

**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⁺ T

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

Cellule CD8⁺ 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^{1,2}



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^{1,2}



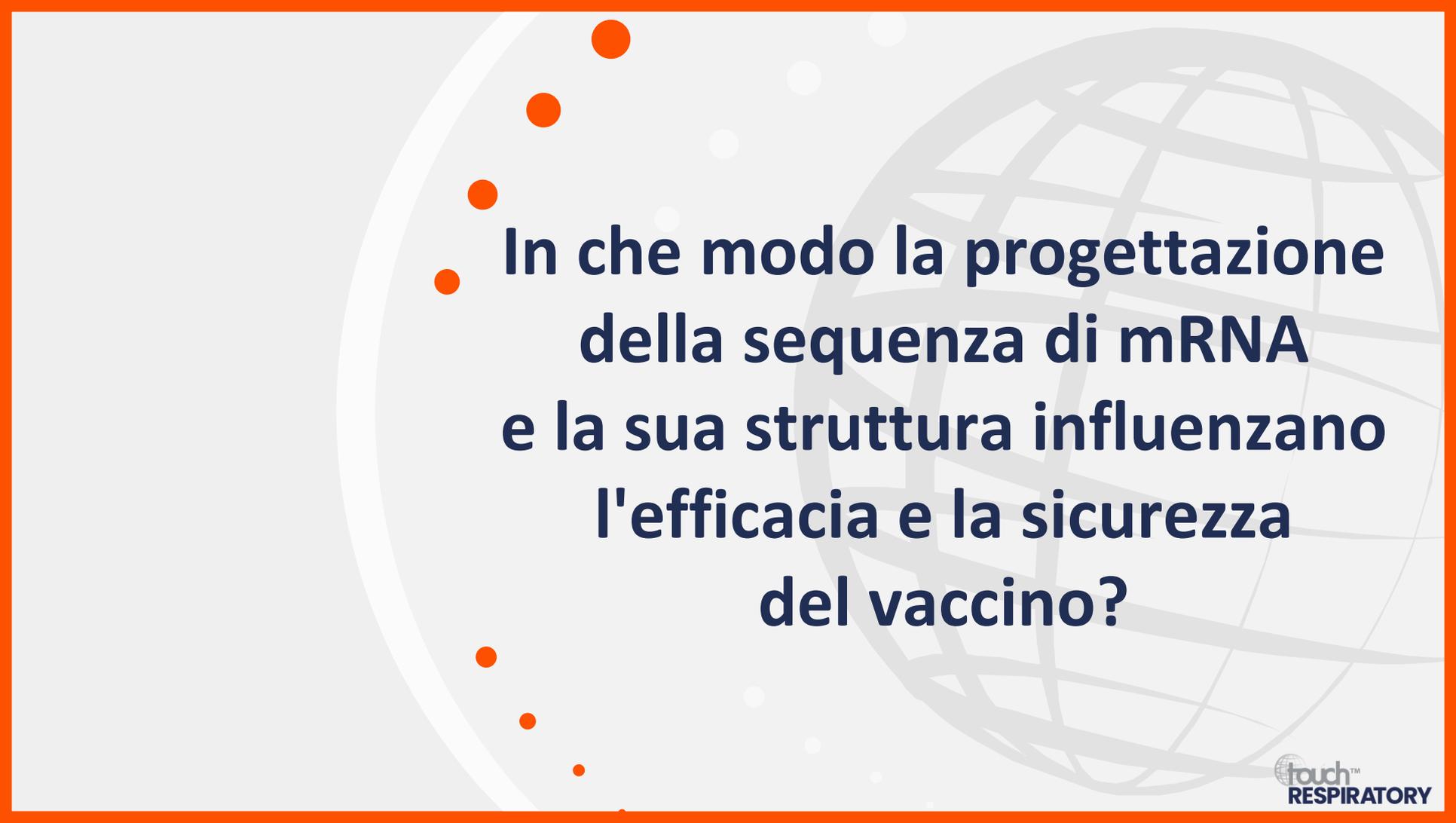
Gravi reazioni al polietilenglicole



Rischio potenziale di miocardite in gruppi selezionati

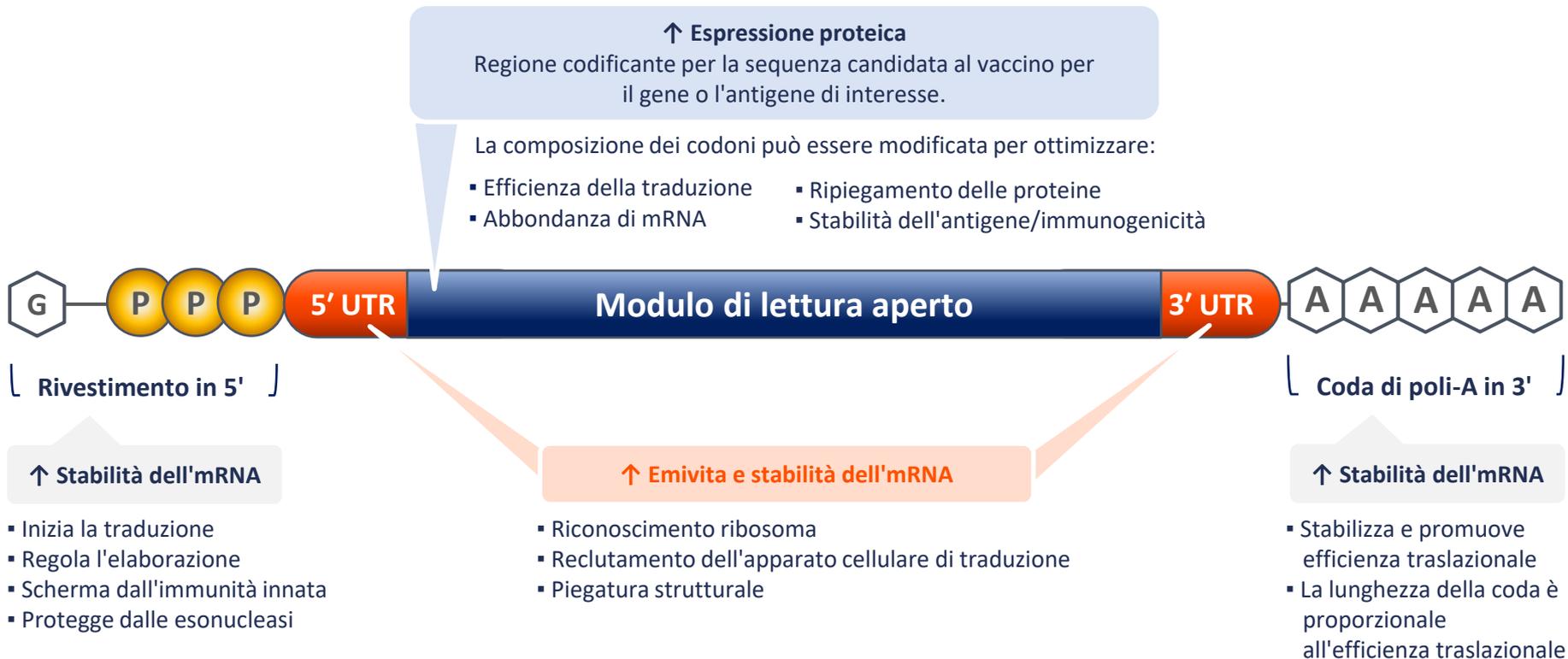


