

# Tecnologia e immunogenicità

Chiara Azzari

Università di Firenze  
Ospedale Meyer  
Firenze



Webinar gratuiti  
rivolti agli operatori sanitari  
di tutti i profili compresi i medici  
convenzionati:

lunedì 18/01/2021 AUSL Toscana Centro  
martedì 19/01/2021 AUSL Toscana Nord-ovest  
mercoledì 20/01/2021 AUSL Toscana Sud-est

**Sicurezza ed efficacia  
del vaccino anti-CoViD:  
domande e risposte**

# COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide

venerdì 15 gennaio 2021

**DISCLAIMER:** These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 pandemic of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its business activities) or any representation or warranty regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose, quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.

29.12.2020  
61 in sviluppo clinico  
171 in fase preclinica

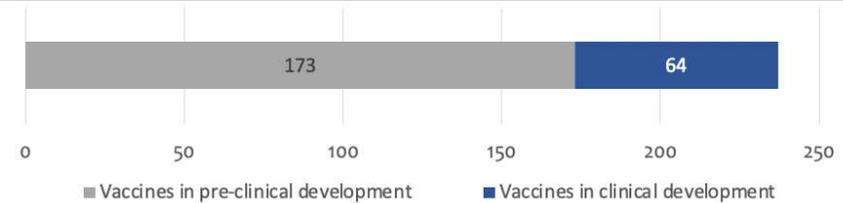
## Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

1. - Number of vaccines in clinical development

64

2. - Number of vaccines in pre-clinical development

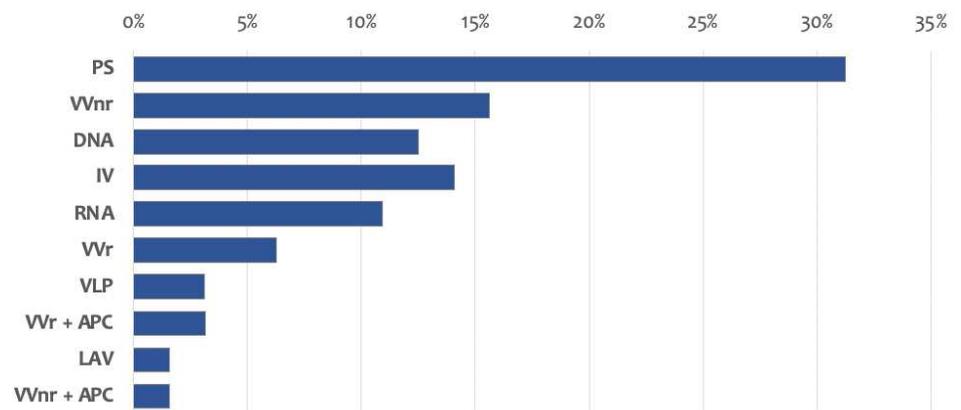
173



## 3. - Candidates in clinical phase

Filter:  Select phase of development (default is all)

Platform	Candidate vaccines (no. and %)
PS	Protein subunit 20 31%
VVnr	Viral Vector (non-replicating) 10 16%
DNA	DNA 8 13%
IV	Inactivated Virus 9 14%
RNA	RNA 7 11%
VVr	Viral Vector (replicating) 4 6%
VLP	Virus Like Particle 2 3%
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell 2 3%
LAV	Live Attenuated Virus 1 2%
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell 1 2%
<b>64</b>	



# A che punto siamo? 18 gennaio 2021

- Pfizer-BioNTech (BNT162b2)
- Moderna

Approvati in USA, UK, Canada, EUROPA

Vaccini a RNA

con sequenza proteina Spike  
in nanoparticelle lipidiche

- AstraZeneca-Oxford University
- Janssen

Fase 3

Vaccini a **vettore virale NON replicante**  
(Ad26 e ChAdOx1)

con sequenza a RNA della proteina

# DNA vs. RNA

DEOXYRIBONUCLEIC ACID

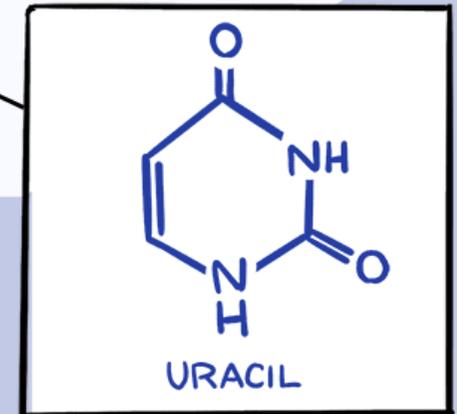
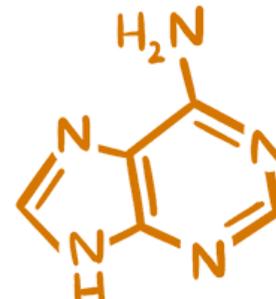
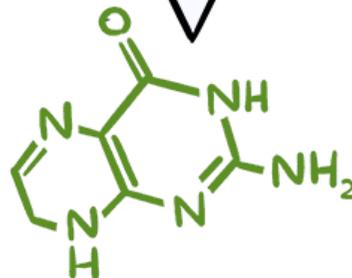
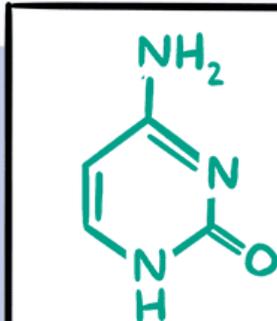
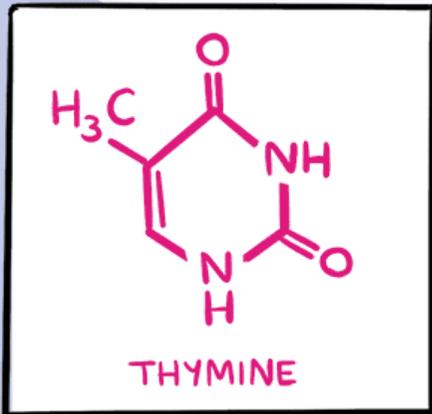
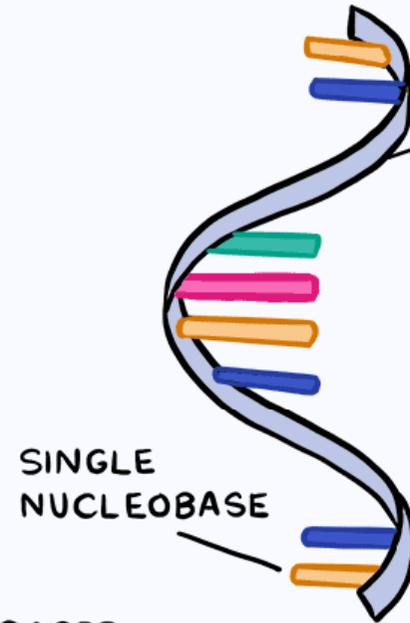
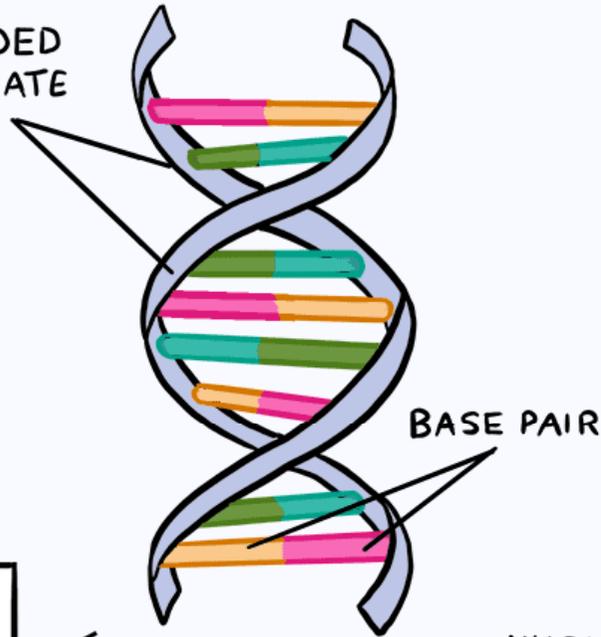
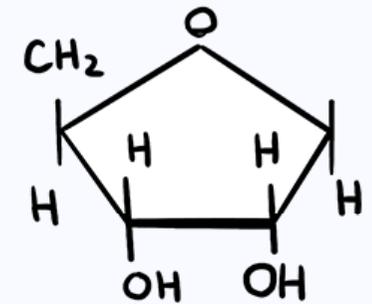
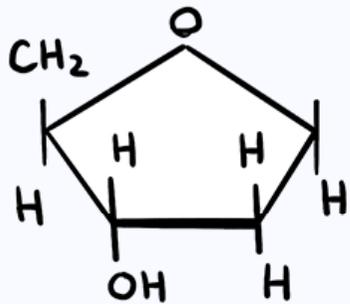
RIBONUCLEIC ACID

