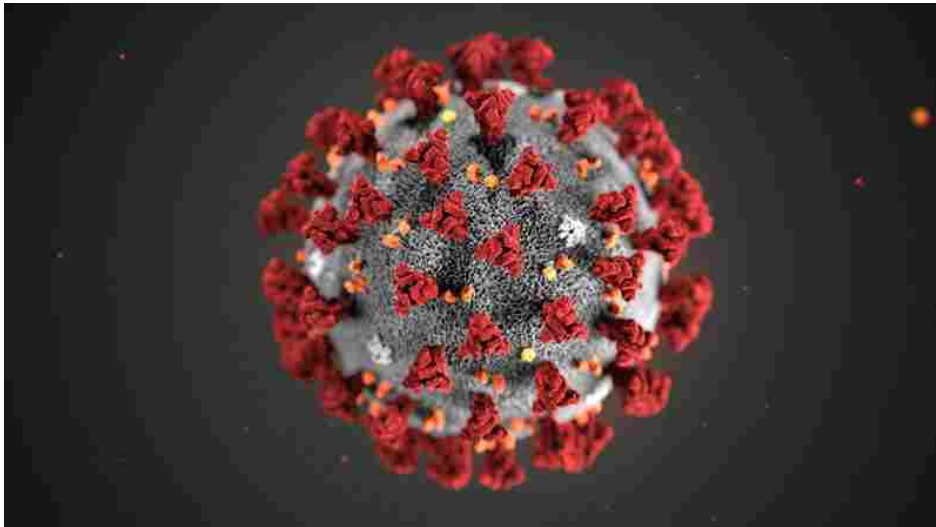


18 Maggio 2020

[CHI SIAMO](#)
[FAQ](#)
[ABBONAMENTI](#)
[COLLABORA CON NOI](#)
[CONTATTACI](#)



Approfondimenti

Covid-19: plasma, anticorpi e vaccini

18 Maggio 2020
 Graziella Morace
 0 commenti

Articolo di Graziella Morace*

L'improvvisa comparsa del coronavirus SARS-CoV-2 a Wuhan, in Cina, che ha dato rapidamente origine ad una pandemia globale, ha segnato la terza introduzione in questo millennio di un coronavirus virulento nella società umana (dopo la SARS e la MERS), interessando non solo il sistema sanitario, ma anche l'economia globale. Sebbene la nostra comprensione dei coronavirus abbia subito un enorme balzo in avanti dopo le due precedenti, mancano ancora approcci definitivi ed efficaci per il controllo epidemiologico ed il trattamento. Tra la grande quantità di ricerche di farmaci e terapie, da qualche settimana si parla molto dell'utilizzo del plasma iperimmune, cioè dell'uso del plasma di pazienti convalescenti per curare i malati. Una sperimentazione che in base ai primi risultati sta alimentando grandi aspettative, ma che ha prodotto anche polemiche, disinformazione e teorie del complotto. Ad esempio alcuni ne parlano come di una "nuova cura" risolutiva e altri ritengono che sia stata tenuta nascosta dal "sistema" o non considerata dalle case farmaceutiche perché poco remunerativa.

In realtà, l'utilizzo del plasma a scopo terapeutico non è affatto una novità, ma ha origine alla fine dell'800; inoltre una sua possibile efficacia nel migliorare le condizioni dei pazienti, quando non esistono altre possibilità immediate di trattamento, è stata osservata per varie infezioni virali nel corso del tempo (Marano

G et al, *Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?*, Blood Transfus. 2016; 14(2): 152–157).

Il principio su cui si fonda questa terapia è semplice: nel sangue delle persone guarite sono presenti anticorpi utili a combattere il virus. Prelevando il plasma (cioè la parte liquida del sangue), e iniettandolo in un malato questi anticorpi potrebbero aiutarlo a superare la COVID-19.

Bisogna tenere presente però che i criteri di selezione dei donatori di plasma devono essere molto stringenti, come descritto in un *Position Paper* sulla produzione di plasma iperimmune da utilizzare nella terapia della COVID-19 pubblicato il 27 marzo 2020 dalle società scientifiche *SidEM* (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) e *SIMTI* (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia). Tra i requisiti del donatore vi sono la certezza che questi sia stato infettato da SARS-CoV-2 e abbia superato la malattia, l'assenza di sintomi da 14 giorni e test per il virus negativo, la conferma della presenza di anticorpi anti proteina Spike con un titolo minimo >160 EIA (che non tutti i convalescenti hanno). Inoltre, devono essere applicate rigorose procedure di controllo del plasma, altrimenti tale pratica potrebbe presentare dei rischi non trascurabili, perché oltre agli anticorpi potrebbero esserci anche altri virus, come quelli dell'epatite B, dell'epatite C e l'HIV, **che potrebbero quindi contagiare il paziente che lo riceve**. Proprio per questi limiti il plasma iperimmune dei pazienti non può essere considerato una cura consolidata, ma solo una potenziale terapia di emergenza.

