

# Verso il vaccino. AstraZeneca tra adenovirus e proteina Spike (di G. Forni e A. Tagliabue)

Vantaggi e limiti dell'anti-Covid della casa anglo-svedese. Perché utilizzare adenovirus di scimmia come vettori dell'mRNA

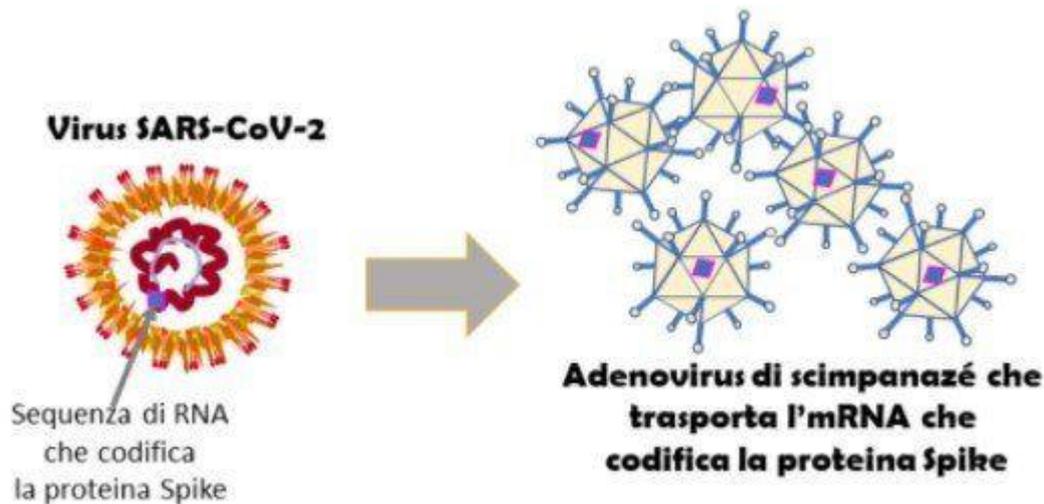
**Soci dell'Accademia dei Lincei.**

*(A cura di Guido Forni, socio linceo, e di Aldo Tagliabue)*

In futuro, l'anno 2020 sarà ricordato per la pandemia Covid-19, quando il virus ha vinto. Il 2021 rappresenterà l'inizio della riscossa dell'intelligenza umana, anno in cui si è iniziata la guerra finale contro il virus. Come in ogni guerra vi sono tante battaglie, che non sempre possono essere vinte. Ma dalle parziali sconfitte dobbiamo imparare e procedere affinché gli abitanti della Terra possano avere accesso a vaccini sicuri ed efficaci. Oggi il protagonista è il vaccino AstraZeneca.

**AstraZeneca.** È una grande impresa bio-farmaceutica svedese e inglese, nata nel 1999 dalla fusione della svedese Astra AB con sede a Södertälje e il Zeneca Group PLC, società inglese con sede a Londra. L'AstraZeneca è presente in circa 100 Paesi con circa 57.500 dipendenti. In Italia, l'AstraZeneca conta oltre 650 dipendenti, di cui oltre 150 occupati presso la sede centrale di Basiglio (MI) ed oltre 500 dislocati su tutto il territorio nazionale.

**Il vaccino AstraZeneca.** L'AstraZeneca, l'Università di Oxford e l'Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti (IRBM) di Pomezia hanno messo a punto un raffinato vaccino anti-Covid-19, il ChAdOx1. I dati sulle caratteristiche della risposta immunitaria indotta da questo vaccino nei volontari sono molto positivi e sono stati descritti in modo dettagliato. Al contrario, i primi risultati che emergono dagli studi di Fase3 lasciano perplessi.



