

# Patologie Emergenti e Riemergenti

Globalizzazione e salute:l'importanza dei vaccini  
Fondazione Dossetti

Verso un vaccino preventivo  
della infezione da HIV ?

**FERNANDO AIUTI**

Professore Emerito della "SAPIENZA"

Università degli Studi di Roma

Camera dei Deputati -Palazzo Marini

Roma: 24 gennaio 2012

# VACCINO HIV TEMI PRESENTATI

I modelli di resistenza all'infezione

Possibili correlati biologici

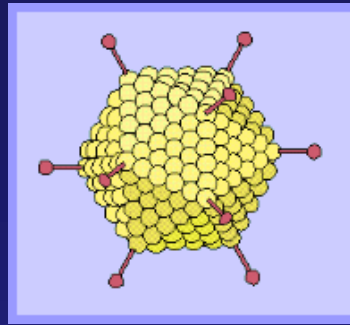
La storia dei tentativi per il vaccino HIV

Il problema degli investimenti di ricerca

Trials internazionali in fase II e III

Il primo risultato positivo in fase III

Nuovi modelli per un vaccino preventivo



**Infezione virale acuta o silente**

**Guarigione**

**Cronicizzazione**

**Immunità**

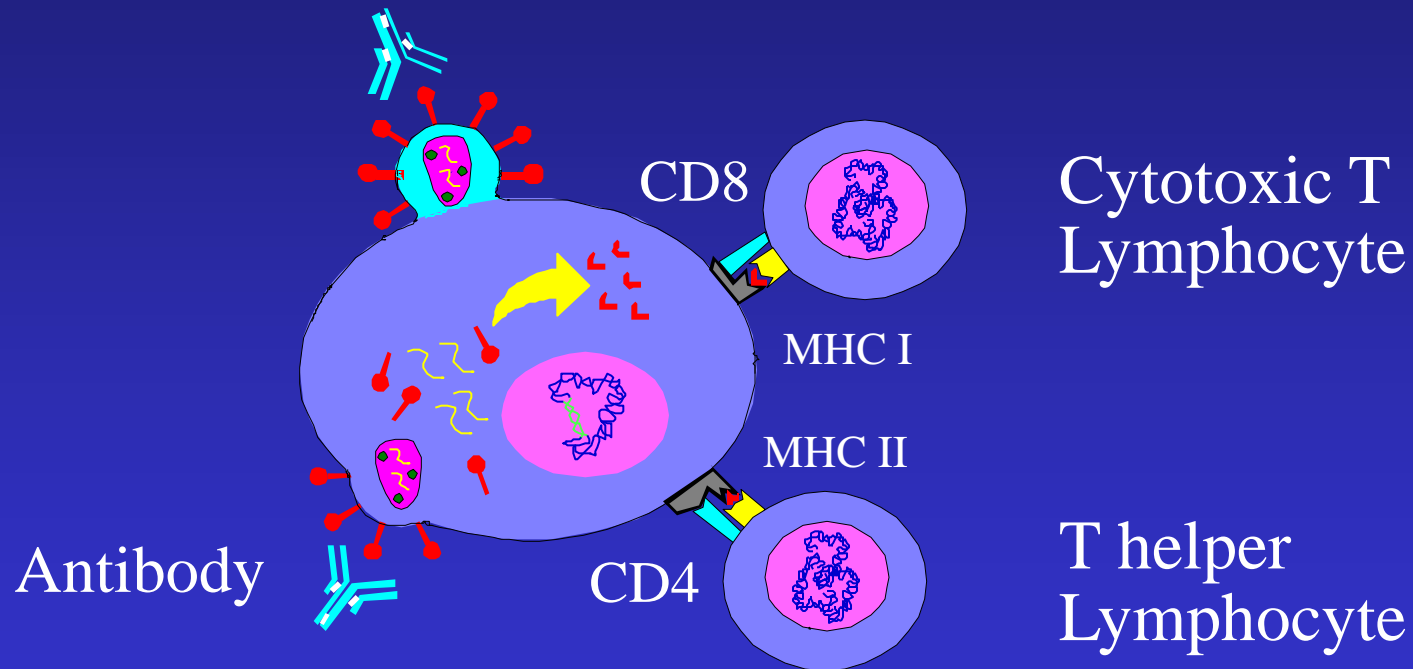
**Né guarigione né immunità**

**MORBILLO**

**HIV- AIDS**

# Vaccine-Induced Immunologic Mechanisms for Virus Clearance

---



# The “Race” is On: April 23, 1984



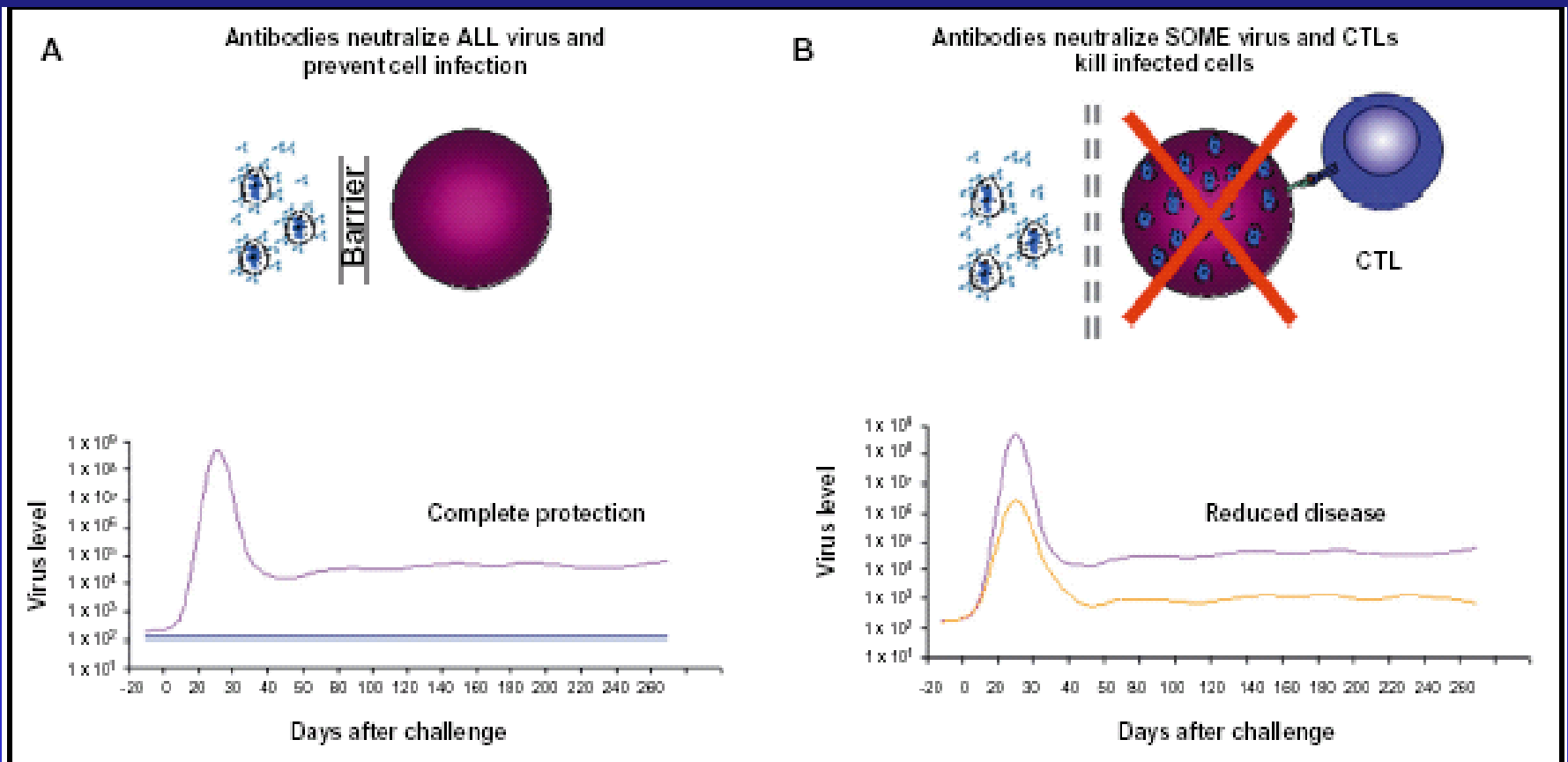
- “We hope to have such a vaccine ready for testing in approximately two years,” HHS Secretary Margaret Heckler

# WHY AN HIV VACCINE IS DIFFICULT TO DEVELOP

---

- **HIV rapidly mutates :sequence diversity**
- **Presence of numerous inter-clade recombinants**
- **Primary isolates are not susceptible to neutralization**
- **HIV replicates despite the generation of humoral and cell-mediated HIV-specific immune response**
- **HIV persists latent in sanctuary sites**