Il primo Paese ad utilizzare il siero dei convalescenti per aiutare i casi più gravi di COVID-19 è stata la Cina e da metà marzo la sperimentazione è stata avviata anche in Italia, con un primo protocollo che ha avuto come capofila il Policlinico San Matteo di Pavia, esteso poi a numerose altre regioni. Sperimentazioni sono anche in atto in diversi Paesi europei, tra cui Francia, Germania, UK e Spagna ed extraeuropei.

I risultati preliminari sembrano promettenti, anche se per ora gli studi sono stati condotti su numeri molto ridotti di pazienti e in assenza di gruppo di controllo (Rajendran K et al, *Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review*. J Med Virol. 2020 May 1). Non solo numerosi gruppi di ricerca in tutto il mondo, ma anche diverse case farmaceutiche stanno conducendo ulteriori studi per cercare di confermare l'utilità di questa pratica, come riportato in **un articolo pubblicato sul sito dell'Osservatorio Malattie Rare**.

Una terapia promettente per la cura dell'infezione da SARS-CoV-2, che supera i limiti del plasma iperimmune, è l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro la proteina *Spike*. Il principio è lo stesso del plasma iperimmune ovvero il conferimento, in maniera passiva, dell'immunità contro il virus, ma in questo caso si andrebbero ad iniettare solo anticorpi altamente purificati che sarebbero disponibili in quantità elevate senza problemi di approvvigionamento.

A questo progetto stanno lavorando diversi laboratori, tra cui il *vAMRes* (*Vaccines as a Remedy against Anti-Microbial Resistance*), guidato da Rino Rappuoli, presso la Fondazione Toscana *Life Sciences* insieme all'Ospedale Spallanzani. Gli anticorpi contro SARS-CoV-2 sono stati ottenuti a partire dai linfociti B (le cellule che producono gli anticorpi) di sette persone guarite dall'infezione, che sono stati clonati in laboratorio ed hanno espresso gli anticorpi in coltura una quantità tale da poter essere testata per valutarne l'attività biologica. Il *preprint* della ricerca, che riporta risultati relativi all'identificazione di anticorpi 17 monoclonali neutralizzanti il virus, è stato pubblicato l'8 maggio su bioRxiv (Andreano E et al, *Identification of neutralizing human monoclonal antibodies from Italian COVID-19 convalescent patients*). La ricerca proseguirà con la selezione degli anticorpi con maggiore attività neutralizzante, che verranno prodotti in quantità elevata per essere utilizzati per produrre un farmaco che potrà essere impiegato sia come cura contro le infezioni

acute, bloccando la malattia, che come profilassi per i soggetti a maggiore rischio di infezione.

Studi per la produzione di anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2 sono in corso anche in Olanda, presso l'Università di Utrecht, dove è stato sviluppato un anticorpo "chimera", cioè prodotto da cellule umane e di ratto fuse insieme, chiamato mAb 47D11, contro la proteina Spike (Chunyan Wang et al. *A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection*, Nature Communications, 11, 2020, Article number: 2251).

Un'altra ricerca, non ancora pubblicata, è **quella portata avanti** dai genetisti italiani Giuseppe Novelli, dell'Università di Roma Tor Vergata, e Pier Paolo Pandolfi, del *Beth Israel Deaconess Medical Center*, che hanno selezionato 3 anticorpi neutralizzanti a partire dalla grande banca dati canadese Trac.

E quando potranno essere disponibili questi anticorpi? Certamente ci vorrà un po' di tempo: una volta selezionati gli anticorpi monoclonali più promettenti e dopo aver condotto le prove per dimostrarne la sicurezza, è necessario produrli in quantità elevata. Rappuoli, **intervistato da Rainews24**, ha detto che spera sia possibile arrivare produrli a livello industriale nel giro di 8 - 9 mesi.

Una caratteristica utile degli anticorpi monoclonali è il loro possibile uso per la profilassi rapida nei soggetti a maggiore rischio di infezione perché in prima linea, come ad esempio medici ed infermieri. Questo tipo di approccio, diversamente dalla protezione offerta dalla vaccinazione, che per svilupparsi necessita in genere di 2-4 settimane, ha un effetto protettivo immediato ma, essendo un trasferimento passivo di anticorpi, non induce una memoria immunitaria ed ha quindi una durata limitata a pochi mesi (solitamente circa 3).

Perciò questa terapia non può assolutamente essere considerata come sostituto della vaccinazione, che è il sistema per risolvere alla radice il problema SARS-CoV-2, in quanto il vaccino istruisce il sistema immunitario a produrre gli anticorpi autonomamente e l'immunità permane per lungo tempo.

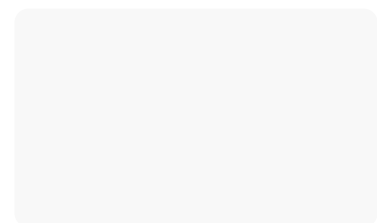
Attualmente **secondo l'OMS** sono allo studio 110 candidati vaccini: 102 sono ancora in fase preclinica, cioè in sperimentazione su modelli animali per testarne la tossicità e l'immunogenicità, mentre per otto sono iniziati gli studi sui volontari.