DOUBLE-STRANDED  
SUGAR\*PHOSPHATE

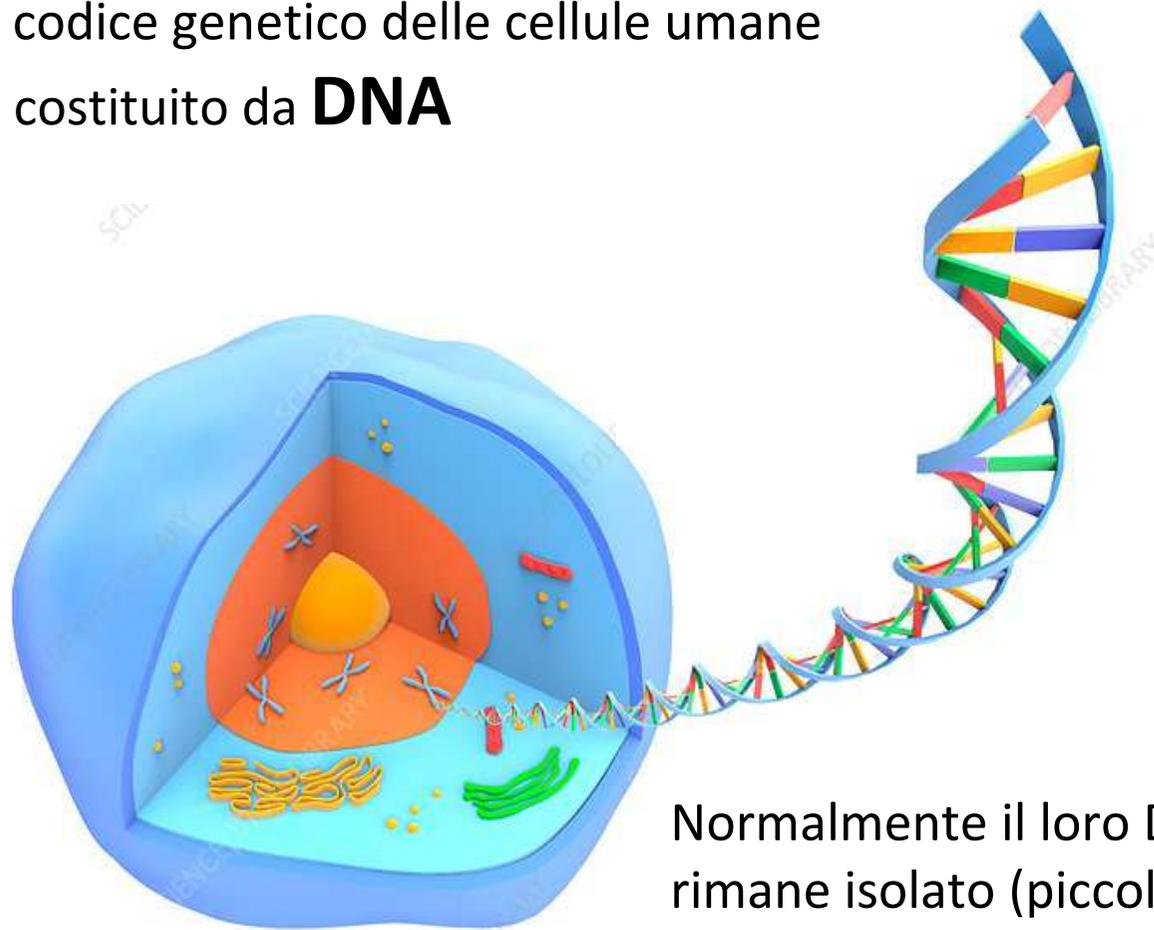
USUALLY SINGLE-STRANDED  
SUGAR\* PHOSPHATE

\* DEOXYRIBOSE

★ RIBOSE



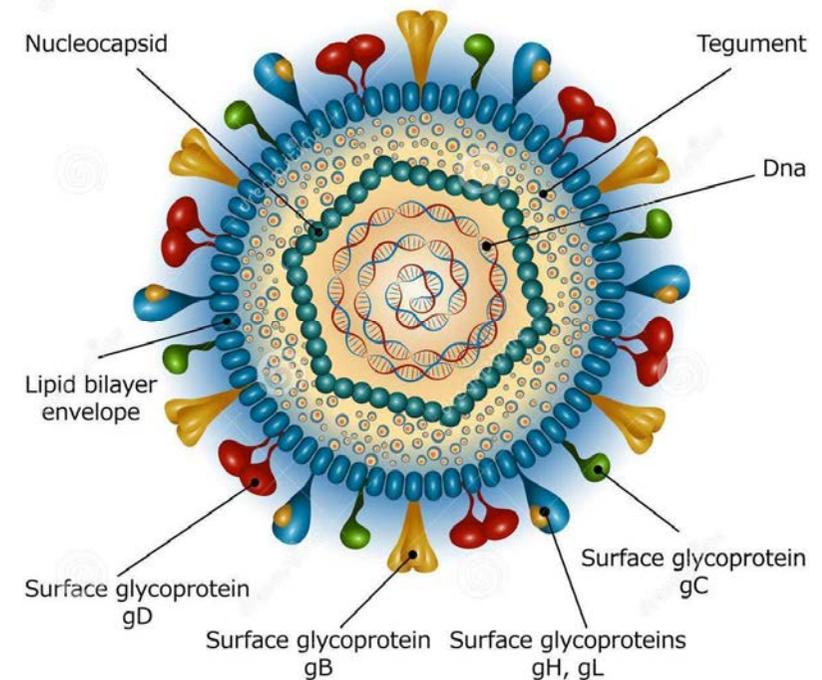
Il codice genetico delle cellule umane è costituito da **DNA**



Normalmente il loro DNA rimane isolato (piccoli circoletti di DNA), in alcuni casi il virus può integrare il proprio DNA all'interno del DNA umano.

Alcuni virus a **DNA** (es. famiglia degli herpes) una volta entrati nella cellula possono penetrare nel nucleo

Herpes Simplex Virus  
Baltimore Group I (dsDNA)



