

Lo sviluppo di un vaccino contro l'AIDS

**Azione Concertata Italiana
nell'ambito del Programma nazionale
di ricerca sull'AIDS**



Barbara Ensoli

L'infezione da HIV continua a diffondersi rapidamente nel mondo. La World Health Organization (WHO) e l'United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) stimano che dall'inizio dell'epidemia più di 60 milioni di persone siano state infettate dal virus. Si stima che alla fine del 2001 più di 40 milioni di persone risultino infette, di cui il 70% risiede nei Paesi in via di sviluppo (Africa, Asia e America Latina).

Sebbene le strategie di prevenzione, come l'educazione, l'informazione, la promozione dell'uso del preservativo così come lo screening serologico del sangue donato abbiano contribuito a un parziale controllo della diffusione dell'infezione, l'epidemia da HIV continua a progredire senza sosta. Inoltre, è improbabile che le nuove terapie e combinazioni di farmaci che riescono a controllare il corso dell'infezione nei Paesi industrializzati possano essere disponibili per un uso di routine nei Paesi in via di sviluppo. Questo è dovuto ai considerevoli costi dei farmaci anti-retrovirali e alla complessità della loro prescrizione, che richiede una grande aderenza del paziente al trattamento e un accurato controllo medico, condizioni difficili da riscontrare in Paesi in cui non è presente un adeguato servizio di sanità pubblica.

Per questo è di grande importanza, e di sempre maggiore urgenza, lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV che sia sicuro, accessibile ed efficace, sia a livello preventivo sia a livello terapeutico, il metodo più sicuro e meno costoso per arginare l'epidemia.

In vista del conseguimento di questo obiettivo, nell'ambito del Programma nazionale

di ricerca sull'AIDS, è stata istituita l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'AIDS (ICAV) con lo scopo di sviluppare nuove strategie vaccinali preventive e terapeutiche per rallentare l'epidemia.

L'ICAV è composta da un network di gruppi di ricerca italiani intra ed extramurali altamente qualificati, con le diverse competenze necessarie all'effettivo sviluppo di un progetto vaccinale per un vaccino anti-HIV. La strategia complessiva dell'ICAV per la creazione di nuovi approcci vaccinali si basa soprattutto sul costante flusso di informazioni dalla ricerca di base per localizzare e indiriz-

zare i nuovi prototipi vaccinali. Questi vengono poi valutati nei topi e i candidati più promettenti sono prodotti in condizioni GLP (Good Laboratory Practice) in conformità con i requisiti richiesti dalle agenzie regolatorie e le linee guida. Successivamente, i nuovi prototipi vaccinali sono convalidati nel modello di scimmia per il challenge con i virus patogenici SHIV/SIV (test preclinici). I candidati vaccinali dimostratisi efficaci nelle scimmie sono prodotti in condizioni GMP (Good Manufacturing Practice) e in accordo con le direttive dell'Agenzia Europea per la Valutazione di Prodotti Medicinali (EMA); dopo l'approvazione all'uso nell'uomo, saranno valutati nell'ambito di trial clinici per testarne la

sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia. I trial saranno condotti in Italia e nei Paesi in via di sviluppo dove il bisogno di un vaccino contro l'AIDS è ormai una priorità urgente. Vista la prevalenza delle infezioni contratte