- **HIV targets cells of the immune system**
- **There is no good animal model for HIV**
- **Lack of standardized assays**

# Necessità di indurre una risposta sia umorale che cellulare



# Phase II controlled trial of post-exposure immunization with recombinant gp160 versus antiretroviral therapy in asymptomatic HIV-1-infected adults

Oscar Pontesilli, Emma C. Guerra, Adriana Ammassari\*, Carlo Tomino<sup>†</sup>, Maurizio Carlesimo, Andrea Antinori\*, Enrica Tamburrini\*, Alessandra Prozzo, Angela C. Seeber<sup>†</sup>, Stefano Vella<sup>†</sup>, Luigi Ortona\*, Fernando Aiuti and the VaxSyn Protocol Team<sup>‡</sup>

**Objective:** To alter the natural course of HIV-1 infection by inducing or potentiating immune responses to HIV-1 envelope glycoprotein.

**Design:** Multicentre, double-blind, three-arm, placebo-controlled study.

**Setting:** Outpatients attending clinics in two University Hospitals.

**Patients:** Ninety-nine asymptomatic HIV-1-infected adults with CD4+ T-cell counts > 400 and < 600 × 10<sup>6</sup>/l and no previous antiretroviral therapy were included.

**Interventions:** Patients were randomly assigned to three groups treated with: (i) gp160 in alum over a 2-year period in combination with placebo for the full study duration (n = 32); (ii) gp160 in alum over a 2-year period in combination with zidovudine for the full study duration (n = 34); and (iii) alum over a 2-year period in combination with zidovudine for the full study duration (n = 33).

