

Sviluppo di un vaccino contro il COVID-19: il panorama mondiale

The COVID-19 vaccine development landscape

Thanh Le T, et al. *Nature reviews drug discovery*. April 2020

Di Carmela Irene & Samine Jessica Isaac, University of Trento

La sequenza genetica del SARS-CoV-2, il coronavirus che causa la malattia COVID-19, è stata pubblicata l'11 gennaio 2020, scatenando, su scala globale, un'intensa attività di ricerca per lo sviluppo di un vaccino contro la malattia. L'enorme impatto umanitario ed economico della pandemia COVID-19 ha favorito la valutazione di piattaforme tecnologiche per vaccini di nuova generazione, attraverso nuovi paradigmi per accelerarne lo sviluppo. Il primo vaccino COVID-19 è entrato nella **fase I di sperimentazione sull'uomo con una rapidità senza precedenti il 16 marzo 2020**. Le fasi di sperimentazione clinica prima della approvazione di un medicinale sono tre. Per i vaccini di solito possono durare da 5 a 15 anni.

La **Coalizione per la Preparazione e l'Innovazione alle Epidemie (CEPI)** stà lavorando da una parte con le autorità della salute e dall'altra con gli inventori di vaccini per sostenere lo sviluppo di vaccini contro il COVID-19. Per facilitare questo sforzo, la rivista scientifica *Nature Drug Discovery* ha creato, e aggiorna continuamente, un database che raccoglie tutte le attività in corso per lo sviluppo di un vaccino. Questo include tutti i programmi di sviluppo del vaccino riportati attraverso l'autorevole lista dell'OMS, insieme ad altri progetti identificati da fonti sia pubbliche che private. Questa visione d'insieme fornisce informazioni sulle caratteristiche chiave dell'R&D (Ricerca e Sviluppo) per il vaccino contro COVID-19 e serve come risorsa per il management del portfolio del CEPI.

Programmi di Ricerca e Sviluppo in corso a livello mondiale per un vaccino COVID-19

Alla data dell'8 di Aprile 2020, il panorama mondiale per lo sviluppo del vaccino COVID-19 include **115 possibili vaccini**, di cui **78 confermati come progetti attivi** e 37 non-confermati (il loro stato di sviluppo non può essere confermato con le informazioni pubblicamente disponibili).

Dei 78 progetti confermati, 73 sono nello stadio di sviluppo preclinico. I 5 più avanzati sono arrivati negli ultimi giorni ad una prima fase di sperimentazione clinica nell'uomo.

Essi sono: 1) un vaccino ad RNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche di Moderna, 2) un vaccino che usa l'adenovirus Ade5 di CanSino Biologicals, 3) INO-4800 un vaccino basato su

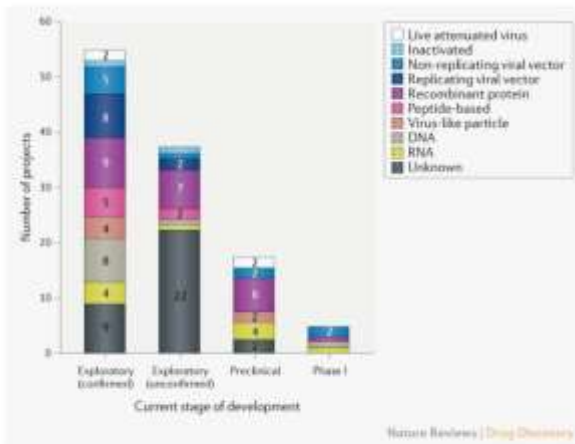


Fig. 1 | Pipeline of COVID-19 vaccine candidates by technology platform. Exploratory projects (split into confirmed and unconfirmed) are in the early planning stage with no in-vivo testing, and preclinical projects are at the stage of in-vivo testing and/or manufacturing clinical trials material.

Candidate	Vaccine characteristics	Lead developer	Status
mRNA-1273	LNPs-encapsulated mRNA vaccine encoding S protein	Moderna	Phase I (NCT04281442)
Ad5-nCoV	Adenovirus type 5 vector that expresses S protein	CanSino Biologicals	Phase I (NCT04333127)
INO-4800	DNA plasmid encoding S protein delivered by electroporation	Inovio Pharmaceuticals	Phase I (NCT04284410)
UV-SMNP-DC	DCs modified with lentiviral vector expressing synthetic mRNA based on domains of selected viral proteins; administered with antigen-specific CTLs	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04278896)
Pathogen-specific iAPC	iAPCs modified with lentiviral vector expressing synthetic antigens based on domains of selected viral proteins	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04281334)

iAPC: artificial antigen-presenting cell; CTL: cytotoxic T lymphocyte; DC: dendritic cell; LNP: lipid nanoparticle; S protein; SARS-CoV-2 spike protein. Source: Clinicaltrials.gov website, WHO.

una molecola di DNA di Inovio, 4) e 5) due vaccini basati su cellule del sistema immunitario modificate con un lentivirus, di Shenzhen Geno-Immune Medical Institute.