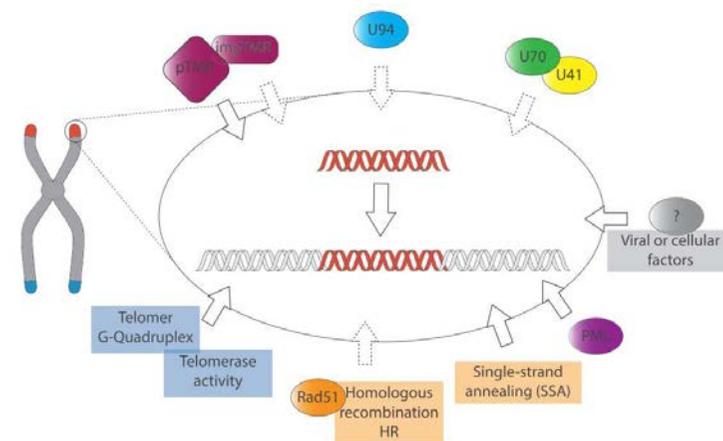


Il virus HHV-6 (sesta malattia) è uno degli erpetici più diffusi

Colpisce circa il 100% della popolazione

La maggioranza entro i due anni

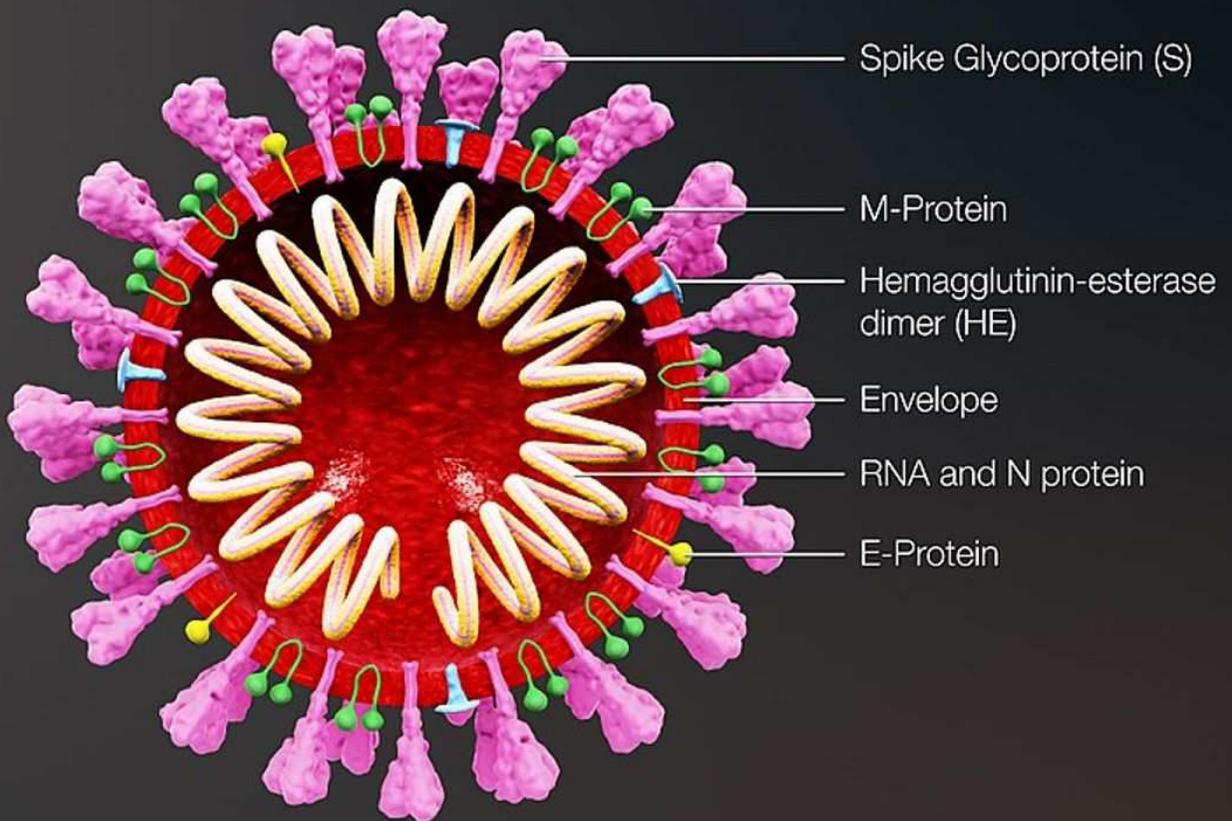
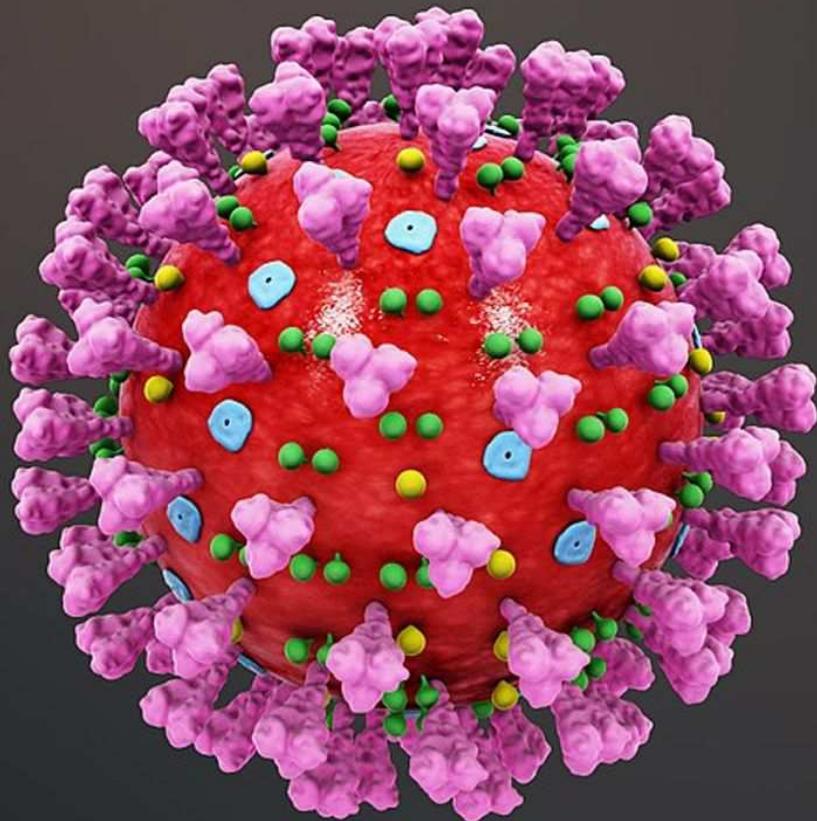
Dopo la prima infezione il virus resta all'interno delle cellule (monociti e macrofagi)



Si stima che nell'1% della popolazione il virus HHV6 sia integrato nel genoma umano, senza che questo causi malattia

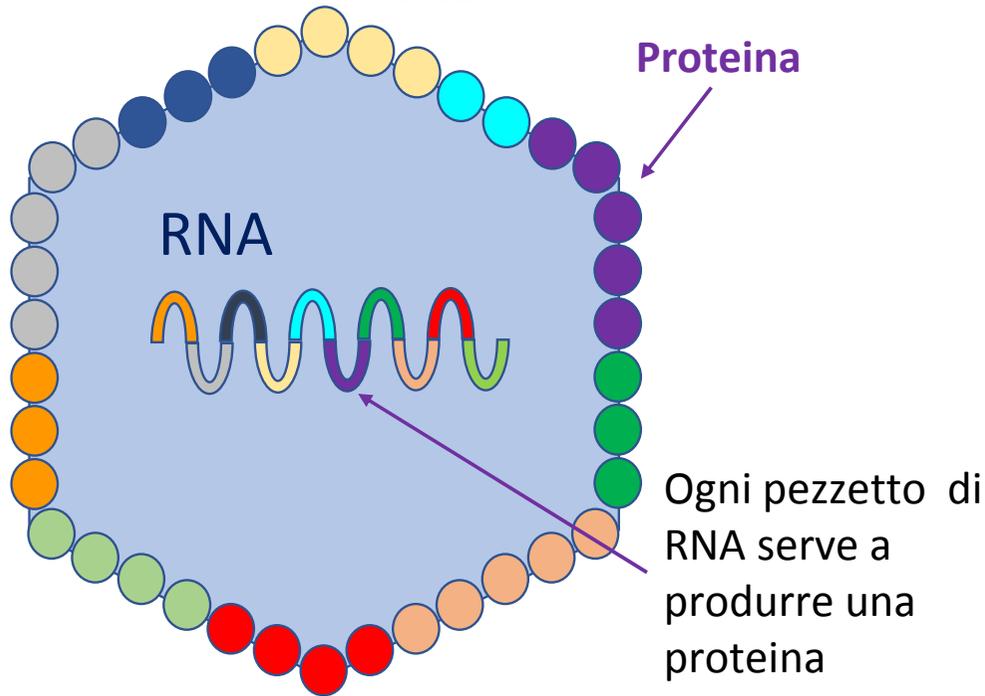
Morissette G, Flamand L,  
Journal of Virology 2010, 84 (23) 12100-12109;

Aimola G. et al., Antiviral research, 2020; 176: 104720



## Virus a RNA

- raffreddore
- influenza
- Enterovirus
- HCV
- SARS
- ecc...