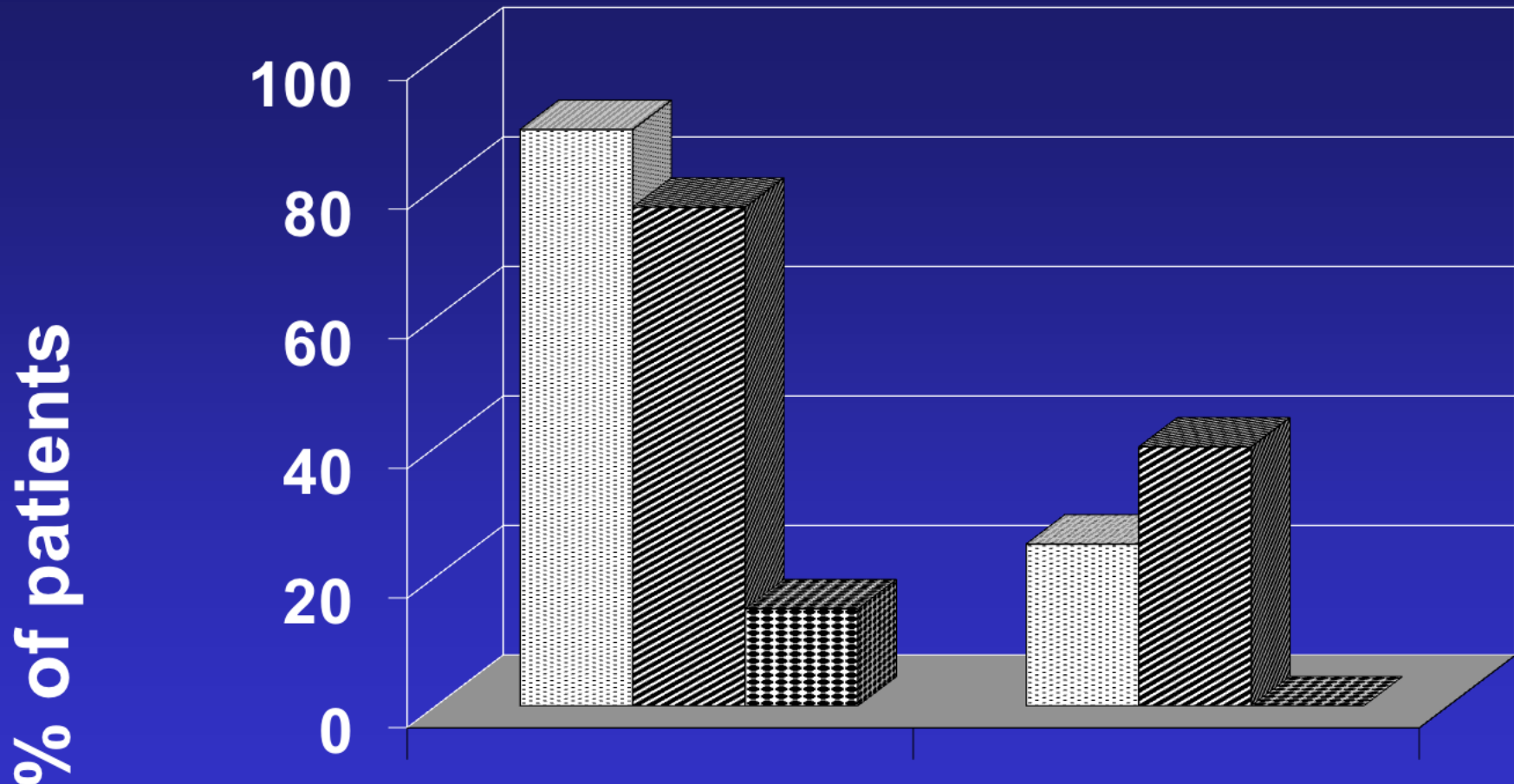
**Results:** Immunotherapy was well tolerated and no significant differences in disease progression were seen in the treatment groups. The majority of patients (85%) receiving gp160 showed persistent lymphoproliferative responses to the immunogen and to a different Env antigen preparation. CD4+ cell count changes in patients receiving zidovudine alone were significantly higher than those seen in patients receiving immunotherapy alone after 1 year of treatment. Zidovudine administration was associated with initial transient reduction of plasma viraemia.

**Conclusions:** Prolonged immunization with a soluble HIV-1 subunit provided no benefit to asymptomatic HIV-1-infected patients and was inferior to zidovudine monotherapy. Furthermore, immunization with gp160 shortened the duration of the transient viral load reduction induced by zidovudine. © 1998 Rapid Science Ltd

