

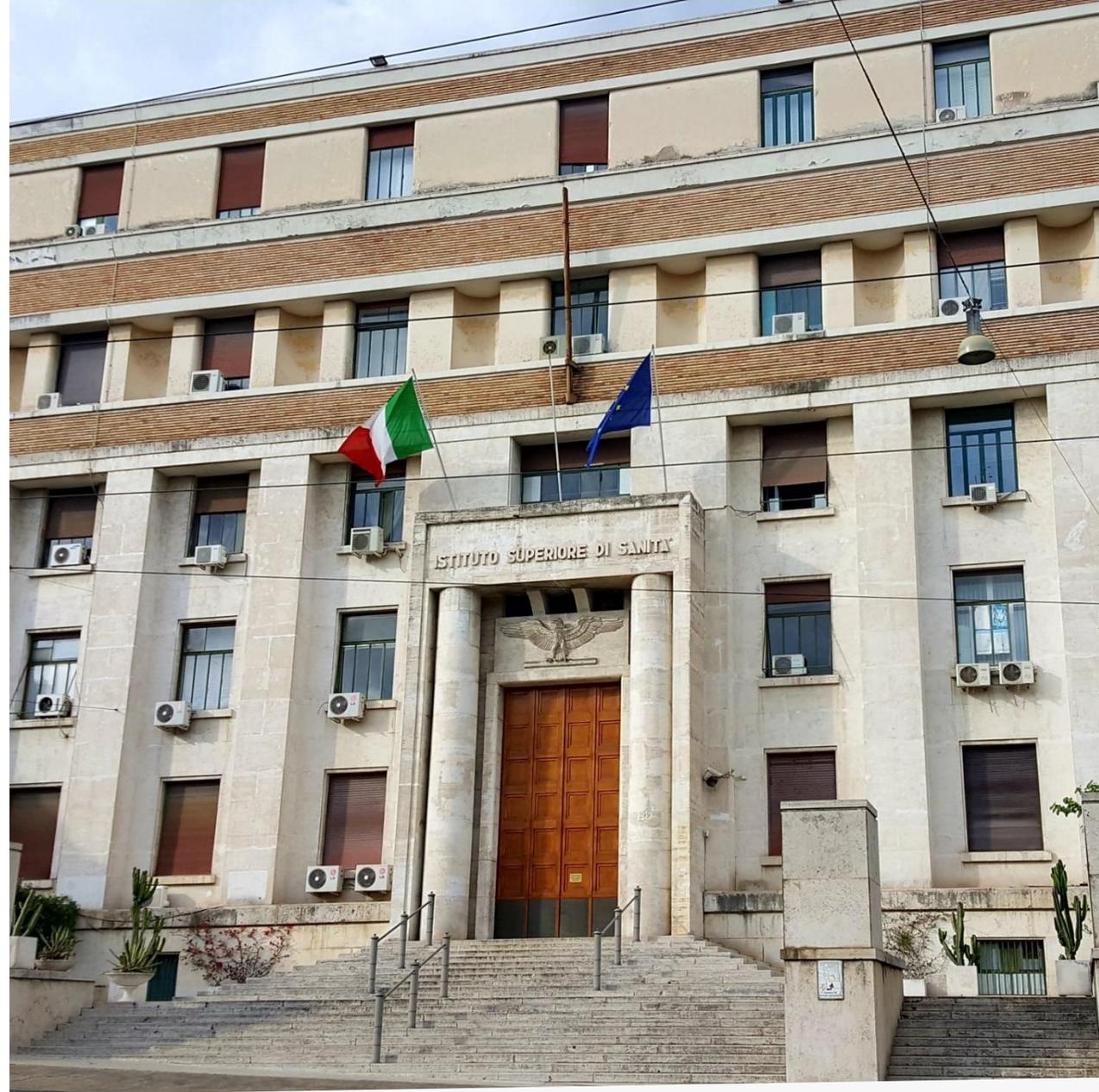
Federchimica: 14a Conferenza dei Responsabili di
Stabilimento e dei Responsabili HSE

Differenze e punti comuni tra le diverse tipologie di vaccini contro il Covid-19

Stato dell'arte

Domenico Genovese

Centro Nazionale Controllo e Valutazione dei Farmaci
Istituto Superiore di Sanità



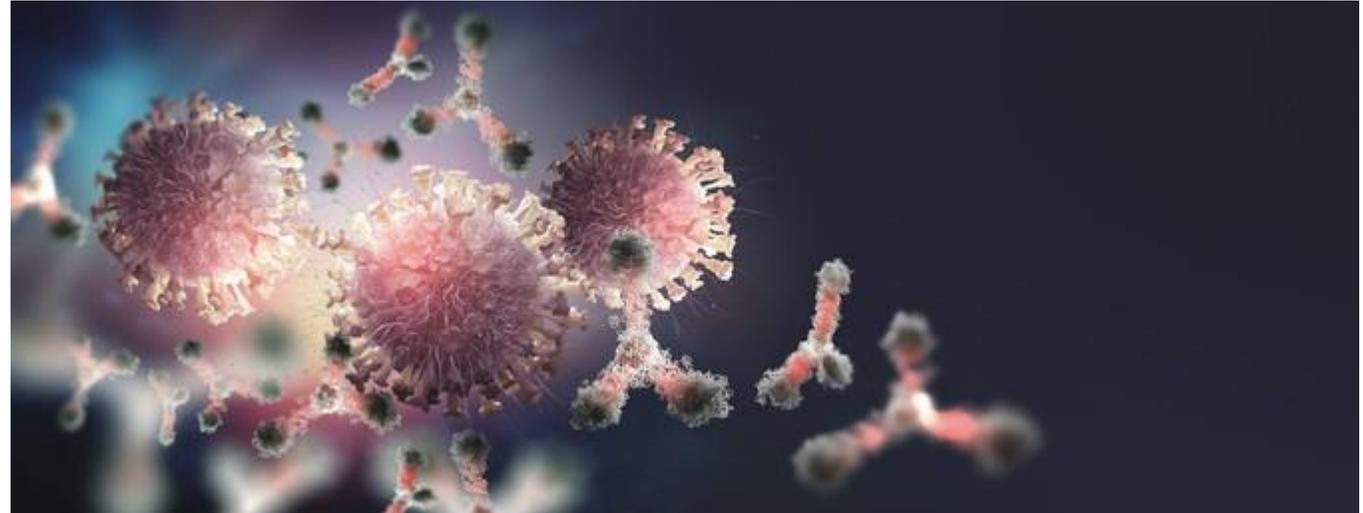
www.iss.it/centro-nazionale-per-il-controllo-e-la-valutazione-dei-farmaci

