

**La piattaforma vaccinale mRNA:  
un nuovo strumento per lo sviluppo  
rapido di vaccini contro le infezioni  
virali respiratorie**

## Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o l'utilizzo non approvato di prodotti che lo sono potrebbero venire discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *I docenti presentatori sono stati avvisati da USF Health e touchIME di assicurarsi di divulgare qualsiasi riferimento all'uso non etichettato o non approvato*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti o usi non approvati è fatta o implicita quando questi vengono menzionati nelle loro attività*
- *USF Health e touchIME non si assumono alcuna responsabilità per errori od omissioni*

# Qual è il fondamento logico dei vaccini a mRNA e della loro progettazione?

**Dott. Anna Blakney**

Università della Columbia Britannica,  
Vancouver, BC, Canada





# **Come funzionano i vaccini a mRNA?**

# Vaccini a mRNA: risposte immunitarie innate e adattative

Dopo l'endocitosi e il rilascio endosomiale, i vaccini a mRNA provocano risposte immunitarie cellulari e umorali

## I Immunità innata

Attivazione del TLR

### IFN-I

- Effetto "auto-adiuvante"
- Risposte antivirali innate

## II Immunità adattativa

Antigeni derivati da mRNA

### Cellule CD4<sup>+</sup> T

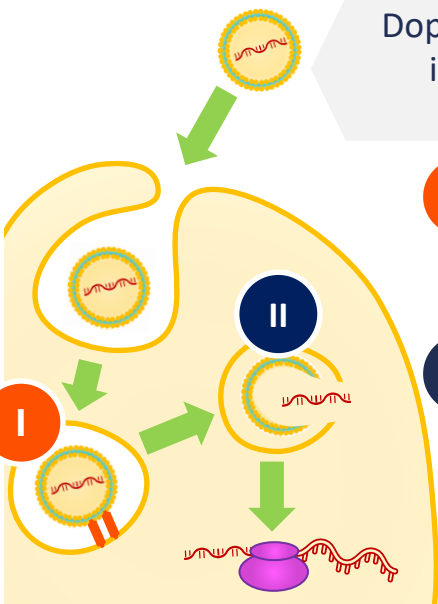
- Produzione di citochina a sostegno delle risposte immunitarie mediate da cellule e umorali

### Cellule CD8<sup>+</sup> T

- Eliminazione delle cellule infette tramite meccanismi citotossici

### Cellule B

- Secrezione di anticorpi



Dopo il rilascio endosomiale, l'mRNA del vaccino viene tradotto in proteina dai ribosomi

# Caratteristiche dei vaccini a mRNA

## Vantaggi<sup>1,2</sup>



Sviluppo rapido di versioni modificate



Espressione ottimale dell'antigene



Sollecitare l'immunità adattativa umorale e cellulare



Non sono necessari agenti patogeni vivi



Effetto "auto-adiuvante"