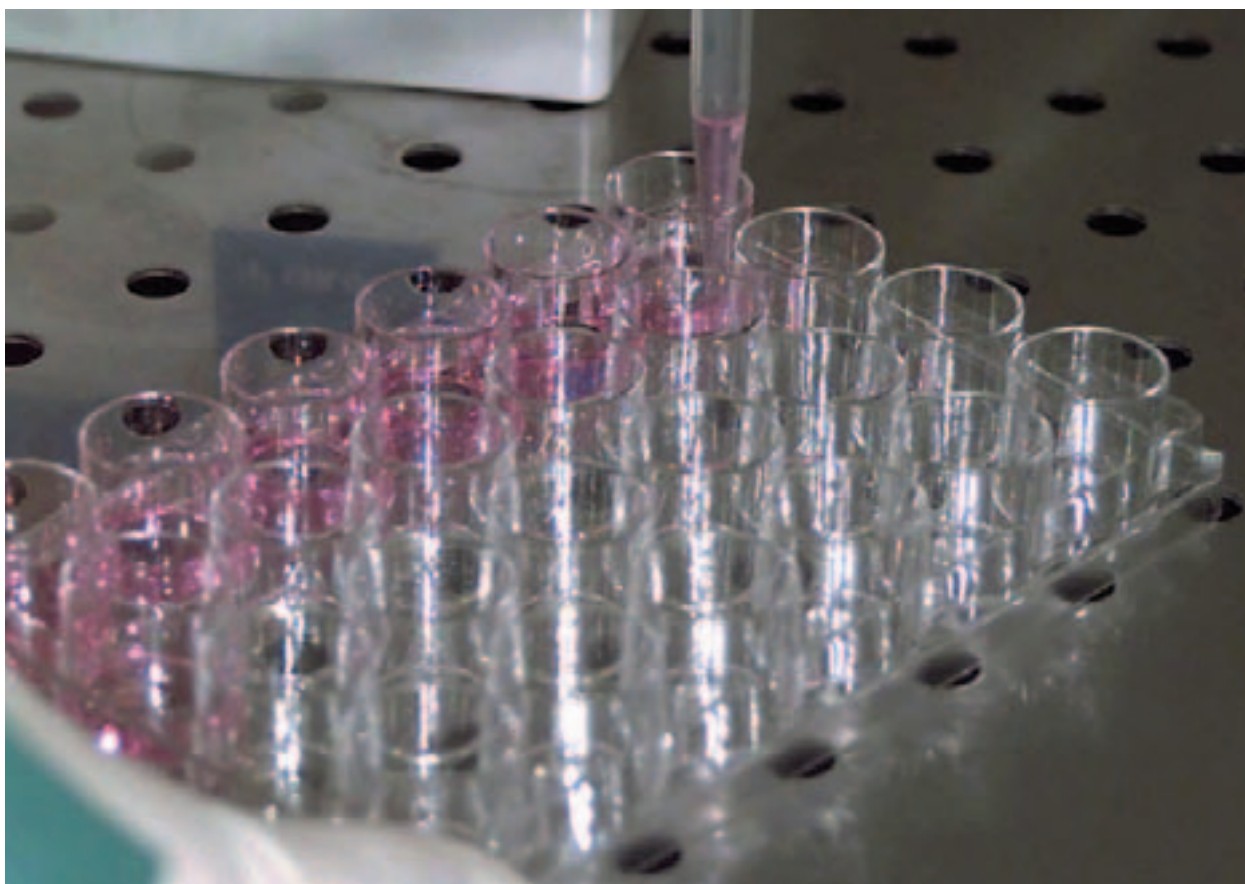
per via sessuale, uno degli scopi fondamentali dell'ICAV è quello dello sviluppo di strategie vaccinali che inducano l'immunità protettiva anche a livello delle mucose.

**L'obiettivo dell'ICAV
è di sviluppare nuove
strategie vaccinali
per rallentare
l'epidemia da HIV**

**La diffusione
dell'infezione
da HIV è in continuo
e rapido aumento
nel mondo**

Barbara Ensoli

Laboratorio di Virologia, ISS



Uno dei principali progetti condotti attualmente dall'ICAV è rappresentato da una strategia vaccinale basata sul Tat. Questa è stata sviluppata presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si è dimostrata sicura, immunogenica ed efficace nel controllo dell'infezione in scimmie cynomolgus (*Macaca fascicularis*) a seguito di challenge endovenoso con il virus SHIV89.6P, altamente patogenico. Inoltre, è stato dimostrato che il vaccino basato sul Tat è sicuro in scimmie con AIDS infettate dallo SHIV. Sulla base di questi risultati, l'ISS sta attualmente sponsorizzando trial clinici preventivi e terapeutici di fase I in Italia, che saranno seguiti dai partecipanti al Progetto ICAV e dalle loro strutture di appartenenza. A questo scopo nell'ambito dell'ICAV è stato messo a punto un

L'ISS sta sponsorizzando trial clinici preventivi e terapeutici di fase I in Italia