Risposta dell'organismo ad una infezione virale

1) immunità innata o aspecifica

2) immunità adattativa o

specifica

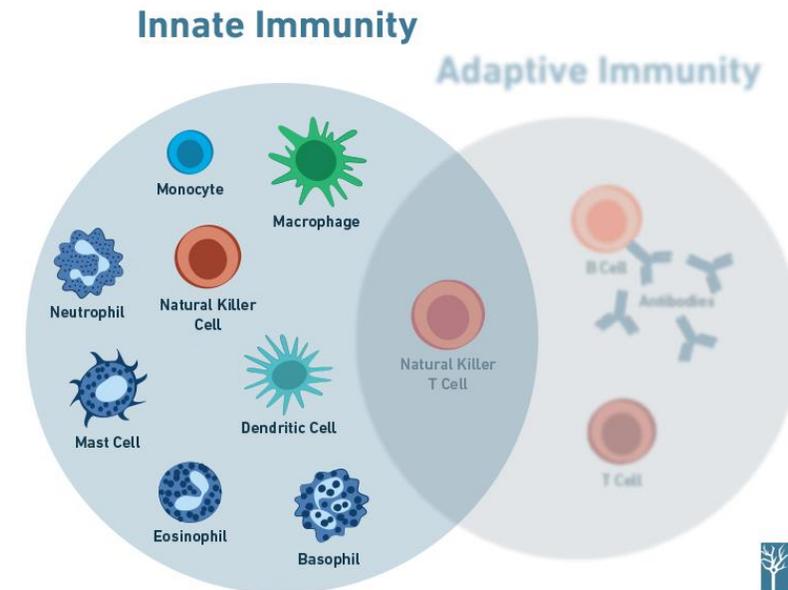


L'immunità innata o aspecifica

Tre fasi iniziali:

1. I globuli bianchi indentificano i patogeni in base agli antigeni non-self.
2. Le cellule rilasciano le citochine necessarie per l'attivazione di alcuni tipi cellulari, quali i macrofagi
3. I globuli bianchi distruggono i patogeni per fagocitosi oppure grazie alle proteine del complemento.

Se il patogeno non viene bloccato invade i tessuti e scatena la risposta infiammatoria.

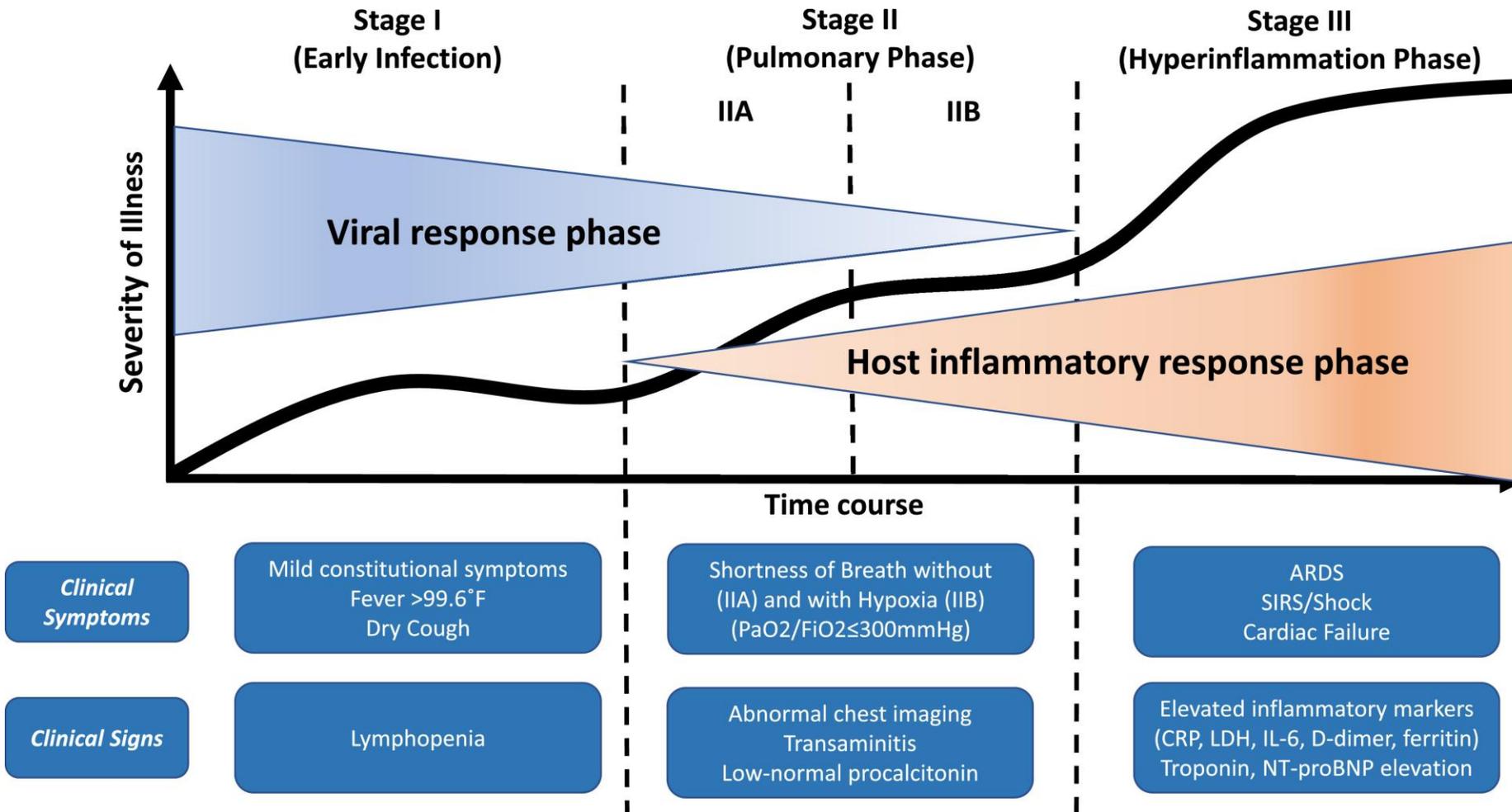


Cell Signaling
TECHNOLOGY

La risposta infiammatoria

Ha due funzioni:

- distruggere i patogeni presenti
- avviare la rigenerazione dei tessuti danneggiati



Tratto da: DOI:/10.1016/j.healun.2020.03.012

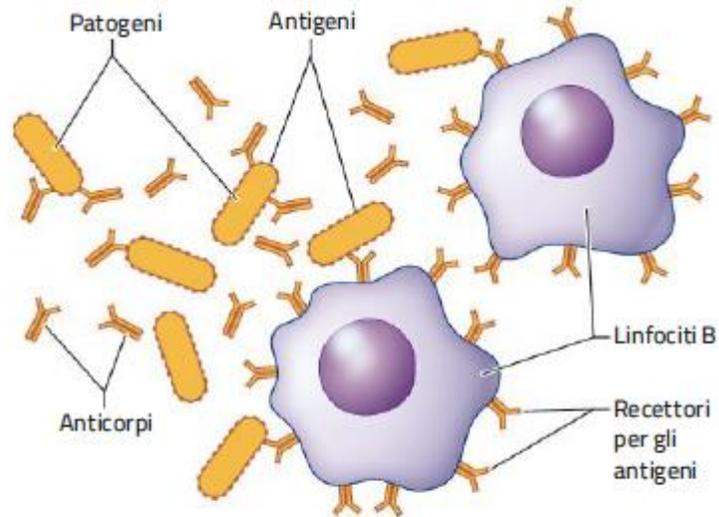
L'immunità specifica

Si basa sull'attivazione mirata dei linfociti B e T ed è caratterizzata dalla specificità dei recettori nei confronti dell'antigene.

