Vaccini candidati anti SARS-CoV-2: composizione, meccanismi d'azione e stadi di sviluppo clinico.
Juan Rodriguez-Coira, Milena Sokolowska. SARS-CoV-2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development.
Allergy 2020 Dec 19. doi: 10.1111/all.14714

I vaccini sono il gold standard dell'immunoprofilassi per prevenire le malattie infettive. La vaccinazione di massa ha permesso di eradicare completamente malattie infettive come il vaiolo e la polio. Con la pandemia di SARS-CoV-2 osserviamo un inedito sforzo della comunità scientifica e dell'industria farmacologica per capire la sua immunopatologia e per sviluppare trattamenti e vaccini efficaci. Nel dicembre 2020, il primo vaccino è stato approvato nel Regno Unito, poi in altri Paesi, ed è in attesa di approvazione in molti altri stati. Diversi altri sono nelle fasi finali dei test clinici e nei prossimi mesi ne conosceremo i risultati.
Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, all'11 dicembre, ci sono 214 vaccini contro la SARS-CoV-2 in diverse fasi di sviluppo clinico. Possono essere divisi in due gruppi: le tecnologie classiche, utilizzate con successo nei vaccini commercializzati, e i nuovi formati che non sono ancora stati approvati. La via più comune di somministrazione del vaccino è l'iniezione intramuscolare che induce un forte reclutamento delle cellule dendritiche (DC). I vaccini che utilizzano altre vie di somministrazione sono in fase di sviluppo e i loro diversi meccanismi d'azione dovrebbero essere chiariti.
Esistono quattro diversi tipi di vaccini: a subunità, inattivati, vivi attenuati e particelle virus-simili (VLP).
I vaccini a subunità sono composti da proteine di superficie virali formulate con adiuvanti per suscitare forti risposte anticorpali neutralizzanti. Una volta iniettate, le proteine vengono fagocitate dalle cellule presentanti l'antigene (APC) e i loro epitopi sono presentati da MHC di classe II. Un vaccino a subunità attualmente utilizzato è il vaccino contro l'epatite B. Tali vaccini hanno un buon profilo di sicurezza e stabilità, tuttavia, la risposta immunitaria indotta potrebbe essere limitata e sono spesso necessarie dosi di richiamo. Per la SARS-CoV-2 ci sono due vaccini a subunità in fase 2: l'intera proteina spike (Sanofi+GSK) o il dominio di legame al recettore (Istituto di Microbiology Chinese Academy of Science) (Tabella 1).
I vaccini inattivati sono costituiti da un virus trattato fisicamente per inibire la sua patogenicità. Un esempio è il vaccino antipolio inattivato (IPV). Dopo l'iniezione, i virus inattivati sono fagocitati dalle APC e i diversi epitopi sono presentati al sistema immunitario. Presentano anche un buon profilo di sicurezza poiché il virus non può causare malattia; tuttavia, hanno bisogno di una strategia di richiamo per creare una memoria immunitaria. I vaccini inattivati più avanzati negli studi clinici sono stati sviluppati da Sinovac e Sinopharm.
Un'altra tecnologia sono i vaccini vivi attenuati. Questi vaccini contengono virus modificati per ostacolare la loro replicazione e il tasso di infezione. Un esempio è il vaccino antipolio orale (OPV). Tali vaccini creano lievi infezioni virali con la conseguente risposta antivirale, inducendo forti risposte di memoria immunitaria che non richiedono richiami. Tuttavia, possono causare un'infezione grave in pazienti immunocompromessi. Inoltre, questi virus potrebbero ritornare e causare una malattia. Poiché è necessaria una conoscenza approfondita del virus, non esiste nessun vaccino attenuato contro la SARS-CoV2 attualmente in fase di test.