*AIDS* 1998, 12:473–480

**Keywords:** Immunotherapy, gp160, zidovudine

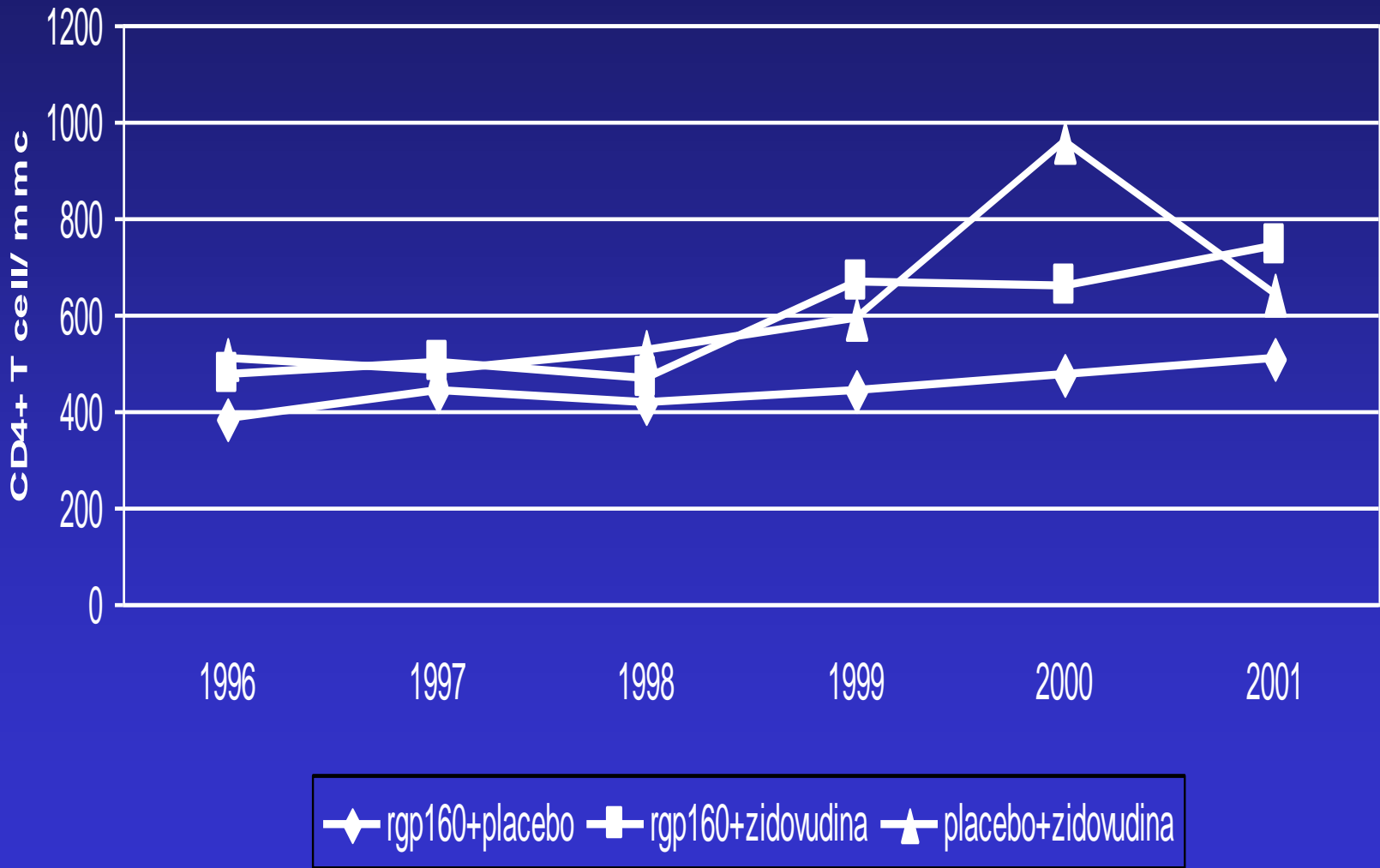
# LYMPHOPROLIFERATIVE RESPONSE TO Gp 160 IN PATIENTS VACCINATED WITH VaxSyn AFTER SIX YEARS OF THERAPY



rgp160+placebo  
 placebo+zidovudina  
 \*POST-HAART      gp160: SI>3

rgp160+zidovudina  
 1995      2001

# CHANGES IN CD4+ T CELLS AFTER IMMUNIZATION WITH VaxSyn



# Immunisation with gp160 in HIV-1 infection.

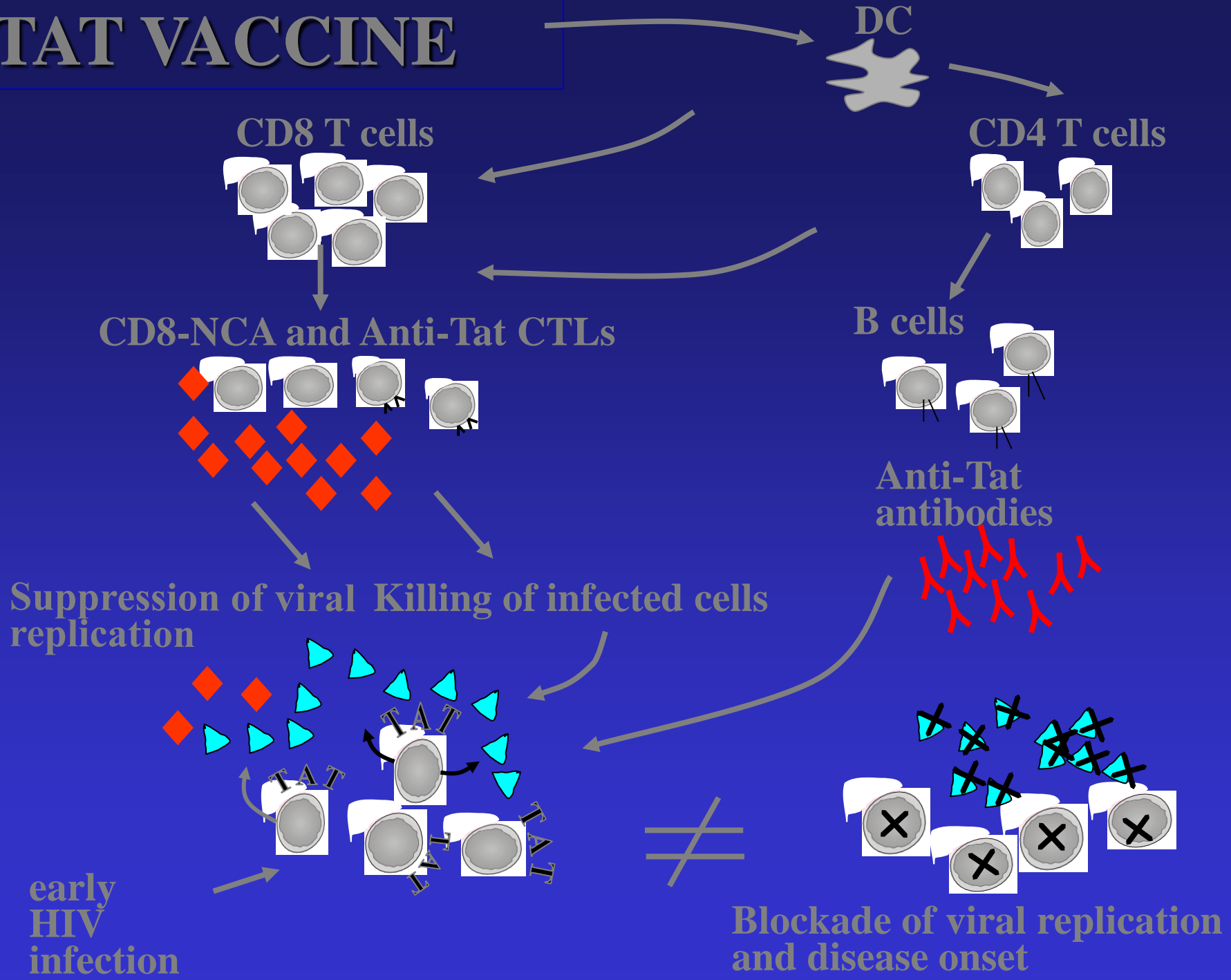
**Pontesilli O, Aiuti F.**

**Lancet. 1999 Sep 11;354(9182):948-9**

## • **Conclusion**

- Prolonged immunization with a soluble gp160 HIV-1 subunit provided no benefit to asymptomatic HIV-1-infected patients and was inferior to zidovudine monotherapy.