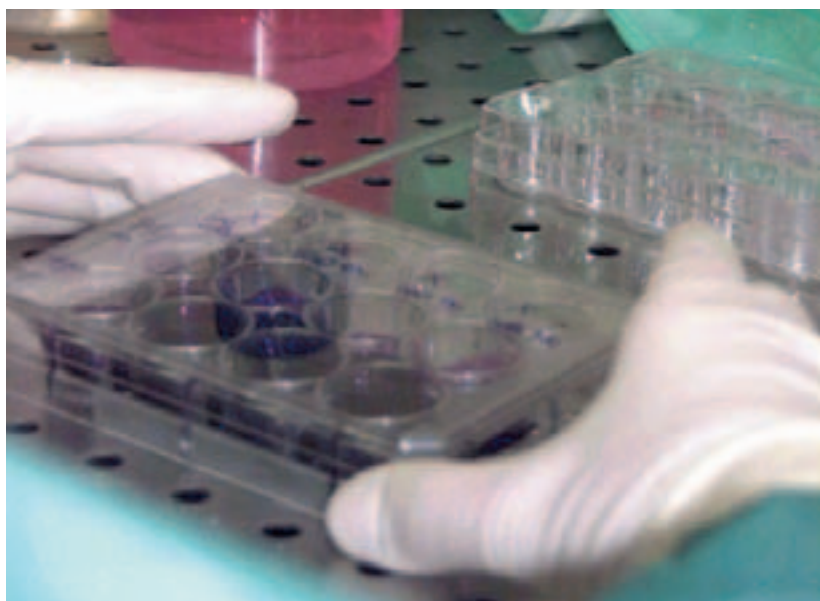
processo di produzione su ampia scala per l'espressione e purificazione della proteina Tat, che è stato successivamente trasferito all'industria per la produzione e la formulazione GLP/GMP per i trial clinici. Ulteriori tipi di antigeni sono contemporaneamente in produzione. Presso l'ISS sono inoltre, in fase di sviluppo, le competenze necessarie nell'ambito della regolazione per l'approvazione del vaccino per uso umano in conformità della prescrizione dell'EMA e della WHO. Per il raggiungimento di questo obiettivo tutto il lavoro preclinico dell'ICAV viene condotto

con prodotti GLP/GMP e in stretta aderenza ai requisiti regolatori in modo da accelerare l'ingresso dei candidati vaccinali convalidati nei trial clinici.

Altri obiettivi dell'ICAV riguardano: l'approfondimento del lavoro sulle cellule dendritiche con immunogeni e/o nuovi adiuvanti; studi preclinici con il Tat combinato con altri antigeni, fra i quali Gag e Env; nuovi sistemi di delivery; adiuvanti mucosali e approcci (vettori vivi attenuati, particelle fisiche, ecc.) in grado di indurre risposte immuni anche a livello delle mucose. Infine, nell'ambito dell'ICAV si stanno sviluppando nuovi modelli animali.

Sono in corso d'opera studi sulle caratteristiche della risposta immune al Tat nell'infezione naturale e studi di fattibilità per

I dati ottenuti indicano che la proteina Tat è riconosciuta dal sistema immunitario di individui infettati da varianti di HIV-1



l'individuazione di coorti per i trial vaccinali di fase II/III, sia in Italia sia in Paesi africani (Sud Africa e Uganda) come parte di programmi bilaterali, che l'ISS e il Ministero degli Affari Esteri (MAE) (Direzione Generale per la Cooperazione e lo Sviluppo) hanno stabilito in Sud Africa con il Medical Research Council (MRC) di Durban e il Chris Hani Baragwanath Hospital (CHBH) di Johannesburg, e in Uganda con il St. Mary's Lacor Hospital di Gulu e il Joint Clinical Research Center (JCRC) di Kampala. Tali studi inizieranno anche in Swaziland e in Costa d'Avorio. A tal fine, l'ISS ha stabilito programmi specifici in Africa in collaborazione con WHO/UNAIDS, SAAVI, MAE e il Ministero della Salute, che forniscono i finanziamenti per i Paesi africani.

Grazie a tali programmi è stato possibile eseguire studi preliminari all'esecuzione di trial clinici in Italia e in Africa. In primo luogo è stato allestito un algoritmo per la determinazione nel siero di anticorpi specifici per Tat. Tale algoritmo è stato in grado di aumentare notevolmente la specificità della determinazione, fornendo, pertanto, risultati estremamente affidabili. I dati ottenuti indicano che la proteina Tat che verrà utilizzata come agente vaccinale nei trial cli-

nici in Italia e in Africa (derivata da un ceppo di HIV-1 del sottotipo B) è riconosciuta dal sistema immunitario di individui infettati da varianti di HIV-1 appartenenti a sottotipi differenti, con caratteristiche genetiche e comportamentali largamente dissimili. Sono stati inoltre eseguiti studi di sequenza, sia della proteina Tat che di una regione del Gag per determinare il sottotipo di appartenenza. È stato confermato che nelle popolazioni dove potrà essere effettuata la fase II circolano differenti sottotipi virali, dimostrando l'alta eterogeneità esistente in queste popolazioni, che è stata la causa principale dei fallimenti di molti approcci vacci-

nali. La determinazione della sequenza della proteina Tat negli individui infettati con HIV-1 in Africa e in Italia ha, al contrario, dimostrato che le regioni funzionali e gli epitopi immunogenici di Tat sono altamente conservati e omologhi a quelli della proteina vaccinale. Pertanto, questi risultati indicano che un vaccino basato su Tat, da solo o in combinazione con altri antigeni vaccinali, può essere efficace in differenti popolazioni geografiche, ambientalmente e geneticamente distinte, nelle quali circolano differenti sottotipi di HIV-1 ed è in grado di superare i problemi dovuti alla variabilità antigenica presentati dagli altri approcci vaccinali finora sperimentati.

