



da <https://it.sputniknews.com>

L'11 agosto la Russia ha registrato il primo vaccino al mondo contro COVID-19, come annunciato in precedenza dal presidente Vladimir Putin. Dopo il suo annuncio, Putin ha osservato che lo Sputnik V ha dimostrato la sua efficacia dopo diversi test durante i quali i volontari sono riusciti a sviluppare una "immunità stabile". Ha anche rivelato che una delle sue figlie aveva già provato il vaccino e "si sente bene" dopo due iniezioni, che le hanno dotato di un livello "alto" di anticorpi.

La Russia prevede di produrre 500 milioni di dosi del vaccino nel prossimo anno, con la produzione e le sperimentazioni cliniche previste anche in molti altri paesi.

Sputnik ha parlato con Denis Logunov, vicedirettore del Centro di ricerca di Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, responsabile per la creazione del vaccino contro il coronavirus russo.

Sputnik: Domenica scorsa avete trasmesso i risultati dei test clinici al Ministero russo della Salute. I risultati non sono stati ancora pubblicati. Ci può parlare delle principali conclusioni di queste ricerche?

Logunov: Abbiamo condotto una serie esaustiva di test preclinici in merito alla sicurezza e l'efficacia del vaccino e successivamente 2 test clinici nell'ambito dei quali il vaccino è stato studiato con il supporto di volontari sani limitatamente alla sua sicurezza e immunogenicità. Stando ai risultati di questi test il vaccino ha evidenziato un buon profilo di sicurezza e un'elevata immunogenicità. Se consideriamo le cifre e i dati concreti dello studio, la media geometrica dei titoli degli anticorpi nei volontari ha superato 1 a 14.000 con una sierconversione registrata nel 100% dei volontari. La sierconversione è il fenomeno per cui in un soggetto i titoli degli anticorpi aumentano più di 4 volte a fronte dei valori di base.

Sono stati altresì stimati i parametri di immunità umorale alla reazione di neutralizzazione del virus, ossia di inattivazione diretta del virus ad opera degli anticorpi. In tutti i volontari immunizzati dal nostro vaccino sono stati rilevati anticorpi in grado di neutralizzare il virus indipendentemente dalla forma di somministrazione del vaccino. Infine, sono stati analizzati diversi parametri relativi alla risposta immunitaria cellulare e, in particolare, i linfociti citotossici che costituiscono un parametro importante dell'immunità antivirale. I linfociti citotossici che espellono dall'organismo le cellule contagiate dal virus sono stati rilevati in tutti i volontari vaccinati. Questo ha consentito di ottenere ottimi risultati in termini di immunogenicità. In merito alla sicurezza, gli effetti collaterali previsti sotto forma di febbre e dolore localizzato sono stati registrati ma non in tutti i volontari. Dati concreti in merito saranno divulgati prossimamente.

Sputnik: Ci può dire quanti soggetti hanno preso parte ai test di prima e seconda fase?

Logunov: Alla prima e seconda fase hanno preso parte 38 soggetti ciascuno, ossia nel complesso 76. Il principio attivo del vaccino è rimasto lo stesso nei 2 protocolli applicati. A variare era la sua forma aggregata: una liofilizzata, l'altra congelata. Il principio attivo è unico, le forme del vaccino sono 2. Per questo sono serviti 76 soggetti.

Sputnik: E quali erano le differenze di età dei partecipanti?

Logunov: I volontari per la prima e seconda fase avevano un'età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Sputnik: La stampa ha più volte riportato che per la creazione di un vaccino sicuro e affidabile serve almeno un anno e mezzo. Come può spiegare il fatto che gli scienziati del Centro N. F. Gamaleya siano riusciti a creare il vaccino in termini così breve, ossia in soli 5-6 mesi?