Due strategie: **immunità umorale** e **immunità cellulo-mediata**.

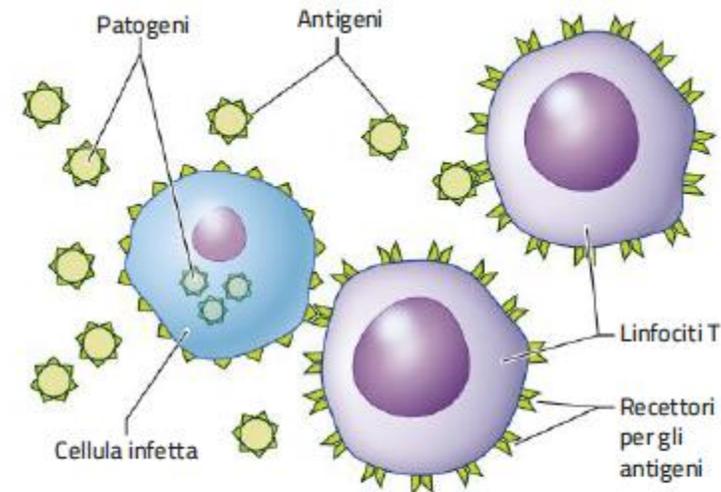
- Nel primo caso i linfociti B si attivano per produrre anticorpi.
- Nel secondo caso i linfociti T che si attivano per secernere molecole infiammatorie, le citochine, e rivelando le loro proprietà citotossiche.

Si sviluppa la memoria immunologica. (il linfocita va incontro a divisioni creando due popolazioni di cellule con lo stesso recettore per l'antigene)



IMMUNITÀ UMOREALE

- Fornisce una difesa contro patogeni e tossine che entrano in circolo nei liquidi corporei, come il sangue e la linfa.
- Si esplica attraverso i linfociti B che rilasciano anticorpi nei liquidi corporei, agevolando l'inglobamento e la distruzione dei patogeni da parte dei fagociti.



IMMUNITÀ MEDIATA DA CELLULE

- Fornisce una difesa contro patogeni e tossine che si trovano all'interno delle cellule.
- Si esplica attraverso i linfociti T che uccidono sia i patogeni che le cellule da essi infettate.

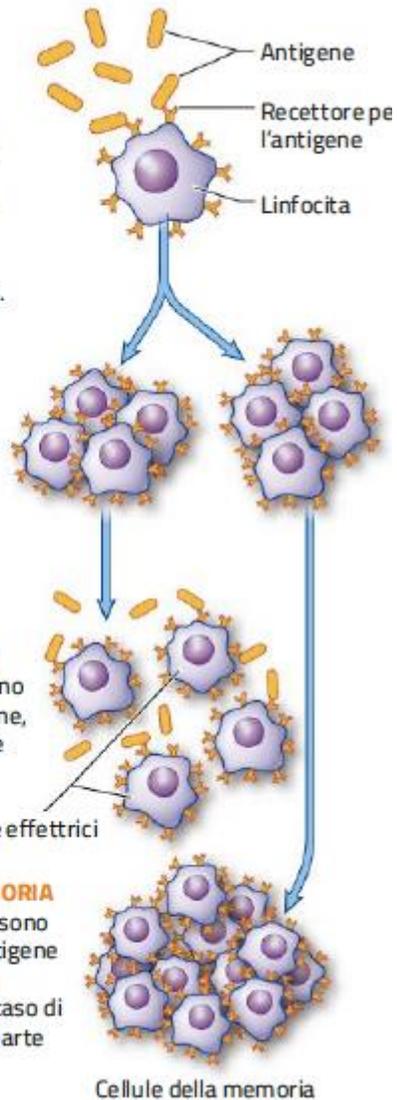
La risposta primaria e la risposta secondaria

RICONOSCIMENTO
Quando un linfocita dotato di un certo recettore per l'antigene entra in contatto con quell'antigene, la cellula avvia una risposta primaria che porta alla distruzione dell'antigene.

SELEZIONE CLONALE
Il linfocita va incontro a ripetute divisioni cellulari, creando due popolazioni di cellule con lo stesso recettore per l'antigene.

LE CELLULE EFFETTRICI
Le cellule effettrici entrano immediatamente in azione, portando alla distruzione dell'antigene.

LE CELLULE DELLA MEMORIA
Le cellule della memoria sono in grado di ricordare l'antigene e di mettere in atto una risposta secondaria nel caso di una nuova infezione da parte dello stesso patogeno.

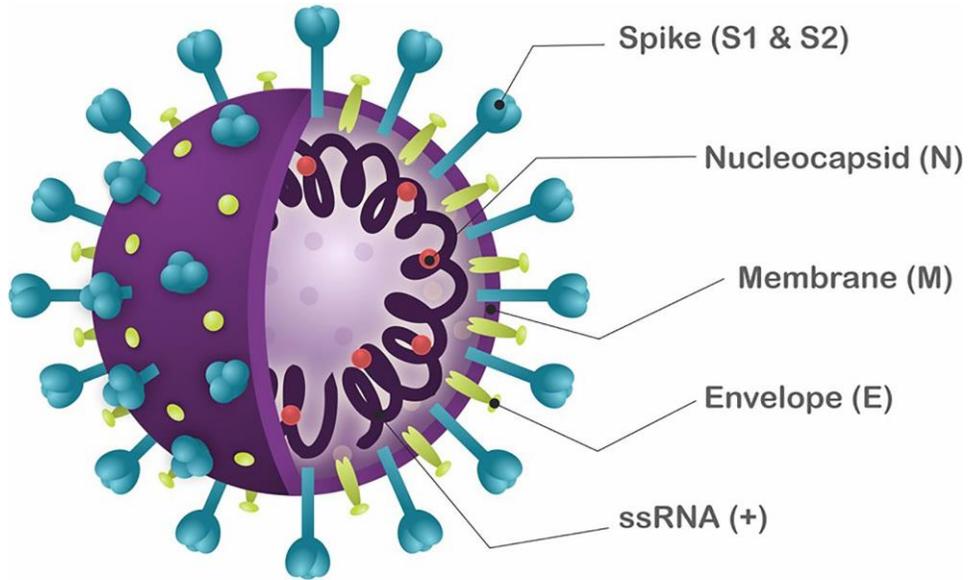


Nella risposta primaria, le **cellule effettrici** rispondono all'antigene e contribuiscono a eliminarlo.