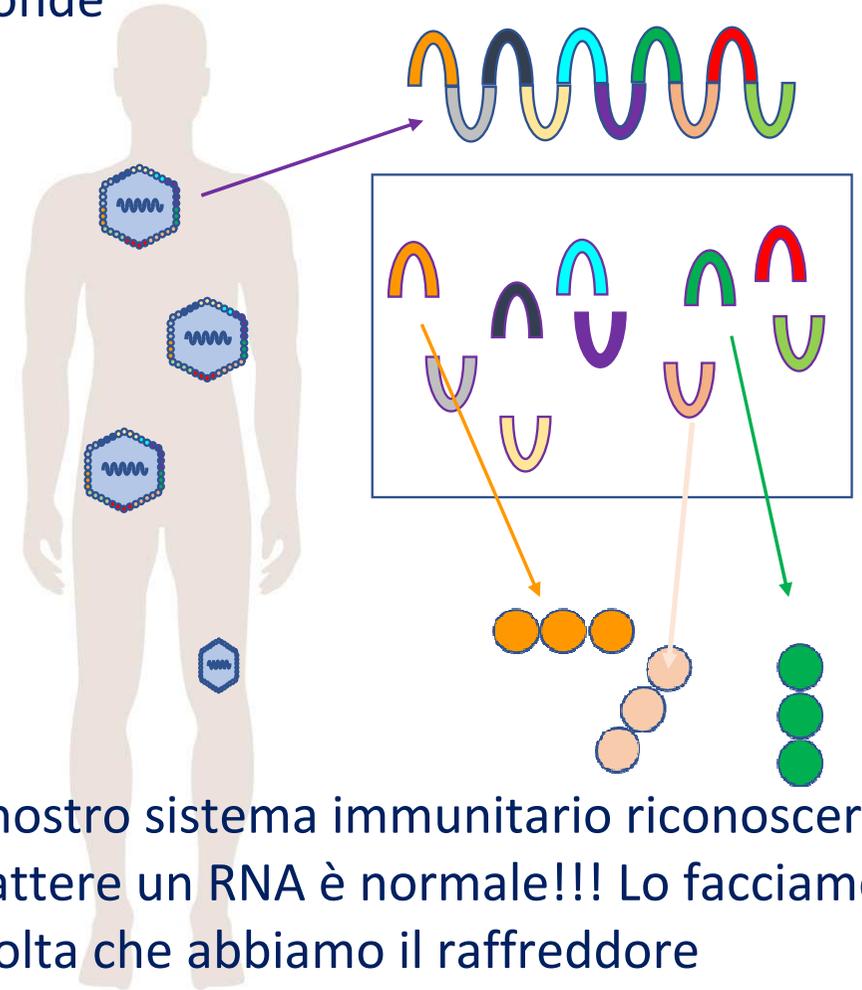


Proteina

RNA

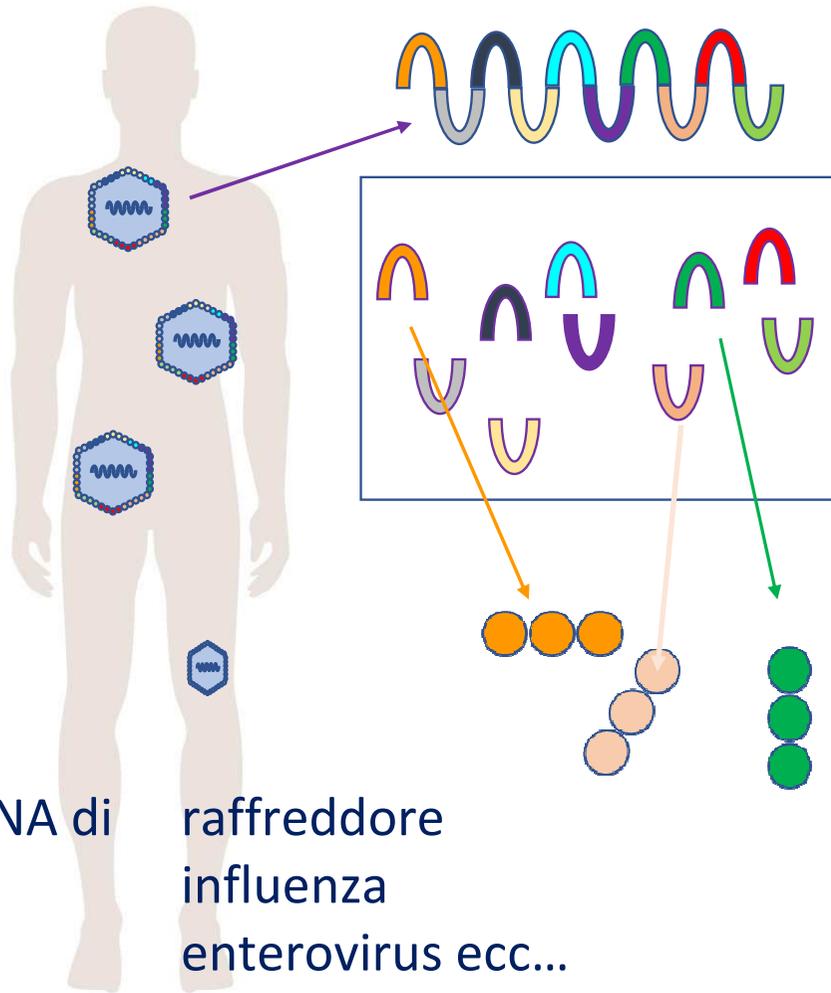
Ogni pezzetto di RNA serve a produrre una proteina

Quando il virus (es. raffreddore) entra in un organismo porta con sé l'RNA con TUTTE le sue parti; si moltiplica e si diffonde



Per il nostro sistema immunitario riconoscere e combattere un RNA è normale!!! Lo facciamo ogni volta che abbiamo il raffreddore

Ogni proteina svolge il suo ruolo



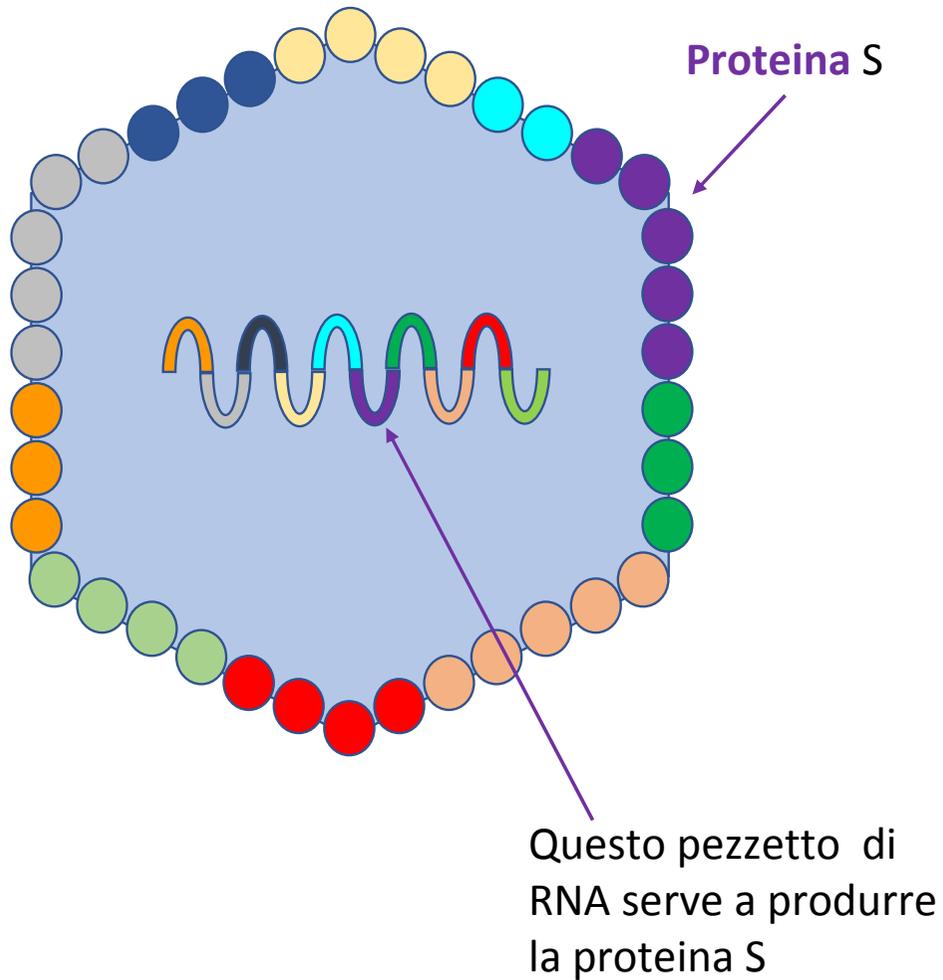
Ma l'RNA di raffreddore  
influenza  
enterovirus ecc...

Perché un virus a RNA  
possa integrarsi nel  
genoma deve  
trasformare il suo RNA  
in un DNA

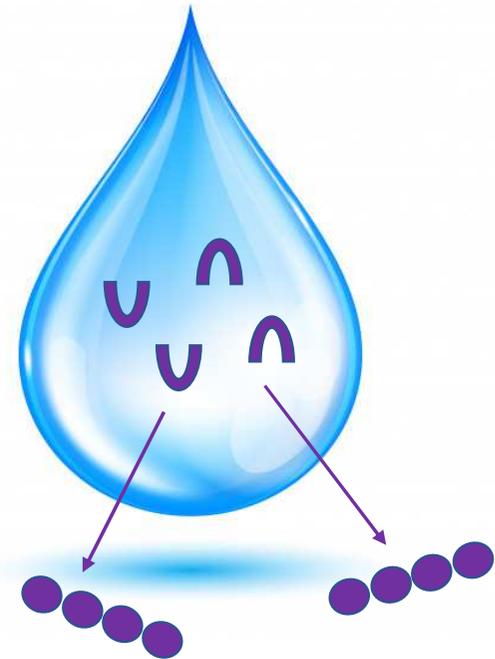
Deve possedere una  
trascrittasi inversa