Numerosi altri progetti hanno in programma di cominciare la sperimentazione nell'uomo nel 2020.

Varietà delle piattaforme tecnologiche utilizzate

Una caratteristica straordinaria in questa corsa mondiale per lo sviluppo del vaccino COVID-19 è la varietà di piattaforme tecnologiche utilizzate, esse includono acidi nucleici (**DNA e RNA**), **particelle simili a virus**, **peptidi**, **vettori virali** (replicativi e non replicativi), **proteine ricombinanti**, **virus vivi attenuati e virus inattivati**. Molte di queste piattaforme non sono ancora utilizzate per vaccini in commercio, ma attingendo all'esperienza in altri ambiti di ricerca, come ad esempio l'oncologia, incoraggiano gli inventori a sfruttare l'opportunità che questi nuovi approcci offrono per velocizzare lo sviluppo e la manifattura di un nuovo vaccino. È plausibile che diverse piattaforme possano essere più adatte a diversi gruppi della popolazione, come ad esempio anziani, bambini, gestanti o pazienti immuno-compromessi.

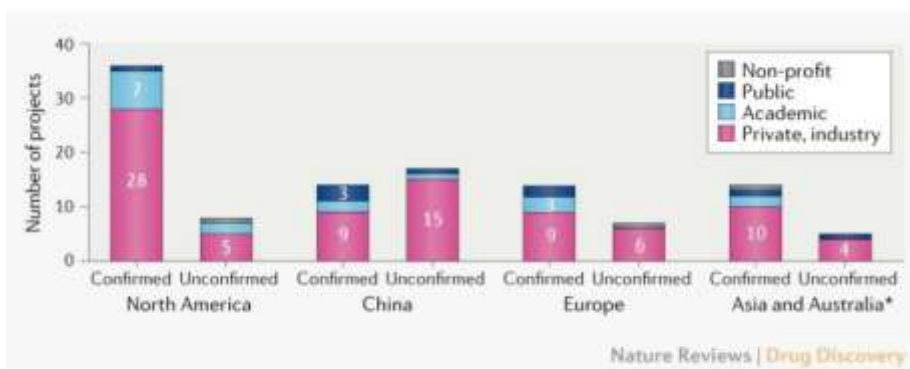
Esaminiamo ad esempio i candidati già nella fase di sperimentazione nell'uomo (tabella 1). Le piattaforme che usano molecole di **DNA e RNA** offrono una grande **flessibilità** in termini di manipolazione degli antigeni (la parte del vaccino che mima il virus) e sono potenzialmente molto **veloci** da progettare e modificare. Infatti, gli inventori di Moderna, hanno cominciato i test clinici con il loro vaccino ad RNA solo due mesi dopo l'identificazione della sequenza di

RNA del virus. I vaccini che utilizzano invece i **vettori virali** hanno il vantaggio di avere un **alto livello di espressione** delle proteine e una stabilità a più lungo termine, oltre ad indurre una **forte risposta immunitaria**. Infine, i vaccini che utilizzano le **proteine ricombinanti** sono già in commercio per altre malattie, dunque questi candidati hanno il vantaggio di poter essere **prodotti su larga scala**, perché gli impianti di manifattura sono già in uso per altri vaccini.

Per alcune piattaforme, **l'uso di adiuvanti** (insieme agli antigeni virali) potrebbe **potenziarne l'immunogenicità**, permettendo di usare dosi di vaccino più basse, e consentendo così la vaccinazione di un maggior numero di persone senza comprometterne l'efficacia. Fino ad ora, almeno 10 sviluppatori hanno indicato impianti per la produzione di vaccini e adiuvanti contro il COVID-19, e alcune grandi industrie farmaceutiche, produttrici di vaccini, come **GSK, Seqirus e Dynavax**, si sono impegnate a fornire i loro adiuvanti brevettati per l'uso nel nuovo vaccino, anche se fosse prodotto da altri.

Le informazioni pubbliche sugli antigeni specifici SARS-CoV-2 usati nello sviluppo del vaccino sono limitate. La maggior parte dei candidati, per cui le informazioni sono pubbliche, **puntano ad indurre anticorpi neutralizzanti contro la proteina di superficie virale spike (S) al fine di bloccarne l'ingresso nelle cellule attraverso il recettore cellulare ACE2**. Tuttavia, non è chiaro se diverse forme o varianti della proteina S, usate nei diversi vaccini, siano simili le une alle altre, o quanto diverse forme della proteina possano essere legate all'epidemiologia della malattia. L'esperienza con lo sviluppo del vaccino contro la SARS suggerisce che è possibile potenziare l'effetto del vaccino combinando diversi antigeni. Questo tuttavia è ancora materia di discussione e potrebbe essere rilevante in una fase di **perfezionamento del vaccino**.

