

PROGRAMMA CONGIUNTO ITALIA-USA (ISS-NIH) PER LO SVILUPPO DI UN VACCINO CONTRO L'HIV/AIDS

Barbara Ensoli (a), Marjorie Robert-Guroff (b)

(a) Centro Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

(b) Basic Research Laboratory, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

All'interno del Programma congiunto Italia-USA, vari candidati vaccini formulati con immunizzazioni combinate basate su *priming* con vettori adenovirali esprimenti HIV-1 Env e Tat e SIV Gag, seguite poi da richiamo mediante inoculazione delle proteine corrispondenti coadiuvate da Alum o da ISCOM, sono stati testati e comparati nei topi (Zhao J, *et al. Virology*, 2005;342(1):1-12) e anche in macachi *cinomolgus* e *rhesus*. Con particolare riferimento a Tat, è stata valutata anche la vaccinazione con la singola proteina in entrambe le specie di scimmia. In base alla formulazione vaccinale, il vaccino è stato somministrato o per via sistemica (sottocute, intradermico, intramuscolare) o mucosale (per via intranasale, intratracheale).

Risultati

Nell'ambito di questa collaborazione, due protocolli vaccinali sono stati sperimentati sulle scimmie per testare e comparare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia della vaccinazione con Tat da solo o associato ad altri antigeni in scimmie *rhesus* (*Macaca mulatta*) e *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*).

Tutte le formulazioni vaccinali testate nei due studi hanno dimostrato di essere sicure, immunogeniche, e alcune di esse hanno evidenziato protezione. In particolare, si è osservato nel primo studio un forte controllo dell'infezione a seguito di inoculazione per endovenosa con 30 MID50 di SHIV89.6P nel gruppo di animali vaccinati con ad-tat e ad-env (gruppo C) e, in minor misura, nel gruppo D (ad-tat + ad-env + ad-Gag + ad-nef). Infatti, rispetto al gruppo di controllo, si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa della viremia nella fase cronica di quattro logaritmi nel gruppo C ($p < 0,0001$) e di tre logaritmi nel gruppo D ($p < 0,0003$). Questi dati sono stati recentemente pubblicati (Demberg *et al.*, 2007). La maggiore protezione correlava con gli anticorpi diretti contro Tat ed Env. Poiché non è stata rilevata nei sieri dei macachi attività neutralizzante contro lo SHIV89.6P prima del *challenge*, abbiamo investigato sulla possibilità che la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e l'inibizione virale cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCVI) potessero esercitare un effetto protettivo. Abbiamo riscontrato che Tat può fungere da bersaglio per l'ADCC, sebbene l'attività specifica indotta contro Tat non correlava con una protezione migliore. Tuttavia, l'attività ADCC specifica per Env si è dimostrata notevolmente più elevata nel gruppo Tat/Env, con una citotossicità dopo il *challenge* più alta ($p < 0,00001$) e persistente ($p = 0,0002$) rispetto al gruppo multigenico. Anche l'ADCVI si è dimostrata più elevata nel gruppo Tat/Env e correlava in maniera significativa con una ridotta viremia in fase acuta dell'infezione alle settimane 2 e 4 del *post-challenge* ($p = 0,046$ e $0,011$, rispettivamente). Nelle secrezioni mucosali si sono riscontrati anticorpi virali specifici IgG e IgA ma non hanno influenzato il risultato dell'immunizzazione di SHIV89.6P per via endovenosa. Questi dati sono attualmente sottomessi per la pubblicazione.

Conclusioni

Le elevate attività di ADCC e ADCVI viste nel gruppo Tat/Env forniscono un meccanismo plausibile per spiegare la protezione più elevata rilevata in fase cronica. Poiché Tat è noto per aumentare l'immunità cellulo-mediata verso gli antigeni co-somministrati, ulteriori studi dovrebbero esplorare il suo impatto nei confronti dell'induzione anticorpale così da poterlo incorporare in maniera ottimale nei regimi vaccinali contro l'HIV.

Studi attuali e futuri

Il candidato vaccino che ha fornito la miglior protezione verrà valutato di nuovo nei due modelli di macaco in un nuovo studio nel quale la somministrazione avverrà per via mucosale (vaginale) per poter determinare se il vaccino è efficace a proteggere anche a livello della via di trasmissione più comune nell'uomo.

Pubblicazioni conseguite nell'ambito del progetto

Demberg T, Florese RH, Heath MJ, Larsen K, Kalisz I, Kalyanaraman VS, Lee EM, Pal R, Venzon D, Grant R, Patterson LJ, Korioth-Schmitz B, Buzby A, Dombagoda D, Montefiori DC, Letvin NL, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. A replication-competent adenovirus-human immunodeficiency virus (Ad-HIV) tat and Ad-HIV env priming/Tat and envelope protein boosting regimen elicits enhanced protective efficacy against simian/human immunodeficiency virus SHIV89.6P challenge in rhesus macaques. *J Virol* 2007;81:3414-27.

Florese RH, Demberg T, Xiao P, Kuller L, Larsen K, Summers E, Venzon D, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Non-neutralizing vaccine-elicited antibody activities mediate improved protective efficacy in rhesus macaques immunized with Tat/Env compared to multigenic vaccines. Sottomesso.

Florese RH, Wiseman RW, Venzon D, Karl JA, Demberg T, Larsen K, Flanary L, Kalyanaraman VS, Pal R, Titti F, Patterson LJ, Heath MJ, O'Connor DH, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Comparative study of Tat vaccine regimens in Mauritian cynomolgus and Indian rhesus macaques: influence of Mauritian MHC haplotypes on susceptibility/resistance to SHIV(89.6P) infection. *Vaccine* 2008;26:3312-21.

Brevetti

Ensoli B, Peng B, Voltan R, Robert-Guroff M, inventori; Improved replication-competent adenoviral vectors. Provisional application No. 60/629,722 (November 18, 2004). Patent application, No 11/282,319 (November 17, 2005). Publication No. US2006/0115456. June 1, 2006.