Logunov: È improprio affermare che siano riusciti a creare il vaccino da zero in tempi brevi. Da quando è stata avviata la creazione delle tecnologie alla base dei vettori adenovirali fino alla loro applicazione sono passati già 40 anni. In questo periodo sono state predisposte le piattaforme tecnologiche testate su decine di migliaia di soggetti con i vettori dell'adenovirus di sierotipo 5 e 26. Dal 2015 a sottoporsi alle vaccinazioni con vaccini basati su vettori adenovirali elaborati dal Centro Gamaleya sono stati più di 3.000 soggetti. Pertanto, non si è trattato assolutamente di un lavoro di 5 mesi, ma di diverse decine di anni. I vaccini basati su vettori adenovirali sono stati messi a punto non solo in Russia. Anche la Cina, la società CanSino e Johnson & Johnson stanno lavorando con i vettori adenovirali. Anzitutto, si tratta di elementi sfruttati anche per il vaccino contro l'Ebola. Queste piattaforme sono note e ben studiate nell'ambito dei test clinici. Oltre ai risultati dei test clinici in merito alla sicurezza di queste piattaforme basate su vettori adenovirali è possibile aggiungere che ci ammaliamo sempre più spesso per via degli adenovirus e nessuno presenta reazioni somatiche agli stessi. Gli americani hanno condotto uno studio sulla immunizzazione da adenovirus di sierotipo 4 e 7.

Hanno vaccinato dagli adenovirus tutti i cadetti dell'esercito statunitense. Il grande studio retrospettivo su più di 100.000 soggetti vaccinati non ha evidenziato alcuna deviazione dalla norma. Inoltre, sono milioni di anni che conviviamo con gli adenovirus e non vi sono correlazioni con la comparsa di patologie somatiche in esito all'infezione da adenovirus. Noi stiamo lavorando non tanto con gli adenovirus vivi, ma con vettori degli stessi, ossia con virus che sono

stati privati di parti del genoma e i quali sono in grado di riprodursi all'interno delle cellule del soggetto. Dunque, la convivenza con gli adenovirus è normale e quella con i vettori è del tutto sicura. Le mie parole sono confermate da decine di migliaia di studi su questi vettori, compresi diversi test clinici.

Queste piattaforme basate su vettori adenovirali consentono di creare velocemente nuovi prodotti. È possibile clonare velocemente un gene che rappresenti un certo interesse: in questo caso, il gene che codifica la proteina S (spike) del coronavirus, ossia la punta che forma la "corona" del coronavirus SARS-COV-2. Questa punta deve essere introdotta nell'organismo per innescare la reazione immunitaria. La sintesi del gene e la sua clonazione all'interno del vettore sono la parte più rapida del lavoro. Mentre lo studio degli adenovirus e la creazione dei vettori adenovirali, come ho accennato, costituiscono la maggior parte del lavoro che richiede decine di anni. Pertanto, non si può definire uno studio veloce. Lo studio veloce è cominciato quando abbiamo ottenuto la piattaforma tecnologia di base.

Sputnik: Gli altri vaccini utilizzano o l'adenovirus 26 o il 5. Mentre il vaccino russo li impiega entrambi. Ci può spiegare nel dettaglio perché?

Logunov: Se prendiamo il calendario vaccinale nazionale, vediamo che molti vaccini prevedono un richiamo, ossia vengono somministrati più volte. Perché? Non solo per creare una risposta immunitaria elevata, ma anche per garantire una risposta più duratura e, dunque, una memoria immunitaria. Si tratta di un comune fenomeno biologico. Se non consideriamo l'aspetto economico, ma solamente quello sanitario e la qualità della risposta immunitaria, la strategia dell'immunizzazione per richiami è sempre la migliore. E somministrare la vaccinazione di richiamo con vettori diversi è necessario per una semplice ragione: la risposta immunitaria dopo la prima somministrazione viene generata anche per il vettore stesso. Dunque, se al secondo richiamo si somministra lo stesso vettore del primo, l'immunità antivettoriale creatasi non farà che ridurre l'efficacia del vaccino. Pertanto, è sufficiente modificare il vettore così che la risposta immunitaria non lo riconosca. In tal modo, si riesce a trasportare il gene necessario senza che il sistema immunitario se ne accorga e a innescare la risposta immunitaria all'antigene prescelto. In breve, questo è il ragionamento alla base e non credo che sia niente di complesso. Ci siamo occupati anzitutto dell'efficacia e della durata della risposta immunitaria: per garantirle la vaccinazione a richiami con diversi vettori è la soluzione migliore.

Sputnik: Il vostro vaccino ha ottenuto il brevetto temporaneo. Cosa significa?