In caso di un secondo contatto con l'antigene, le **cellule della memoria** prodotte durante la risposta primaria attivano la risposta secondaria, più rapida e intensa.

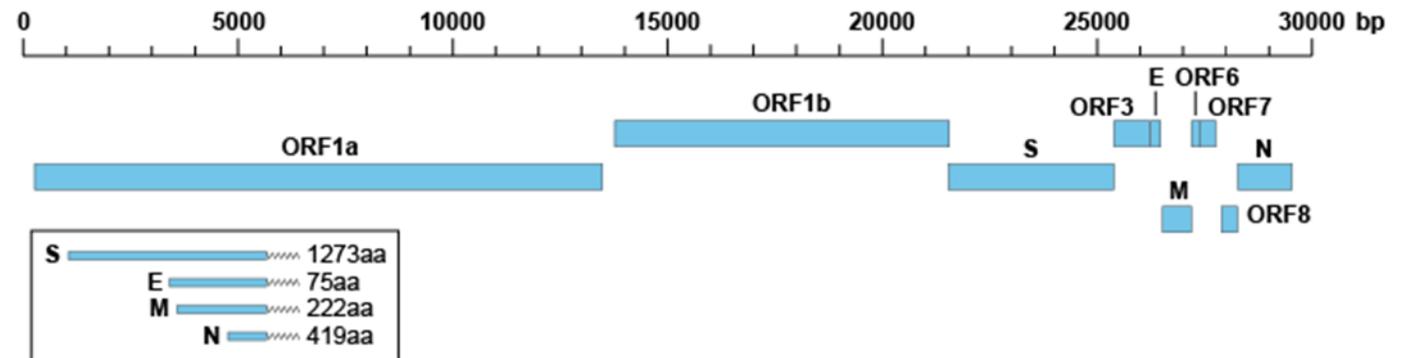
Lo scopo della vaccinazione è quello di far riconoscere, al sistema immunitario, uno o più antigeni del patogeno che vogliamo combattere e permettere al nostro organismo di possedere delle cellule della memoria per quell'antigene che possano produrre anticorpi specifici in caso di infezione.

Organizzazione genomica di SARS-CoV-2

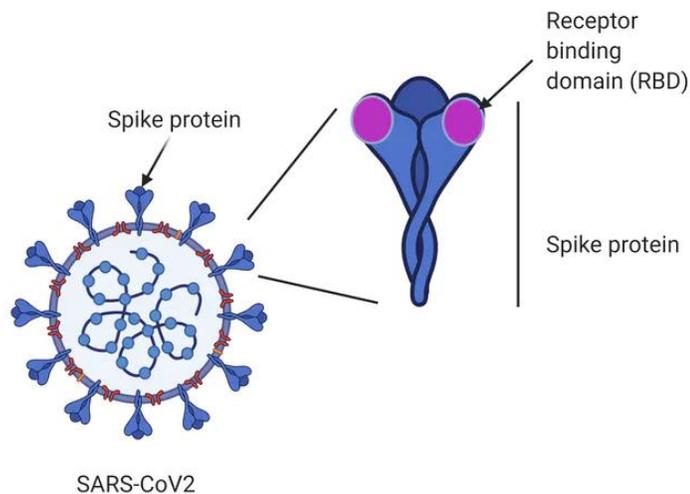


SARS-CoV-2

Igor de Andrade Santos et al. Front. Microbiol., 13 August 2020



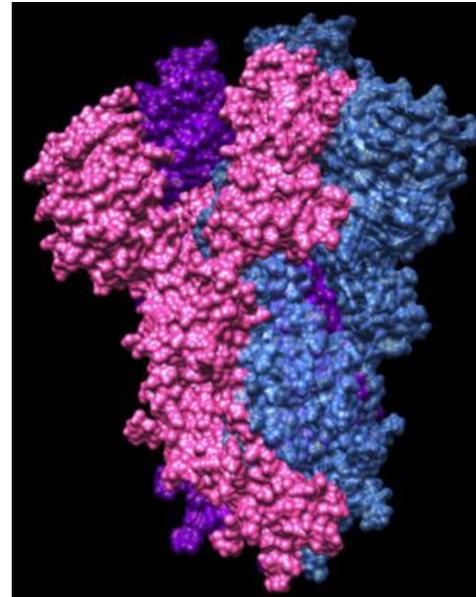
<https://www.novusbio.com/support/sars-cov-research-resources>



Created with BioRender.com, provided from [Harry Al-Wassiti](#)

La spike è la proteina maggiormente immunogenica di SARS-CoV2. Con il vaccino si cerca di far produrre all'organismo anticorpi contro la spike.

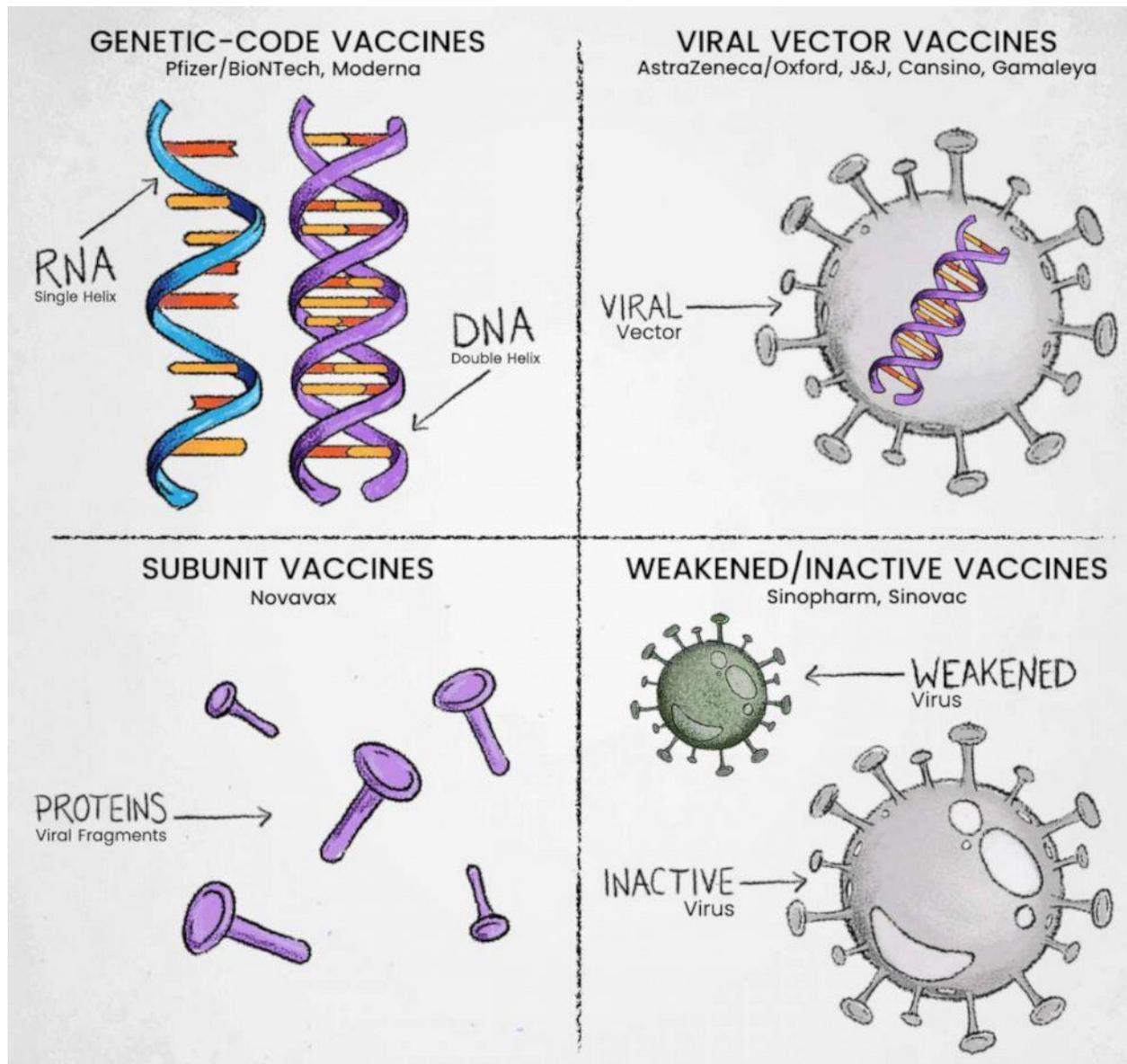
La proteina spike si lega al recettore cellulare ACE-2 e permette l'ingresso dell'RNA virale all'interno della cellula