# TAT VACCINE



# PREVENTIVE AND THERAPEUTIC PHASE I TRIALS WITH THE TAT VACCINE

---

## SPONSOR

**Istituto Superiore di Sanità**

**Laboratory of Virology**

**Barbara Ensoli**

**Laboratory of Epidemiology and Biostatistics**

**Giovanni Rezza**

## CLINICAL SITES

**University “La Sapienza”  
Rome**

**Fernando Aiuti**

**L. Spallanzani Hospital  
Rome**

**Andrea Antinori**

**San Raffaele Hospital  
Milan**

**Adriano Lazzarin**

## ICAV

**Italian Concerted Action for the development of a  
Vaccine against AIDS**

## CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION

**PAREXEL International Corporation**

L'antivirus della Ensolì supera la «fase uno» della sperimentazione

# Il mio vaccino funziona l'Aids è alle corde, lo batterò

«Per la prima volta abbiamo inferto un colpo al cuore all'Hiv», dice la scienziata romana, il cui preparato si è dimostrato innocuo per l'uomo. «Ma non è finita. Se supererà altre due prove, sarà nelle farmacie nel 2010». Intanto chi lo ha sperimentato fremè. Come Luca...

di Gabriella Montali



“HO AVUTO CONTRO  
MOLTI COLLEGI”

Roma. Barbara Ensolì,  
47 anni, nel suo  
laboratorio «Stro»

# PROVETTA AVVELENATA

Spesi 50 milioni di euro. Contro il virus Hiv. Con esiti incerti. E la comunità scientifica polemizza

DI LAURA MARGOTTINI

**C**inquanta milioni di euro. E una promessa, fatta nel 2005: «Il vaccino funziona ed è sicuro», parola di Barbara Ensofi, direttrice dello studio del vaccino contro l'Aids dell'Istituto superiore di sanità (Iss). Parole garanziche e tatti soliti. E poi? La comunità scientifica internazionale fa spallaccò. E in molti non ci vedono nulla di buono. Ecco perché.

Menzire la maggioranza dei vaccini in sperimentazione nel mondo si basa su cocktail di proteine virali, l'Iss punta tutto su una sola proteina, la Tat. Una sostanza tossica che il virus produce subito dopo aver invaso la cellula, che lo induce a moltiplicarsi e paralizzava il sistema immunitario. L'idea della Ensofi è quella di indurre la produzione di anticorpi capaci di distruggere la proteina, togliendo così all'Hiv la materia prima che gli serve per replicarsi. E sui macchi (infetti con il Svc, simian immunodeficiency virus) la terapia ha funzionato.

Ma nell'uomo la faccenda è assai diversa. Il primo a non credere che il vaccino del Pns possa funzionare è lo stesso scopritore del virus dell'Aids, Robert Gallo. Eppure fu proprio Gallo, insieme a Daniel Zagury, immunologo dell'Università Pierre e Marie Curie di Parigi, a scoprire che la principale proteina della Tat è quella di indebolire il sistema immunitario. E fu Zagury a mettere a punto il primo vaccino anti-Tat, già negli anni '90. «Zagury ha già dimostrato che il vaccino può essere utile come terapeutico, ma che non funziona come preventivo», dice Gallo. E, aggiunge Peggy Johnson, direttore del Vaccine Research Program del National Institutes of Health americano: «Nessuno crede che Tat da sola possa costituire un vaccino».

Ma la proteina utilizzata da Barbara Ensofi non è la stessa sperimentata da Zagury. È modificata, e lo stesso Iss, insieme a Barbara Ensofi, ne detiene il brevetto.

«Dal punto di vista dell'efficacia terapeutica, non c'è alcuna differenza», spiega Gallo: «L'unica è che Tat attiva (quella usata dall'Iss, ndr) è potenzialmente tossica. Per questo Zagury non ha mai pensato di usarla in un vaccino». Infatti, molti studi mostrano che la Tat attiva potrebbe indebolire il sistema immunitario, aumentare la replicazione del virus, «risvegliare»



Barbara Ensofi  
direziona  
lo studio  
del vaccino  
contro  
l'Aids dell'Iss

**Il guru Usa Robert Gallo, che ha scoperto Hiv, dice: "Questo vaccino è tossico e non protegge"**

lo nei sieropositivi. Danneggiando cervello e sistema circolatorio o attivando i geni del cancro. Tanto che Alessandro Grigoletti dell'Università di Milano, che nel 1998, con poche lire, ha testato un vaccino anti-Aids a base di Tat, commenta: «Io non mi farei mai iniettare Tat attiva. Perché non mi farei mai iniettare un veleno». Ma Ensofi ribatte: «Tat è sicura. La sua tossicità è stata testata. Anche sull'uomo».

La sperimentazione sull'uomo della potenziale tossicità della proteina c'è stata. Si è conclusa nel 2004. E non è mai stata pubblicata. Con una coda infinita di polemiche. Che, certo, si placerebbero se ci fosse una pubblicazione con tutti i criteri della scienza su una grande rivista internazionale. Ma che, in assenza di ciò, si alimenta di polemiche. A partire da quella di Fernando Aoki, immunologo all'Università di Sapienza, che ha diretto una parte dei test di innocuità del vaccino all'Umberto I di Roma, e ha contestato alla ricercatrice di non parlare degli effetti avversi di cui lui stesso è stato testimone: un paziente sieropositivo al quale, dopo l'iniezione di vaccino, si è abbassato il numero di linfociti. Segno che il sistema immunitario stava perdendo colpi. «Il Comitato indipendente degli esperti avversi ha diluito il vaccino sicuro e ben tollerato, in soggetti sieronegativi e in pazienti sieropositivi. Il resto, sono solo chiacchiere difensorie», risponde la Ensofi. Eppure,

«ci è stato anche un caso di paresi facciale, e un altro problema muscolare importante, anche allo Spallanzani», rivela Ferdinando Diarruzzi, presidente del Comitato etico dello Spallanzani di Roma, uno dei quattro centri dove si è svolta la sperimentazione.

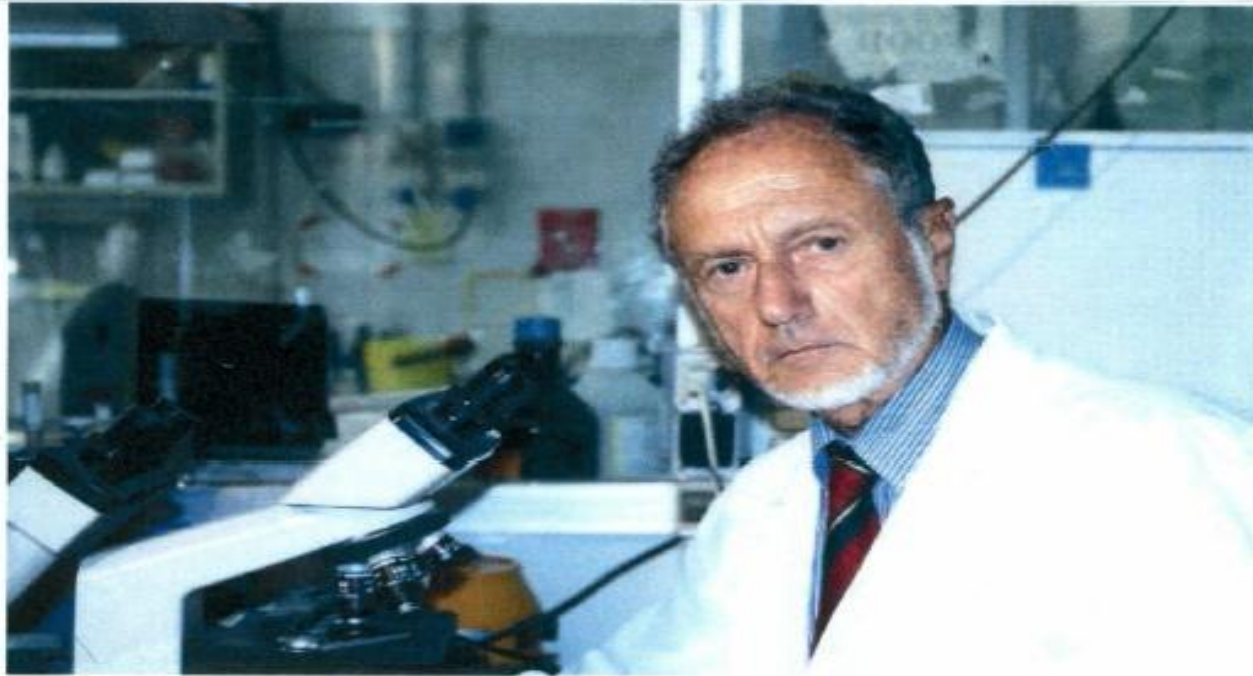
Anche sulle modalità con cui è stata svolta questa sperimentazione piovono perplessità. Confermate dal verbale di un'ispezione dell'Agenzia italiana del farmaco, condotta in uno dei centri sperimentatori del vaccino, lo Spallanzani, tra il marzo e l'aprile 2005. Durante quei controlli vennero riscontrate sette irregolarità critiche nei trial clinici, «che infeltono negativamente sul benessere e i diritti dei volontari», si legge in una copia di quel documento. Tra le irregolarità, oltre all'omissione dell'assoluto silenzio sulla autorizzazione, quella di non aver inviato ai centri sperimentatori le analisi immunologiche dei volontari, ma anche la modifica di alcuni criteri di arruolamento e la somministrazione nel 70 per cento dei pazienti di una quantità di vaccino inferiore a quella prevista. Dati, riferisce l'Aifa, «fondamentali per gli obiettivi dello studio».

Barbara Ensofi sostiene che quel verbale costituisce solo una richiesta di chiarimenti. E nessuno lo mette in dubbio. Ma sarebbe bello vedere quella sperimentazione pubblicata per poter finalmente dire che è stata fatta per bene. Invece, l'Iss continua ad annunciare una seconda fase della sperimentazione che dovrebbe andare a verificare l'efficacia del vaccino su centinaia di persone, in Africa, dove è ancora più difficile monitorare gli effetti avversi sui pazienti. «Costa vaccinare quando si inoculerà Tat attiva a migliaia di persone?», si chiede Gallo: «Solo allora sapremmo se è tossica o no. Dopo aver inoculato una sostanza che non ha alcun effetto preventivo, ma che è potenzialmente dannosa in persone sane». ■



Vaccinazione in Uganda. In alto: come agisce il virus dell'influenza

## Feud Over AIDS Vaccine Trials Leads Prominent Italian Researchers to Court



"Criticism is less tolerant" in the Italian scientific community than elsewhere. ...