FORNI, TAGLIABUE

**Il vaccino ChAdOx1 (anche chiamato AZD1222).** Gli studi di base hanno messo in evidenza che la proteina Spike sulla superficie del virus SARS-CoV-2, che causa la Covid-19, svolge un ruolo chiave nel permettere al virus di infettare le cellule umane. Pertanto, la maggior parte dei nuovi vaccini è basata sull'attivazione di una risposta immunitaria diretta verso la proteina Spike. Per fare entrare nelle cellule umana l'mRNA della proteina Spike, il vaccino dell'AstraZeneca utilizza un adenovirus inattivato di scimpanzé. Quando l'adenovirus, incapace di replicarsi, infetta una cellula umana, l'mRNA entra nella cellula e attiva la produzione temporanea della proteina Spike che, una volta riconosciuta dal sistema immunitario, attiverà la reazione dei linfociti e indurrà la produzione di anticorpi. Un vantaggio non piccolo connesso a questa tecnologia consiste nel fatto che i vaccini basati su adenovirus non devono essere conservati a  $-80^{\circ}\text{C}$  come quello di Pfizer, ma possono essere mantenuti nei normali frigoriferi a  $4^{\circ}\text{C}$  come quello che tutti abbiamo in casa.

**Altri vaccini basati su adenovirus.** Oltre dal vaccino dell'AstraZeneca, numerosi altri progetti di vaccini utilizzano gli adenovirus come trasportatori dell'mRNA che codifica la proteina Spike del virus della Covid-19. Il vaccino Ad5-nCoV della cinese CanSino Biologicals utilizza come vettore dell'mRNA l'adenovirus umano di tipo 5 (Ad5). Invece, il vaccino messo a punto negli Stati Uniti dalla Johnson&Johnson, l'AD26CoVs1, utilizza come vettore l'adenovirus umano di tipo 26 (Ad26). Il vaccino russo, lo Sputnik V messo a punto dal Gamaleya Res. Inst., usa entrambi gli adenovirus (Ad5 ed Ad26), l'uno nella prima iniezione e l'altro nell'iniezione di richiamo.

**Perché utilizzare gli adenovirus di scimmia?** Un serio limite nell'utilizzo degli adenovirus umani Ad5 o Ad26 come trasportatori delle mRNA, consiste nel fatto che questi vettori virali funzionano male nelle persone che hanno sviluppato anticorpi contro questo tipo di adenovirus. Gli adenovirus umani, infatti, causano comunemente infezioni, anche molto lievi, dell'apparato respiratorio. Così, se una persona, a causa di una infezione avuta prima della vaccinazione, ha sviluppato anticorpi contro quel tipo di adenovirus, questi anticorpi possono bloccare l'adenovirus del vaccino, rendendo inefficace la vaccinazione. Per superare questo limite, nel vaccino dell'AstraZeneca viene appunto utilizzato come vettore non un adenovirus umano, ma un adenovirus di scimpanzé, verso cui è assai improbabile che una persona abbia sviluppato anticorpi.

**Chi ha avuto l'idea di utilizzare gli adenovirus di scimmia?** L'idea di utilizzare adenovirus di scimmia (scimpanzé o gorilla) come vettori dell'mRNA risale agli studi del Prof. Riccardo Cortese, scienziato di fama internazionale e già docente dell'Università di Napoli Federico II, morto nel 2017. Nel 1997, il Prof. Cortese ha fondato e diretto fino al 2006 l'IRBM di Pomezia, dove ha portato avanti esperimenti sull'utilizzazione degli adenovirus, ed in particolare degli adenovirus di scimmia, come vettori per i nuovi vaccini da mettere a punto in tempi molto rapidi. L'eredità di conoscenze tecniche e di brevetti lasciati dal Prof. Cortese sono stati alla base dell'iniziale collaborazione dell'IRBM con l'AstraZeneca e l'Università di Oxford nella messa a punto del vaccino ChAdOx1, che utilizza appunto come vettore un adenovirus di scimpanzé per fare arrivare nelle cellule umane l'mRNA della proteina Spike. Collegato alle esperienze del Prof. Cortese è anche il candidato vaccino anti-Covid-19, ora studiato in Fase 2 dalla ditta di biotecnologie ReiThera, un'altra impresa italiana che sta portando avanti un vaccino basato su un adenovirus di gorilla.