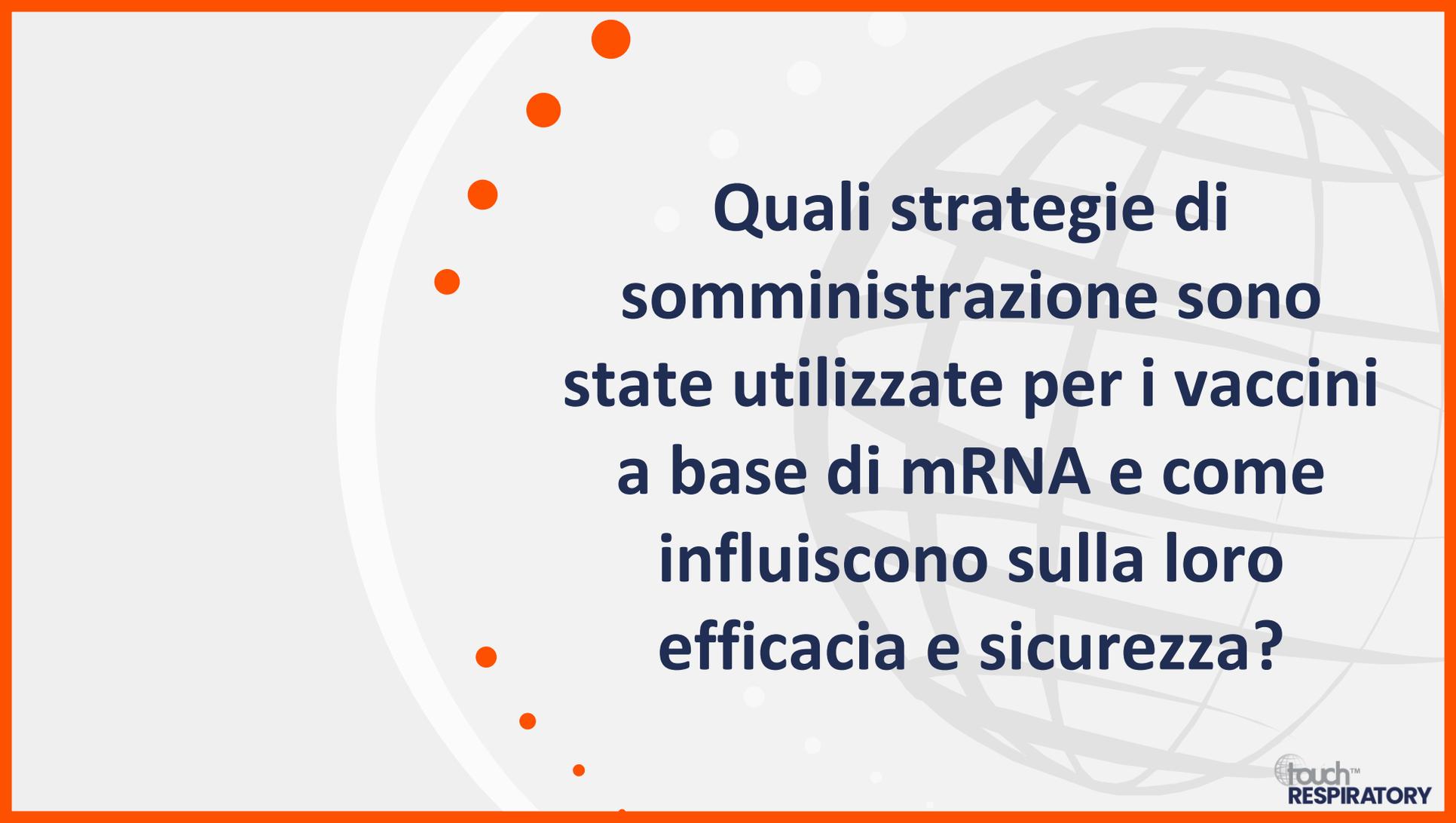
È necessario il rispetto della catena del freddo per il trasporto e lo stoccaggio



**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

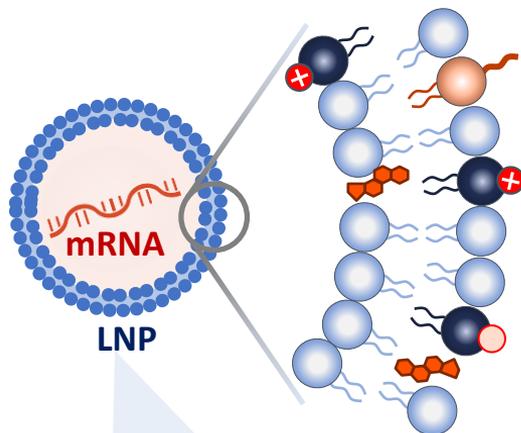


The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**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 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 entire slide is framed by a thick orange border.

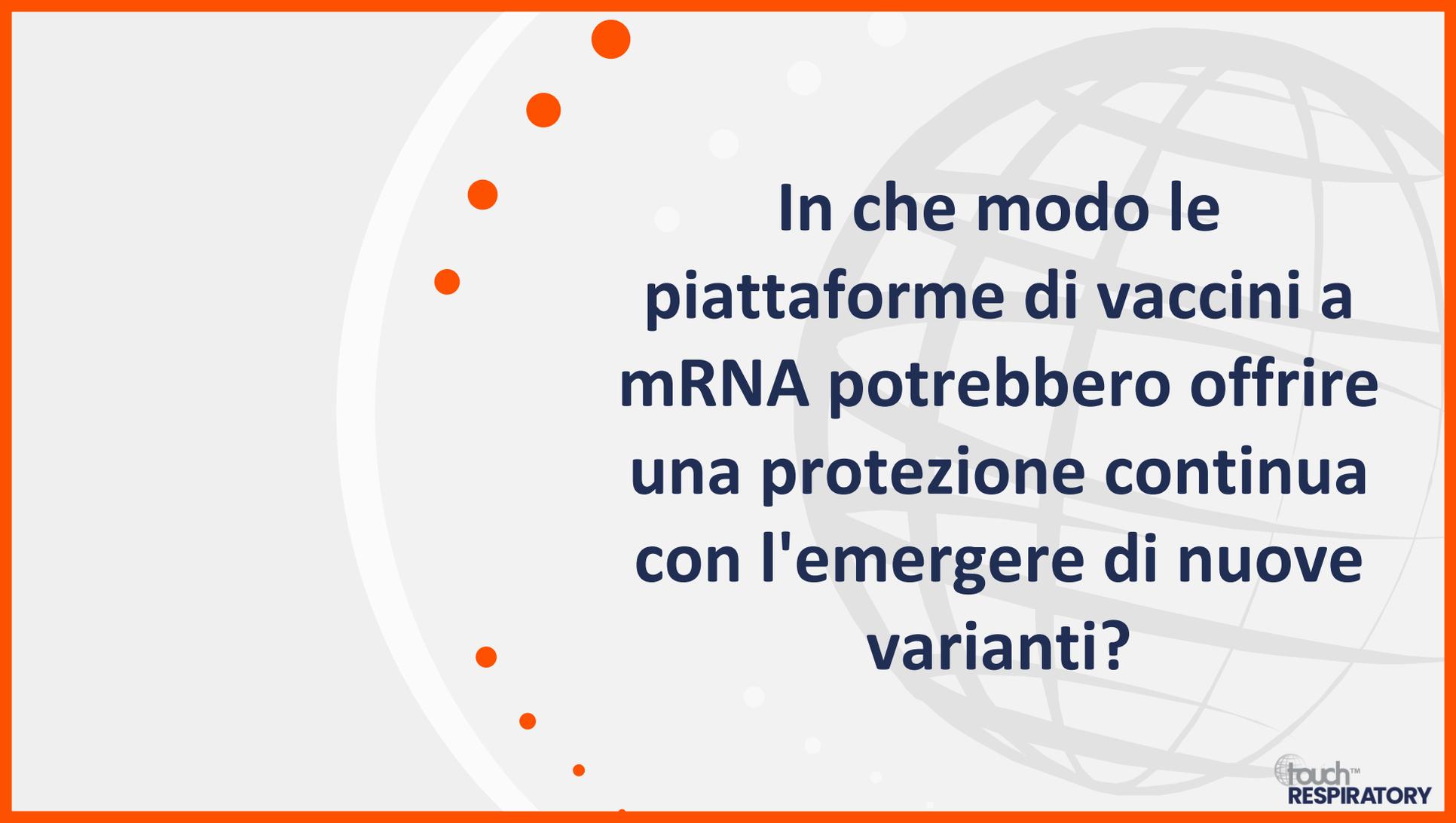
**Al di là del COVID-19,
secondo lei, quali sono le
applicazioni più promettenti
dei vaccini a mRNA nel
prossimo futuro?**

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 Traslationale;
Direttore Scientifico del Centro di Sperimentazione
Clinica Colonia, Università di Colonia e Ospedale
Universitario di Colonia, Germania



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 orange dots of varying sizes. The text is centered in a bold, dark blue font.

**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 mondo¹
- Gli studi dimostrano che l'efficacia del vaccino tende a essere inferiore contro BA.2 e soprattutto contro BA.4/5, rispetto a BA.1¹

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), NCT05472038³
- 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^{4,5}

mRNA-1273

Bivalente: Originale + omicron BA.1

- Fase II/III (quarta dose), NCT04927065⁶
- 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

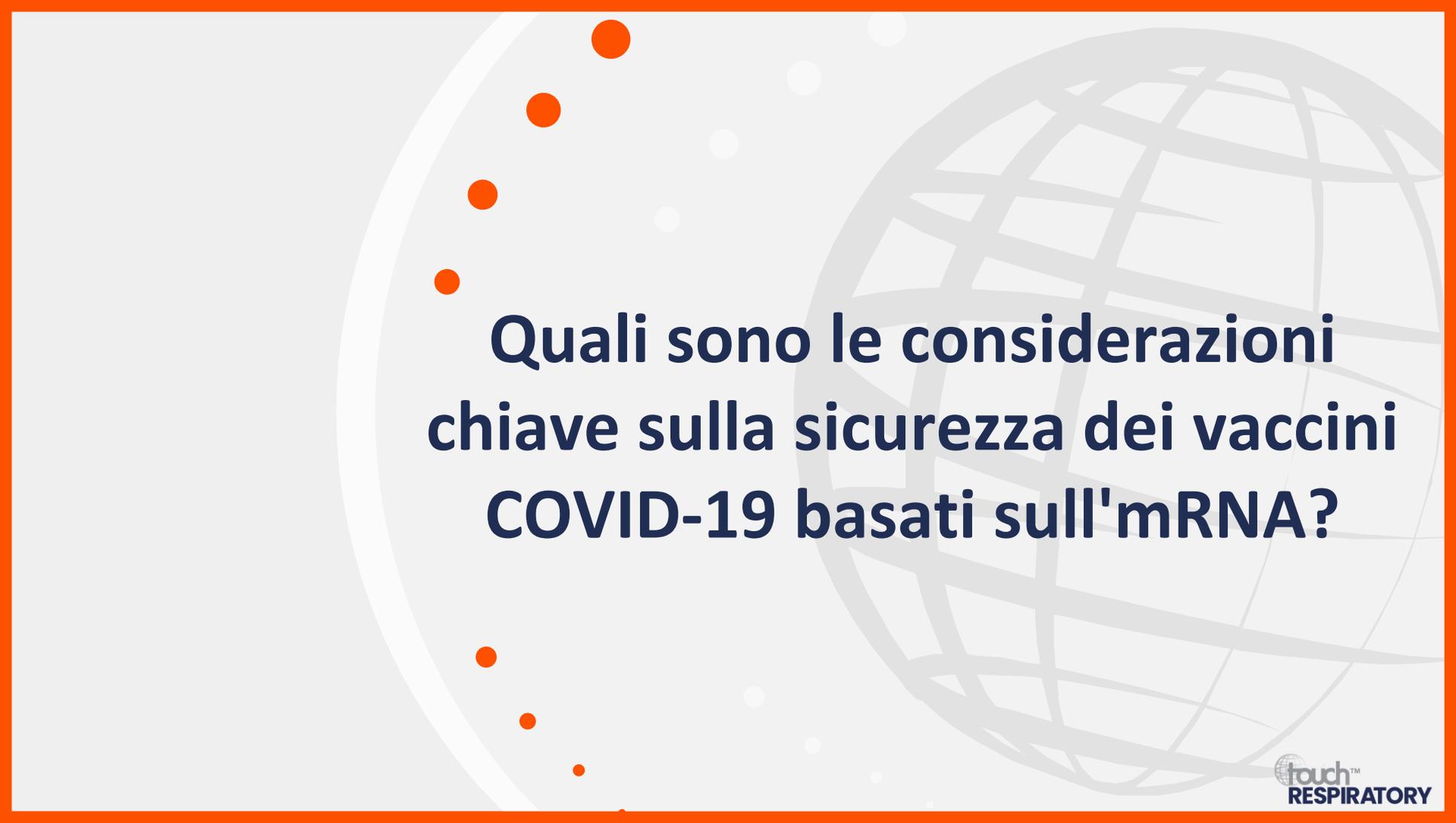
- Fase II/III (quarta dose), NCT04927065⁷
- Età: ≥18 anni
- Il vaccino bivalente BA.4/BA.5 ha suscitato risposte anticorpali neutralizzanti contro BA.4/BA.5 superiori al vaccino originale mRNA-1273

Monovalente: Omicron XBB.1.5

- Richieste di regolamentazione presentate a FDA e EMA. Disponibilità: 2023–24^{4,5}

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 (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 (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^{1,2}



Controindicazione^{1,2}

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti



Eventi avversi frequentemente riportati (≥10%)

(Dosaggi per adulti/adolescenti)

- Dolore/gonfiore al sito di iniezione^{1,2}
- Eritema del sito di iniezione²
- Stanchezza^{1,2}
- Mal di testa^{1,2}
- Mialgia^{1,2}
- Brividi^{1,2}
- Artralgia^{1,2}
- Febbre^{1,2}
- Diarrea¹
- Gonfiore/tenezza ascellare²
- Nausea/vomito²



L'incidenza degli eventi avversi varia in base alle fasce d'età delle coorti di studio.^{1,2}



Avvertenze e precauzioni^{1,2}

↑ 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.

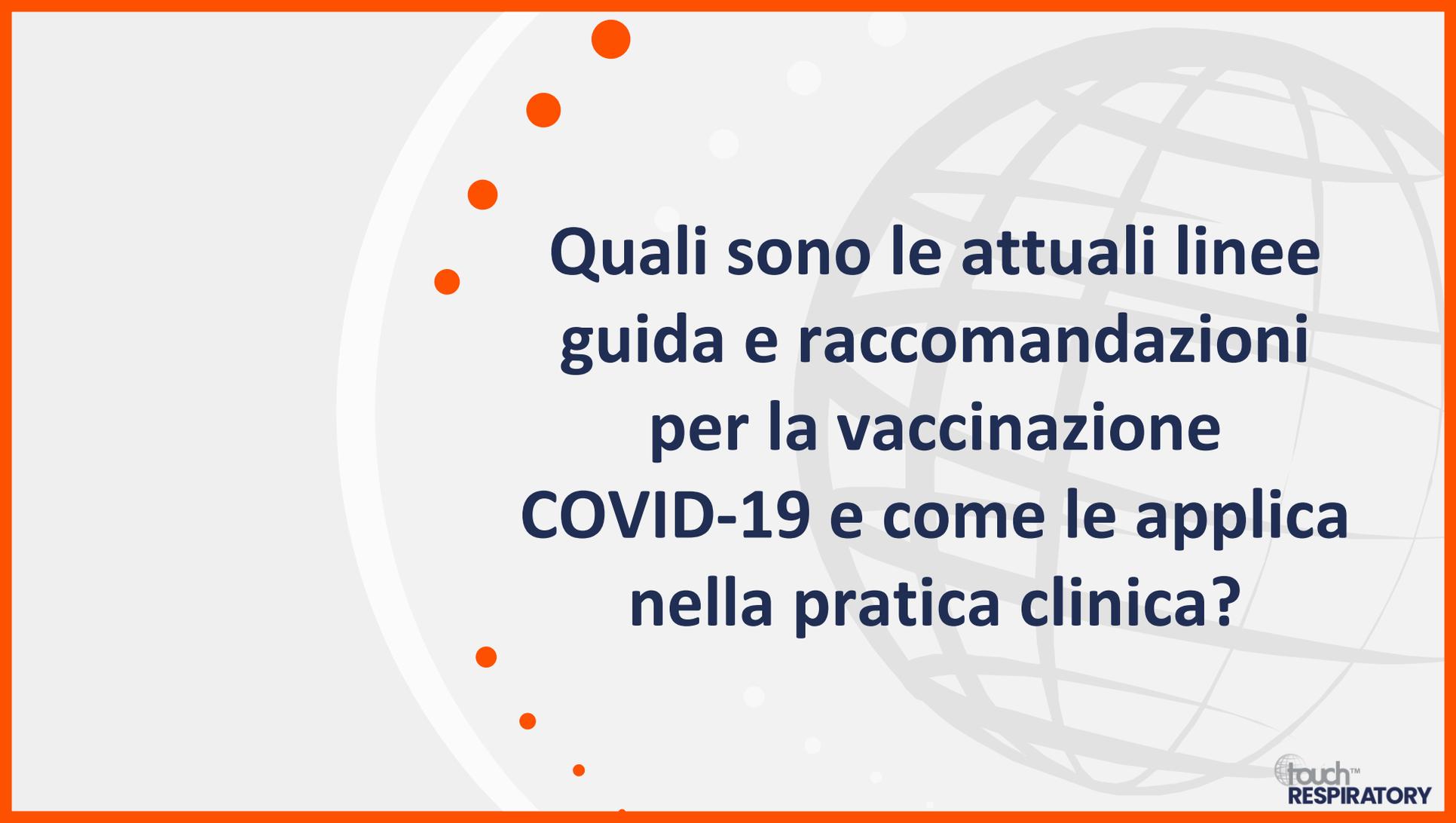
Rischio di eventi avversi gravi

Dati di sorveglianza ad interim dopo 11.845.128 dosi dei vaccini a base di mRNA³

- 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 (consultato 11 luglio 2023); 2. EMA. Tozinameran SmPC. Disponibile all'indirizzo: 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 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. 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



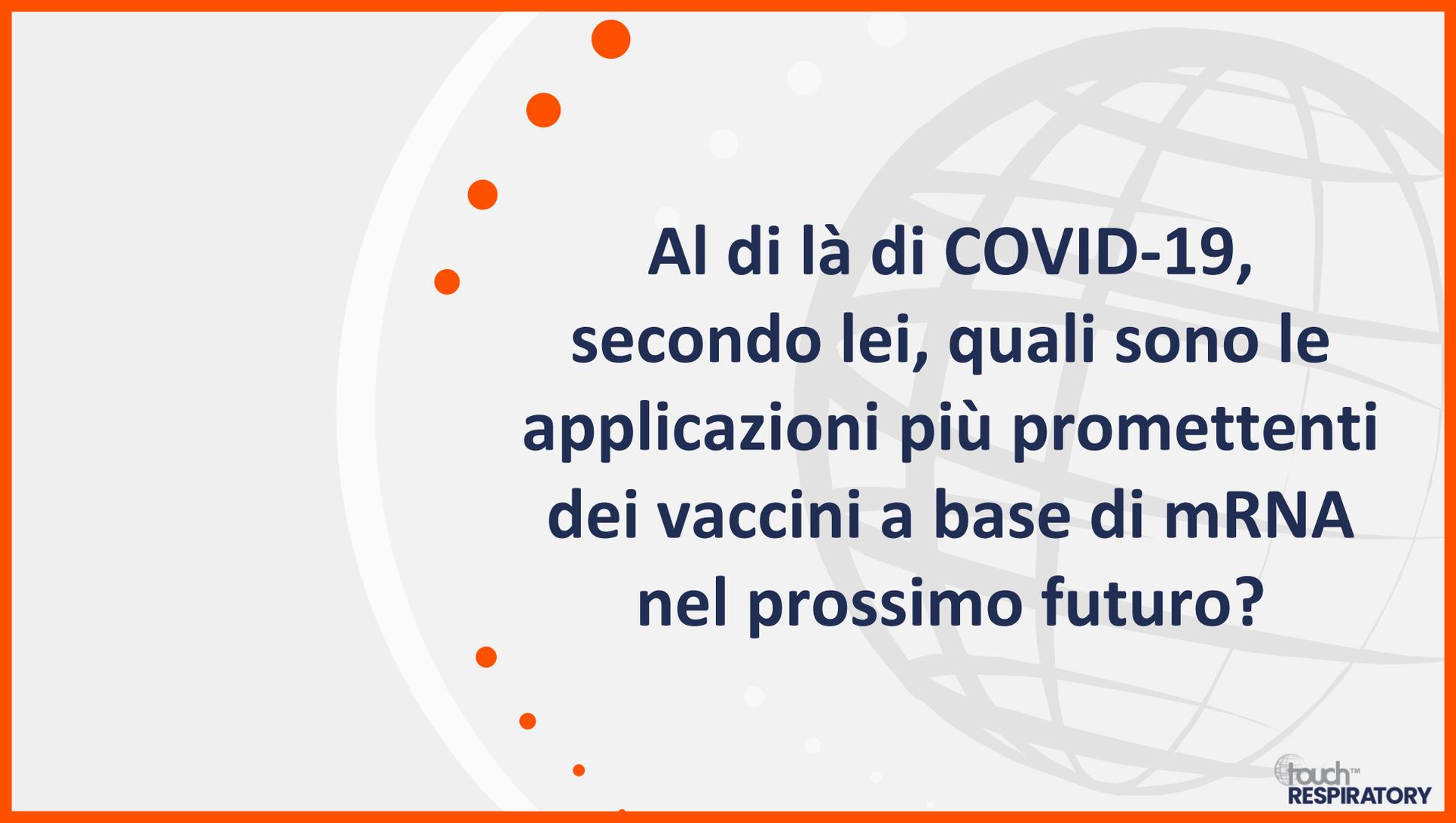
Bambini e adolescenti sani

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 (consultato 07 luglio 2023).



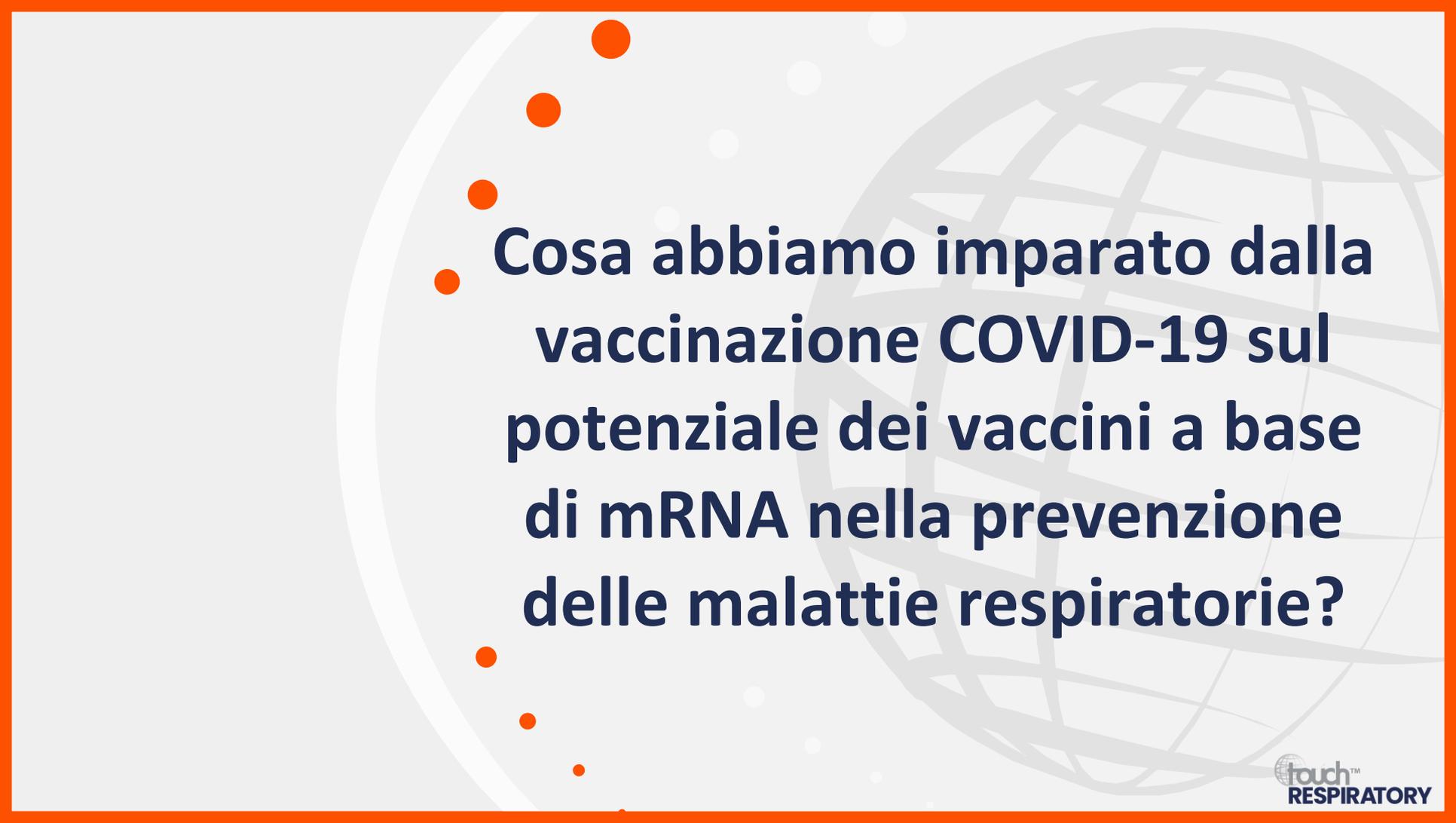
**Al di là di COVID-19,
secondo lei, quali sono le
applicazioni più promettenti
dei vaccini a base di mRNA
nel prossimo futuro?**

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



The background features a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. Several orange dots of varying sizes are scattered across the left side of the slide. The text is centered and written in a bold, dark blue font.

**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

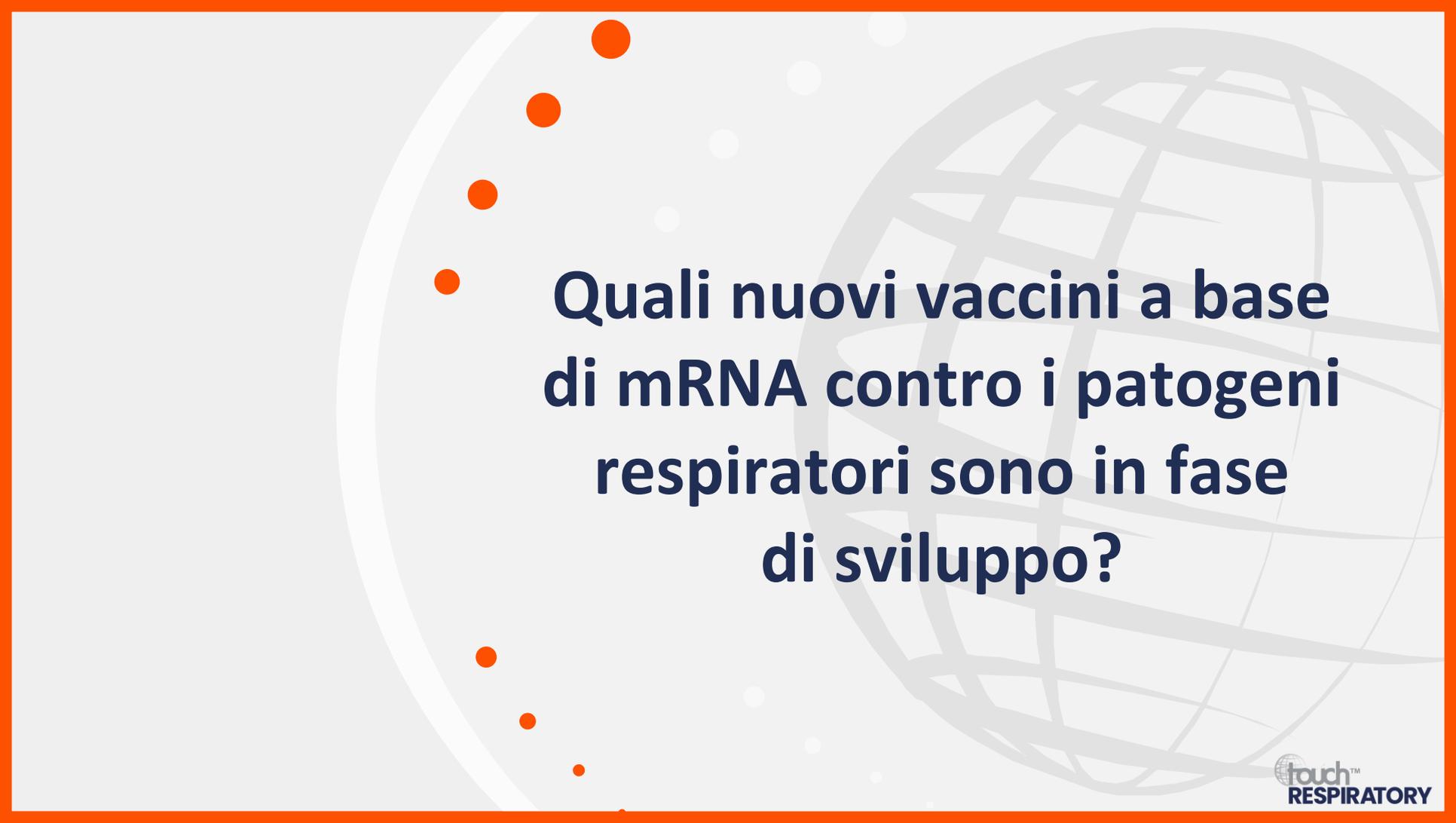


Efficacia ridotta contro le varianti emergenti che destano preoccupazione



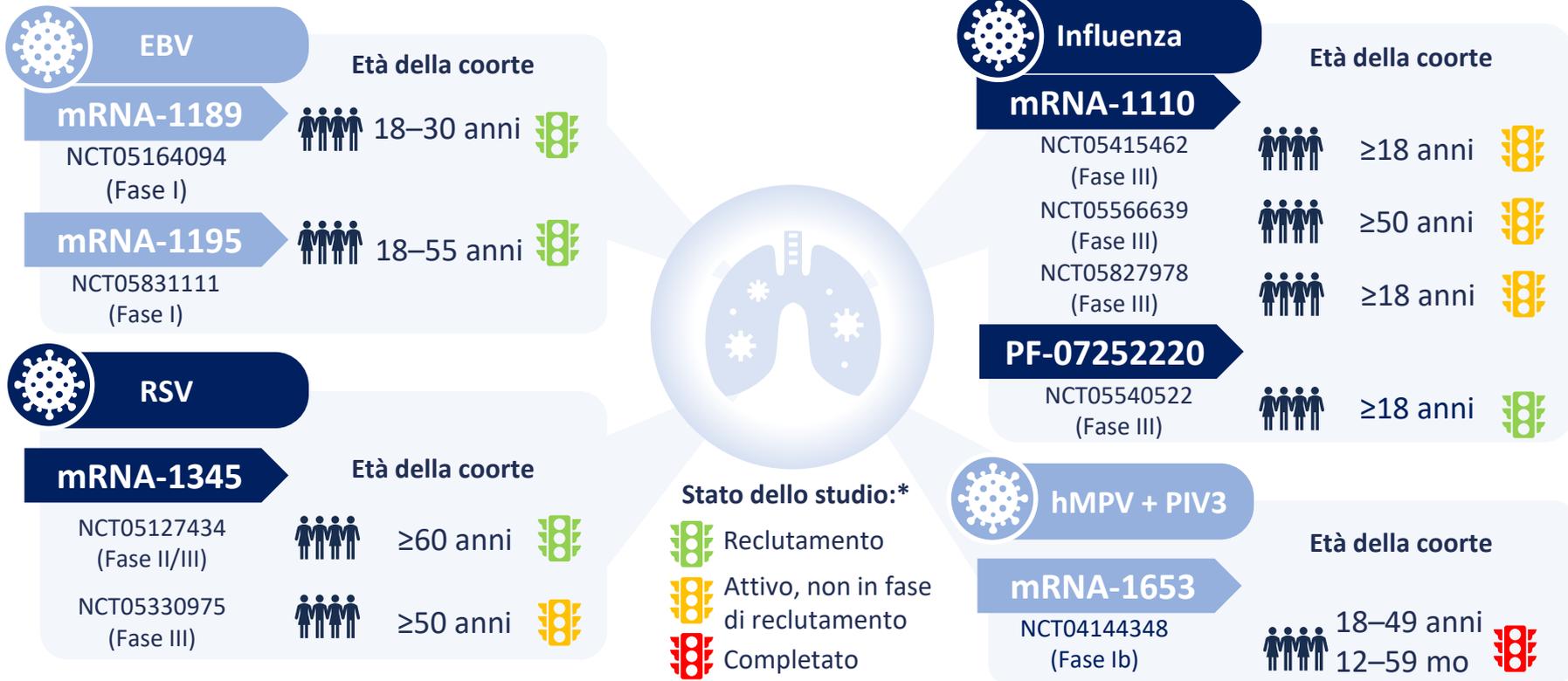
Sfide logistiche

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 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 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'mRNA¹

RNA auto-amplificante

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



Vaccini multivalenti^{2,3}

Vaccini universali

- Potrebbe fornire una protezione contro i virus antigenicamente variabili²

Vaccini combinati contro diversi agenti patogeni³



Miglioramenti nei requisiti di stoccaggio⁴

Liofilizzazione

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



Nuove vie di somministrazione⁵

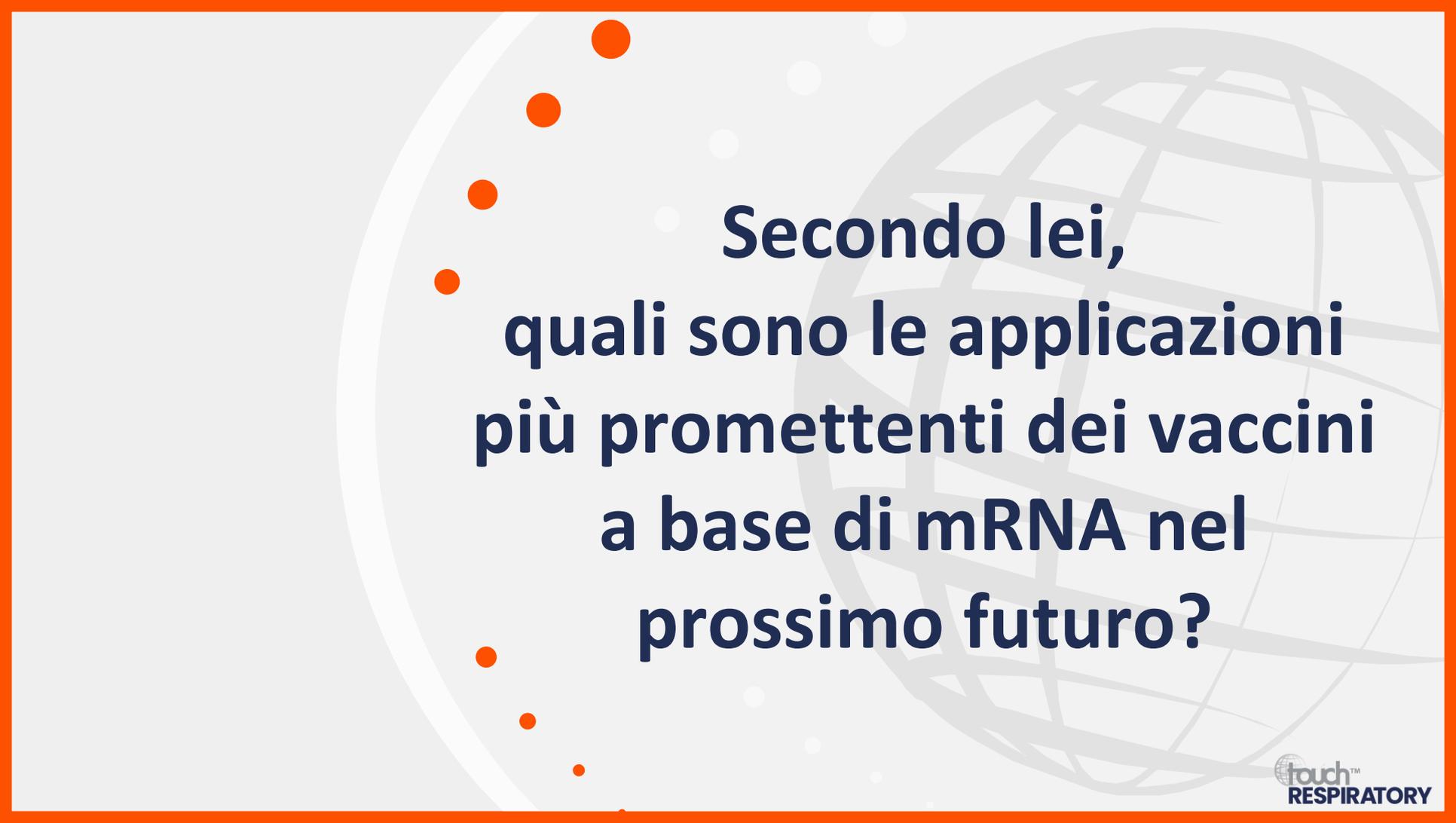
Somministrazione intranasale

- 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 riconosciute¹



- Morbilità e mortalità sostanziali^{1,2}
- Declino funzionale acuto che può diventare prolungato³



Fattori di rischio per la malattia da RSV grave:

- Comorbilità croniche (ad esempio, polmone, CV)²
- Stato immunocompromesso²
- Fragilità²
- Età avanzata²
- Residente in LTC^{2,4}



Vaccini approvati dalla FDA per la prevenzione di LRTD associata a RSV negli adulti di età ≥60 anni^{2,5,6}

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



Vaccini RSV in studi di fase III negli adulti⁷

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



La vaccinazione profilattica contro l'RSV può prevenire la morbilità negli adulti anziani a rischio di malattia grave²

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 (ultima consultazione: 24 luglio 2023); 6. FDA. RSV vaccine PI. Disponibile all'indirizzo: www.fda.gov/media/168889/download (ultima consultazione: 24 luglio 2023); 7. ClinicalTrials.gov. Disponibile all'indirizzo: www.clinicaltrials.gov/ in base al numero di studio specifico (ultima consultazione: 26 luglio 2023).