Logunov: A cosa serve la fase di brevettazione temporanea? Perché è stato creato questo meccanismo? Potremmo selezionare 40 o 50.000 volontari sani che non appartengono a gruppi di rischio. Se l'obiettivo è proteggere loro, allora è fondata la critica per cui il vaccino dev'essere studiato a lungo. Se comunque lavoriamo sulla popolazione comune che include soggetti a rischio (ossia soggetti che in esito all'infezione possono morire o diventare invalidi), si rende necessario un meccanismo che consenta di immettere in circolazione il vaccino in tempi rapidi sotto rigide condizioni e limitazioni. Cosa si intende per rigide condizioni? Si intende che ogni provetta è identificata con un codice QR. Sarà creata un'applicazione per tenere traccia dell'uso del vaccino in tutti gli ospedali e della comparsa di qualsivoglia effetto collaterale nei volontari.

Ciascun volontario che si sottoponga alla vaccinazione potrà fare un resoconto della propria situazione nell'app.

Ci tengo anche a sottolineare che non si tratta di una vaccinazione obbligatoria di massa in quanto ogni singola persona dovrà decidere in autonomia se vaccinarsi o meno.

Sputnik: Adesso si parla del numero indicativo di soggetti che parteciperanno alla terza fase. Ci sa dare qualche dato?

Logunov: I dati finali sono in corso di definizione. Ma posso dire che i test includeranno circa 30-40.000 soggetti. La versione finale e definitiva del protocollo non è ancora stata confermata. Sono al vaglio diverse idee. Una delle varianti in fase di studio prevede la partecipazione di 2.000 soggetti ai test clinici per la valutazione dei parametri di immunogenicità e la partecipazione di 28.000 volontari nello studio della efficacia epidemiologica. Al momento stiamo ancora perfezionando il protocollo in modo che sia in linea con le normative nazionali e internazionali.

Sputnik: In cosa si differenziano le diverse fasi dei test clinici?

Logunov: La legislazione russa non prevede la suddivisione in 3 fasi. Si tratta di una definizione impiegata nelle normative internazionali. La prima fase consiste nella valutazione della sicurezza, vi possono partecipare 2, 8, 10, 15 o talvolta 20 soggetti. Quando si studia un vaccino è alquanto stupido indagare nei volontari solamente l'aspetto della sicurezza e non prelevare del sangue per verificare anche l'immunogenicità. Pertanto, molto spesso per i vaccini la prima fase viene eseguita contestualmente alla seconda durante la quale si testano sia la sicurezza sia l'efficacia del vaccino. In questa fase l'efficacia viene stimata in base ai valori di immunogenicità, ovverosia si prendono in considerazione diversi parametri definiti dall'ente regolatore e dagli esperti. Nella terza fase si stima l'efficacia epidemiologica. Siamo tenuti a valutare in che misura la coorte vaccinata sia protetta rispetto alla coorte non vaccinata.

Ci tengo poi a sottolineare che non è possibile effettuare test clinici senza aver svolto i test preclinici. Si tratta di studi approfonditi in merito alla sicurezza e alla immunogenicità che vengono eseguiti sugli animali. Senza questi test non sarebbe possibile passare ai test sugli umani. Tutti i parametri vengono obbligatoriamente indagati su una moltitudine di specie: roditori, lagomorfi e scimmie. Noi abbiamo fatto tutto questo prima di decidere di passare ai test clinici.

Ciononostante, la FDA, ad esempio, ossia il principale ente regolatore statunitense nell'ambito del farmaco, sostiene che le tecnologie ben rodiate possono sottoporsi a un apposito programma ridotto di test preclinici. Sebbene la nostra piattaforma sia ben rodiate, abbiamo comunque effettuato tutti i test preclinici richiesti su 2 specie di primati, su lagomorfi, ratti, topi, porcellini d'India e criceti. In questo senso, non abbiamo seguito le indicazioni della FDA. Se Johnson & Johnson, Moderna e AstraZeneca le abbiano seguite non ne sono a conoscenza.

Sputnik: Perché la terza fase dei test sarà effettuata dopo la brevettazione temporanea?

Logunov: La brevettazione temporanea intende dare la possibilità ai gruppi di rischio di usufruire del vaccino e proteggere questi soggetti dalle conseguenze più gravi che possono insorgere in esito all'infezione quali la morte. Ad ogni modo, la circolazione del vaccino tra la popolazione sarà effettuata sotto un rigido controllo e il brevetto temporaneo può essere ritirato in qualsiasi momento. L'obiettivo della terza fase è effettuare una stima su larga scala in merito alla sicurezza e all'efficacia del vaccino su un gran numero di volontari. Questo serve per ottenere un numero elevato di dati statistici relativamente a tutti i parametri dello studio. Inoltre, questa fase è necessaria per decidere se procedere con la brevettazione definitiva del vaccino.