

Vaccini basati su vettori virali ricombinanti: dalla preclinica alla clinica

S. Capone¹, L. Monetini²

¹ReiThera (ex Okairos), Roma, Italia

²Research Toxicology Centre (RTC), Pomezia, Roma, Italia

I vaccini tradizionali inducono principalmente anticorpi neutralizzanti; tuttavia, per proteggere contro patogeni dal ciclo vitale complesso o ad elevata instabilità genetica, appare fondamentale attivare anche la risposta cellulo-mediata della risposta immunitaria adattativa: i linfociti T, in particolare i linfociti T citotossici CD8+. I vaccini genetici sono in grado di indurre proprio questo tipo di risposta immunitaria. Nei vaccini genetici il gene corrispondente all'antigene di interesse (transgene) viene inserito nel genoma di 'vettori', come quelli virali ricombinanti. Tra le diverse classi di virus valutati come vettori per vaccini genetici, gli Adenovirus hanno dimostrato di essere tra quelli di elezione per l'elevata efficienza nell'infettare cellule di mammifero una volta iniettati e per l'assenza di integrazione nel genoma umano.

In ReiThera (precedentemente denominata Okairos) è stata sviluppata una piattaforma tecnologica basata su nuovi vettori Adenovirali isolati dagli scimpanzè (ChAd), che non sono inattivati dagli anticorpi contro sierotipi adenovirali umani presenti nel siero della maggioranza della popolazione ed hanno elevata potenza immunologica. Tali vettori possono essere utilizzati da soli, oppure in associazione con serotipi diversi di ChAd o con vettori derivati da una classe differente di virus, in regimi cosiddetti di prime/boost eterologo che consentono di massimizzare l'esposizione al gene del patogeno di interesse, codificato da entrambi i vettori, eludendo il problema dell'immunità anti-vettore generata con la prima somministrazione. Uno dei vettori più comunemente utilizzati e che si è rivelato ideale in combinazione con vettori Adenovirali è MVA (Modified Vaccinia Ankara).

La presentazione si focalizzerà sullo sviluppo di un candidato vaccino profilattico contro il virus dell'epatite C (HCV) basato su un regime di prime/boost eterologo che include uno dei vettori più potenti della collezione, ChAd3, e MVA. In questo caso lo sviluppo preclinico, concordato con le autorità regolatorie dell'Inghilterra, paese in cui è stato effettuato il primo trial clinico, prevedeva un nutrito dossier di sicurezza dei vettori, mentre per gli studi in vivo è stato accettato un uso limitato di animali ed una durata contenuta negli studi di efficacia e sicurezza. I dati ottenuti nei modelli murini dimostravano l'efficacia del prodotto in termini di immunogenicità, con particolare riguardo alla risposta immune T cellulare. Lo sviluppo tossicologico è stato definito in accordo sia alle indicazioni delle linee guida sui vaccini che di quelle sulla terapia genica (WHO, EMA). Gli studi sono stati condotti in roditori (studi sub-cronici) e nel corso della presentazione verranno illustrati i dati ottenuti. I risultati della fase in vivo e istopatologia hanno confermato l'attesa assenza di tossicità e un'ottima tollerabilità locale del prodotto; fondamentali nel determinare il profilo di sicurezza del vaccino sono anche stati i dati di biodistribuzione. I dati preclinici così ottenuti hanno permesso di procedere in tempi rapidi all'approvazione delle agenzie regolatorie di diversi paesi e quindi alla transizione agli studi clinici di fase I. Basandosi sui primi dati nell'uomo è stato quindi ottimizzato il protocollo di vaccinazione, confermate efficacia e sicurezza nell'animale e quindi implementato lo schema di trattamento clinico. E' attualmente in corso lo studio di fase II, che rappresenta il primo studio di efficacia in assoluto mai intrapreso per un candidato vaccino contro HCV.