## Avvertenze<sup>1,2</sup>



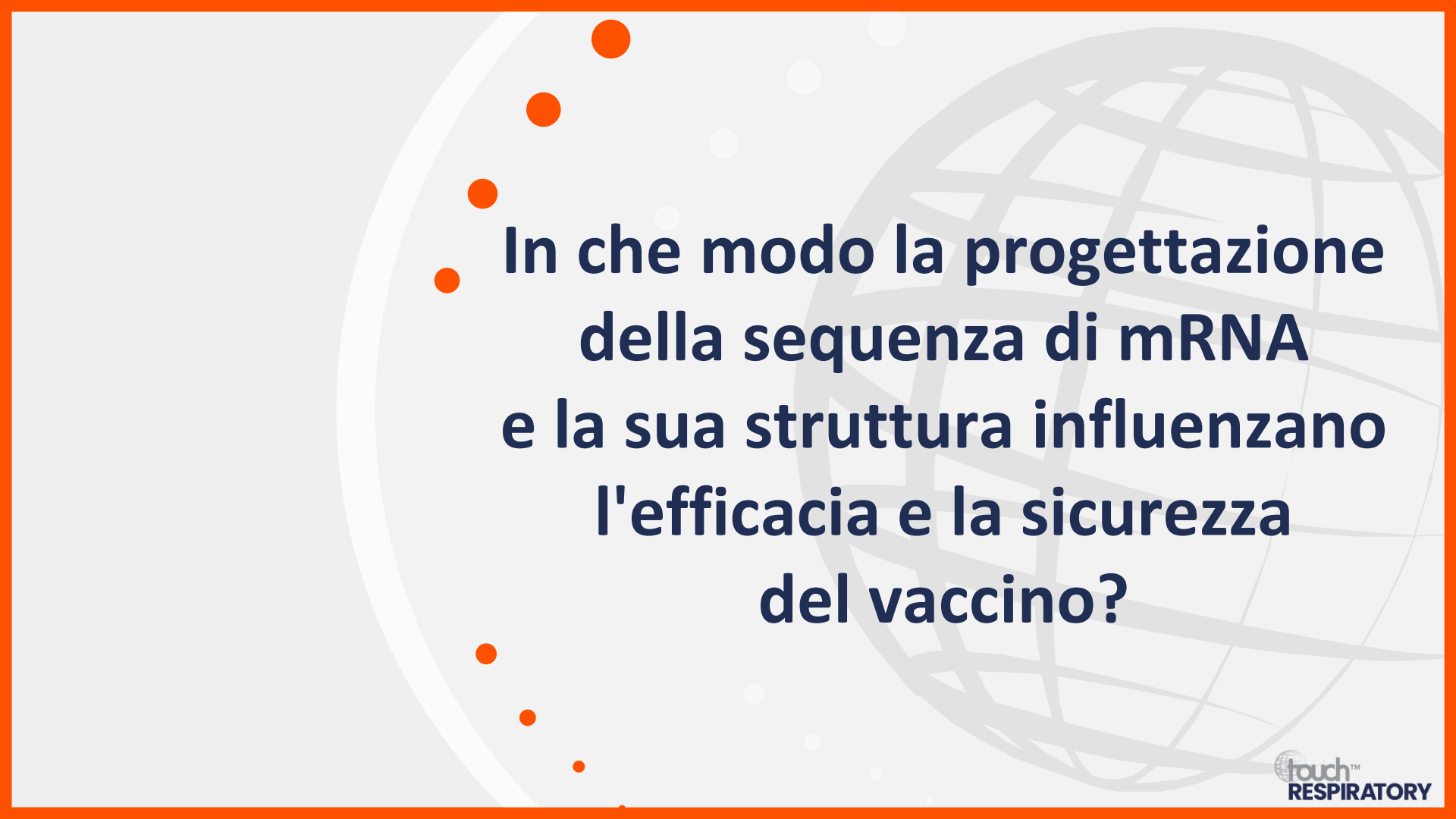
Gravi reazioni al polietilenglicole



Rischio potenziale di miocardite in gruppi selezionati

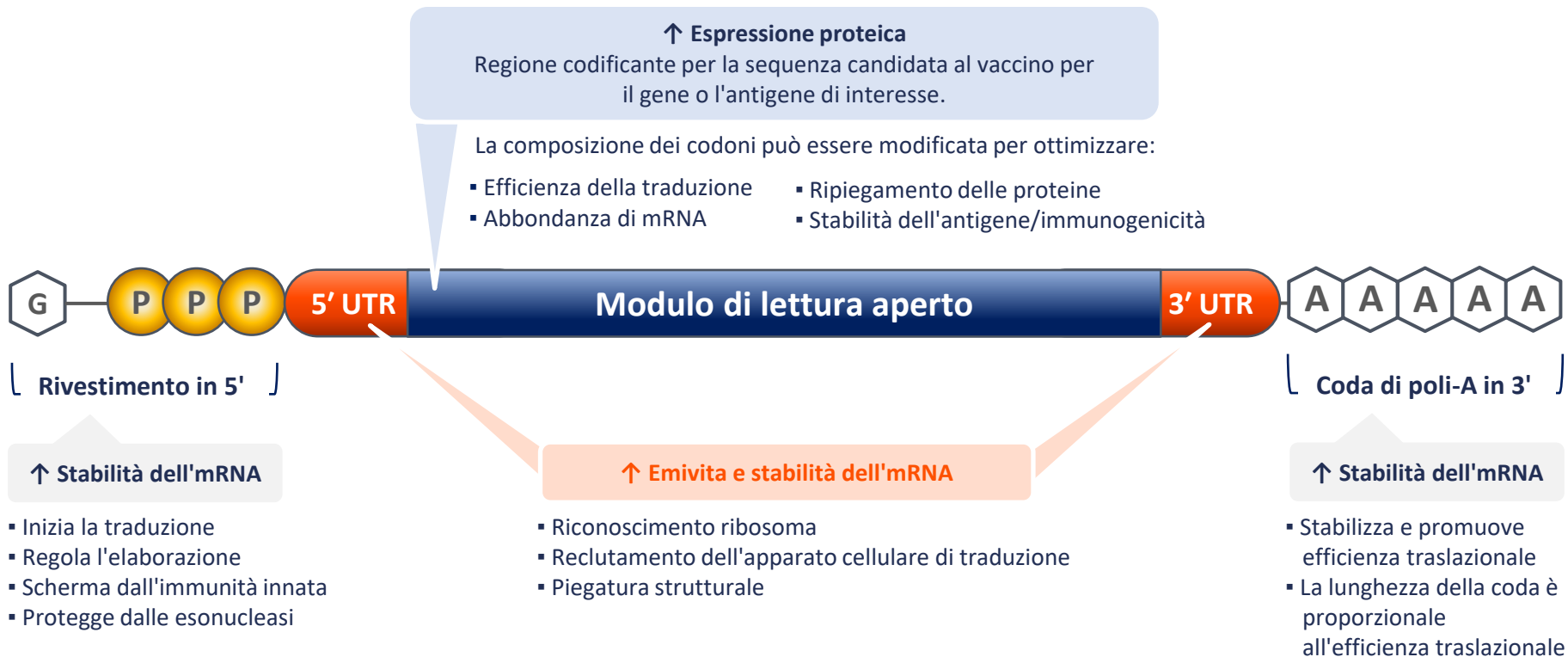


È necessario il rispetto della catena del freddo per il trasporto e lo stoccaggio

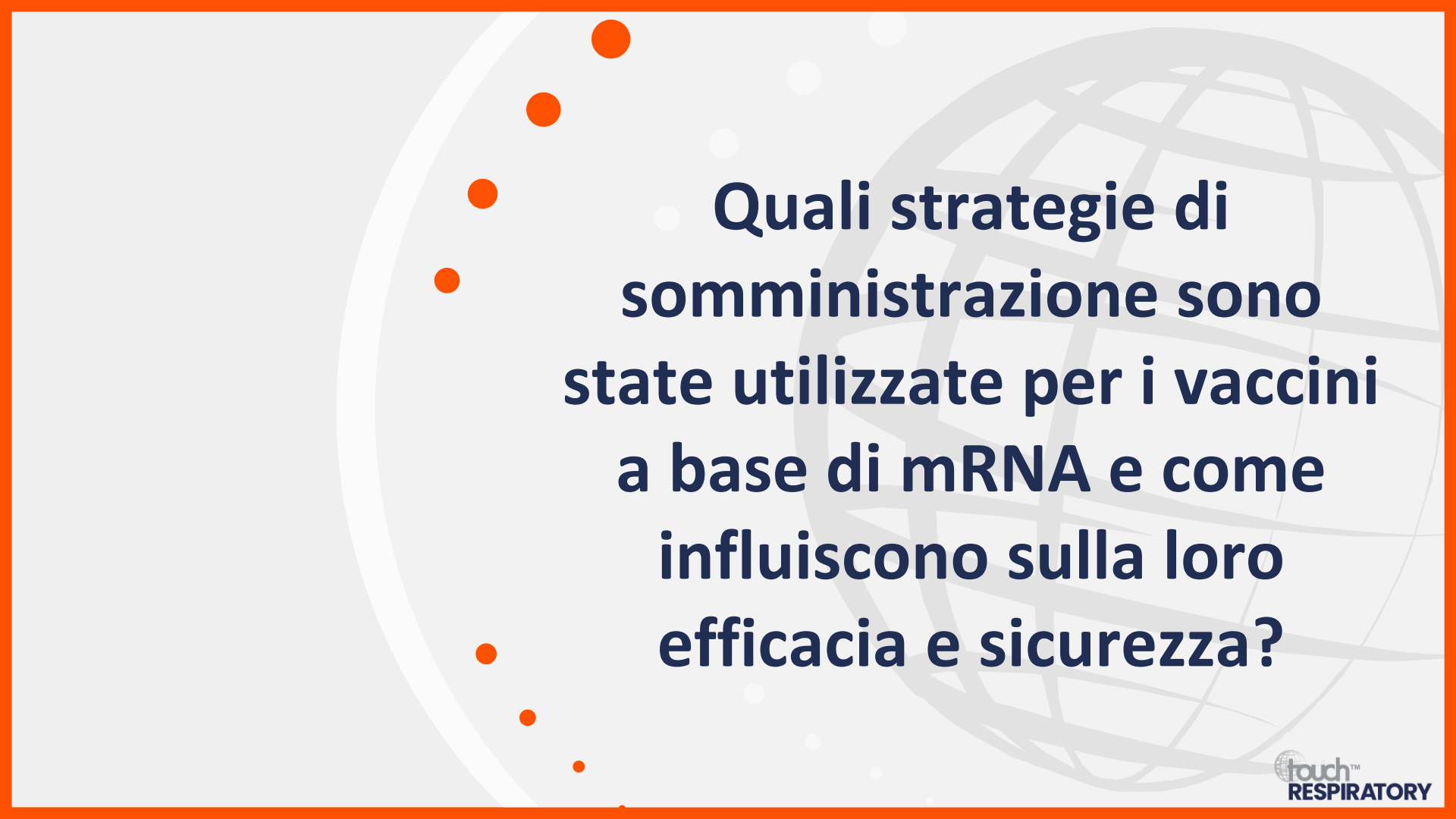


**In che modo la progettazione  
della sequenza di mRNA  
e la sua struttura influenzano  
l'efficacia e la sicurezza  
del vaccino?**

# Caratteristiche e funzioni del design della sequenza di mRNA



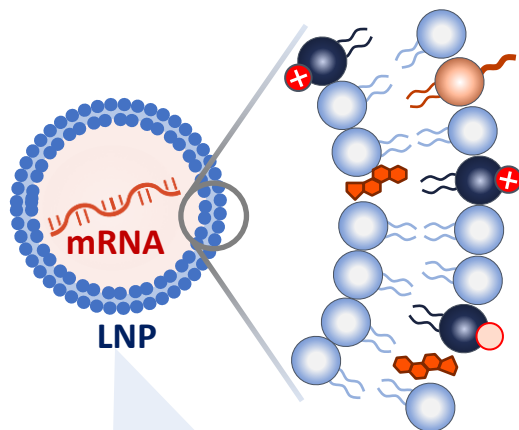


The background of the slide features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, with a larger white circle partially visible behind them. The text is centered in a bold, dark blue font.