Jiansheng Huang et al., *J. Clin. Med.* 2020, 9(4)

Si fa interagire il sistema immunitario con la proteina spike in due modi:

- 1) Inserendola dall'esterno**
- 2) Facendola produrre dall'organismo**



<https://opiniagung.com/>

Ci sono quattro approcci principali nella messa a punto di un vaccino per il COVID-19 e che sono, al momento attuale, testati in trials clinici in tutto il mondo.

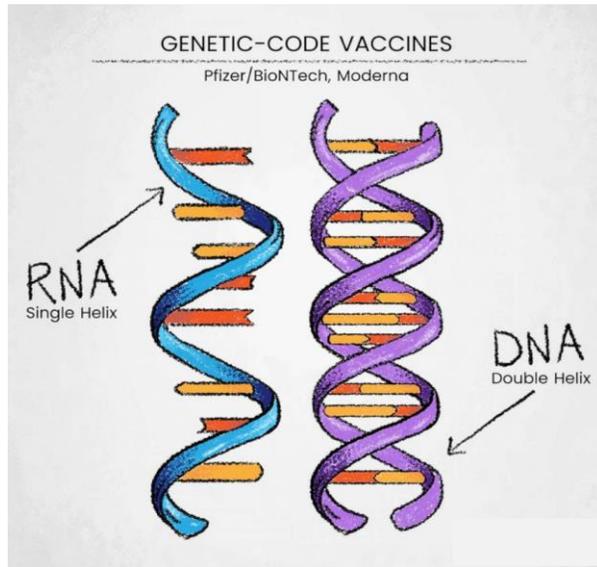
Alcuni utilizzano un approccio tradizionale, in quanto usano virus uccisi o inattivati.

Altri usano frammenti della superficie virale.

Altri vaccini usano un virus diverso, inattivato, come cavallo di Troia per trasportare il materiale genetico del COVID-19.

Le ultime tecnologie usano direttamente il materiale genetico, come l'RNA, per istruire le cellule del nostro corpo a produrre direttamente la proteina spike.