**NON SI INTEGRA  
NEL GENOMA**

## SARS-CoV-2

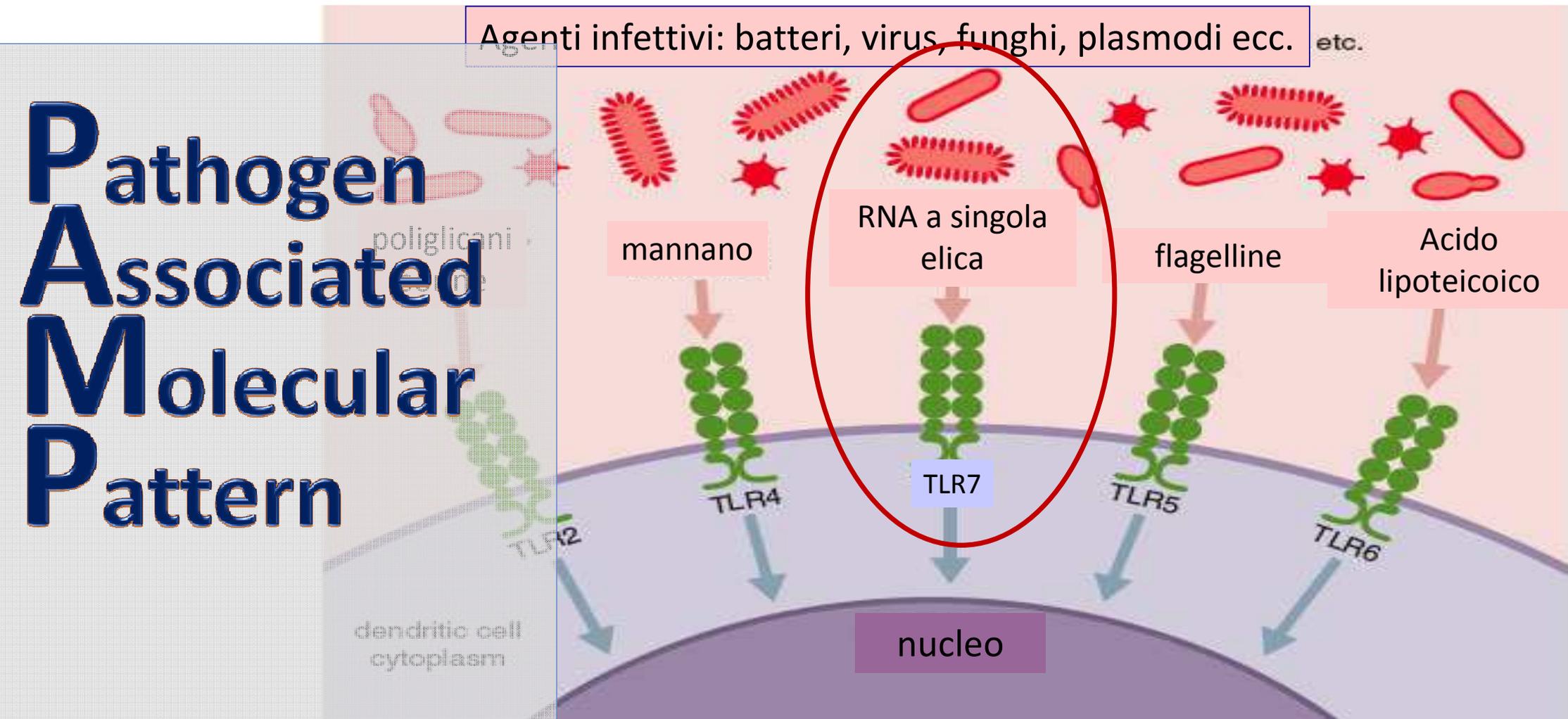


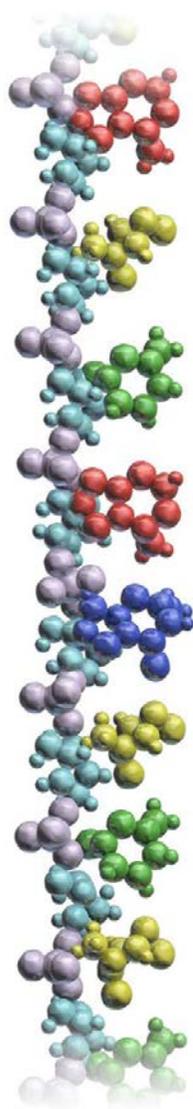
Il vaccino anti-SARS-Cov-2 (Pfizer-BioNTech) non contiene il virus intero né tutto il suo RNA, ma è una gocciolina lipidica (grassi) che contiene SOLTANTO UNO dei frammenti di RNA, quello che produrrà la proteina S



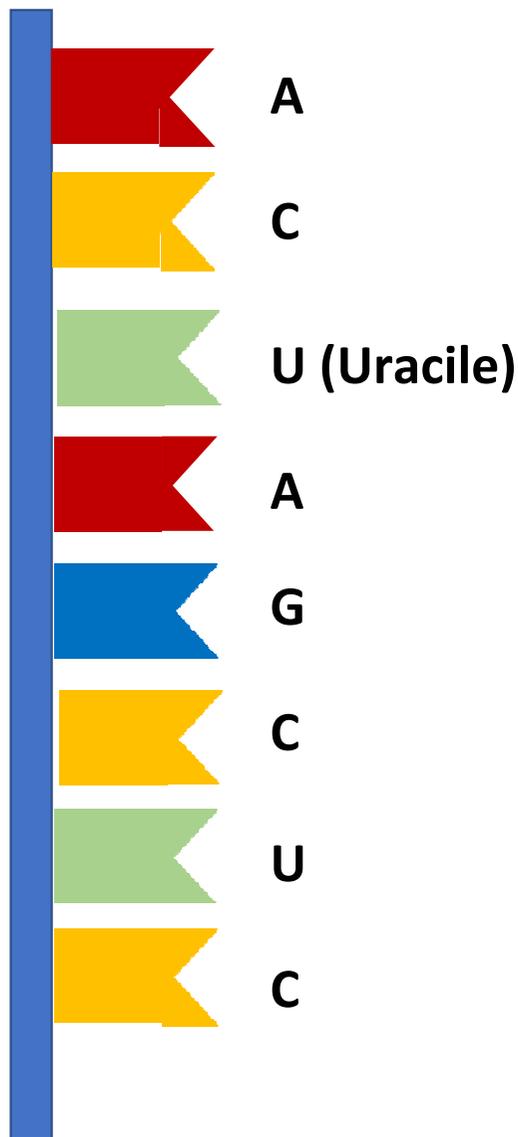
Quell'RNA non potrà riprodursi, né fare altre azioni se non l'unica che sa fare, produrre la proteina S

I patogeni possiedono strutture caratteristiche,  
non presenti negli umani (**PAMP**)

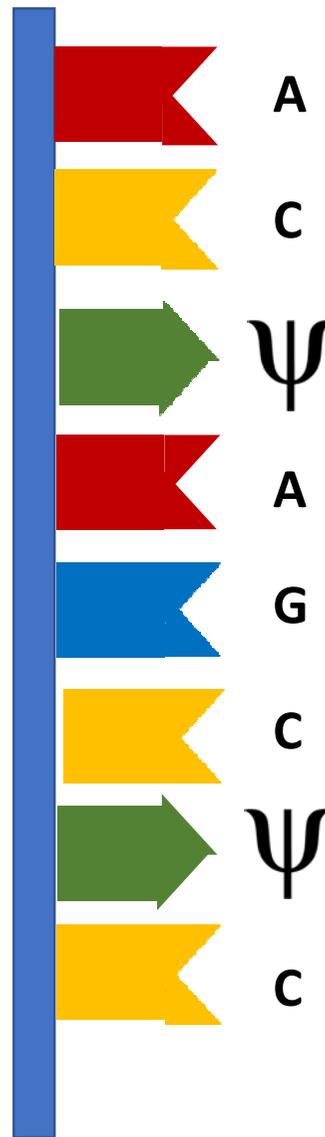




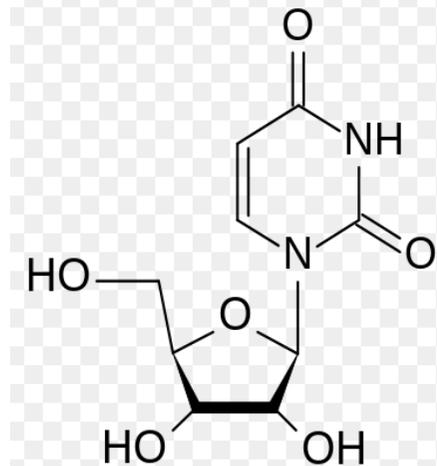
Adenina  
 Citosina  
 Uracile  
 Adenina  
 Guanina  
 Citosina  
 Uracile  
 Citosina