**Quali strategie di  
somministrazione sono  
state utilizzate per i vaccini  
a base di mRNA e come  
influiscono sulla loro  
efficacia e sicurezza?**

# Nanoparticelle lipidiche: caratteristiche strutturali e funzionalità

Gli LNP comprendono quattro componenti lipidici:



- Una vescicola in nanoscala simula il doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare
- Incapsula l'mRNA

Carico

Ionizzabile

Neutrale



Helper



Colesterolo



PEGilato




- Componenti essenziali di LNP
- Media il legame dell'mRNA all'interno del nucleo centrale di LNP
- Caratteristica di ionizzazione che conferisce proprietà funzionali:
  - Carica:** facilita la fuga endosomiale
  - Neutro:** favorisce una consegna sicura e stabile

- Supporta l'LNP a doppio strato
- Promuove la fusione endosomiale
- Determina la specificità dell'organo bersaglio

- Conferisce stabilità all'LNP
- Promuove la fusione endosomiale
- Favorisce l'assorbimento del complesso vaccinale

- Riduce l'aggregazione LNP
- Riduce al minimo l'assorbimento non specifico da parte delle cellule immunitarie
- Determina la velocità di circolazione e l'assorbimento delle cellule immunitarie

The background of the slide features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a solid orange border.

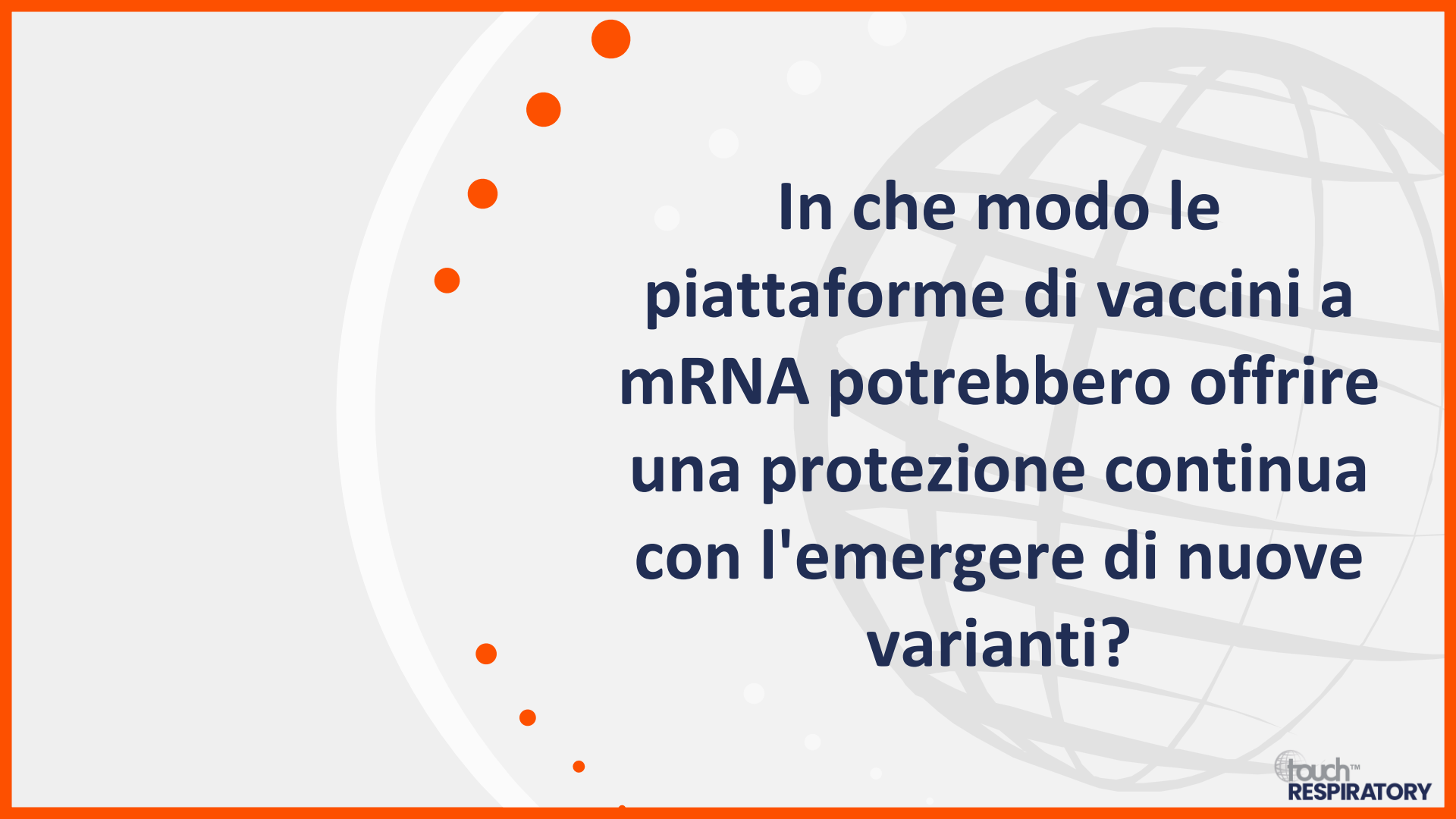
**Al di là del COVID-19,  
secondo lei, quali sono le  
applicazioni più promettenti  
dei vaccini a mRNA nel  
prossimo futuro?**

# Quali sono le attuali prove cliniche e reali per i vaccini COVID-19 basati sull'mRNA?

## Prof.ssa Dott.ssa Oliver Cornely

Direttore dell'Istituto di Ricerca Traslazionale;  
Direttore Scientifico del Centro di Sperimentazione  
Clinica Colonia, Università di Colonia e Ospedale  
Universitario di Colonia, Germania



The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, with a larger white circle partially visible behind them. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**In che modo le  
piattaforme di vaccini a  
mRNA potrebbero offrire  
una protezione continua  
con l'emergere di nuove  
varianti?**

# Vaccini mRNA aggiornati



- Omicron e le sue varianti sono oggi le varianti dominanti in circolazione in tutto il mondo<sup>1</sup>
- Gli studi dimostrano che l'efficacia del vaccino tende a essere inferiore contro BA.2 e soprattutto contro BA.4/5, rispetto a BA.1<sup>1</sup>

## BNT162b2

### Bivalente: Originale + omicron BA.1

- Fase III (quarta dose), NCT04955626 2
- Età: >55 anni
- I vaccini monovalenti o bivalenti omicron BA.1 adattati hanno generato un'attività neutralizzante contro BA.1 superiore a quella del vaccino originale BNT162b2

### Bivalente: Originale + omicron BA.4/BA.5

- Fase II/III (quarta dose), NCT05472038<sup>3</sup>
- Età: >55 anni
- Il vaccino bivalente BA.4/BA.5 ha suscitato maggiori risposte neutralizzanti contro le varianti derivate BA.5 e BA.2 rispetto al vaccino originale BNT162b2

### Monovalente: Omicron XBB.1.5

- Applicazioni normative presentate alla FDA e a EMA. Disponibilità 2023–24<sup>4,5</sup>

## mRNA-1273

### Bivalente: Originale + omicron BA.1

- Fase II/III (quarta dose), NCT04927065<sup>6</sup>
- Età: ≥18 anni
- Il vaccino bivalente contenente BA.1 ha suscitato risposte anticorpali neutralizzanti contro BA.1 superiori al vaccino originale mRNA-1273