**"I don't think this vaccine should move to phase II trials."**

—Fernando Aiuti,  
University of Rome "La Sapienza"

# Storia del cosiddetto “vaccino italiano” TAT terapeutico e preventivo ISS

- 2000: Sperimentazione del vaccino TAT in 8 scimmie: risultati non riprodotti
- 2003-5 Sperimentazione nell'uomo fase I :critiche della comunità scientifica . Risultati mai pubblicati in riviste internazionali qualificate e senza consenso del principale sperimentatore..(Aiuti)
- 2008 EDCTP (C. europeo) bocchia la sperimentazione progetto in Sud Africa “**IRRELEVANT TO TEST,MAY BE EITHER DANGEROUS**”
- 18/11/09 Congresso Int. Aids R. Gallo “ il vaccino Tat non funziona e può essere pericoloso “
- il progetto va avanti perché si finanzia anche un Paese povero ?..... Ma il Sud Africa è ora un paese che appartiene ai ricchi paesi gruppo BRICS .....

**IN UN MOMENTO DI CRISI BISOGNA FINANZIARE SOLO LA RICERCA CHE DA RISULTATI SICURI E NON CONTESTATI**

# **Therapeutic Immunization with HIV-1 Tat .... Improves Immune Function in Subjects on HAART...**

**Ensoli B, Garaci E. et al. PLoS One. 2010 Nov 11;5(11)**

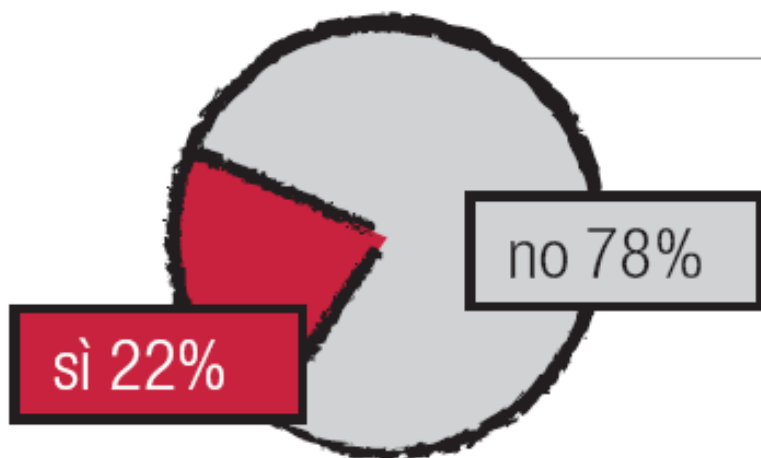
- **Studio open label**
- **I risultati sulle modificazioni dei CD4 sono inconsistenti (variazioni meno dell'uno %) ed esiste una dissociazione tra % e n.assoluto e con valori non attendibili.**
- **7 pazienti su 88 vaccinati hanno avuto eventi collaterali gravi contro zero nel controllo , questo numero è pari al 10 %**
- **Il gruppo osservazionale di controllo è prospettico e le analisi sono effettuate in vari centri per il gruppo controllo, ma in in unico centro diretto dal Dott. F. Ensoli per gruppo vaccino**
- **non si hanno notizie del vaccino preventivo in fase II**

SONDAGGIO ANLAIDS

# Cosa fanno i tuoi figli **DELL'AIDS?**



## Esiste un vaccino per l'AIDS?



### Percentuale di risposte corrette

#### Per sesso

Uomini 78%

Donne 78%

#### Per età

Giovani 77%

Adulti 84%

#### Per occupazione

Lavoratori 81%

Studenti 75%

# **MAIN FEATURES OF THE IDEAL PREVENTIVE VACCINE**

**Safety: rare adverse effects**

**Toxicity: absent**

**Optimal number of doses:  $\leq$  a 3**

**Sterilizing immunity:  $>$  50 %**

**Activity against numerous strains**

**Induction of protection: few weeks**

**Protection: years**

**Recalls: absence of side effects**

**Easy administration of immunization**

**Low costs**

# Attuali Tipologie di vaccini per HIV

- Vaccini vivi attenuati
- Vaccini inattivati
- Vaccini a subunità ricombinanti
- Vaccini ad *envelope* modificato
- Vaccini peptidici
- Vaccini a DNA
- Vaccini a vettori ricombinanti
- Altri vettori
- Repliconi
- Vaccini contro tossine virali

| Phase | Trial ID                                        | Strategy                                                            | Candidate                                                                  |       |
|-------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| IIa   | <a href="#">HVTN 068</a>                        | <b>Viral Vector -Adeno/Viral Vector - Adeno</b>                     | VRC-HIVADV014-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP                                    | 66    |
| IIa   | <a href="#">HVTN 205</a>                        | <b>DNA/Viral Vector - Pox</b>                                       | pGA2/JS7 DNA/MVA/HIV62                                                     | 225   |
| IIb   | <a href="#">HVTN 502/Merck 023 (Step Study)</a> | <b>Viral Vector - Adeno</b>                                         | MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef                                                   | 3,000 |
| IIb   | <a href="#">HVTN 503 (Phambili)</a>             | <b>Viral Vector - Adeno</b>                                         | MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef                                                   | 3,000 |
| II    | <a href="#">HVTN 505</a>                        | <b>DNA/Viral Vector -Adeno</b>                                      | VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP                                    | 2,200 |
| IIa   | <a href="#">IAVI 010</a>                        | <b>DNA/Viral Vector -Pox</b>                                        | DNA.HIVA /MVA.HIVA                                                         | 115   |
| II    | <a href="#">IAVI A002</a>                       | <b>Viral Vector -Adeno-associated Virus</b>                         | tgAAC09                                                                    | 91    |
| II    | <a href="#">IAVI V002</a>                       | <b>DNA/Viral Vector -Adeno</b>                                      | VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP                                    |       |
| IIb   | <a href="#">PAVE100</a>                         | <b>DNA/Viral Vector -Adeno</b>                                      | VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP                                    |       |
| II    | <a href="#">V520-027</a>                        | <b>Viral Vector -Adeno/Viral Vector -Adeno/Viral Vector - Adeno</b> | MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef/MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef/MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef |       |