I VPL sono costituiti da una o più proteine virali assemblate in una particella senza materiale genetico virale. Come tali, queste particelle virali non causano una malattia pur avendo un migliore profilo di assorbimento e una più efficiente circolazione verso i linfonodi. Pertanto, producono risposte immunitarie più forti. Un esempio attuale è il papilloma virus umano. Il problema principale è la stabilità. Un vaccino VLP contro la SARS-CoV-2 di Medicago è attualmente nella fase 3 della sperimentazione clinica.
Ci sono state nuove strategie di vaccinazione in sviluppo negli ultimi anni, tuttavia nessuno approvato ancora. Come tali, l'infrastruttura e la logistica per la loro produzione e distribuzione di massa (per esempio il trasporto e lo stoccaggio e la temperatura richiesta) devono essere create o adattate. Una nuova strategia sono i vaccini virali ricombinanti, composti da vettori virali contenenti proteine del virus bersaglio. Il vantaggio di questo approccio è l'imitazione quasi completa dell'infezione virale naturale, creando una forte risposta immunitaria contro di essa. Tuttavia, il vettore è potenzialmente infettante e potrebbe essere pericoloso in pazienti immunocompromessi. Alcuni vaccini a virus ricombinante includono Astra Zeneca, Janssen, Cansino e Gamaleya. Tutti esprimono la proteina spike in diversi vettori: un adenovirus dello scimpanzé (ChAdOx), adenovirus umano tipo 26 (hAdv26), tipo 5 (hAdv5) o entrambi, rispettivamente. Alcune preoccupazioni aggiuntive includono la possibilità di un minore priming immunitario nel caso in cui qualcuno abbia un'immunità preesistente contro il vettore e la possibile ricombinazione con altre malattie virali. La prima preoccupazione è stata affrontata utilizzando un virus che non circola nella popolazione di destinazione (Janssen e Cansino usano un vettore che non circola ampiamente in Europa e in Asia, rispettivamente), oppure usando due vettori virali diversi nella stessa formulazione (Gamaleya Research Institute) o utilizzando un vettore virale che non esiste nell'uomo (Astra/Zeneca). I problemi di sicurezza di questi vettori dovrebbero essere attentamente affrontati. Astra/Zeneca e Janssen hanno dovuto interrompere temporaneamente i loro studi clinici a causa di effetti avversi inaspettati.

Altri nuovi approcci sono i vaccini basati sull'RNA. Questi vaccini rilasciano RNA che codifica proteine virali target nelle cellule umane. Poi, esse produrranno le proteine virali. In questo modo i vaccini a base di RNA imitano l'infezione virale in corso, compresa l'attivazione dei recettori toll-like e la produzione di IFN. Tali vaccini contenenti diverse versioni di mRNA per la proteina spike sono stati sviluppati da Moderna, Curevac e Pfizer. I vaccini a base di RNA sono relativamente poco costosi e facili da produrre in grande quantità. Inoltre, sono più facili da modificare rispetto ad altri approcci, se il virus naturale muta in modo significativo. Dovrebbero essere sicuri nei pazienti immunocompromessi perché il rischio teorico Il rischio teorico di infezione è piuttosto trascurabile. Lo svantaggio principale è la possibilità di una breve emivita dell'mRNA virale all'interno della cellula, che ridurrebbe la creazione di una memoria immunitaria.
In sintesi, grazie alle ampie collaborazioni scientifico-industriali, il campo dei vaccini si sta evolvendo a una velocità senza precedenti. Tuttavia, per fermare le pandemie è assolutamente necessario un accesso equo al vaccino in tutto il mondo, limitando i costi dei vaccini e della logistica, uno stretto monitoraggio e la segnalazione degli eventi avversi. Lo sviluppo di un vaccino di successo contro la SARS-CoV-2 non dovrebbe rallentare gli studi sui trattamenti antivirali trattamenti antivirali più efficaci. Se non per la SARS-CoV-2, ne avremo bisogno per qualche altro coronavirus o per un inevitabilmente emergente virus X.