Chi sono i soggetti coinvolti nello sviluppo del vaccino?



Dei progetti attivi, **56 (72%)** appartengono ad **industrie/privati**, con i rimanenti **22 (28%)** dei progetti condotti nelle **Università, centri di ricerca pubblici and altre organizzazioni non profit**.

Fig. 2 | Profile of COVID-19 vaccine developers by type and geographic location. For partnerships, the location is that of the lead developer. *Excluding China.

Sebbene un gran numero di **grandi multinazionali** produttrici di vaccini (Janssen, Sanofi, Pfizer, e GlaxoSmithKline) stiano attivamente lavorando sullo sviluppo del vaccino COVID-19, molti progetti coinvolgono **piccole biotech** e/o senza esperienza nella produzione su larga scala di vaccini. Per questo sarà importante assicurare una coordinazione tra manifattura del vaccino e capacità di fornitura per soddisfare la richiesta.

La maggior parte dei progetti per lo sviluppo del vaccino sono in **USA, con 36 (46%) dei progetti attivi confermati, 14 (18%) sono in Cina, 14 (18%) in Asia (esclusa la Cina) e Australia, 14 (18%) in Europa**. Ulteriori progetti per lo sviluppo del vaccino sono stati riportati in Cina, e la CEPI è in contatto con il ministro della Scienza e della Tecnologia per confermare a che punto sono.

I leader nello sviluppo di questo vaccino sono distribuiti in **19 paesi**, complessivamente questi raccolgono più di $\frac{3}{4}$ **della popolazione mondiale**. Tuttavia, non ci sono al momento notizie sullo sviluppo di vaccini in Africa o America latina, anche se in queste regioni esistono sia la capacità di manifattura sia le strutture regolatorie. L'epidemiologia del COVID-19 potrebbe differire geograficamente, ed è probabile che un controllo effettivo della pandemia richiederà maggiore coinvolgimento e coordinazione con i paesi dell'emisfero meridionale nello sforzo di trovare il vaccino.

Prospettive

La corsa globale allo sviluppo di un vaccino contro COVID-19 non ha precedenti in termini di velocità e portata. Il vaccino potrebbe essere disponibile agli inizi del 2021, ed usato nell'ambito di protocolli per le fasi più avanzate della sperimentazione clinica e non immediatamente come vaccino registrato e commercializzato. Perfino se comparato con i 5 anni per lo sviluppo del vaccino contro Ebola, questo rappresenterebbe un cambiamento sostanziale rispetto al tradizionale corso di sviluppo di un vaccino, il quale richiede mediamente 10 anni. Per tale ragione, necessiterà di **nuovi paradigmi per lo sviluppo di vaccini** che prevedono **fasi di sviluppo parallele ed adattative, processi di regolazione innovativi, ed incremento della capacità di produzione**.

Gli standard industriali citano che per lo sviluppo tradizionale di un vaccino meno del 10% arriva ad essere registrato presso gli organismi regolatori Nazionali ed Internazionali. Le strategie innovative applicate allo sviluppo del vaccino del COVID-19 - il quale coinvolge un nuovo virus target e spesso una nuova piattaforma tecnologica e un nuovo paradigma di sviluppo - aumentano notevolmente il **rischio associato** al drug discovery/clinical trial e richiedono una valutazione attenta dell'efficacia e della sicurezza di ciascun passaggio. Per testare **l'efficacia del vaccino**,

sono in corso di sviluppo **nuovi modelli animali**, questi includono **topi, criceti e furetti transgenici che esprimono il recettore umano ACE2** e anche primati non umani. Laboratori con misure di **contenimento biologico di livello 3** (uno dei più alti in termini di rischio e quindi anche sicurezza) sono necessari per gli studi con animali che prevedono infezioni con virus vivi, questo richiederà una coordinazione internazionale per assicurare che la capacità dei laboratori disponibili sia sufficiente.

Infine, una forte coordinazione e cooperazione internazionale tra inventori del vaccino, organismi regolatori, decisori politici, strutture di sanità pubblica e governi sarà necessaria affinché i vaccini promettenti che superano le fasi più alte della sperimentazione possano essere prodotti in quantità sufficienti e distribuite in modo equo a tutte le regioni affette dalla pandemia, in particolare quelle con meno risorse. Il CEPI ha recentemente lanciato una **campagna di raccolta fondi** per supportare gli sforzi a livello globale per lo sviluppo del vaccino COVID-19 guidata da 3 imperativi: **velocità, produzione e distribuzione su larga scala, e accesso globale.**