**ChAdOx1: i dati degli studi di Fase2/3.** L'AstraZeneca ha studiato molto accuratamente la risposta immunitaria indotta dal suo vaccino ChAdOx1 sia in modelli animali, sia soprattutto in volontari umani. Uno studio più avanzato in cui sono stati coinvolti 560 volontari, di cui 240 con oltre 70 anni, ha messo chiaramente in evidenza che il vaccino ChAdOx1 induce un'ottima risposta anticorpale ed un'intensa reazione dei linfociti T contro il virus della COVID19 sia negli adulti più giovani sia in quelli più anziani. Per motivi di trasparenza, tutti i dettagli di questo studio sono stati resi accessibili.

**ChAdOx1: dosi prenotate.** Nella corsa per l'ottenimento di dosi necessarie a proteggere la gente, sulla base dei dati iniziali, sia gli Stati Uniti sia l'Unione Europea hanno contribuito a finanziare questo progetto di vaccino. D'altro canto, l'AstraZeneca ha dichiarato che per la durata della pandemia non intende trarre profitto da questo vaccino. Gli Stati Uniti, l'Unione Europea e la Gran Bretagna hanno anticipatamente firmato contratti per l'acquisto di vari milioni di dosi di questo candidato vaccino. L'Unione Europea ha impegnato 300 milioni di dosi ed ha avanzato opzioni per numerose dosi ulteriori. L'AstraZeneca prevede di essere in grado di produrre 200 milioni di dosi di ChAdOx1 entro il 2020 e 3 miliardi di dosi 2021.

**ChAdOx1: i dati dello studio di Fase 3.** L'AstraZeneca ha attivato in diverse parti del mondo studi di Fase 3 per valutare sul campo l'efficacia del vaccino. Un grande studio di Fase 3 negli Stati Uniti è stato interrotto per un problema relativo a due gravi effetti collaterali, potenzialmente attribuibili al vaccino e a tutt'oggi non è stato ancora ripreso. In altri paesi, invece, gli studi di Fase 3 sono stati ripresi. È possibile che si tratti di una differenza attribuibile anche a pressioni politiche, visto che questo è un vaccino più europeo e gli altri più americani?

- Nel mese di novembre di quest'anno, dopo gli annunci dei dati preliminari e definitivi degli studi di Fase 3 dei vaccini della Pfizer-BioNTech e di Moderna, entrambi estremamente positivi, (tanto che alla data odierna è già stata presentata domanda di autorizzazione per uso emergenziale alle autorità regolatorie americane (FDA) ed europee (EMA)), c'era molta attesa per i dati dello studio di Fase 3 sul ChAdOx1. Il 23 novembre, AstraZeneca ha comunicato che effettivamente il suo vaccino ha raggiunto gli obiettivi prefissati, e che non si è osservato nessun caso grave di COVID19 né alcuna complicazione tra le persone vaccinate in Gran Bretagna e Brasile. La protezione osservata verso l'infezione COVID19 osservata nei 8.895 volontari vaccinati in Gran Bretagna, come previsto dal protocollo, è stata del 62%. Si tratta di un risultato positivo, in quanto l'obiettivo minimo che avrebbe dovuto raggiungere un vaccino anti COVID19 per essere accettato negli Stati Uniti, era proteggere almeno il 50% dei vaccinati. Ma si tratta di un risultato comunque modesto rispetto alle protezioni del 90-95% conferite dai vaccini della Pfizer-BioNTech e Moderna.
- Inaspettatamente, nel comunicato viene anche riportato che un numero più piccolo di volontari di uno studio di Fase 3, portato avanti in Brasile, ha

ricevuto una prima dose del vaccino che era la metà di quella prevista dal protocollo. La seconda dose, invece, era quella prevista. In questo gruppo di 2.741 persone, la protezione conferita dal vaccino è risultata del 90%.