Il percorso di sperimentazione clinica prevede tre fasi che precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio, seguite da una quarta quando il vaccino è già disponibile sul mercato. Durante le prime tre fasi, in cui viene progressivamente aumentata la popolazione trattata con il vaccino, si definisce il numero di dosi per l'immunizzazione e si determina l'immunogenicità e la sicurezza. Questi ultimi due aspetti vengono indagati soprattutto negli studi clinici di fase terza, condotti su popolazioni molto ampie di soggetti a cui sarà destinato il vaccino. Nella quarta fase viene verificata l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso e identificate le eventuali reazioni indesiderate così rare da essere individuate solo dopo che milioni di persone sono state vaccinate.

La stragrande maggioranza dei candidati vaccini per il SARS-CoV-2 utilizza i moderni strumenti dell'ingegneria genetica, mentre 5 si affidano alla tecnologia classica.

Il sistema classico per la produzione di un vaccino è attraverso la coltivazione del virus in coltura cellulare, seguita dalla sua inattivazione con sostanze chimiche e dalla purificazione. È un sistema ormai collaudato, diversi vaccini tuttora in uso sono prodotti in questa maniera. Tuttavia è una tecnologia che richiede tempi piuttosto lunghi, anche se permette di produrre quantità elevate del vaccino.

Un'altra tecnologia già utilizzata, ad esempio per la produzione del vaccino antiepatite B, è quella di inserire il gene che codifica per la proteina che ci interessa,



in questo caso la Spike, in un vettore di espressione e farlo esprimere in cellule adatte, ad esempio quelle del lievito. La proteina viene poi purificata e usata per vaccinare. Anche questa è però una metodica che richiede alcuni mesi per la produzione su larga scala.

Un altro sistema è inserire il gene per la proteina Spike in un vettore virale, che può essere attenuato o incapace di replicarsi, che lo trasporta all'interno delle cellule bersaglio. Uno dei candidati vaccini che utilizza questa tecnologia, ed è già in test clinici sull'uomo, è quello dell'Università di Oxford, di cui si è parlato molto. Un altro è in preparazione da parte di una ditta italiana, la ReiThera di Castel Romano. Entrambe le ditte usano come vettore virale un adenovirus derivato da primati non umani, quindi non patogeno per l'uomo; per maggiore sicurezza i geni che servono alla sua replicazione sono stati eliminati e sostituiti con il gene della proteina Spike del coronavirus. Questa è una tecnologia nuova, l'unico vaccino di questo tipo finora utilizzato è uno contro l'Ebola, che impiega come vettore il virus VSV, prodotto dalla ditta Merck.

La produzione di vaccini a RNA, tra cui quello della ditta americana Moderna veicolato da un "cerotto", di cui si è ampiamente parlato, è certamente più veloce perché si utilizza direttamente la sequenza che codifica per la proteina Spike, che viene inoculata sottocute o intramuscolo. Una volta penetrato nelle cellule l'RNA rimane nel citoplasma, dove viene tradotto nella proteina e poi rapidamente degradato dagli enzimi cellulari. Questa è una tecnologia nuovissima, mai usata prima, che ha mostrato di funzionare nei test sugli animali, ma non vi sono ancora dati sull'uomo.

Non sappiamo ancora quale o, più probabilmente, quali vaccini risulteranno efficaci, cioè capaci di indurre una risposta immunitaria protettiva e supereranno tutte le fasi necessarie per l'autorizzazione alla messa in commercio. Ma molto probabilmente, anche se le fasi saranno molto accelerate rispetto alla normale prassi, questi vaccini non potranno essere disponibili, nella visione più ottimistica, prima di un anno e mezzo-due.

La speranza è comunque che la risposta indotta dal vaccino contro il SARS-CoV-2 sia duratura, in modo da immunizzare definitivamente la persona, cioè stimolare la comparsa di cellule della memoria immunologica in grado di produrre anticorpi tutte le volte che entrerà in contatto con il virus.

Tutti i sistemi e le metodiche utilizzati fino ad oggi contro la COVID-19 possono essere visti come le tessere di un mosaico nella difesa dalla malattia. Ancora non disponiamo di terapie definitive, ma con il tempo la ricerca ci permetterà di trovare le armi per affrontare il virus e sconfiggerlo.

Nel frattempo sarà necessario continuare a comportarsi con prudenza, attenendosi alle misure di igiene e distanziamento sociale prescritte, in modo da ridurre sempre più la diffusione del virus e il rischio di contrarre l'infezione.

**Virologa ed esperta di vaccini. Dopo oltre quarant'anni di lavoro come Primo Ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità è ora felicemente in pensione, ma continua ad occuparsi attivamente di argomenti scientifici.*

Condividi:

