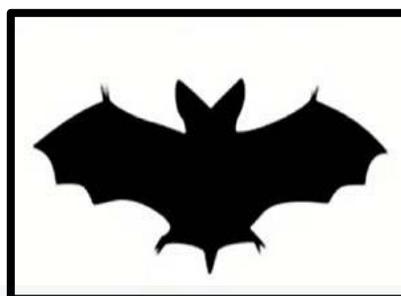
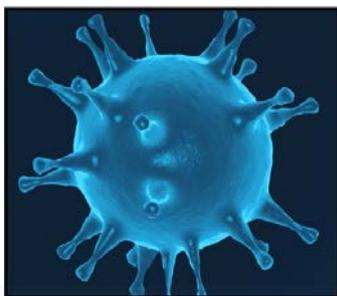


PDF 6: Vaccini a mRNA (Pfizer, Moderna) e proteici (Novavax).



In questo 14° aggiornamento al 9 luglio 2021, della relazione iniziata il 2 marzo 2020, parleremo essenzialmente dei **vaccini a mRNA (Pfizer, Moderna)** e di quelli proteici (Novavax, Sanofi?), e di altri argomenti:

nell' Appendice 1: risposta del professor Marco Cavalieri alle critiche del professor Peter Doshi sul vaccino Pfizer, a pagina 18.

Gruppo 1. Vaccini a base di acidi nucleici.

Vaccino	Nazione	%copertura	Cons.	Dosi
Inovio (DNA)	USA			
AnGes (DNA)	GIAPPONE			
Pfizer/BionTech Comirnaty (mRNA)	USA e GERMANIA	95% ?	6 mesi -70° 14 gg - 20° 5 gg 2°/ 8°	1+1 (21gg)
Moderna (mRNA)	USA	95% ?	7 mesi -20° 30 gg 2°/ 8°	1+1 (28gg)
Curevac (mRNA)	GERMANIA	47% insufficiente		

Vaccini contenenti DNA (meno usati in Europa):

Inovio (USA): l'azienda ha in listino 15 prodotti a base di DNA (per esempio l'HPV, tumori, infezioni, Mers) e infine Covid-19 in associazione con in associazione con CEPI e la Difesa USA. Si tratta di un plasmide, un **doppio filamento di DNA circolare**, non elicoidale, disegnato e prodotto per sintesi al computer per **selezionare solo la parte di DNA che produce lo spike**. Una volta entrato nella cellula umana, provvederà dopo essere penetrato nel nucleo cellulare, a alla **costruzione dell'RNA messaggero**, che andrà al ribosoma dettando la produzione di spikes che una volta usciti attiveranno la risposta immunologica che li distruggerà (come farà poi col virus patogeno). Applicazione: iniettato

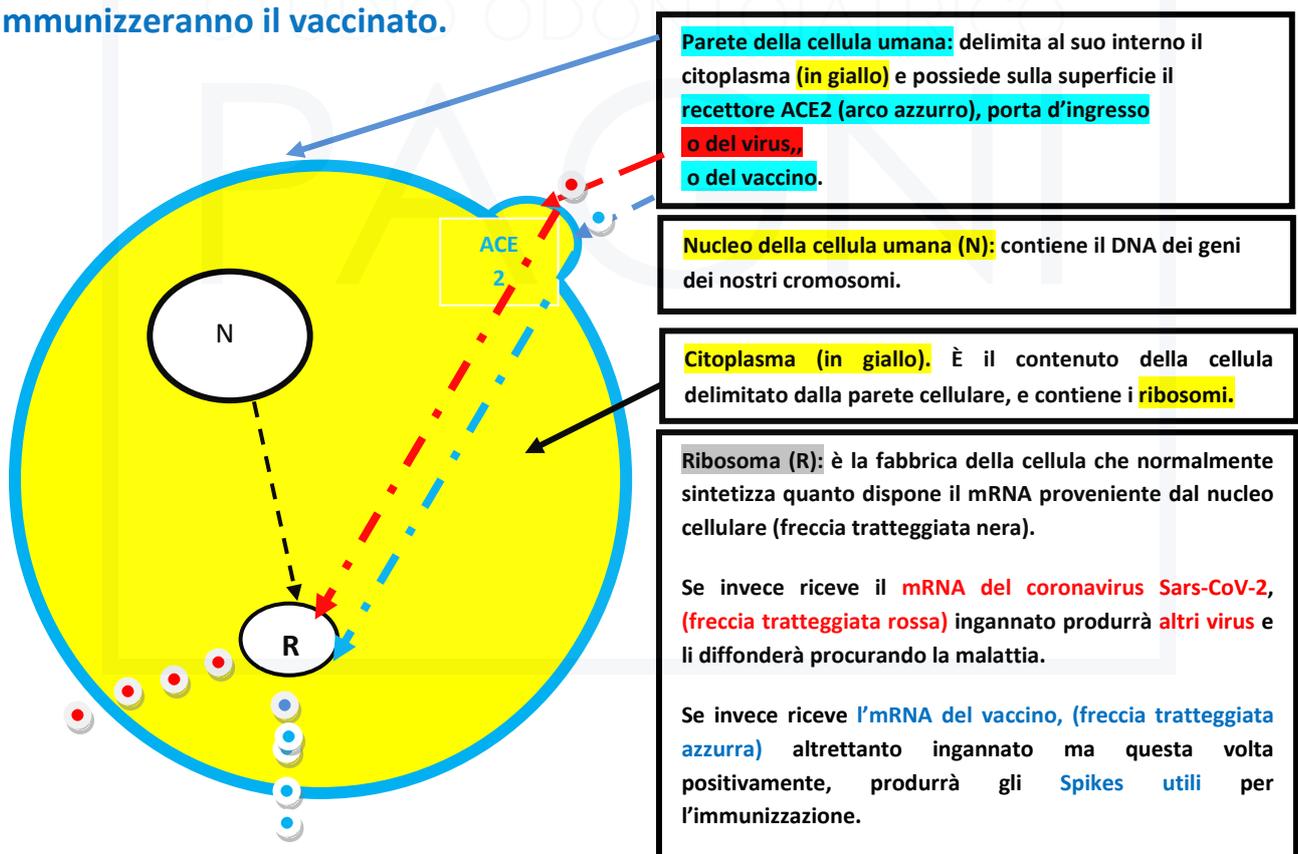
intramuscolo o intradermicamente. Conservazione: in frigorifero, stabile. Produzione e rimodulazione eventuale: veloce. **AnGes (Giappone)**: praticamente simile.

I vaccini contenenti mRNA più conosciuti sono: a) il vaccino Comirnaty di Pfizer / BioNTech, b) il vaccino Moderna.

Per capire meglio come funziona un vaccino a mRNA, ricordiamo prima (vedi nella immagine sotto) alcune caratteristiche della **cellula umana** e cosa è un **ribosoma**. Normalmente, nella persona sana, il **ribosoma (fabbrica della cellula contenuta nel citoplasma)** produce le **proteine utili** che il nucleo della cellula gli detta di produrre mediante il **suo mRNA (messaggero)**, vedi sotto la freccia tratteggiata nera.

Quando abbiamo l'infezione con il Sars-CoV-19, **l'mRNA dell'infezione virale** (freccia rossa tratteggiata, vedi PDF1: La malattia) sostituendolo gli darà istruzioni false, cioè gli dirà di produrre **nuovi virus**,

- quando invece vacciniamo un paziente con un **vaccino a mRNA** (come Pfizer o Moderna **freccia azzurra tratteggiata**), il ribosoma produrrà **proteine spike che immunizzeranno il vaccinato**.

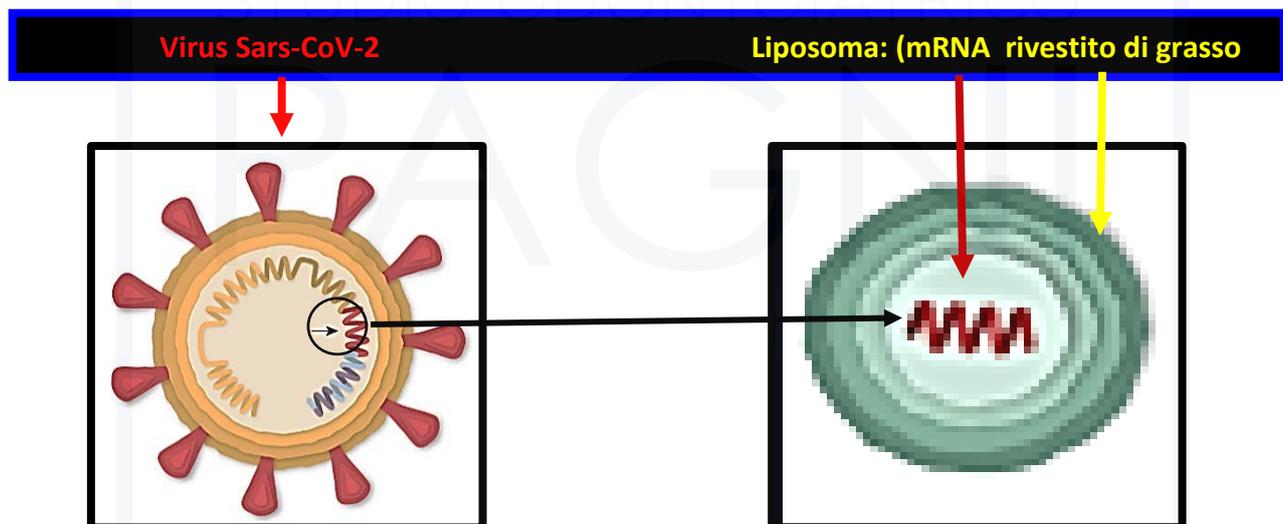


a) Vaccino di Pfizer/Biontech, denominato Comirnaty mRNA BNT162b2. E' costruito con tecnica assimilabile all'ingegneria genetica.

La tecnica di costruzione dei vaccini Pfizer e Moderna è relazionabile alla ingegneria genetica. Ma non si avvale della tecnica classica con gli enzimi di restrizione che agiscono sul DNA (vedi vaccini con virus vettoriale del gruppo 3).

In pratica

- 1) in laboratorio viene individuata la porzione di RNA del coronavirus Sars CoV-2, (ricordiamo che questo virus ha **un solo filamento di RNA**), addetta alla costruzione della proteina Spike (vedi cerchietto nella figura sotto),
- 2) la si estrae, e
- 3) dopo averne disegnato individuato la sequenza al computer,
- 4) la si sintetizza ottenendone un mRNA vaccinico (m per messaggero), dopodiché
- 5) la si riveste con una pellicola protettiva di grasso costruendo il liposoma, che sarà il costituente del vaccino, vedi immagine sotto.



Il liposoma (intuizione di Kathalin Karikò, ungherese e dei suoi collaboratori Ugur e Sahin, Oezlem turchi) è costituito appunto da una **pellicola protettiva di grasso (lipide di protezione disegnato in giallo)** che protegge il delicatissimo **frammento di mRNA contenuto all'interno**, di modo che una volta che il liposoma viene iniettato nel muscolo del soggetto vaccinato, l'mRNA contenutovi non viene distrutto dagli anticorpi (che lo vedrebbero come estraneo), nel percorso **dalla sede di inoculazione fino al ribosoma all'interno della cellula muscolare.**

Quando a metà gennaio 2020 Sahin lesse sulla rivista Lancet un articolo sul virus Sars-CoV-2, decise di dirottare le forze di Biontech dalla terapia genica del cancro (già in uso/studiata in tutto il mondo da anni per tumori ovarici, pancreas, mammella triplo negativo, polmone, colon-retto, linfoma non Hodgkin, melanoma ed altri) allo sviluppo del vaccino.

L'esperienza sulla tecnica a mRNA è ventennale, per questo motivo si possono rassicurare i timorosi di sperimentare una tecnica nuova.

Infatti oltre alla immunoterapia del cancro, nel 2003 era stato messo a punto un vaccino, per l'epidemia di Sars CoV-1, che non fu mai usato perché quel coronavirus si era subito estinto.

Il primo passo fu di sostituire l'immunogeno del vaccino del cancro con l'RNA messaggero codificante la spike del virus Sars-CoV-2, si otteneva in tal modo che (come illustrato nelle immagini sopra), il liposoma contenuto nel vaccino, una volta penetrato nella cellula muscolare del braccio, avrebbe liberato l'RNA che andando al ribosoma cellulare in veste di mRNA avrebbe impartito le istruzioni per la sintesi delle proteine Spike.

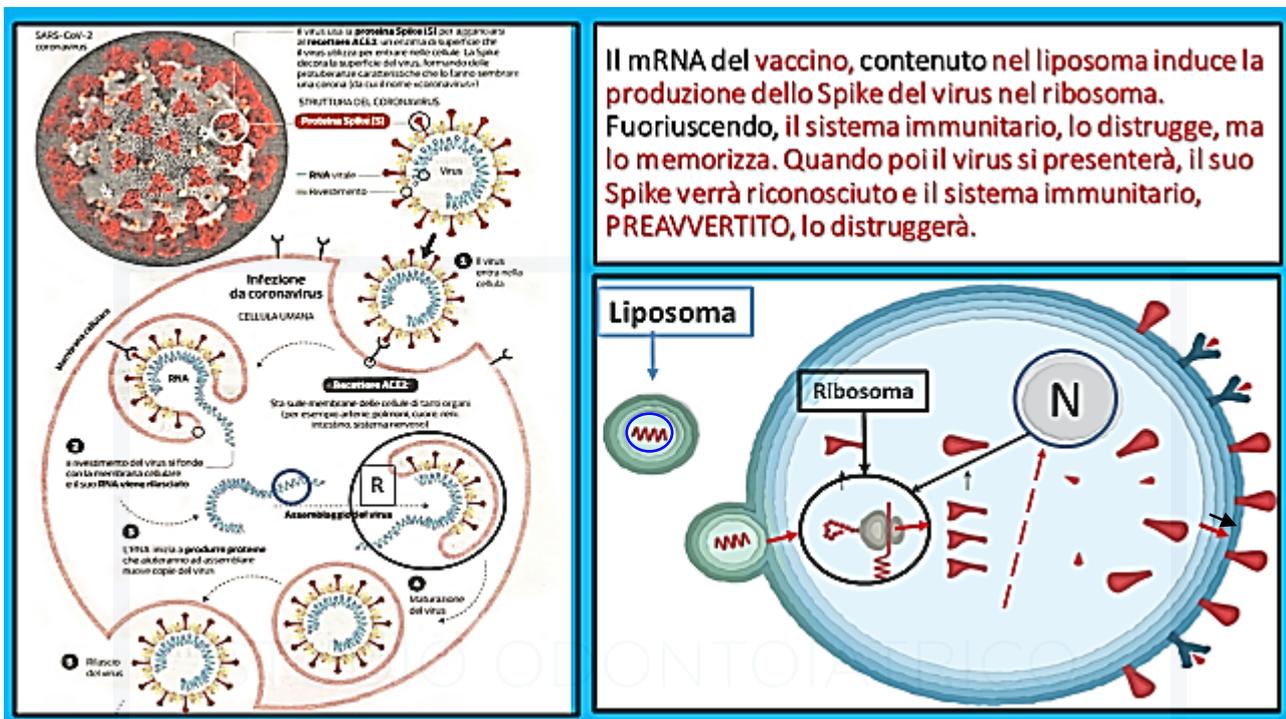
La chiave d'ingresso che permette al coronavirus Sars-Cov-2 di penetrare nel recettore ACE 2 della parete delle cellule (la serratura di ingresso nella cellula) vedi immagine a pagina 2 e nel PDF1: la malattia, è la stessa del vaccino!).

Queste proteine Spike, una volta espulse dalla cellula, avrebbero incontrato il sistema immunitario, il quale vedendo la proteina spike (uguale a quella del coronavirus) la avrebbe riconosciuta come estranea, la avrebbe distrutta assieme a tutto il coronavirus, ma al contempo memorizzandola.

Al momento dell'infezione, incontrando il coronavirus Sars-CoV-2, quello vero, pericoloso, patogeno perché intero, la risposta immunitaria del paziente vaccinato sarebbe stata la stessa robusta distruttiva e veloce.

Nello schema sotto si illustra quanto sopra esposto, cioè come funzionano i vaccini a mRNA Pfizer/BionTech, Moderna (con

piccolissime differenze) in pratica imitando il percorso dell'infezione del coronavirus Sars-CoV-2, ma salvandoci.



Parte sinistra: si ricorda dal PDF1 La malattia, come funziona l'attacco del coronavirus.

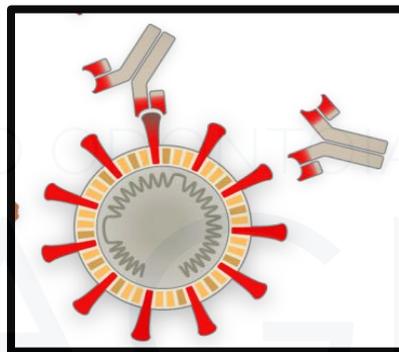
Il coronavirus Sars-CoV-2, avendo trovato con il suo caratteristico Spike (spicola) della corona (come una chiave) il recettore ACE2 (come una serratura) sulla superficie della cellula umana del soggetto contagiato, vi entra 1), e - 2) e 2bis) e 3) si spoglia della sua pellicola di grasso, libera l'mRNA, che penetrando nei ribosomi (cerchio grande) li indurrà a produrre miliardi di nuovi virus 4) i quali 5) vengono espulsi per continuare l'opera patogena, dopodichè si degrada.

Parte destra: analogamente il liposoma del vaccino, contenente la parte di RNA virale del vaccino selezionata in laboratorio (indicata nel cerchietto blu nella immagine a sinistra e nel cerchietto blu tratteggiato nella parte destra), con le disposizioni per la costruzione degli Spikes, entra nella cellula, libera il suo mRNA sintetico, che andando al ribosoma darà le istruzioni per produrre miliardi di innocui spikes virali, (gli aculei a forma di chiodini rossi della figura).

Ricordiamo che il ribosoma (la fabbrica della cellula) di norma sintetizza le proteine normali fisiologiche, che gli derivano dalle normali istruzioni del normale mRNA del nucleo cellulare, (freccia nera tratteggiata che va dal nucleo al ribosoma).

Gli spikes del vaccino, costruiti dai ribosomi vengono **espulsi dalla cellula ed immessi nel circolo sanguigno dove:**

1. attiveranno anticorpi e linfociti T i quali, qualora vi fosse l'infezione, riconoscendo gli spikes del virus conosciuti al momento della vaccinazione, lo uccideranno, oppure
2. andranno a bloccare i siti ACE 2, le "serrature" di ingresso delle cellule, "intasandoli" impedendo agli spikes del virus di penetrarvi perché i siti sono già occupati dagli "spike innocui" prodotti dal vaccino.



Sopra: Gli anticorpi uccidono il coronavirus Sars-CoV-2 avendo riconosciuto gli spikes, che avevano **conosciuto** al momento della vaccinazione.

Vantaggio della tecnica:

1. Intensità di stimolazione: si fornisce un **segnale potente**, molto intenso e sostenuto, che induce la produzione di anticorpi in modo **più efficace che utilizzando un virus attenuato (vaccino cinese del gruppo 4)**.
2. Precisione: si producono **anticorpi specifici neutralizzanti** contro la proteina più immunogena e pericolosa.

3. Facilmente, velocemente modificabile per la digitalizzazione adottata:

basta cambiare l'RNA messaggero e un vaccino in 6 settimane può essere adattato alle nuove mutazioni.

Per i disinformati che temono che il vaccino possa essere pericoloso (rischio di renderci OGM!)!!!

Il mRNA del vaccino non può accedere dentro il nucleo, perché conclude il suo ciclo nel citoplasma **dove non esiste l'enzima "transcriptasi inversa"**, che potendolo trasformare l'RNA del vaccino in DNA (allora sì che potrebbe farlo entrare nel genoma).

Questa è **purtroppo posseduta** invece dal **retro virus dell'HIV (AIDS)**, il quale (come tutti i retrovirus, che usano RNA come materiale genetico per stampare DNA), una volta penetrato nella cellula, grazie alla transcriptasi inversa (che si portano appresso) può penetrare **anche nel nucleo**, e grazie all'integrasi, si integra **nel DNA cellulare, modificandolo con le proprie informazioni letali, inducendo quindi la malattia A.I.D.S.**

La scoperta di questo enzima, **in grado di portare un'informazione genetica dall'RNA al DNA** fece **modificare** una parte del dogma centrale della biologia molecolare ideato da Francis Crick, insieme a James Watson uno degli scopritori della struttura elicoidale del DNA, che prevedeva **che l'informazione genetica passasse esclusivamente dal DNA del nucleo cellulare, al mRNA** il quale una volta uscito dal nucleo nel citoplasma, **avrebbe contattato il ribosoma, dove vengono sintetizzate le normali proteine necessarie e non viceversa.**

Poiché l'enzima transcriptasi inversa è presente anche in altri retrovirus in grado di penetrare nel nucleo, questi (non quello dell'HIV), possono essere utilizzati, una volta inattivati, come vettori di un DNA sano per la terapia medica di malattie genetiche congenite.

Un esempio: la cura della **leucodistrofia metacromatica, o la SMA** difetti del genoma che impediscono lo sviluppo dei muscoli dei bambini.

Il virus diventerebbe un **vettore che veicola il gene sano, nel DNA difettoso del nucleo delle cellule motorie del midollo/muscolo.**

In tal modo **il DNA "restaurato"** invierà col normale mRNA le istruzioni per la sintesi della proteina mancante, causa della malattia, **facendo guarire / sopravvivere il malato.**

In genere oggi la tecnica è soppiantata da un'altra metodica chiamata **CRISPR/CAS** troppo complessa per essere comprensibile e spiegata in pochi minuti a un pubblico a cui manchino conoscenze specialistiche.

Secondo Pfizer: il vaccino è stato in grado di neutralizzare in laboratorio 20 varianti mutate del virus, è altamente efficace per le persone di età

pari o superiore a 65 anni, fornendo protezione del 95% tra i 7.000 partecipanti in quel gruppo di età nelle prove.

Nella “fase 3” dei test in America, il vaccino aveva innescato **137 reazioni allergiche**, lo 0,63% del totale, nelle persone cui era stato somministrato il vaccino e 111, lo 0,51% di coloro che avevano ricevuto il Placebo.

I sintomi, moderati, erano stati principalmente febbre, nausea, gonfiore al braccio iniettato. Solo in pochissimi casi si era arrivati a malesseri più prolungati, linfonodi ingrossati, 4 casi di paresi faciale, prontamente regrediti.

Nei test di Pfizer, pubblicati sul New England Journal of Medicine: fra i circa 18 mila volontari che hanno ricevuto il vaccino ci sono stati solo 8 contagi, 162 contagi nei 18 mila del gruppo placebo, (una differenza enorme). Il 40% degli arruolati aveva più di 55 anni e ha risposto bene.

Al dubbio se il vaccino blocca solo i segni clinici o impedisce anche l'infezione e quindi il contagio di altre persone (nel primo caso i vaccinati e chi gli sta vicino, resterebbero potenziali anelli della catena di trasmissione, e dovrebbero mantenere mascherine e precauzioni, ma riusciremmo comunque ad evitare i casi seri e letali di malattia) **per quanto riguarda il vaccino Cominarty (Pfizer), la risposta era venuta da Israele, dove fino a fine gennaio 2021, 2 milioni e 660 mila persone (pari a circa il 30% della popolazione) avevano ricevuto almeno una dose di vaccino e un altro milione e 200 mila avevano ricevuto anche la dose di richiamo.**

Secondo i risultati preliminari di una ricerca condotta dall'azienda sanitaria Maccabi, **su 128.600 persone monitorate che avevano già ricevuto la seconda dose del vaccino Pfizer-BioNTech, si erano contagiate solo in 20. Ovvero lo 0,008% del totale! Cioè una copertura eccezionale.**

Inoltre nessuna delle persone contagiate, avrebbe a quanto pare sviluppato la malattia in forma grave ed essenzialmente sembra che non abbia la possibilità di trasmettere la malattia (cioè non solo non si ammalerebbe, ed eventualmente potrebbe essere un portatore sano, ma addirittura non essere contagioso!).

Il Maccabi riferisce che il 50% delle persone contagiate soffre di malattie croniche e a parte i normali disturbi lievi con sintomi quali mal di testa, tosse, debolezza o affaticamento, nessuno è stato ricoverato in ospedale o ha sofferto di febbre superiore a 38,5 ° C.

Questi dati sono confermati dal prof. Gianmaria Rossolini, virologo direttore dell'istituto di virologia di Careggi; l'efficacia di Pfizer è molto alta, perché non dà copertura solo dalla malattia, ma almeno per il momento sembra darla anche dall'infezione e dalla conseguente contagiosità».

Azione limitata per le varianti sudafricana, nigeriana, manaus, per cui è già in programma un aggiornamento del vaccino (un "richiamo").

Autorizzazione EMA 21 dicembre 2020, AIFA 22 dicembre.

Caratteristiche del vaccino Comirnaty (Pfizer).

Conservabilità.

Vi sono tre possibilità, tutte richiedenti ESTREMA precisione:

1. conservazione **in hub dotati di freezers super-congelatori a -70°**, che possono prolungare la durata di conservazione **fino a 6 mesi**,

2. una volta arrivati **negli ospedali, i contenitori termici da viaggio Pfizer (in cui arriveranno le dosi), possono essere mantenuti per 10 giorni senza essere aperti**, e

3. una volta aperti possono essere considerati come "unità di stoccaggio temporaneo" riempiendoli con ghiaccio secco ogni 5 giorni per un massimo **di 30 giorni sempre a -70°**,

3. **successivamente**, una volta estratto dal congelatore, il vaccino chiuso può essere conservato prima dell'uso fino a **5 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C.**

4. Ogni contenitore è dotato di un **senore termico con Gps** per monitorare la **posizione e la temperatura** di ciascuna spedizione di vaccini 24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana.

5. La distribuzione del vaccino "si basa su un **sistema flessibile just-in-time**, in grado di spedire rapidamente le fiale congelate ai punti di vaccinazione designati al momento del bisogno, riducendo al minimo la necessità di conservazione a lungo termine".

Nel complesso la pratica risulta **un po' indaginoso**, e una minima disattenzione sulle temperature invaliderebbe il fragile mRNA.

Prima della inoculazione **richiede l'aggiunta di soluzione fisiologica al flaconcino per ottenerne 6 dosi.**

19 Febbraio 2021. Pfizer Inc e BioNTech hanno chiesto alla FDA di allentare i requisiti per la conservazione del vaccino a temperature ultra-basse, consentendo potenzialmente di **conservarlo nei congelatori delle farmacie a una temperatura compresa tra -25 e -15 gradi Celsius per un totale di due settimane, e non solo 5 giorni.** Faciliterebbe la distribuzione del vaccino nei paesi a basso reddito. **Copertura anticorpale probabile anche di due anni, 9 -12 mesi almeno.** **Necessità di un richiamo dopo 21 giorni (42 giorni dal 12 aprile 2021).**

Fauci (immunologo USA consigliere prima di Trump e ora di Biden), 16 maggio 2020:

Pfizer sta preparando un vaccino in compresse da assumere per via orale.

a) Il vaccino Moderna (mRNA – 1273).

Nata nel 2010 a Cambridge, Massachusetts, col contributo del biologo di Harvard Derrick Rossi, Moderna è esplosa grazie ai **10 miliardi di dollari investiti da Trump.** Ha iniziato comprando i diritti sui brevetti dei dottori **Katalin Kariko e Drew Weissman della Pfizer.**

La tecnica è praticamente identica a quella descritta per Pfizer. E' basata ugualmente sull'mRNA inglobato in un doppio strato lipidico a costituire un liposoma, più protettivo di quello di Pfizer. Necessita infatti di temperature di mantenimento più basse, (forse anche in quanto contiene come stabilizzante PEG, polietilenglicole, possibile responsabile di reazioni allergiche).

Per il momento si ignora se il vaccino **blocca solo i segni clinici o impedisce anche l'infezione e quindi il contagio di altre persone.**

Nel primo caso i vaccinati e chi gli sta vicino, resterebbero potenziali anelli della catena di trasmissione, e dovrebbero mantenere mascherine e precauzioni, ma **riusciremmo comunque ad evitare i casi seri e letali di malattia.**

Sperimentazione: 30 mila volontari, che riflettevano la composizione della società americana, sia per età che per etnie: giovani, anziani, bianchi, afroamericani, latinos, il 42% del campione è composto da persone ad alto rischio (25% è formato

da over 65 e il 17% da individui con malattie o fattori di rischio, come diabete, malattie cardiovascolari, obesità, immunodepressi, HIV, terapia immunosoppressiva).

Trovata la sequenza genica di Sars-CoV-2 da colpire, ipotizzata quale proteina si voleva generare e migliorarla per ottenere la produzione di anticorpi è stato avviato il primo studio clinico dopo solo 63 giorni.

Caratteristiche del vaccino Moderna.

Conservabilità:

per 6 mesi: a -20° centigradi, cioè la temperatura di un freezer come quelli che abbiamo a casa, poi si può tenere,

per 1 mese: alla temperatura del frigorifero in casa a $2^{\circ}/8^{\circ}$ gradi, e,

per 24 ore: a temperatura ambiente.

Non va diluito come il vaccino Pfizer, perché già pronto in flaconi da 10 dosi

Alta efficacia sugli anziani e previene le forme più gravi di malattia.

Utilizzabile anche nei giovani dopo i 18 anni, come Pfizer si studia di abbassare ulteriormente il limite di età.

Secondo richiamo a 28 giorni, (42 giorni dal 12 aprile 2021).

Velocemente modificabile per adattarsi alle future nuove mutazioni eventuali.

Il richiamo Moderna è efficace contro le varianti sudafricana e brasiliana.

Andrea Carfi, capo delle ricerche della azienda USA Moderna: con un solo vaccino polivalente tra breve si potrà proteggere dal 1° ceppo coronavirus originale ma anche 2° la variante inglese (B.117), 3° la variante sudafricana (B.1.351), e 4° l'influenza.

La variante indiana (già in Italia da maggio e in 17 paesi), per il momento sembra essere coperta.

b) Il vaccino Curevac (ritirato perché la copertura è debole,)

Tecnica di costruzione molto simile alla costruzione dello Pfizer e del Moderna. Essendo la copertura del 47%, va considerato non utile.

Il punto di forza del vaccino di Tubinga, basato sulla tecnologia mRNA, è che è efficace già con dosi minime da 12 microgrammi, mentre i vaccini Pfizer e Moderna hanno bisogno di almeno due volte e mezzo quel quantitativo.

Dal punto di vista della produzione e degli effetti clinici è una differenza importante.

Conservabilità.

Può essere conservato fino a tre mesi alle normali temperature di un frigorifero.

Richiamo a 28 giorni.

Il ritardo, rispetto ai concorrenti BionTech o Moderna, non è dovuto a problemi nello sviluppo del farmaco, piuttosto ad alcune difficoltà iniziali legate alle ridotte capacità finanziarie.

Nel 2020, Curevac fu al centro di un giallo. Il governo Merkel confermò che il presidente americano Trump aveva tentato di comprarsi la casa farmaceutica. Poco dopo era arrivato un generoso contributo europeo e il governo aveva deciso di comprarsi il 23% dell'azienda tramite la KfW (la Cassa e depositi e prestiti), assicurando 300 milioni di euro alle casse esangui di Curevac. Poi, grazie ad altri finanziamenti e all'approdo in Borsa, la sperimentazione è finalmente decollata. Curevac ha fatto sapere di avere un partner per la fase esecutiva: il colosso farmaceutico Bayer.

Gruppo 2. Vaccini a base di proteine virali.

Vaccino	Nazione	% copertura	Cons.	Dosi
Sanofi / GSK	FRANCIA GB	In revisione EMA		
NVX CoV 2373 di Novavax	USA			
Soverana 2 e 3	CUBA			2 dosi
Clover Biopharm / GSK	CINA			
	GB			

Queste **proteine similvirali purificate o ricombinanti**, potenziate con adiuvanti in genere di GSK (eccetto Suberana), vengono **prodotte in laboratorio da un batterio in cui viene inoculato il DNA specifico della produzione degli spikes**.

Differenza di questa tecnica con la tecnica dei vaccini del gruppo 1.

- La tecnica di questi vaccini del gruppo 2, a base di proteine virali, **fornisce direttamente** le proteine Spikes al soggetto vaccinato mediante una semplice iniezione, e quindi presentandole **direttamente al sistema immunitario**, addestrandolo a difendersi.
- Le tecniche dei gruppi 1 (Pfizer e Moderna) e 3 (Astra Zeneca, Johnson e Johnson, Sputnik), **fanno invece costruire le proteine Spike dai ribosomi dell'organismo (un passaggio in più)**.
- **Moderna 1° maggio, e Pfizer hanno concluso la sperimentazione sui minori da 12 a 18 anni. EMA autorizza da fine maggio.**

Con questa tecnica viene costruito anche il vaccino del papilloma virus HPV responsabile di tumori della cervice uterina e del cavo orale.

Il vaccino Novavax.

Chiamato anche SARS-CoV-2 rS (ricombinante Spike), oppure NVX CoV 2373, è a base di **nanoparticelle proteiche con un adiuvante denominato Matrix-M1**, prodotto a Baltimora da Emergent Biosolutions e in Inghilterra dalla FUJIFILM Diosynth Biotechnologies, e completato in UK da GlaxoSmithKline.^[31]

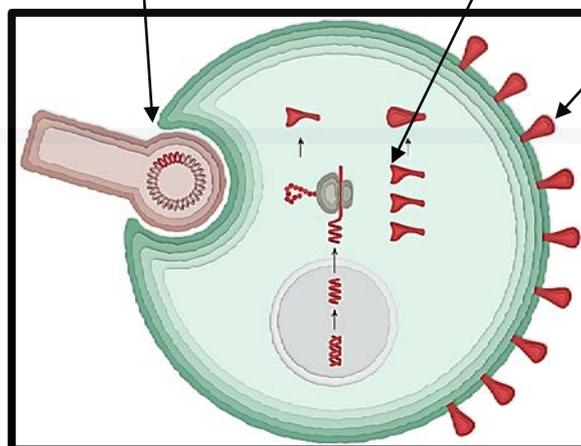
Studiato assieme a CEPI (**Coalition for Epidemic Preparedness Innovations**) viene sperimentato, e sarà prodotto in miliardi di dosi anche **in India** col nome **Covovax** ed anche in Polonia e Spagna.

Richiede **due dosi ed è stabile a 2°- 8° (frigorifero)**.

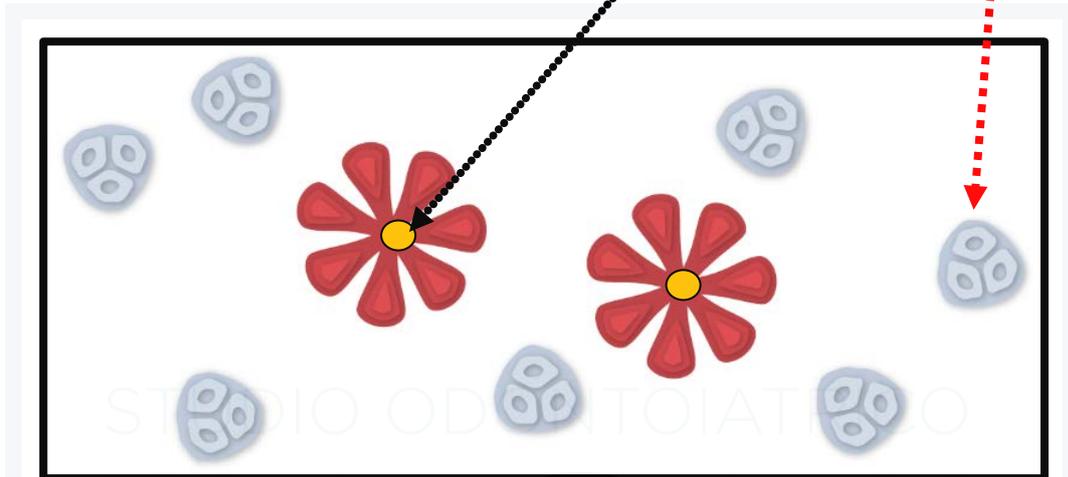
Novavax era una società piccolissima, fu acquisita da **Bill Gates**, e in pochi giorni incrementò il valore di 100 volte.

Aprile 2021: entra nella fase 3 della sperimentazione, l'ultima prima della richiesta di autorizzazione. Il test, che segue uno simile iniziato in Gran Bretagna, arruolerà 30 mila persone in 115 centri negli Usa e in Messico. In Italia a fine maggio?

Dettagli della tecnica. Il vaccino viene prodotto in laboratorio creando un **baculovirus ingegnerizzato**, (contenente un **gene per la produzione di una proteina spike del coronavirus**.) Il baculovirus infetterà in una cultura in laboratorio le **cellule di falena** i cui **ribosomi costruiranno le proteine Spike**, e le **esibiranno in superficie**.

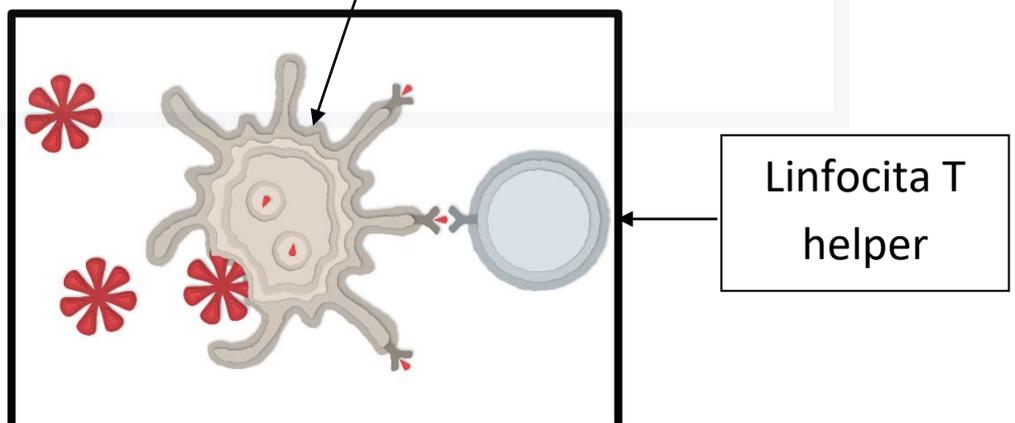


Le proteine spike vengono poi raccolte e applicate (come infilate) su **nanoparticelle lipidiche** (di diametro di 50 nanometro) aventi funzione di **"puntaspillo"** ciascuna avendo "infisse" sulla superficie 14 proteine spike, che una volta iniettate col vaccino attiveranno le **cellule del sistema immunitario** come le spike prodotte però dai ribosomi umani di tutte le altre tecniche.

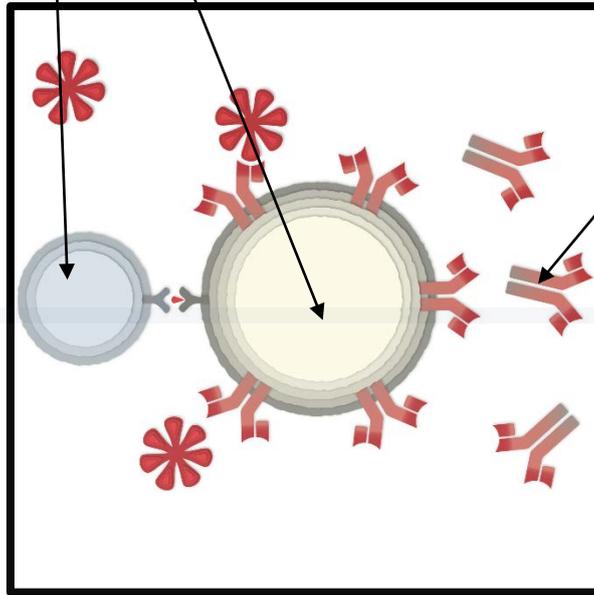


Alla molecola lipidica con i suoi cloni di spike viene aggiunto un composto di origine vegetale, la saponina, che ha una funzione adiuvante immunostimolante: attira cioè la risposta immunitaria degli anticorpi contro la proteina più riconoscibile del nuovo coronavirus.

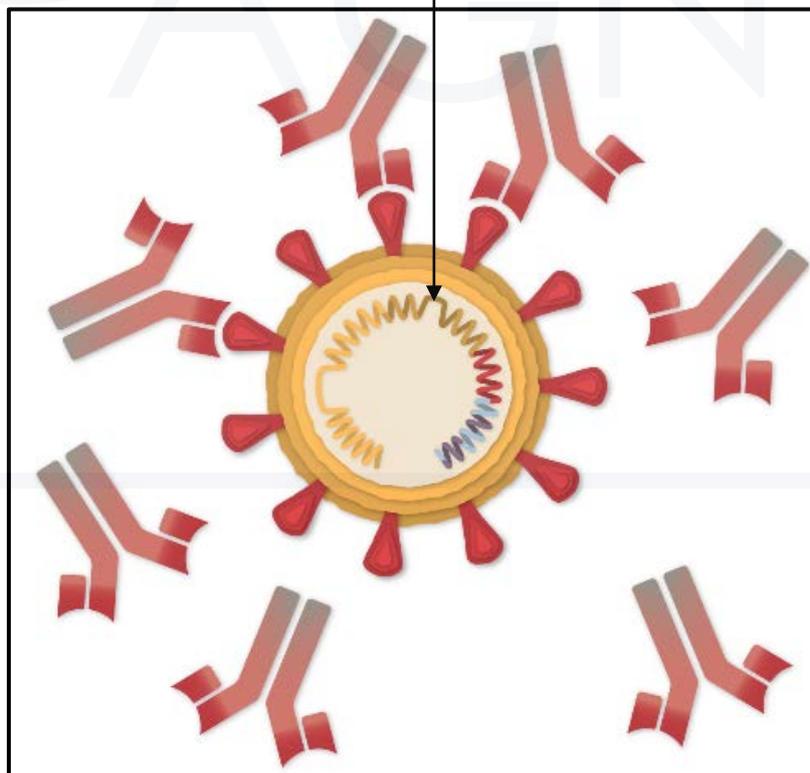
Gli spikes e i frammenti di proteine (antigeni) iniettati andranno ad essere catturati dalla **cellula "antigen presenting" (dendritica)** che, li triterà e



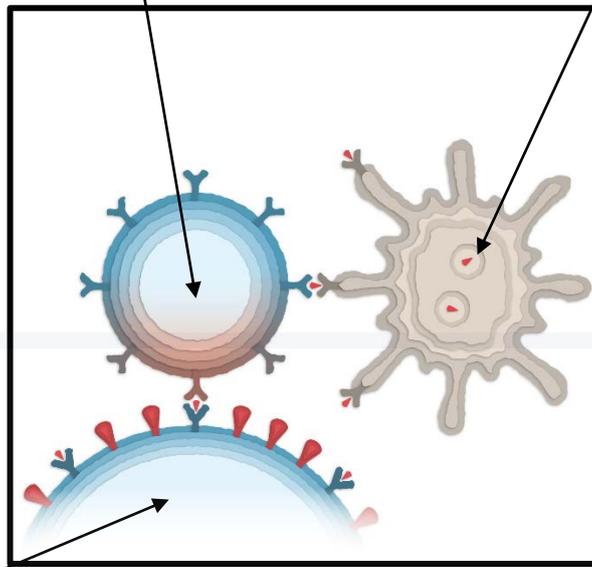
li presenterà al **linfocita T helper (aiutante)**, il quale, (vedi lo schema sotto), **passerà l'informazione al Linfocita B** che produrrà gli **Anticorpi Neutralizzanti**.



Gli anticorpi andranno sia a **uccidere il virus**, sia ad intasare i recettori ACE2 delle cellule sane per impedirgli di entrare!



La seconda funzione della cellula "antigen presenting" (dendritica) è di presentare gli spikes direttamente al linfocita T killer



che ucciderà la cellula infetta.

L'obiettivo finale è di creare nell'organismo un gran numero di
1) anticorpi specializzati e di
2) linfociti T killer.

Somiglianza con i liposomi dei vaccini a mRNA di Pfizer e Moderna.

La differenza consiste nel fatto che le particelle di grasso dei liposomi contengono RNA all'interno. Questo spogliato del grasso indurrà i ribosomi del paziente vaccinato a produrre spikes.

In questo caso invece le particelle lipidiche portano in superficie direttamente frammenti proteici della proteina spike, senza farla produrre dal vaccinato.

A marzo 2021, Novavax annuncia:

- 96.4% di efficacia nella prevenzione del ceppo originale di COVID-19,
- 86% di efficacia sulla variante inglese B.1.1.7,
- 55% di efficacia per la variante 501.V2 in soggetti senza HIV/AIDS.
- 100% di efficacia nella prevenzione della malattia grave.

Vaccino franco/britannico Vidprevtyn di Sanofi Pasteur. Ema riavvia la valutazione.

Si tratta di un **vaccino a base di proteine che contiene una versione coltivata in laboratorio della proteina Spike, trovata sulla superficie di SARS-CoV-2. Contiene anche un "adiuvante" GSK (Siena), una sostanza che aiuta a rafforzare le risposte immunitarie al vaccino.**

La sperimentazione non aveva dato inizialmente risultati soddisfacenti e l'iter del vaccino franco-britannico si era fermato.

Il comitato per la valutazione dei medicinali (CHMP) dell'Ema, l'Agenzia Europea del Farmaco, ne ha avviato una revisione.

L'Ema, sottolinea una nota dell'Agenzia, valuterà i dati non appena saranno disponibili per decidere se i benefici superano i rischi. La revisione continuerà fino a quando non saranno disponibili prove sufficienti non solo di laboratorio ma anche cliniche sufficienti, per una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. Poi Ema valuterà la conformità di Vidprevtyn ai consueti standard Ue per efficacia, sicurezza e qualità.

Vaccini Suberana 2 e 3.

Cuba è dagli anni 70 un polo di eccellenza nel mondo per la ricerca nel campo della biotecnologia medica. Ernesto Che Guevara e il suo compagno di Viaggi, Alberto Granado, entrambi biochimici, convinsero da subito Fidel Castro a investire in biotecnologie.

Quindi negli anni 80 medici cubani andavano in URSS e in Italia, all'ICGEB (International Center for Genetics and Biotechnology) di Trieste a formarsi, per poi tornare nella loro isola a lavorare.

L'embargo imposto dagli USA poi ha spinto i cubani ad attrezzarsi per raggiungere una sorta di autarchia medico-scientifica. Cuba è l'unico paese al mondo in cui i laboratori biotecnologici sono totalmente pubblici e un farmaco può passare dal laboratorio alla clinica unicamente per via pubblica. Proprio per questa ragione il vaccino viene definito **"etico"** e, quando disponibile, sarà distribuito gratuitamente a tutta la popolazione.

Il Suberana 1, il vaccino a cui Cuba sta lavorando dal mese di agosto, contiene una parte della proteina spike e una membrana del meningococco che agisce come adiuvante. E' in sostanza una tecnica già utilizzata per il primo vaccino contro il meningococco di tipo B e C e sappiamo già, visto l'ampio utilizzo di questa vaccinazione, che può essere somministrata dai tre mesi di età.

Ora questo vaccino è in fase 2 e si prevede che, per la fine di marzo, venga conclusa la fase 3.

Si tratta anche in questo caso di una **subunità della proteina spike, legata però questa volta alla proteina tetatossioide, ossia quella del tetano.**

Si tratta dello stesso approccio usato anche per il vaccino contro Haemophilus influenza di tipo B, il primo vaccino coniugato sintetico sviluppato a livello commerciale contro un batterio che può causare polmoniti e meningiti.

Anche in questo caso i bambini già vaccinati con questa tecnica sono milioni.

STUDIO ODONTOIATRICO

Appendice 1.

I dubbi di Doshi (Bmj) sui vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna. Cavaleri (Ema) risponde: "Loro efficacia sicura e confermata, ecco perché." di Camilla de Fazio. In questa intervista esclusiva Marco Cavaleri, responsabile dei vaccini per l'Agenzia europea per i medicinali, risponde punto per punto a tutte le perplessità emerse nell'articolo pubblicato il 4 gennaio dal BMJ, di Peter Doshi, associate editor del BMJ, nel quale venivano espressi diversi dubbi sull'effettiva efficacia dei primi due vaccini approvati in Europa contro il Covid-19 e sulla trasparenza degli studi che hanno portato alla loro autorizzazione.

18 GEN - Il 4 gennaio il *British Medical Journal* ha pubblicato un articolo di Peter Doshi, associate editor del *BMJ* in cui l'autore esprime dei dubbi sull'effettiva efficacia dei vaccini approvati in Europa contro il Covid-19: Comirnaty di BioNTech/Pfizer e mRNA-1273 di Moderna.

In questa intervista a *Quotidiano Sanità* Marco Cavaleri, responsabile dei vaccini per l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), risponde agli interrogativi sollevati da Doshi e fornisce qualche primo dato rassicurante sui 23 decessi in Norvegia avvenuti in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dottor Cavalieri il primo punto sollevato da Peter Doshi nel suo blog riguarda i casi di "sospetto Covid-19" che non sono stati analizzati negli studi sui due vaccini. Sono 1.594 nel gruppo vaccino contro 1.816 nel gruppo placebo. Perché questi casi non sono stati presi in considerazione nell'analisi? Secondo l'autore includendo questi casi sospetti, l'efficacia dei vaccini scenderebbe al 29%...

Lo studio clinico di Comirnaty era disegnato in modo tale da prevedere una visita medica di controllo per malattia da Covid-19 se un partecipante manifestava uno dei sintomi scatenanti che potevano indicare l'infezione in atto. Nel controllo era compreso anche un esame per la conferma dell'infezione causata da Sars-CoV-2 mediante tampone orofaringeo effettuato dal laboratorio di riferimento dello studio. Dal momento che questo vaccino è stato progettato specificamente per prevenire la malattia causata da Sars-CoV-2 e non da altri virus respiratori, è intuitivo che i sintomi causati da virus respiratori diversi non possano essere considerati per stimare l'efficacia di questo vaccino. L'autore stesso ammette questa semplice verità.

Tra tutti i partecipanti allo studio, 3.410 hanno avuto sintomi di malattie respiratorie: 1.594 nel gruppo vaccino e 1.816 nel gruppo placebo.

La maggior parte di questi è risultato negativo al test di laboratorio per il Sars-CoV2 (circa il 78% in ciascun gruppo) e non sarebbe ragionevole presumere che fossero falsi negativi, considerando le eccellenti prestazioni e le alte percentuali di accuratezza e sensibilità del test molecolare (PCR). I risultati della PCR non erano disponibili o sconosciuti per circa il 22% dei partecipanti in ciascun gruppo (342 nel gruppo vaccino, 400 nel gruppo placebo). Le ragioni per la mancata disponibilità dei risultati della PCR sono ben bilanciate tra i gruppi, eliminando qualsiasi potenziale distorsione dei dati dovuta alla frequenza dei tamponi mancanti tra i gruppi vaccino e placebo.

Il secondo punto riguarda i 371 individui esclusi dall'analisi di efficacia del vaccino Pfizer per "importanti deviazioni del protocollo entro o prima di 7 giorni dopo la dose 2".

Secondo Doshi è preoccupante la sproporzione degli esclusi tra i due gruppi: 311 dal gruppo del vaccino contro 60 del placebo. L'autore si chiede: quali erano queste deviazioni dal protocollo e perché c'erano cinque volte più partecipanti esclusi nel gruppo vaccino?

Il rapporto di valutazione descrive le ragioni che hanno portato a più esclusioni nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo.

Sono due: in 105 partecipanti nel gruppo vaccino e 3 nel gruppo placebo si è verificato un “errore di dosaggio/somministrazione”, il soggetto quindi non ha ricevuto la dose corretta di vaccino”; in 144 partecipanti nel gruppo vaccino e 0 nel gruppo placebo il “prodotto sperimentale” è stato ritenuto “non idoneo all’uso”.

Esistono diverse spiegazioni possibili per questo squilibrio (tra gruppo vaccino e gruppo placebo). Prima di tutto la probabilità di un errore di dosaggio nel gruppo placebo era inferiore rispetto al vaccino, che richiedeva la diluizione; in secondo luogo è probabile che un errore nel dosaggio/somministrazione interessi in numero maggiore i partecipanti che hanno ricevuto BNT162b2 (Comirnaty) a causa delle differenze nelle condizioni di conservazione richieste (temperatura ambiente per il placebo rispetto all’ultrafreddo necessario per BNT162b2). Infine, le escursioni di temperatura non erano un problema per il placebo ma lo erano per BNT162b2.

L'autore si preoccupa poi dell'eventuale ruolo confondente di farmaci antidolorifici e antipiretici che sono stati assunti 3-4 volte più spesso dai soggetti che hanno ricevuto il vaccino (in particolare quello di Pfizer) rispetto al placebo. Questi farmaci possono aver mascherato i sintomi del Covid-19?

Come affermato dall’autore stesso, non vi è alcuna indicazione che la febbre e i farmaci antidolorifici possano aver confuso il risultato. L'uso di antipiretici nei 7 giorni successivi alla vaccinazione si è verificato in 996 partecipanti nel braccio di chi ha ricevuto il vaccino e 545 partecipanti nel braccio di chi ha ricevuto il placebo. La finestra per l'analisi primaria per l'efficacia del vaccino inizia da 7 giorni dopo la seconda dose, quando si prevede che uno squilibrio potenziale nell'uso non si possa più verificare.

Nonostante ciò Doshi aggiunge: “il più alto tasso di utilizzo di farmaci nel braccio del vaccino fornisce un ulteriore motivo per preoccuparsi dello smascheramento non ufficiale” (quindi il fatto che i partecipanti sapessero di aver ricevuto il vaccino o il placebo).

Il rischio di un possibile smascheramento rimane puramente speculativo. Qualsiasi cambiamento nel comportamento dei partecipanti allo studio, che potrebbe essere correlato alla presunta conoscenza di aver ricevuto il vaccino, data dal manifestarsi di reazioni avverse (a causa della reattogenicità), non sarebbe a favore del vaccino.

L'autore parla poi degli *adjudication committees* istituiti per valutare i casi di Covid-19. Perché erano necessari? Non bastavano l'esito della PCR o i sintomi riferiti dai pazienti? Doshi riporta che questo comitato era costituito da dipendenti Pfizer per il vaccino Pfizer...

Lo studio di fase 3 ha utilizzato un comitato di revisione interno (IRC), un comitato di monitoraggio dei dati (DMC) e un gruppo di revisori di casi interni. L'IRC è indipendente dal gruppo di studio e comprende solo membri interni. Il comitato di monitoraggio dei dati è indipendente dal gruppo di studio e comprende solo membri esterni.

Il gruppo dei revisori interni ha agito a sostegno del DMC per riesaminare tutti i casi di Covid-19 ma soprattutto di Covid grave e gli squilibri di tali casi tra i bracci dello studio allo scopo di identificare i sintomi di malattia respiratoria potenzialmente associata al vaccino (VAERD).

Secondo l'autore, mettere a disposizione tutti i dati “grezzi” per rispondere alle precedenti domande è fondamentale. Afferma però che bisognerà aspettare ancora due anni prima che tutti i dati siano resi pubblici.

I dati degli studi clinici presentati dalla società nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio saranno pubblicati sul sito web dell'EMA dedicato ai dati clinici a tempo debito, e ciò include i protocolli relativi ai dati pubblicati (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>). Attualmente si prevede di pubblicare i dati clinici presentati dall'azienda a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty nel febbraio 2021. L'EMA sta implementando misure eccezionali per massimizzare la trasparenza delle sue attività regolatorie su terapie e vaccini per Covid-19 in corso di valutazione o approvati.

Per concludere, cosa possiamo dire sui decessi degli anziani che in Norvegia si sono sottoposti al vaccino?

Stiamo investigando congiuntamente alle autorità regolatorie norvegesi per capire se i casi possano avere un'associazione con l'uso del vaccino. In Norvegia la mortalità in popolazione residente in RSA (residenze sanitarie assistenziali) è di circa 400 casi per settimana. Il numero di morti registrate in pazienti ultraottantenni non è superiore a quanto atteso in base a statistiche locali.

Palesamente il vaccino a RNA è estremamente immunogeno e le reazioni avverse non gravi, febbre, dolori e spossatezza, sono comuni. Relativamente all'efficacia evidentemente la pratica ha superato questi dubbi, infatti la vaccinazione in Israele indica una protezione effettiva di circa il 90%.