di vaccino

mRNA

vettori virali

proteine
ricombinanti
e adiuvanti

2-3 mesi

3-4 mesi

6 mesi

Studi clinici



Tutti i candidati vaccini
dopo 2-6 mesi sono
andati in prove cliniche

Sintesi dei diversi tipi di vaccini anti-SarsCov2 che abbiamo già o che potrebbero arrivare in Europa

		Vaccini a RNA			Vaccini con vettori adenovirali			Proteina ricombinante + adiuvante	
		Moderna	Pfizer	CureVac	Ad-scimpanzè	Ad-umano	Ad-gorilla	Novavax	Sanofi
					AstraZeneca	J&J	ReiThera		
a.	Immunogenicità (Anticorpi neutralizzanti)	3	3	3	3	3	3	5	4
b.	Sicurezza preclinica/fase1	4	4	4	4	4	4	5	5
c.	Efficacia preclinica								
	c1. immunità sterilizzante	0	3	3	0	5	ND	5	5
	c2. immunità da malattia	5	5	5	5	5	ND	5	5
d.	Efficacia clinica								
e.	Memoria immunologica	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	e1. immunità sterilizzante	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	e2. immunità da malattia	5 (95%)	5 (95%)	ND	3 (62%)	ND	ND	ND	ND
f.	Memoria immunologica	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
g.	Dosaggio	3	3	4	3	3	3	4	4
h.	Schedula vaccinale	3	3	3	3	5	5	3	3
i.	Logistica	2	1	2	4	4	4	5	5

5 è il punteggio più alto

ND: non determinato

Cosa c'è da studiare nei vaccinati nella fase 4 cioè nella fase post-registrazione emergenziale

- 1) Durata della risposta immunitaria (richiamo?).
- 2) Stabilire l'immunogenicità e l'efficiacia nei diversi gruppi di età.
- 3) Stabilire l'immunogenicità e l'efficacia in anziani con multi-morbilità.
- 4) Determinare quali vaccini inducono immunità sterilizzante e/o immunità da malattia.
- 5) Determinare l'effetto richiamo delle vaccinazioni in soggetti che si sono precedentemente infettati con il virus in modo sintomatico o asintomatico

Conclusioni

- 1) I vaccini a RNA contro Covid-19 sono efficacissimi (95%).
- 2) Il vaccino a Adenovirus di scimpanzé AZ è abbastanza efficace (62%).
- 3) I vaccini a RNA già stati iniettati in circa 16 milioni di persone nel mondo. Sono estremamente sicuri, causando solo poche decine di reazioni allergiche non-mortalità per milioni di vaccinati.
- 4) Mai come in questa pandemia vi è una chiarissima differenza nel rapporto rischio beneficio della vaccinazione verso l'infezione. Infatti a febbraio 2021 dopo un anno di pandemia (nonostante due mesi di lockdown e tre mesi di zone colorate) saranno morti 85-90 mila italiani.
- 5) Quindi, mai come in questo caso vi è una chiara indicazione all'obbligatorietà di un vaccino. Con l'obbligo del vaccino anti-covid, nei prossimi 2 anni, l'Italia avrà il beneficio di risparmiarsi centinaia di migliaia di morti correndo il rischio di avere qualche centinaio di reazioni allergiche serie ma non-mortalità, facilmente controllabili da qualsiasi buon medico vaccinatore.

L'Italia dovrebbe farsi promotrice in Europa di un grande progetto vaccinale PanCoronavirus

Dobbiamo sviluppare un vaccino contro tutti i coronavirus passati, presenti e futuri (vaccino Pan-Coronavirus), per essere pronti ad un prossimo probabile salto di specie di un nuovo Coronavirus nei prossimi anni.

Il vaccino Pan-Coronavirus dovrà indurre una memoria immunitaria contro le sequenze conservate fra tutti i Beta-Coronavirus.