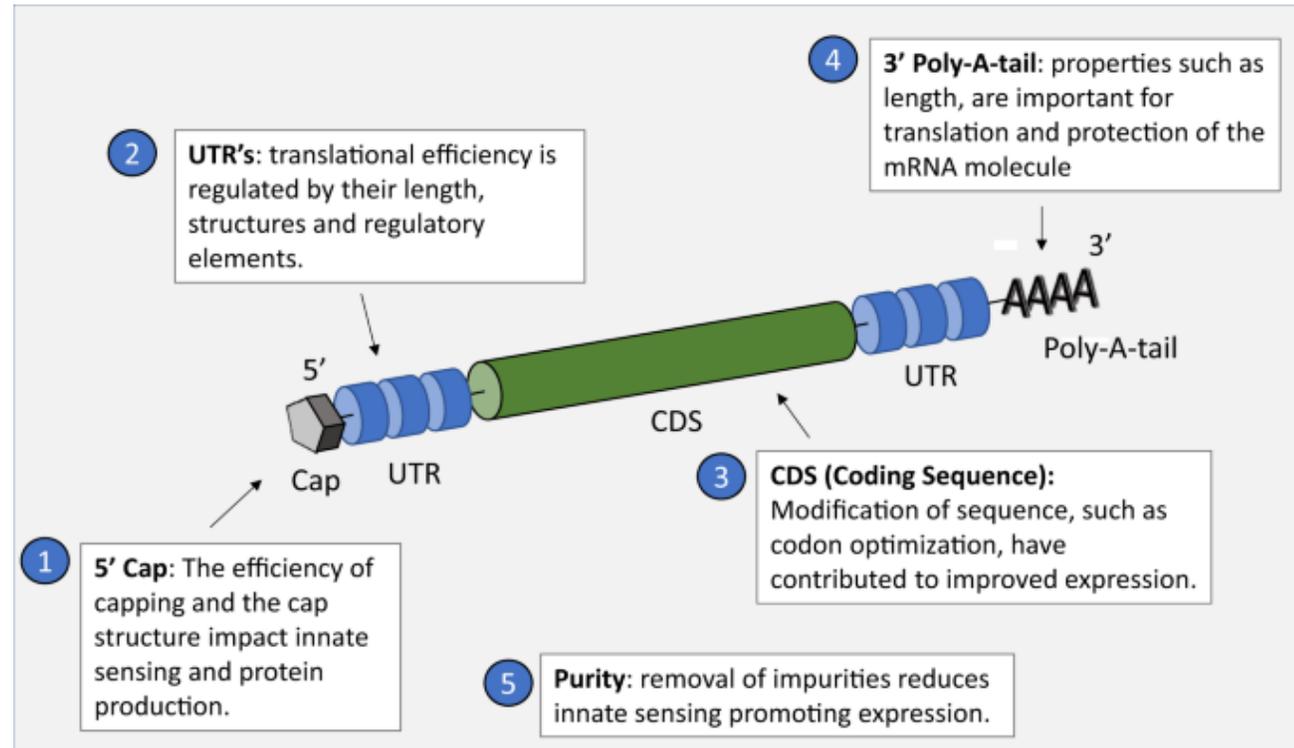
Genetic-code vaccines



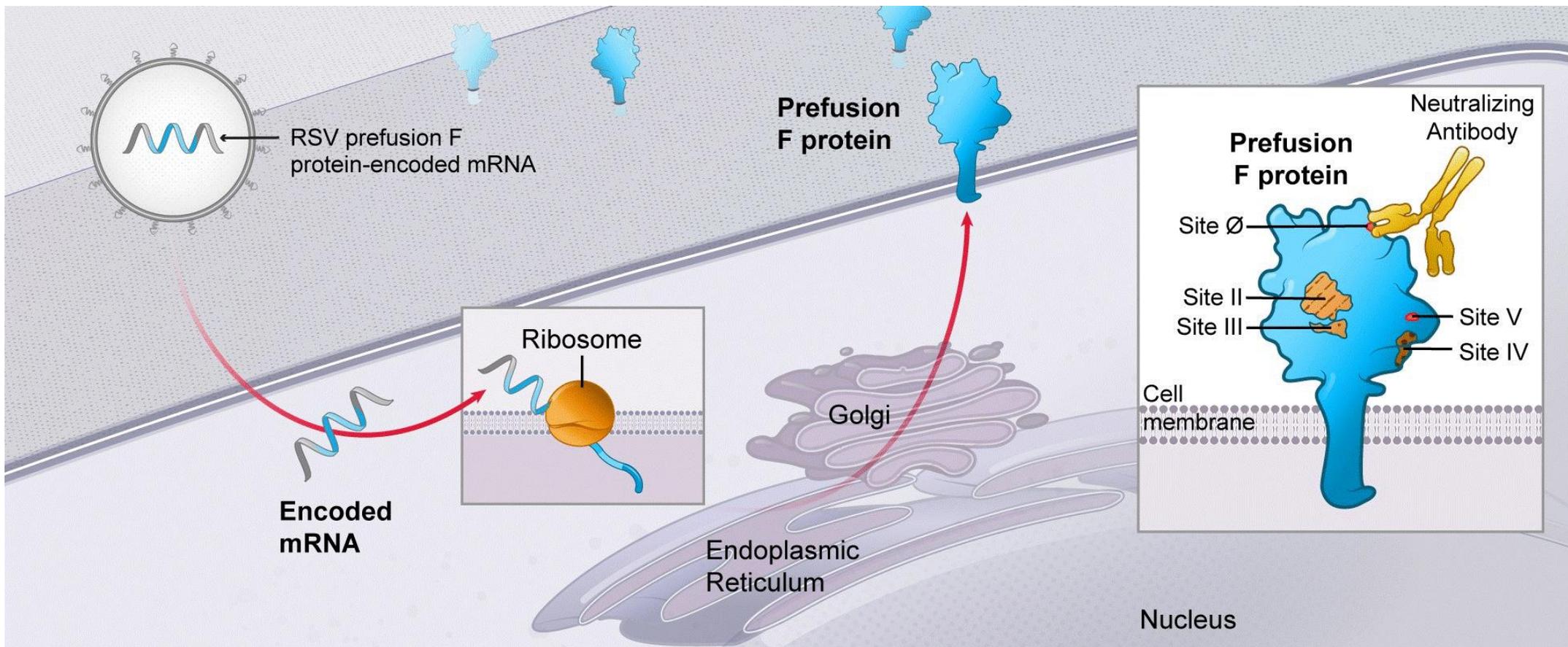
Introducono nelle cellule materiale genetico come RNA o DNA che dà le istruzioni per produrre la proteina spike. Quando l'organismo percepisce quella proteina virale, attiva la risposta immunitaria contro di essa.

Pro e contro: i vaccini che utilizzano materiale genetico non sono mai stati utilizzati al di fuori della ricerca medica, ma possono essere prodotti rapidamente.

Companies: Pfizer/BioNTech, Moderna, Curevac.



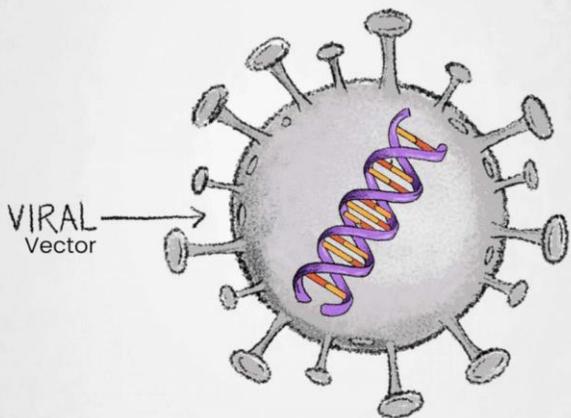
N.A.C. Jackson et al., *npj Vaccines*. volume 5: 11 (2020)



mRNA1273 Clinical Development Program: <https://investors.modernatx.com/>

VIRAL VECTOR VACCINES

AstraZeneca/Oxford, J&J, CanSino, Gamaleya

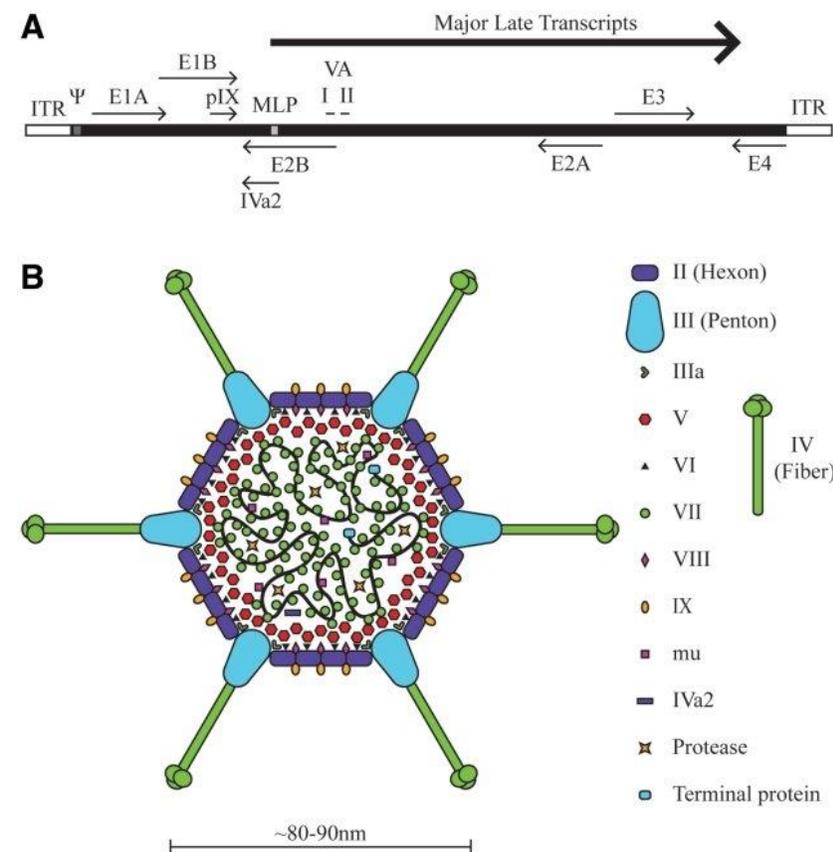


Viral vector vaccines

Utilizzano un virus diverso, completamente depotenziato, come “vettore“, per introdurre il materiale genetico del Coronavirus che codifica per la spike all’interno delle cellule.