**Molecola di RNA**



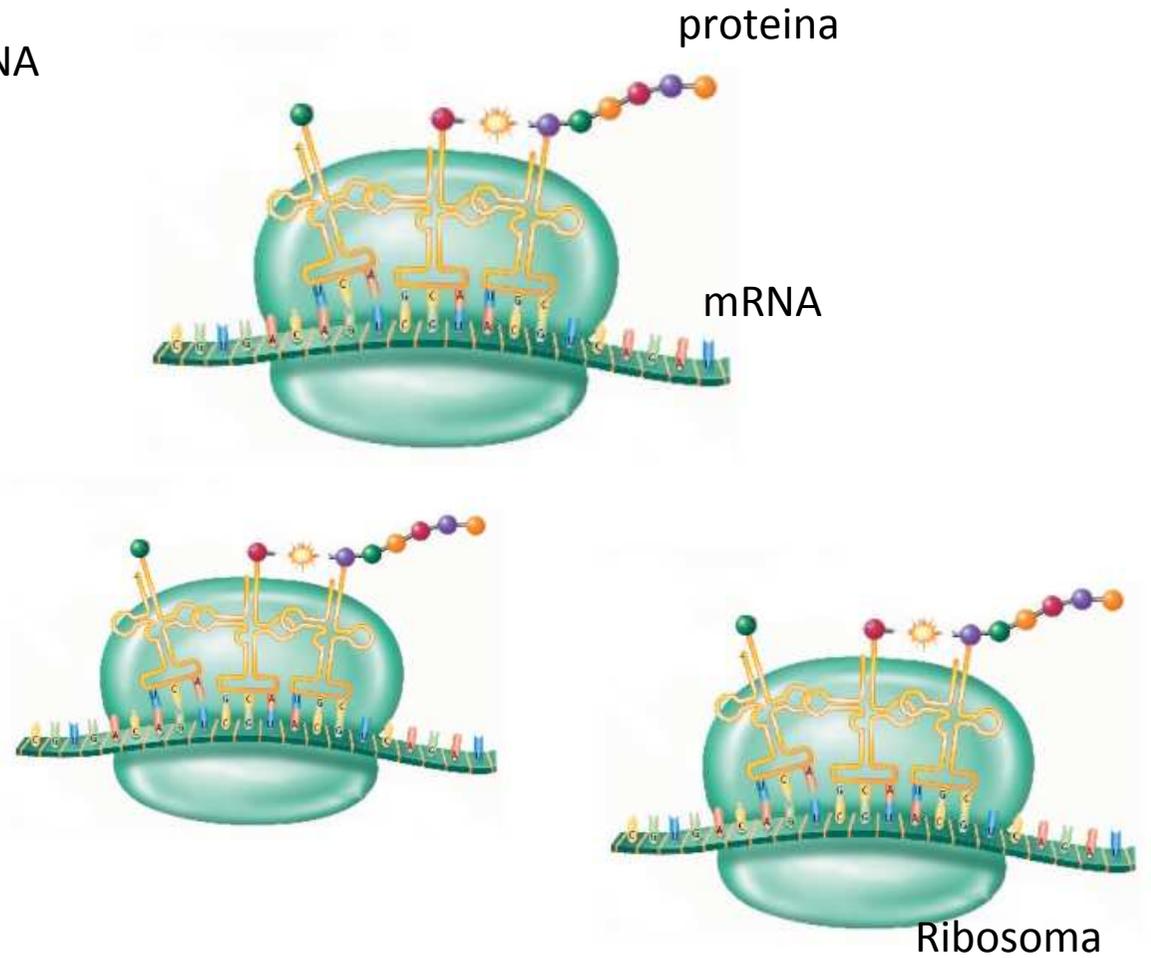
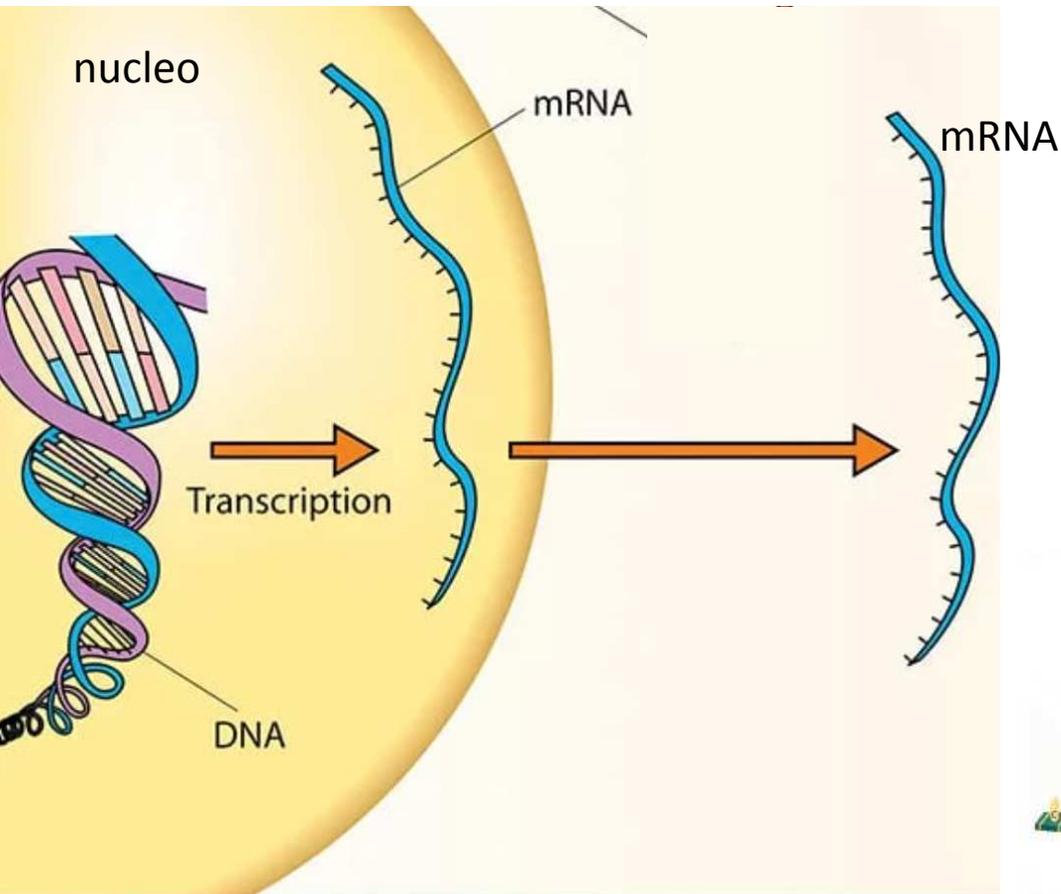
Pseudouridina vs uridina