### Bivalente: Originale + omicron BA.4/BA.5

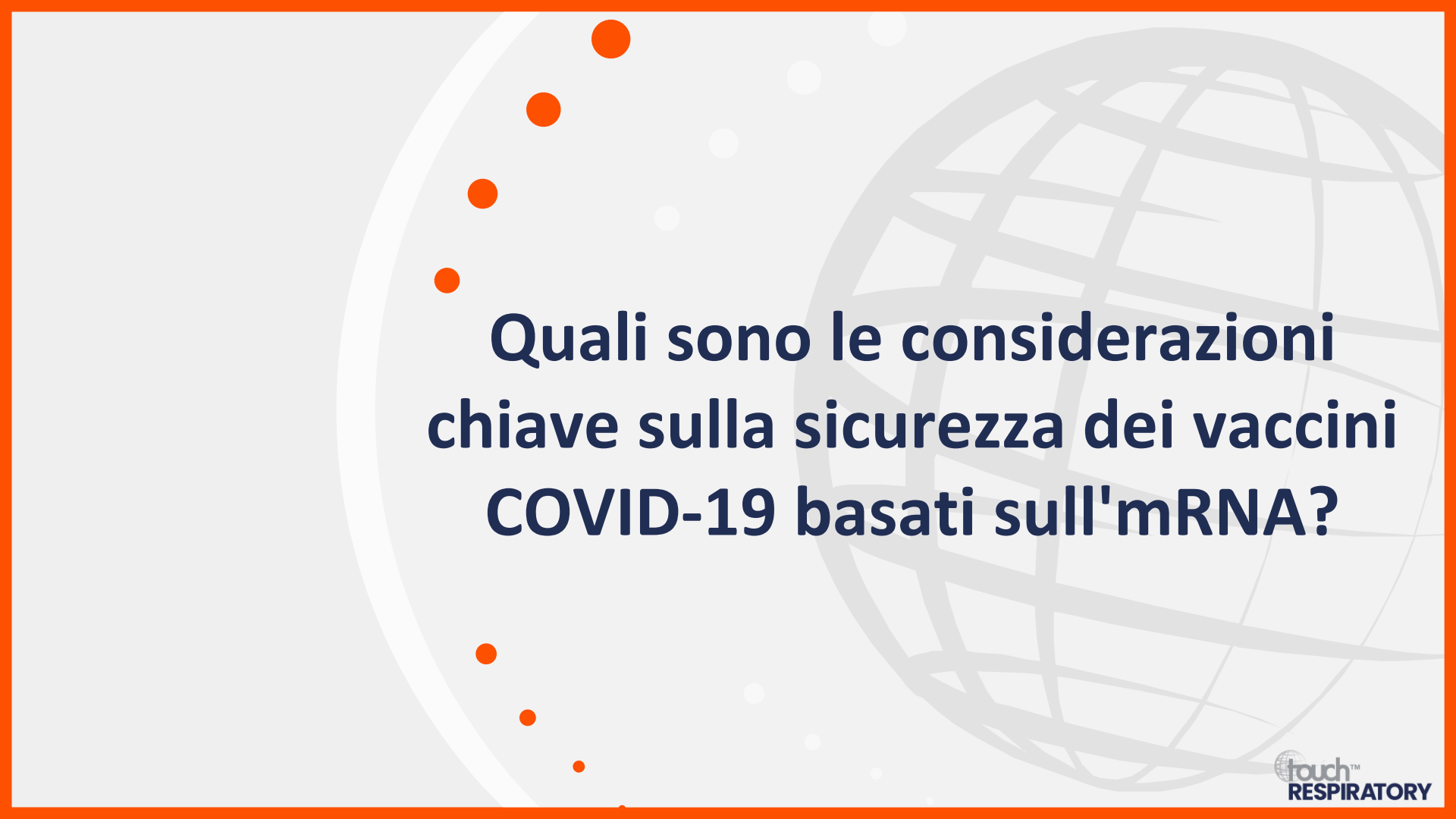
- Fase II/III (quarta dose), NCT04927065<sup>7</sup>
- Età: ≥18 anni
- Il vaccino bivalente BA.4/BA.5 ha suscitato risposte anticorpali neutralizzanti contro BA.4/BA.5 superiori al vaccino originale mRNA-1273

### Monovalente: Omicron XBB.1.5

- Richieste di regolamentazione presentate a FDA e EMA. Disponibilità: 2023–24<sup>4,5</sup>

**I vaccini monovalenti e bivalenti sono stati efficaci contro i ceppi ancestrali e le varianti emergenti studiate, senza evidenti differenze di sicurezza rispetto ai vaccini originali**

EMA European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; mRNA, RNA messaggero. 1. Feikin DR, et al. *Vaccine*. 2023;41:2329–38; 2. Winokur P, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:214–27; 3. Zou J, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:854–7; 4. FDA. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/169591/download](http://www.fda.gov/media/169591/download) (consultato 11 luglio 2023); 5. ECDC-EMA. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccines-composition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf) (consultato 11 luglio 2023); 6. Chalkias S, et al. *N Engl J Med*. 2022;387:1279–91; 7. Chalkias S, et al. *medRxiv*. 2022;DOI:10.1101/2022.12.11.22283166.



**Quali sono le considerazioni  
chiave sulla sicurezza dei vaccini  
COVID-19 basati sull'mRNA?**

# Considerazioni sulla sicurezza dei vaccini a mRNA<sup>1,2</sup>



## Controindicazione<sup>1,2</sup>

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti



## Eventi avversi frequentemente riportati (≥10%)

(Dosaggi per adulti/adolescenti)

- Dolore/gonfiore al sito di iniezione<sup>1,2</sup>
- Eritema del sito di iniezione<sup>2</sup>
- Stanchezza<sup>1,2</sup>
- Mal di testa<sup>1,2</sup>
- Mialgia<sup>1,2</sup>
- Brividi<sup>1,2</sup>
- Artralgia<sup>1,2</sup>
- Febbre<sup>1,2</sup>
- Diarrea<sup>1</sup>
- Gonfiore/tenezza ascellare<sup>2</sup>
- Nausea/vomito<sup>2</sup>



L'incidenza degli eventi avversi varia in base alle fasce d'età delle coorti di studio.<sup>1,2</sup>



## Avvertenze e precauzioni<sup>1,2</sup>

### ↑ Rischio di miocardite e pericardite

- Può svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione, principalmente entro 14 giorni.
- Più comune dopo la seconda dose e nei maschi più giovani.