Pro e Contro: Questi vaccini sono facili da disegnare, ma l’individuo può sviluppare immunità contro lo stesso vettore limitando la possibilità di vaccinazioni successive con lo stesso vettore.

Companies: AstraZeneca/Oxford (Vaxzevria), Johnson & Johnson, la Cinese CanSino e l’Istituto di ricerca russo Gamaleya, l’italiana Reithera.



Bratati Saha et al.: *Viruses* 2014, 6(9)

Principali differenze fra i vaccini a vettore virale (Adenovirus)

- **Vazzevria** (AstraZeneca): vettore adenovirale di scimpanzè replicazione-incompetente (ChAdOx1), contenente una sequenza leader attivatore del plasminogeno. ChAdOx1 nCoV-19 esprime una sequenza codon-optimised che codifica per il gene della glicoproteina strutturale e antigene di superficie di SARS-CoV-2. (Due dosi)
- Il vaccino COVID-19 di **Johnson & Johnson** consiste di un vettore adenovirale umano ricombinante, replicazione-incompetente type 26 (Ad26), che esprime la proteina spike di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. (Monodose)
- **Convidecia** (CanSino Biologics), è un vettore adenovirus umano ricombinante replicazione-incompetente di tipo 5 (Ad5) che esprime la proteina spike di SARS-CoV-2. (Monodose)
- **GRAd-COV2** (ReiThera), è basato su un vettore adenovirale defettivo di gorilla (GRAd) codificante l'intera proteina spike di SARS-CoV-2. Il vettore GRAd di ReiThera appartiene agli adenovirus di tipo C, che sono considerati i vettori più potenti per trasportare i vaccini e hanno una bassa sieroprevalenza negli esseri umani. (Monodose)

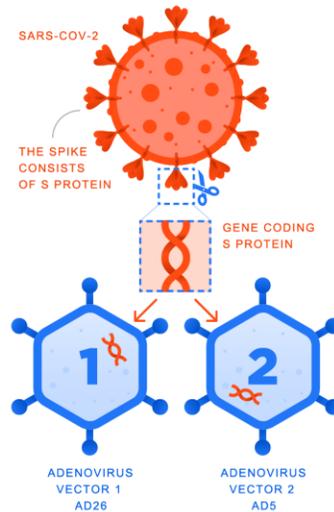
Strategia a due vettori (Sputnik V)

Ad26 + AD5

Two-vector vaccine against coronavirus

Vector creation

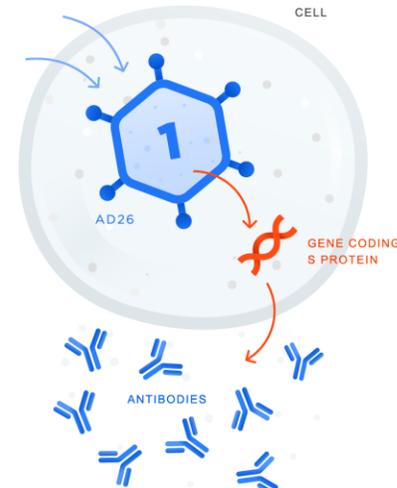
A **vector** is a virus that lacks a gene responsible for reproduction and is used to transport genetic material from another virus that is being vaccinated against into a cell. The **vector** does not pose any hazard to the body. The vaccine is based on an adenoviral vector which normally causes acute respiratory viral infections



A gene coding **S protein** of SARS-COV-2 spikes is inserted into each vector. The spikes form the "crown" from which the virus gets its name. The SARS-COV-2 virus uses spikes to get into a cell

First vaccination

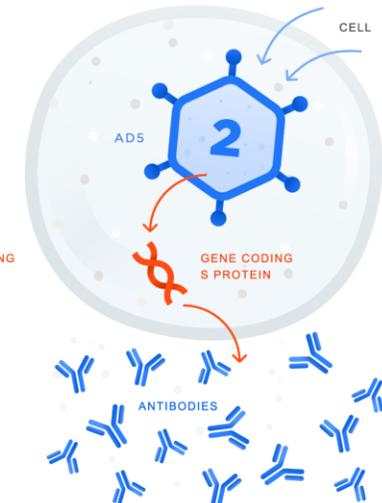
Vector with a gene coding **S protein** of coronavirus gets into a cell



The body synthesizes **S protein**, in response, the production of **immunity** begins

Second vaccination

Repeated vaccination takes place in 21 days



The vaccine based on another adenovirus vector unknown to the body boosts the immune response and provides for long-lasting immunity

The use of two vectors is a unique technology of the Gamaleya Center making the Russian vaccine different from other adenovirus vector-based vaccines being developed globally