### **Perplessità.**

- Pur nell'entusiasmo per il risultato positivo, che mette il vaccino dell'AstraZeneca a livello di quelli della Pfizer-BioNTech e Moderna, rimane la perplessità circa le ragioni per cui era stata somministrata ad una fascia di volontari una dose non prevista dal protocollo.
- Nelle interviste, il Dr. Menelas Pangalos, responsabile degli studi non oncologici dell'AstraZeneca ha ammesso che la somministrazione di una mezza dose era dipesa da un errore, errore che ha portato, però, alla scoperta di un modo non previsto per aumentare l'efficacia del vaccino. In inglese, questi tipo di errori che portano ad una scoperta positiva e imprevista vengono chiamati "serendipity". Ma anche se è stato un errore felice, si tratta comunque di un errore grave, che ha un grande peso in uno studio internazionale di questa portata, e che ci ricorda come questo grande sforzo mondiale per ottenere presto i vaccini possa essere soggetto a errori procedurali.
- In osservanza alle regole, AstraZeneca ha programmato nuovi studi di Fase 3 che ritarderanno il processo di registrazione di questo vaccino.
- Uno dei vantaggi che conseguono da questa scoperta è che, se l'effetto positivo di una dose iniziale più ridotta verrà confermato, sarà possibile vaccinare un quarto di persone in più con la stessa quantità di vaccino prodotto. Dato che il numero di dosi di vaccino di cui il mondo ha bisogno si aggira su un valore di miliardi, potere disporre di una prima dose del 50% più bassa, consentirebbe di vaccinare molte più persone.

### **Come mai una dose iniziale più bassa potenzia l'efficacia protettiva del vaccino?**

- Non è raro che una dose diversa tra la prima e la seconda vaccinazione, potenzi l'intensità della risposta immunitaria indotta, attivando selettivamente alcune popolazioni cellulari.
- Una dose iniziale più bassa potrebbe non indurre una forte reazione anche contro l'adenovirus di scimmia. In assenza di una forte risposta anticorpale, la seconda dose di vaccino potrebbe veicolare più efficacemente l'mRNA dentro le cellule umane. Questa è anche la logica

del vaccino Sputnik V, che utilizza un tipo di adenovirus diverso nella prima vaccinazione e nell'iniezione di richiamo.

- Lo studio clinico di Fase 3 eseguito in Gran Bretagna aveva un protocollo un po' differente da quello svolto in Brasile, per cui le differenze di efficacia del vaccino potrebbero dipendere da queste diversità, come in particolare dal fatto che nel protocollo brasiliano erano stati reclutati solo volontari sotto i 55 anni.

**E adesso?** Nonostante la trasparenza dei dati immunologici e l'atteggiamento "non-profit" dell'azienda al riguardo del vaccino anti-COVI19, i dati degli studi di Fase 3 e il comunicato di AstraZeneca inducono a considerazioni inquietanti, che persisteranno fino a che AstraZeneca riuscirà a lanciare e completare studi di Fase 3 che permettano di chiarire in via definitiva qual è l'effetto protettivo del vaccino ChAdOx1.

- Un danno di immagine è stato comunque fatto e le recenti comunicazioni di questa impresa hanno accentuato le perplessità verso i nuovi vaccini anti-COVID19.
- Se si evidenziasse che il vaccino ChAdOx1 è meno efficace di altri, che cosa succederebbe a dei miliardi di dosi già prodotte?
- Il prezzo, tra le dieci e le venti volte più basso può giustificare la somministrazione di un vaccino meno efficace rispetto ad altri più costosi?
- Ci potrebbero essere, in Italia o nel mondo persone vaccinate con un vaccino più efficace ed altre con un vaccino molto meno efficace?
- Chi avrà il potere di decidere? La persona che viene vaccinata potrebbe avere la possibilità di scegliere il tipo di vaccino?

Dannazione, nella guerra, ogni tanto mortale ma sempre devastante, tra l'intelligenza umana e il virus della COVID19, queste complicazioni non ci volevano! Sul fronte, la guerra continua e le battaglie si susseguono con importanti risultati e con qualche problema.

### **Fonti.**

AstraZeneca.: [AZD122 vaccine meets primary efficacy endpoints in preventing COVID-19](#)

Folegatti PM et al, Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020, 396: 467

Ramasamy MN et al, Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a Prime boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial, Lancet, 2020, 396

E. Callaway, Why Oxford's positive COVID vaccine results are puzzling scientists.

Articolo pubblicato il 7 dicembre 2020 su

<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>