### Rischio di eventi avversi gravi

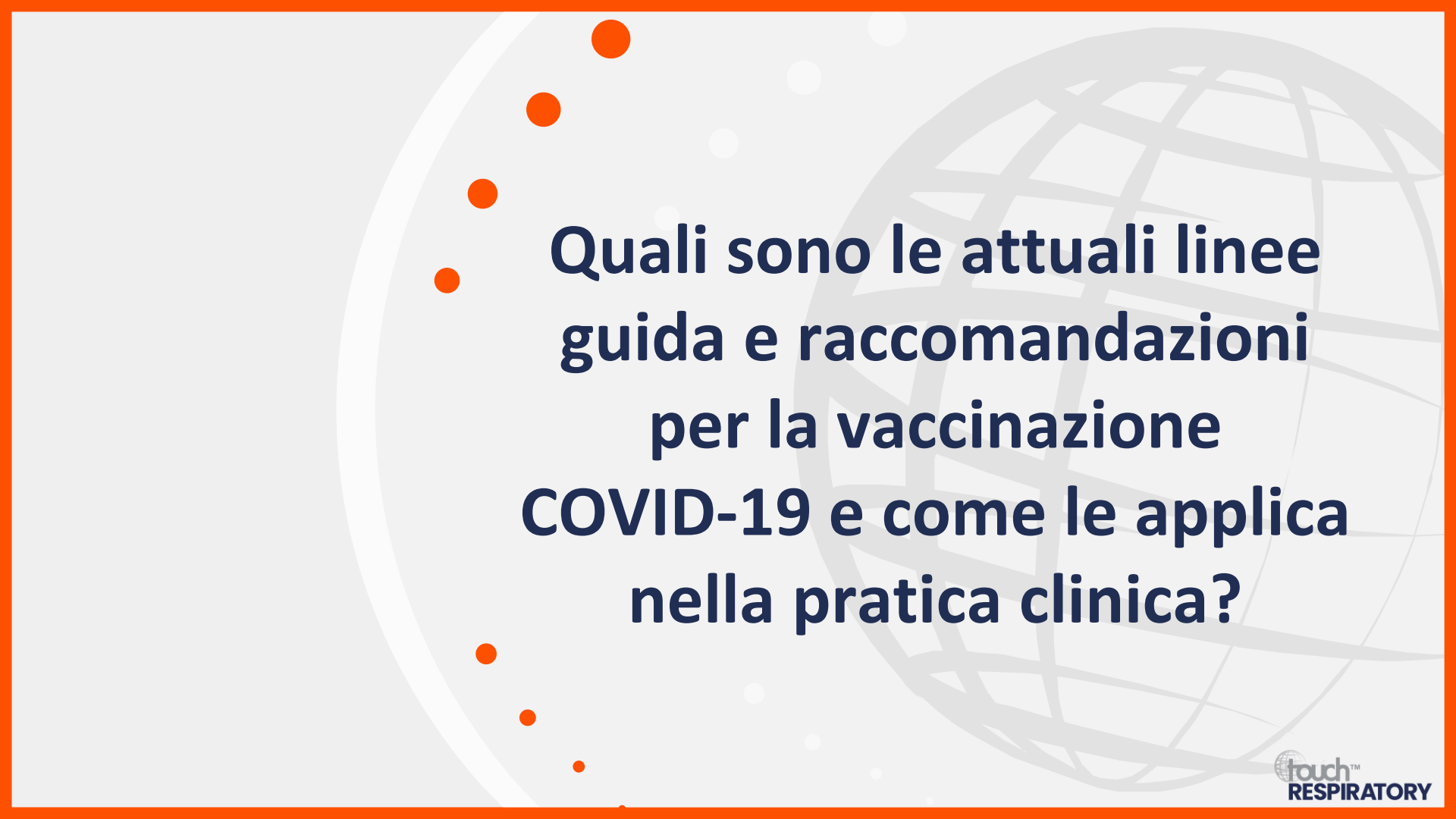
#### Dati di sorveglianza ad interim dopo 11.845.128 dosi dei vaccini a base di mRNA<sup>3</sup>

- Eventi per 1.000.000 persone-anno (RR e 95% CI) giorni 1–21 vs giorni 22–42 post vaccinazione:
  - Ictus ischemico: 1612 contro 1781 (0,97; 0,87–1,08)
  - Appendicite: 1179 contro 1345 (0,82; 0,73–0,93)
  - Infarto miocardico acuto: 935 vs 1030 (1,02; 0,89–1,18)
  - Miocarditi/pericarditi: 132 vs 107 (1,18; 0,79–1,79)

AE, evento avverso; CI, intervallo di confidenza; EMA, European Medicines Agency; mRNA, RNA messaggero; RR, rapporto di frequenza aggiustato; SmPC, riassunto delle caratteristiche del prodotto.

1. EMA. Elosmeran SmPC. Disponibile all'indirizzo: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human) (consultato 11 luglio 2023); 2. EMA. Tozinameran SmPC. Disponibile all'indirizzo: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human) (consultato 11 luglio 2023); 3. Klein NP, et al. *JAMA*. 2021;326:1390–99.



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Quali sono le attuali linee guida e raccomandazioni per la vaccinazione COVID-19 e come le applica nella pratica clinica?**

# Guida SAGE dell'OMS: roadmap aggiornamenti in marzo 2023



**Raccomandazioni provvisorie per le serie primarie e le dosi di richiamo**, aggiornate in base ai dati delle ultime prove dell'attuale circolazione dominante di Omicron e dell'elevata immunità a livello di popolazione

Aggiorna-  
menti  
chiave\*



**Nuovi gruppi di priorità d'uso**

Riduzione da 4 a 3 strati



**Linee guida specifiche per gruppo di utilizzo prioritario**

Raccomandazioni modificate per la serie primaria e i booster



**Durante la gravidanza**

Richiamo aggiuntivo se l'ultima dose è stata somministrata >6 mesi fa, idealmente da somministrare entro la metà del secondo trimestre