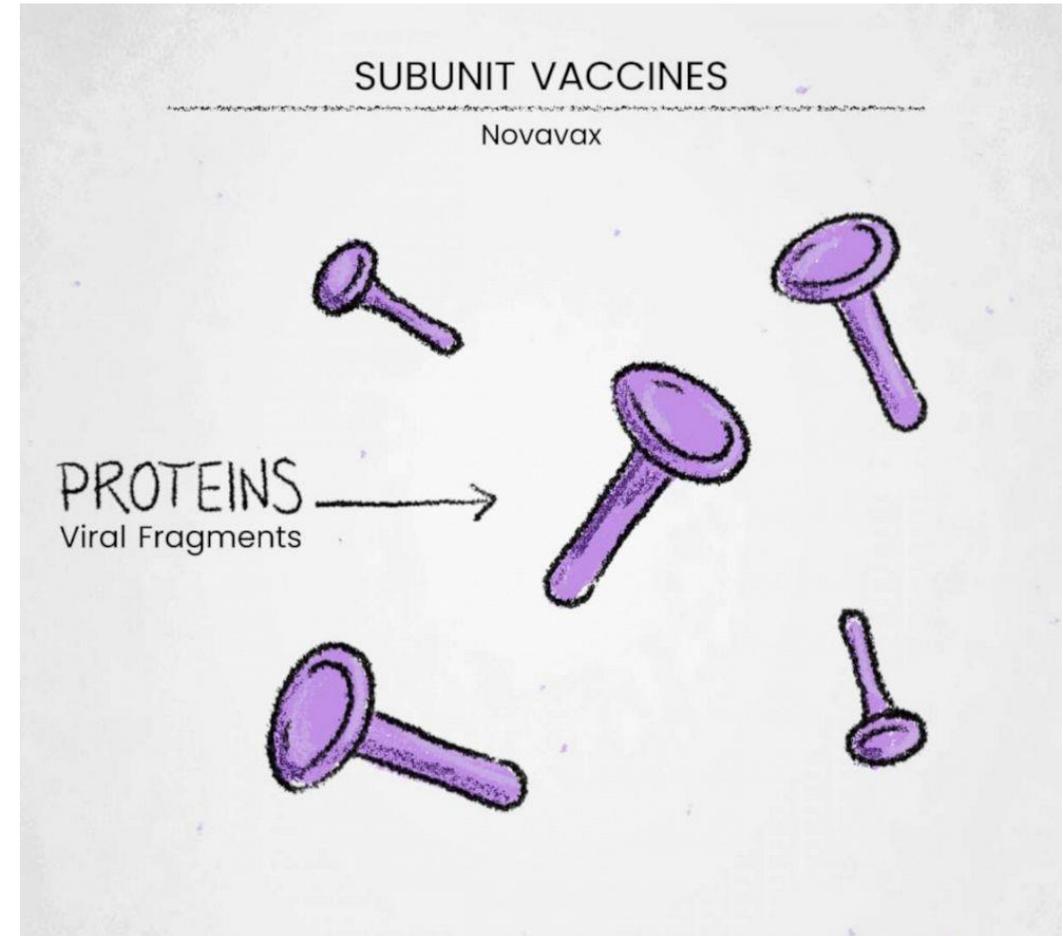
Source: Gamaleya Center, RDIF, 2020

Subunit vaccines

utilizzano un metodo tradizionale trasportando frammenti di proteine virali. Questi frammenti non si possono replicare, ma sono in grado di conferire una risposta immunitaria.

Pro e Contro: Molto lenti da produrre e richiedono dosi multiple, ma sono ben testati e molto sicuri.

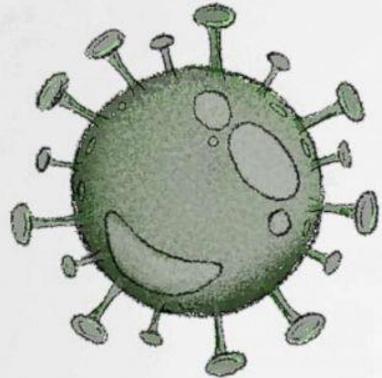
Companies: Novavax



- NVX-CoV2373 (Novavax) è stato descritto sia come un vaccino a subunità proteiche che come un vaccino a particelle virus-like; il produttore lo descrive come "recombinant nanoparticle vaccine".
- Il vaccino è stato prodotto creando un baculovirus ingegnerizzato contenente un gene per una proteina spike di SARS-CoV-2 modificata. Il baculovirus viene utilizzato per infettare cellule Sf9 le quali producono la proteina spike e la espongono sulla loro membrana cellulare. Le proteine spike sono quindi raccolte ed assemblate su una nanoparticella lipidica di circa 50 nanometri di diametro. Ciascuna particella è in grado di alloggiare fino a 14 protein della spike.

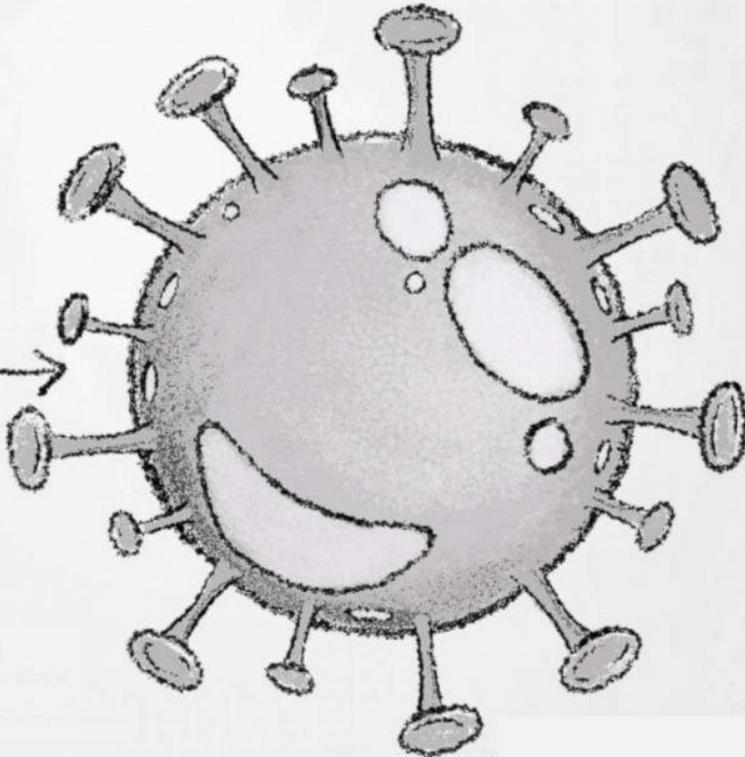
WEAKENED OR INACTIVE VACCINES

Sinopharm, Sinovac



← WEAKENED
Virus

→ INACTIVE
Virus



Weakened or inactive vaccines

Il metodo più Vecchio per la produzione di vaccini. Questo metodo utilizza lo stesso virus che però viene indebolito o ucciso, in modo da essere sicuri che non causi un'infezione, ma il virus rimane intero in modo da indurre la risposta immunitaria.

Pro e Contro: Questi vaccini sono I più difficili ed i più lunghi da produrre, ma hanno dietro loro una lunga storia di successi.

Companies: La maggior parte dei vaccini testate in Cina, da companies come Sinopharm e Sinovac.

- CoronaVac (Sinovac) è un vaccino inattivato contro COVID-19, prodotto da African green monkey kidney cells (Vero cells) che sono state inoculate con SARS-CoV-2 (CN02 strain). Alla fine del periodo di incubazione, il virus viene raccolto, inattivato con β -propiolactone, concentrato, purificato e infine assorbito su idrossido di alluminio.
- Sinopharm (Beijing Biological Products Institute) è un vaccino inattivato contro COVID-19. Ha recentemente ottenuto un certificato di “Good Manufacturing Practice” (GMP) dall’autorità regolatoria Ungherese. Sinopharm COVID-19 è anche il primo vaccino Cinese autorizzato per uso emergenziale in EU.

Grazie per l'attenzione



www.iss.it/centro-nazionale-per-il-controllo-e-la-valutazione-dei-farmaci



CENTRO NAZIONALE
**CONTROLLO
E VALUTAZIONE DEI FARMACI**