Infine, l'ICAV collabora con partner europei e americani, esperti in particolari aree del Progetto. In questa prospettiva, l'ICAV è inserito nel programma vaccinale Italia-USA stabilito fra il National Institute of Health (NIH) e l'ISS. Questo programma deriva dall'accordo di cooperazione fra Italia e USA per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, firmato da Romano Prodi e da Bill Clinton nel maggio 1998.

Per il conseguimento degli obiettivi l'ICAV si avvarrà della collaborazione di diversi gruppi di ricerca.



OBIETTIVI DELL'ICAV

OBIETTIVO 1

Preparazione di vettori procariotici per l'espressione degli immunogeni

- Purificazione delle proteine e sviluppo GLP/GMP per produzione su larga scala
- Preparazione di vettori eucariotici per l'immunizzazione con geni virali per via parenterale o mucosale
- Nuovi sistemi per delivery parenterale e mucosale degli immunogeni
- Studi sull'immunogenicità dei candidati vaccinali nei topi

OBIETTIVO 2

- Studi pre-clinici in scimmie cynomolgus di prototipi vaccinali prodotti in condizioni GLP per determinarne tossicità, immunogenicità ed efficacia dopo challenge virale e analisi dei correlati di protezione
- Studi clinici in pazienti affetti da HIV a differenti stadi della malattia con la finalità di caratterizzare la risposta immune agli antigeni virali

OBIETTIVO 3

- Trial clinici preventivi e terapeutici di fase II/III con il vaccino basato sul Tat per verificarne la sicurezza e l'immunogenicità
- Identificazione di coorti per le fasi II/III in Italia e nei Paesi Africani
- Analisi della risposta immune al Tat e correlazione con lo stadio della malattia
- Valutazione della conservazione della sequenza degli antigeni vaccinali, incluso Tat, in isolati primari provenienti da differenti aree geografiche

OBIETTIVO 4

- Vaccinazione anti-Tat e -Rev nel modello felino di gatto infettato con FIV

L'ICAV si è già dimostrato un network altamente interattivo in grado di aumentare la sua produttività sia in termini di pubblicazioni scientifiche, proprietà intellettuali e know-how essenziali per il futuro sviluppo industriale, sia per il conseguimento dei risultati e/o dei prodotti.

Ogni anno si svolge un incontro plenario al quale partecipano tutti i membri ICAV. Una commissione *ad hoc* di scienziati intra ed extramurali si incontra per valutare i progressi raggiunti e per stabilire le fonti di finanziamento per ogni gruppo, in accordo con il lavoro svolto e con gli obiettivi primari di breve, medio e lungo termine. All'incontro fa seguito la pubblicazione di un progress report.

Incontri minori, a livello delle unità operative, sono programmati frequentemente per discutere problematiche specifiche e,

qualora il caso lo richieda, per valutare progressi, cambiamenti e strategie future sulla base dei risultati ottenuti.

Sulla base dei dati già ottenuti si ritiene che la sinergia fra gli

scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partner e alle organizzazioni internazionali, porterà al conseguimento di importanti risultati nell'ambito dello sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS.

In brief

Development of a vaccine against AIDS. Italian Concerted Action within the National AIDS Research Programme

The Italian Concerted Action for the Development of a Vaccine against HIV/AIDS (ICAV) is part of the National AIDS Research Program and it has been founded with the aim to develop vaccine approaches against HIV/AIDS, which are safe, accessible and effective to stop AIDS pandemic both in Italy and in countries where prevalence and incidence of HIV infection are high. The objectives pursued by ICAV go from basic research, important to identify new vaccine candidates to preclinic experimentation in animals of most promising vaccine candidates, according to the rules by regulatory agencies, to GMP production of the vaccine and, finally, to the development and execution of human clinical trials with those vaccines that have demonstrated to be effective in animal models. Within ICAV, phase I clinical trials in Italy with a vaccine based on the biologically active Tat protein, on both seronegative (preventive vaccination) and seropositive (therapeutic vaccination) individuals, are being organized. ICAV is a highly interactive network and represents both the counterpart of Italy/USA co-operation (NIH-ISS) for the development of a vaccine against HIV/AIDS, and the Italian counterpart in European Programs for the fight against HIV/AIDS.