**Operatori sanitari in prima linea**

Richiamo supplementare 12 mesi dopo l'ultima dose



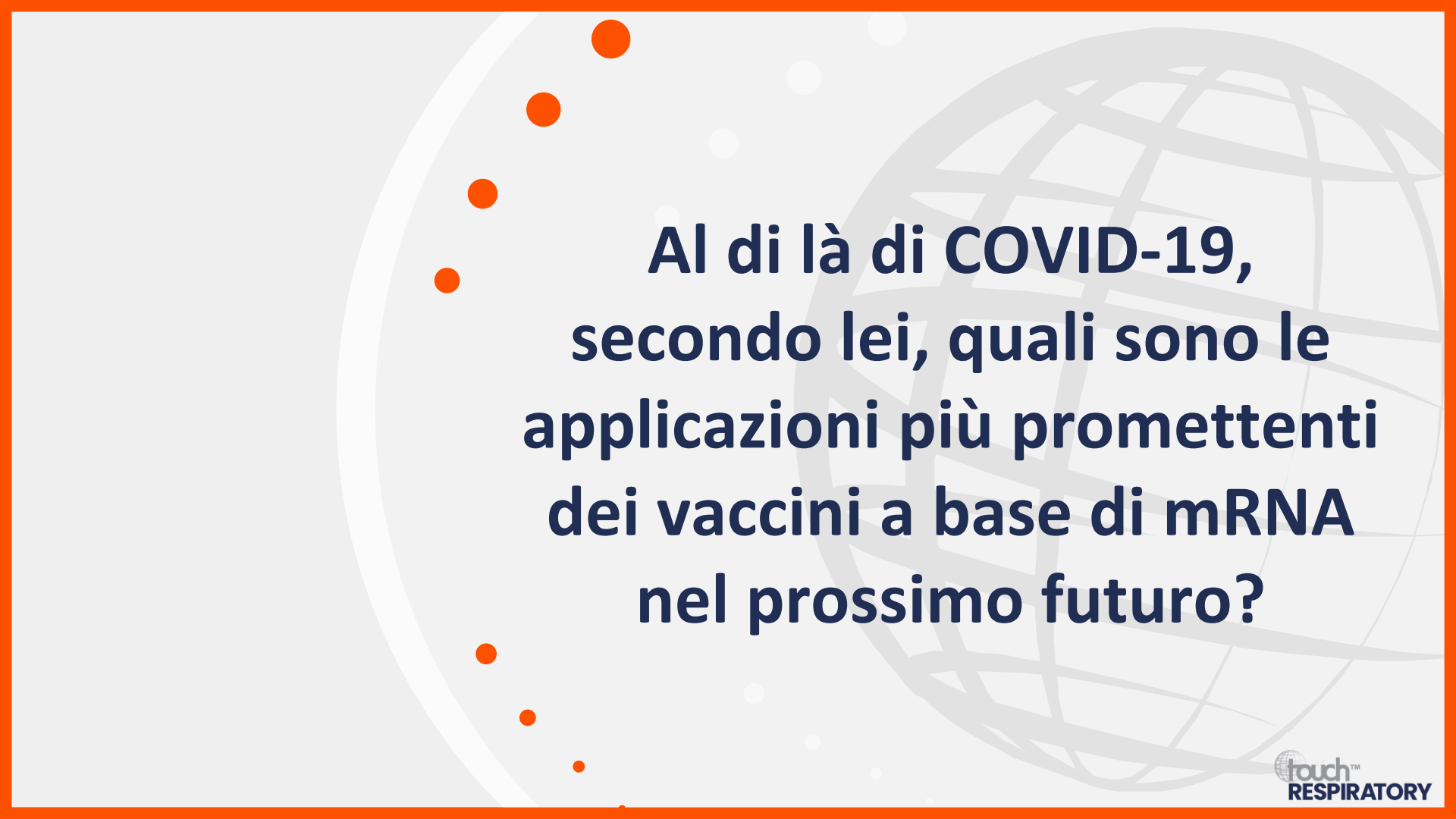
**Bambini e adolescenti sani**

Considerare le serie primarie in base al contesto specifico del Paese (carico della malattia; costi; altre priorità del programma sanitario)

\*Le raccomandazioni contenute in questa Roadmap saranno aggiornate in caso di modifiche dell'epidemiologia o delle caratteristiche del vaccino.

OMS, World Health Organization; SAGE, Gruppo Consultivo Strategico di Esperti sull'Immunizzazione.

OMS. 2023. Disponibile all'indirizzo: [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap) (consultato 07 luglio 2023).

The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

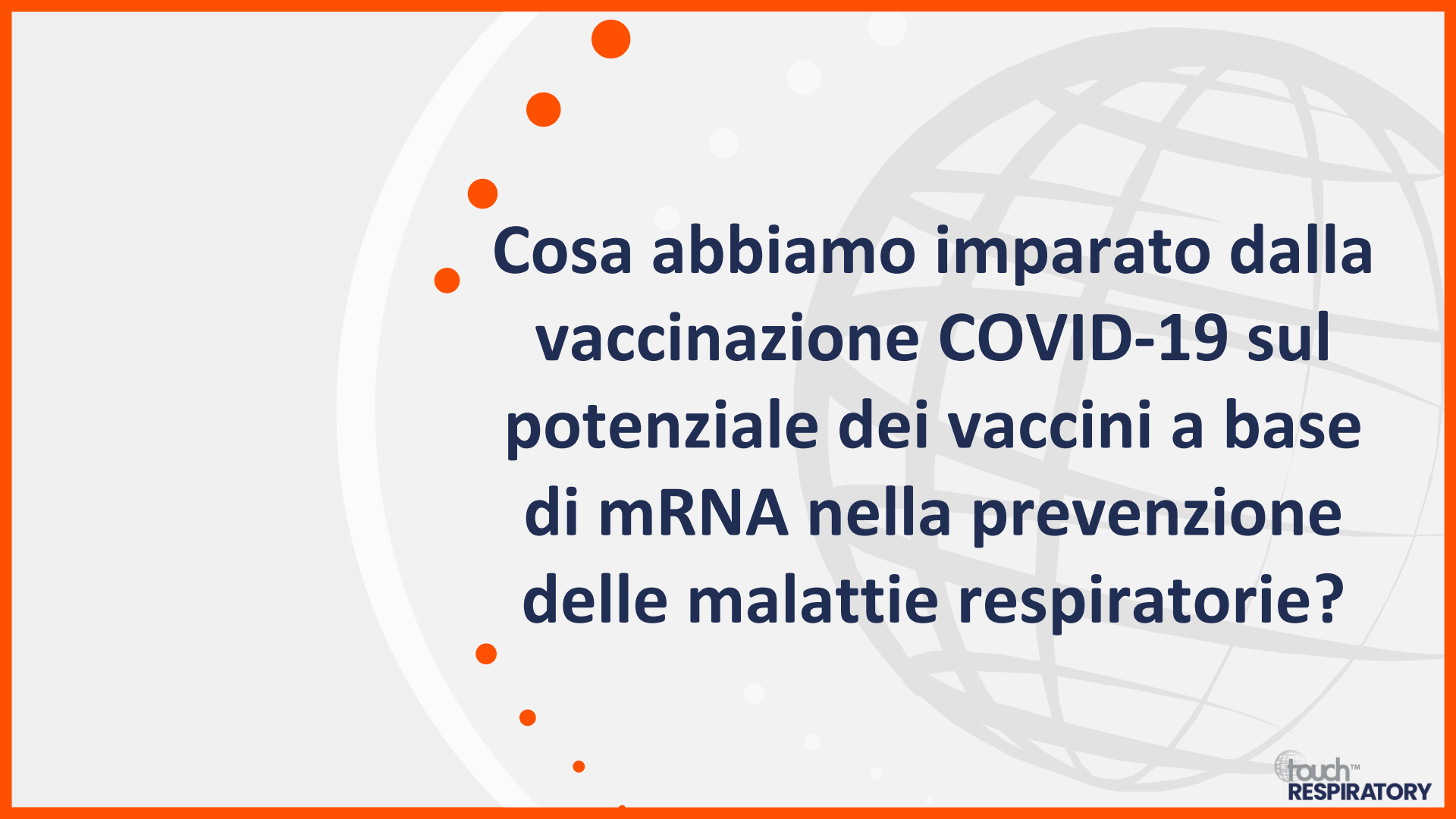
**Al di là di COVID-19,  
secondo lei, quali sono le  
applicazioni più promettenti  
dei vaccini a base di mRNA  
nel prossimo futuro?**

# Qual è il futuro dei vaccini a base di mRNA per la protezione dalle infezioni respiratorie?

## Prof. Ann R Falsey

Professore di Medicina,  
University Of Rochester School Of Medicine,  
New York, USA





**Cosa abbiamo imparato dalla  
vaccinazione COVID-19 sul  
potenziale dei vaccini a base  
di mRNA nella prevenzione  
delle malattie respiratorie?**