Uridine

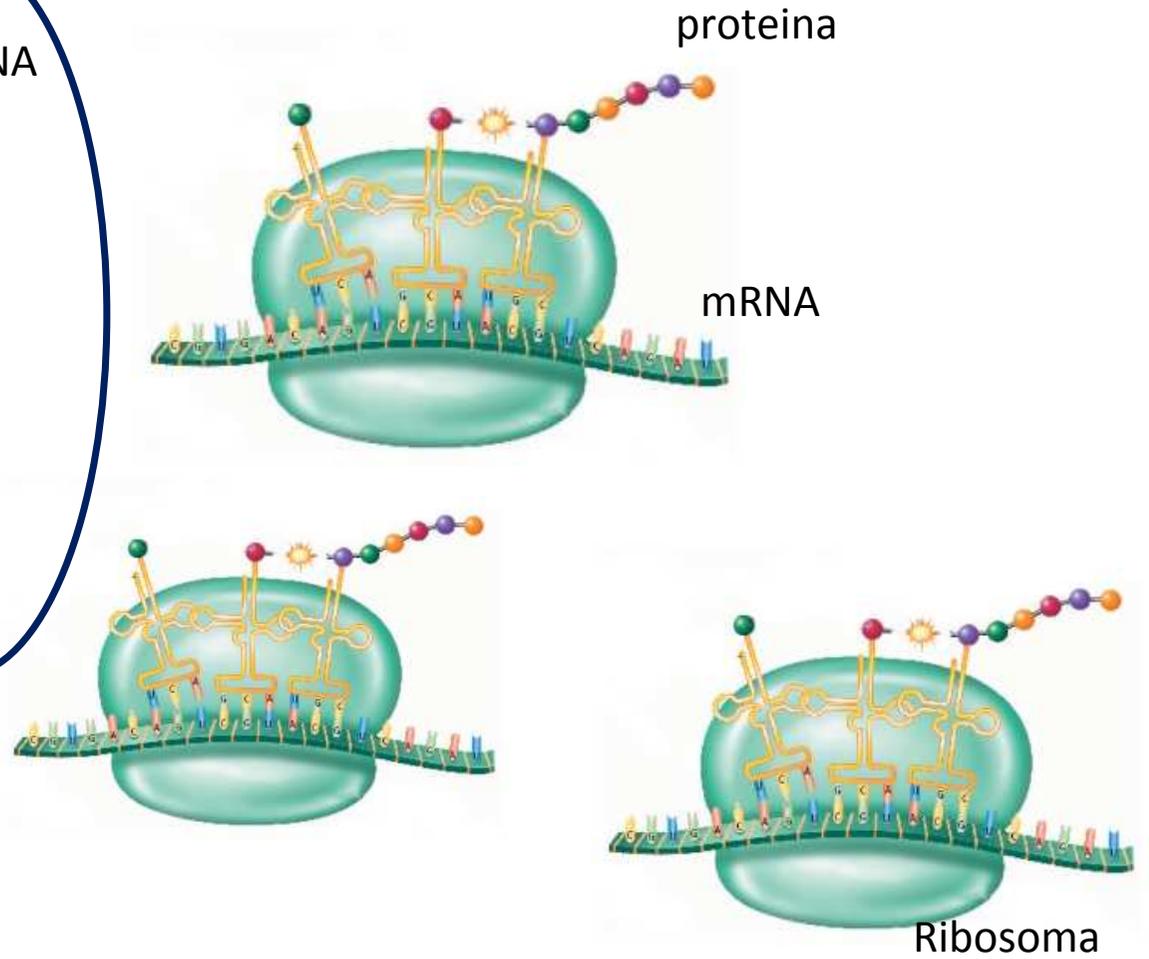
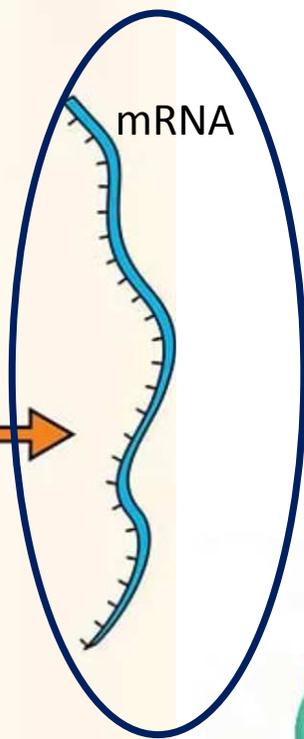
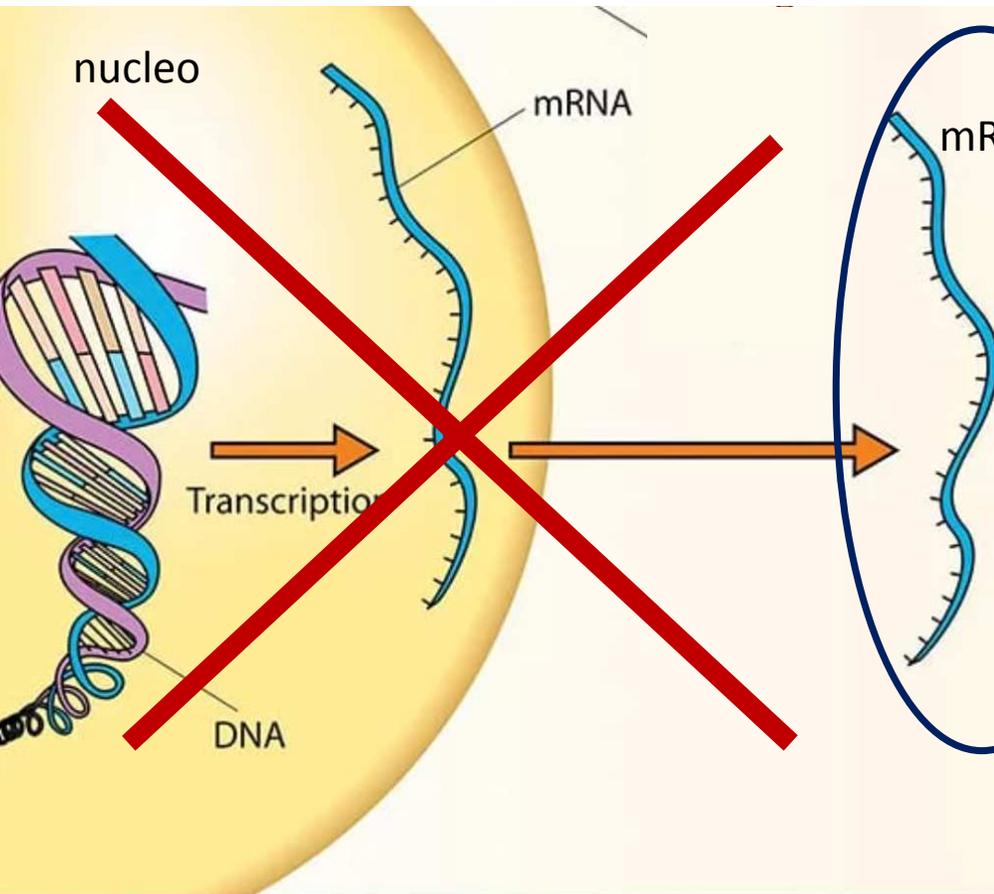


Pseudouridine



## LA SINTESI di PROTEINE nelle cellule umane

1. IL DNA trascrive il codice in un RNA messaggero (mRNA)
2. l'mRNA è trasportato al citoplasma
3. Il messaggio dell'mRNA viene tradotto in protein tramite ribosomi e tRNA



LA SINTESI di mRNA in laboratorio

## Vantaggi dei vaccini a RNA

1. SICUREZZA – l'mRNA non si può integrare nel genoma umano
2. EFFICIENZA – l'mRNA può entrare in tutte le cellule anche quelle non mitotiche, perché non richiede l'attività del nucleo (utile per vaccini anti-tumorali)
3. IMMUNOSTIMOLAZIONE – l'mRNA è di per sé immunostimolatorio (tramite i Toll like receptor) . Non richiede adiuvanti
4. FACILE PRODUZIONE IN LARGA SCALA – L'mRNA è sintetizzato completamente in laboratorio, non richiede colture cellulari (ALTI STANDARD DI QUALITA')
5. Se il virus muta si può con facilità MUTARE la SEQUENZA dell'RNA per adattarlo ai nuovi virus

A black and white photograph of a snowy winter landscape. A large, snow-covered evergreen tree stands in the foreground on the left. The ground is covered in a thick layer of snow. In the background, there are more trees and a dark sky filled with many bright, star-like light spots, suggesting a starry night or a snowy day with light flares.

E gli svantaggi?

conservazione in ultra-freddo  
necessità di una seconda dose  
mai usati fino ad oggi



## Nanoparticelle lipidiche

# VANTAGGI e SVANTAGGI Vaccini a RNA

Risposta B e T cellulare

No rischi da componente vive

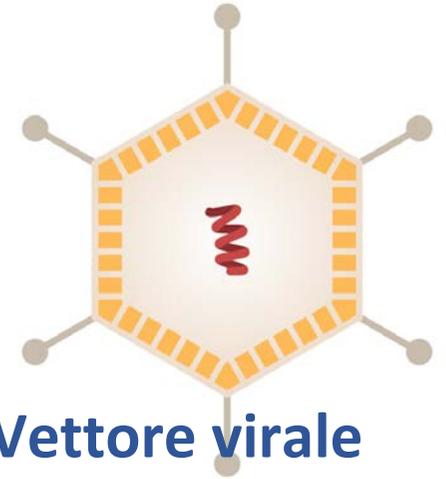
Modificabilità se il virus muta

Velocità e facilità di produzione

Spesso necessario RICHIAMO

Conservazione ad ULTRAFREDDO

Ad ora mai usati



## Vettore virale non replicante

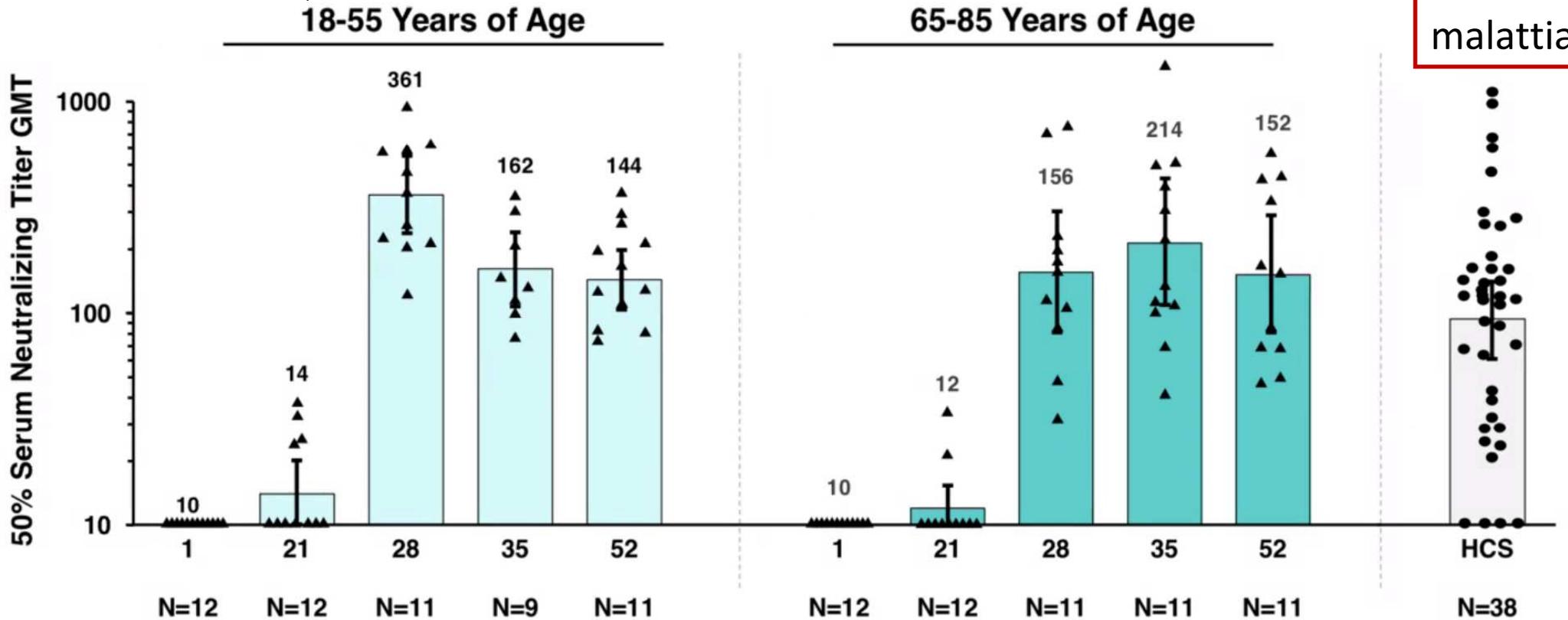
Più complessi da produrre

Risposta immunitaria **POTENTE**

Immunità **ANTI-VETTORE**

Tecnologia nota

# Vaccino Pfizer-Biontech: Titoli anticorpali ottenibili con due dosi (Comirnaty, 30 µg)



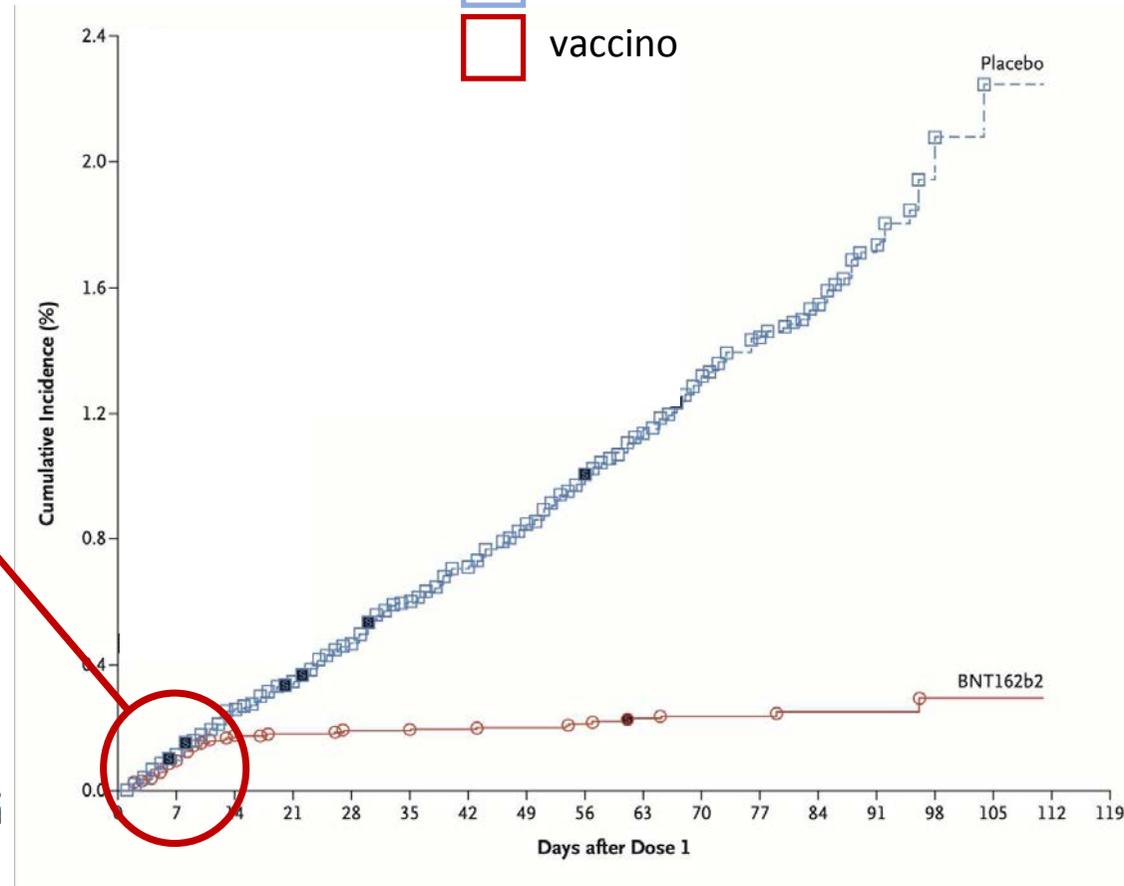
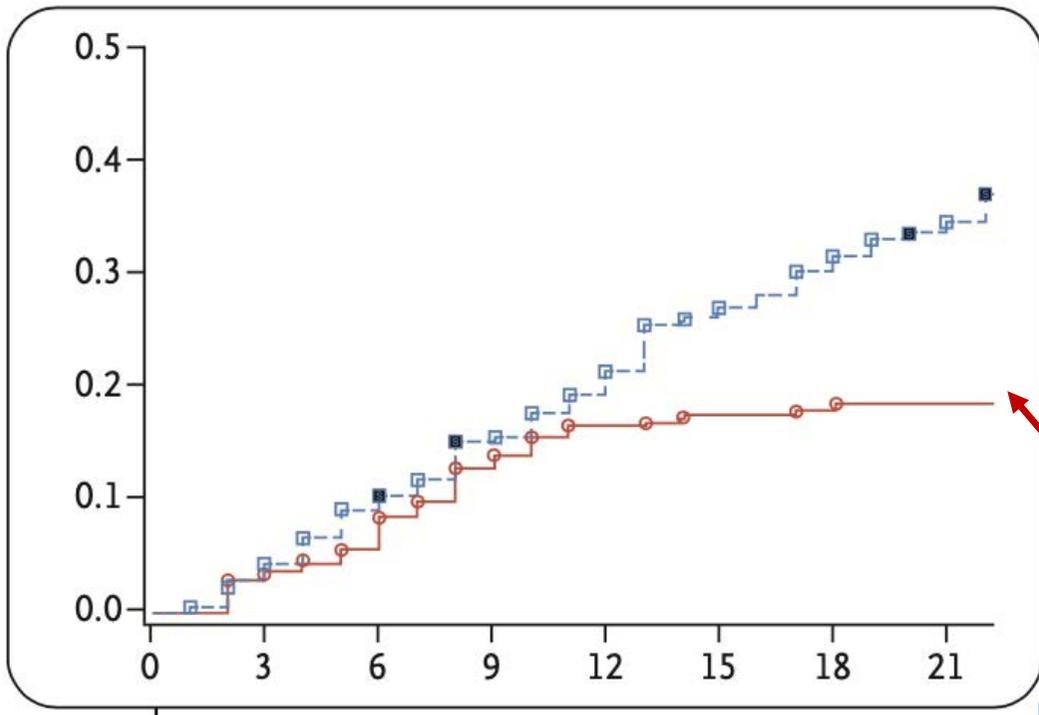
I titoli anticorpali indotti dal vaccino sono superiori a quelli ottenuti dopo la malattia

ORIGINAL ARTICLE

Polack FP et al.,  
NEJM 2020

# Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

placebo  
vaccino



# Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Efficacia 95% (95%CL 90.3-97.6) a partire da 7 giorni dopo la seconda dose di vaccino

Efficacia 52% (95%CL 29.5-68.4) tra la prima e la seconda dose

Efficacia simile in tutti i sottogruppi di analisi:  
Età, genere, etnia, patologie pregresse, obesità

Nella pratica, cosa vuol dire avere un'efficacia protettiva del 95%?

Vuol dire che se avessimo avuto il vaccino già a febbraio 2020,

Non avremmo avuto **2.014.729** morti, nel mondo  
(17.01.2021)

Avremmo risparmiato **1.913.992** vite

# Historical Comparison of Morbidity and Mortality for Vaccine preventable Diseases in the USA

Pre-vaccino			
Malattia	Casi	Morti	
Difterite	30508	3065	
Morbillo	763094	552	
Parotite	212932	50	
Pertosse	265269	7518	
Polio acuta	42033	2720	
Polio paralitica	21269	3145	
rosolia	488796	24	
Rosolia congenita	20132	2160	
Vaiolo	110672	2510	
Tetano	601	511	
Epatite A	254518	298	
Epatite B	74361	267	
Hib invasivo	23154	1076	
<b>SARS CoV2</b>	<b>23.344.039</b>	<b>389.084</b>	<b>USA</b>
<b>SARS CoV2</b>	<b>93.194.729</b>	<b>2.014.729</b>	<b>mondo</b>

**JAMA**

The Journal  
of the American  
Medical Association



Roush SW  
*et al* for the  
CDC. JAMA  
2007; 298:  
2155-63