# Vaccini a base di mRNA: vantaggi e avvertenze

## Vantaggi



Efficacia confermata per persone vulnerabili e un'ampia gamma di età



Piattaforma modificabile che permette di adattarsi alle varianti emergenti



Ampio set di dati del mondo reale



Profilo di sicurezza accettabile



## Avvertenze



Rari ma seri AE



Durata limitata della protezione

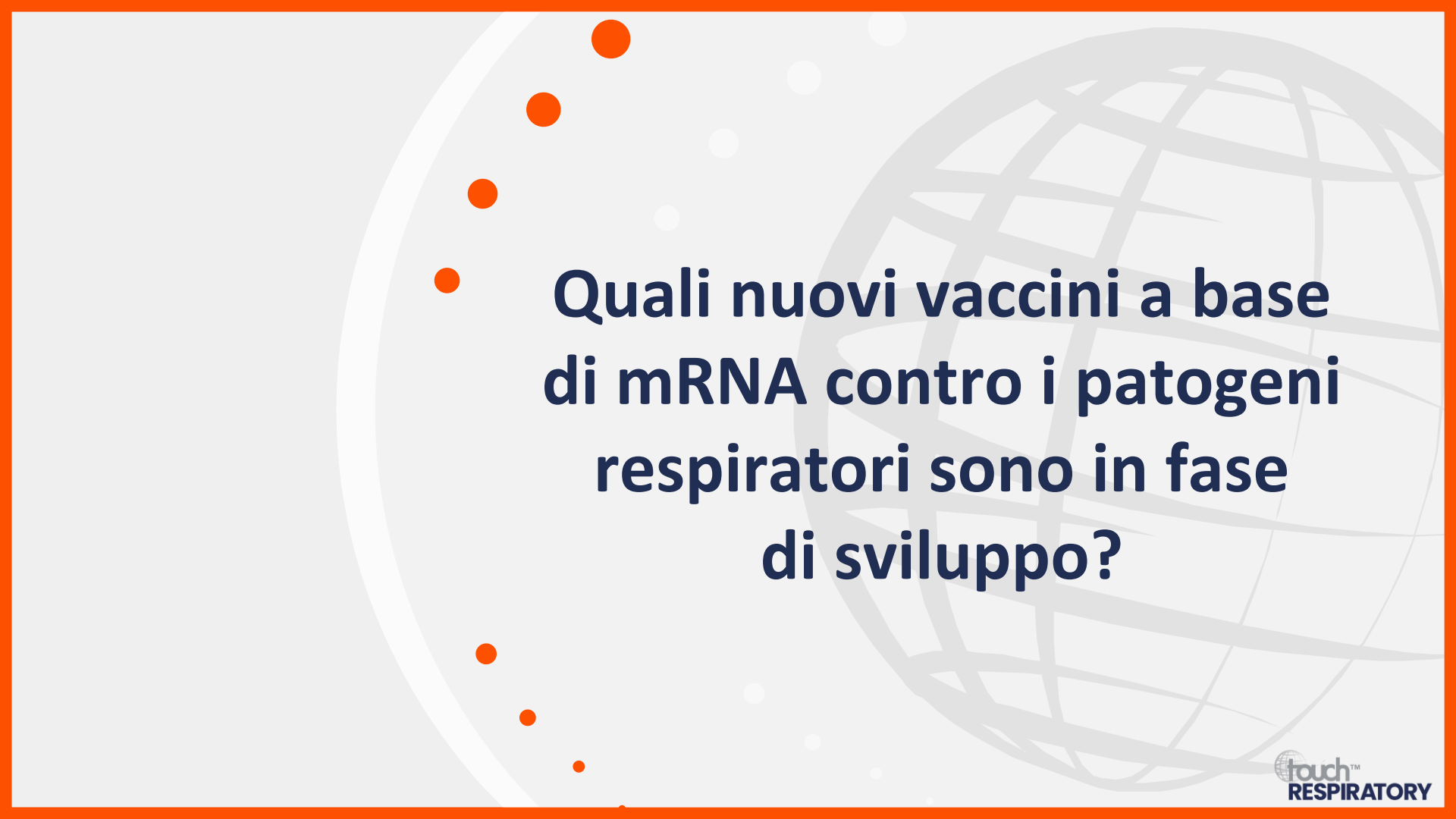


Efficacia ridotta contro le varianti emergenti che destano preoccupazione



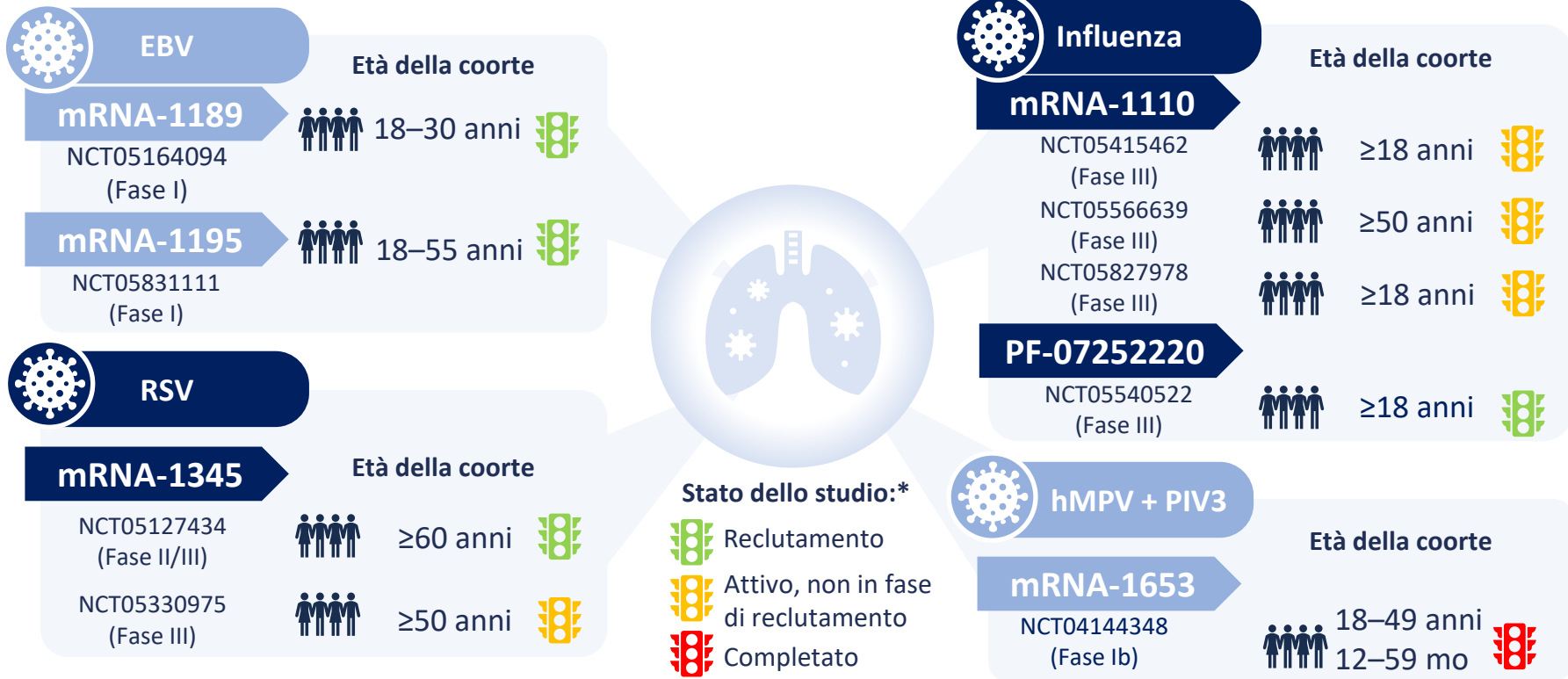
## Sfide logistiche

I requisiti di termostabilità e conservazione ultrafredda rappresentano una sfida per la fornitura della catena del freddo, in particolare nelle regioni a basso reddito

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**Quali nuovi vaccini a base  
di mRNA contro i patogeni  
respiratori sono in fase  
di sviluppo?**


# Nuovi vaccini a mRNA contro i patogeni respiratori



\*Stato dello studio al 27 giugno 2023.

EBV, virus di Epstein-Barr; hMPV, metapneumovirus umano; mo, mese; mRNA, RNA messaggero; PIV3, virus parainfluenzale di tipo 3; RSV, virus respiratorio sinciziale. ClinicalTrials.gov. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/> in base al numero di studio specifico (ultima consultazione: 27 giugno 2023).





**Quali sviluppi nella  
progettazione dei vaccini a base  
di mRNA potrebbero ottimizzare  
l'efficacia e la sicurezza?**

# Potenziali sviluppi del design del vaccino a base di mRNA



## Ulteriori sviluppi del design dell'mRNA<sup>1</sup>

### RNA auto-amplificante

- Espressione dell'antigene migliorata a dosi inferiori
- Durata a lungo termine dell'immunità



## Vaccini multivalenti<sup>2,3</sup>

### Vaccini universali

- Potrebbe fornire una protezione contro i virus antigenicamente variabili<sup>2</sup>

### Vaccini combinati contro diversi agenti patogeni<sup>3</sup>



## Miglioramenti nei requisiti di stoccaggio<sup>4</sup>

### Liofilizzazione

- Potrebbe consentire la conservazione a temperature più elevate per un periodo prolungato



## Nuove vie di somministrazione<sup>5</sup>

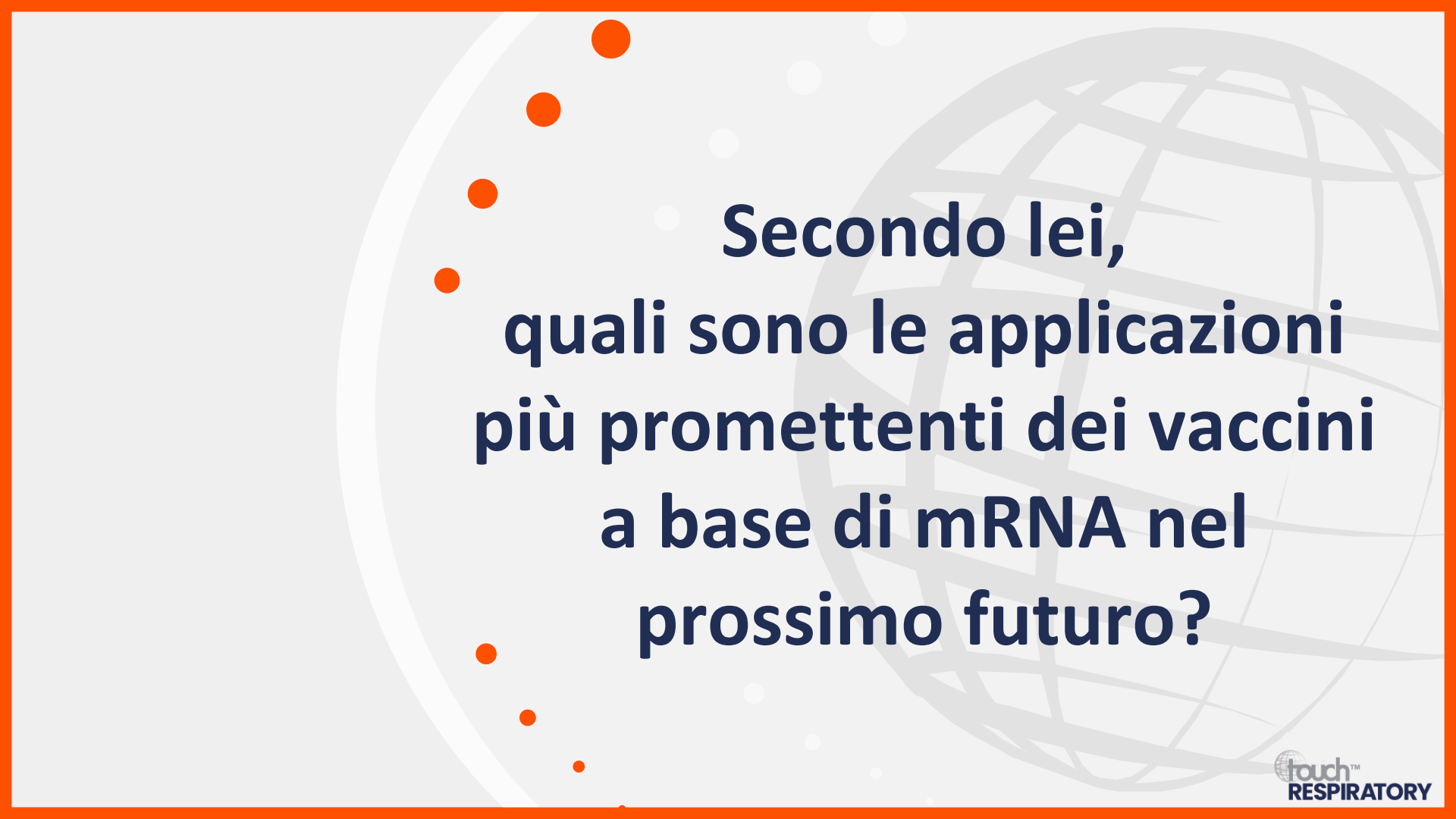
### Somministrazione intranasale

- Potrebbe potenzialmente portare a una risposta immunitaria protettiva della mucosa più robusta

mRNA, RNA messaggero.

1. Fang E, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:94; 2. Arevalo CP, et al. *Science.* 2022;378:899–904; 3. August A, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac206;

4. Meulewaeter S, et al. *J Control Release.* 2023;357:149–60; 5. Rzymiski P, et al. *J Med Virol.* 2023;95:e28572.

The background of the slide features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light gray gradient.

**Secondo lei,  
quali sono le applicazioni  
più promettenti dei vaccini  
a base di mRNA nel  
prossimo futuro?**

# Affrontare le sfide dell'assistenza sanitaria nel RSV dell'adulto



Le sfide sanitarie associate al RSV negli anziani sono sempre più riconosciute<sup>1</sup>



- Morbilità e mortalità sostanziali<sup>1,2</sup>
- Declino funzionale acuto che può diventare prolungato<sup>3</sup>



**Fattori di rischio per la malattia da RSV grave:**

- Comorbidità croniche (ad esempio, polmone, CV)<sup>2</sup>
- Stato immunocompromesso<sup>2</sup>
- Fragilità<sup>2</sup>
- Età avanzata<sup>2</sup>
- Residente in LTC<sup>2,4</sup>



**Vaccini approvati dalla FDA per la prevenzione di LRTD associata a RSV negli adulti di età ≥60 anni<sup>2,5,6</sup>**

- RSVPreF3
  - RSVPreF
- } Proteina F ricombinante di pre-fusione



**Vaccini RSV in studi di fase III negli adulti<sup>7</sup>**

<b>mRNA-1345</b>	a base di mRNA	NCT05330975 NCT05127434
<b>Ad26.RSV.preF</b>	Vettore virale (Adv)	NCT04908683
<b>MVA-BN-RSV</b>	Vettore virale (MVA-BN)	NCT05238025



**La vaccinazione profilattica contro l'RSV può prevenire la morbilità negli adulti anziani a rischio di malattia grave<sup>2</sup>**

Adv, adenovirus; CV, cardiovascolare; FDA, US Food and Drug Administration; LRTD, malattia del tratto respiratorio inferiore; LTC, Ricovero in strutture residenziali; mRNA, RNA messaggero; MVA-BN, vaccino antivaioloso e antivaioloso modificato Ankara-Bavarian Nordic; PI, informazioni per la prescrizione; preF, proteina F pre-fusione; RSV, virus respiratorio sinciziale.

1. Hill-Ricciuti A, et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44:433–9; 2. Melgar M, et al. *MMWR.* 2023;72:793–801; 3. Branche AR, et al. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16:1151–60; 4. Pérez SN, et al. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10:ofad111; 5. FDA. RSV vaccine, adjuvanted PI. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/167805/download](http://www.fda.gov/media/167805/download) (ultima consultazione: 24 luglio 2023); 6. FDA. RSV vaccine PI. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/media/168889/download](http://www.fda.gov/media/168889/download) (ultima consultazione: 24 luglio 2023); 7. ClinicalTrials.gov. Disponibile all'indirizzo: [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/) in base al numero di studio specifico (ultima consultazione: 26 luglio 2023).