| <b>Phase</b> | <b>Trial ID</b>                         | <b>Strategy</b>                   | <b>Candidate</b>                                        | <b>Volunteers</b> |
|--------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|
| II           | <a href="#">ANRS VAC 18</a>             | <b>Protein</b>                    | LIPO-5                                                  | 156               |
| II           | <a href="#">AVEG 201</a>                | <b>Protein/Protein</b>            | rgp120/HIV-1 SF-2/MN rgp120                             | 296               |
| II           | <a href="#">AVEG 202/HIVNET 014</a>     | <b>Viral Vector - Pox/Protein</b> | ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)/rgp120/HIV-1 SF-2    | 420               |
| II           | <a href="#">CM235gp120 and SF2gp120</a> | <b>Protein/Protein</b>            | CM235 (ThaiE) gp120 plus SF2(B) gp120/rgp120/HIV-1 SF-2 | 368               |
| II           | <a href="#">HIVNET 026</a>              | <b>Viral Vector - Pox/Protein</b> | ALVAC vCP1452/MN rgp120                                 | 200               |
| II           | <a href="#">HVTN 203</a>                | <b>Viral Vector - Pox/DNA</b>     | ALVAC vCP1452/AIDS VAX B/B                              | 330               |
| II           | <a href="#">HVTN 204</a>                | <b>DNA/Viral Vector - Adeno</b>   | VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP                 | 480               |

# TRIALS CLINICI IN FASE III

| Phase | Trial ID       | Strategy                      | Candidate                                     | Volunteers |
|-------|----------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|------------|
| III   | <u>RV 144</u>  | Viral Vector<br>- Pox/Protein | ALVAC-HIV<br>vCP1521/AI<br>DSVAX<br>gp120 B/E | 16,403     |
| III   | <u>VAX 003</u> | Protein                       | AIDSVAX<br>B/E                                | 2,500      |
| III   | <u>VAX 004</u> | Protein                       | AIDSVAX<br>B/B                                | 5,400      |

## **Summary**

### **Expert Review of Vaccines**

September 2010, Vol. 9, No. 9, Pages 997-1005 ,

## **Clinical Trial Report**

# **Phase III HIV vaccine trial in Thailand: a step toward a protective vaccine for HIV**

*Monica Vaccari1, Poonam Poonam1 and Genoveffa Franchini†*

Il vaccino RV144 sperimentato in Thailandia ha determinato il 31.2% di risposta efficace nella popolazione testata.

Ma questo dato è sufficiente ?

# GOAL OF PREVENTIVE VACCINES: REDUCE THE IMPACT OF HIV INFECTION

TWO FACTORS INFLUENCE THE SUCCESS OF THIS AIM:

1. The efficacy of the preventive vaccine
2. The proportion of vaccinated population

| EFFICACY                   |      | 25%  | 50%  | 75%  |
|----------------------------|------|------|------|------|
| % OF VACCINATED POPULATION | 0%   | 1.41 | 1.41 | 1.41 |
|                            | 25%  | 1.26 | 1.19 | 1.10 |
|                            | 50%  | 1.12 | 0.98 | 0.82 |
|                            | 75%  | 0.98 | 0.79 | 0.56 |
|                            | 100% | 0.84 | 0.66 | 0.33 |

THE EFFICACY MIGHT BE SIGNIFICANTLY ENHANCED (UP TO 50%) BY ADDING HAART

I risultati dello studio thailandese potranno essere estesi ma vi è una dissociazione tra beneficio clinico e il correlato della risposta anticorpale.

Inoltre la durata di questa risposta anticorpale anti-HIV e la variabilità della risposta anticorpale tra gli individui sono ancora un problema.

Il numero delle dosi di vaccinazione (sei) per raggiungere una minima efficacia è eccessivo

# PARADOSSO TRA RISULTATI POS. CLINICI E CORRELATI IMMUNOLOGICI

- Il vaccino ALVAC RV 44 non induce né anticorpi neutralizzanti, né linfociti T citotossici contro il virus HIV ritenuti fattori protettivi

## ALTERNATIVE:

- Potrebbe evocare ADCC ?
- Inibizione virale anticorpo dipendente ?
- Esaltazione di altre risposte naturali non legate alla classica protezione antivirale ?

## CONCLUSIONI I

UN VACCINO PREVENTIVO DELL' INFEZIONE DA HIV  
DA APPLICARE ALLA POPOLAZIONE A RISCHIO **NON  
E' ORA PREVEDIBILE E SEMBRA ESSERE  
LONTANO**

NON ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA LA RISPOSTA  
UMORALE E O CELLULARE E LA PRESENZA DI UNA  
IMMUNITA' STERILIZZANTE O UNA PROTEZIONE

IL BASSO LIVELLO DI TRASMISSIONE NATURALE  
DELL'INFEZIONE CREA DIFFICOLTA' NEL  
RAGGIUNGERE END POINT CON  $> 100$  INFEZIONI  
NEL GRUPPO CONTROLLO E P SIGNIFICATIVA

# CONCLUSIONE II

## FATTORI INDIRETTI NEGATIVI

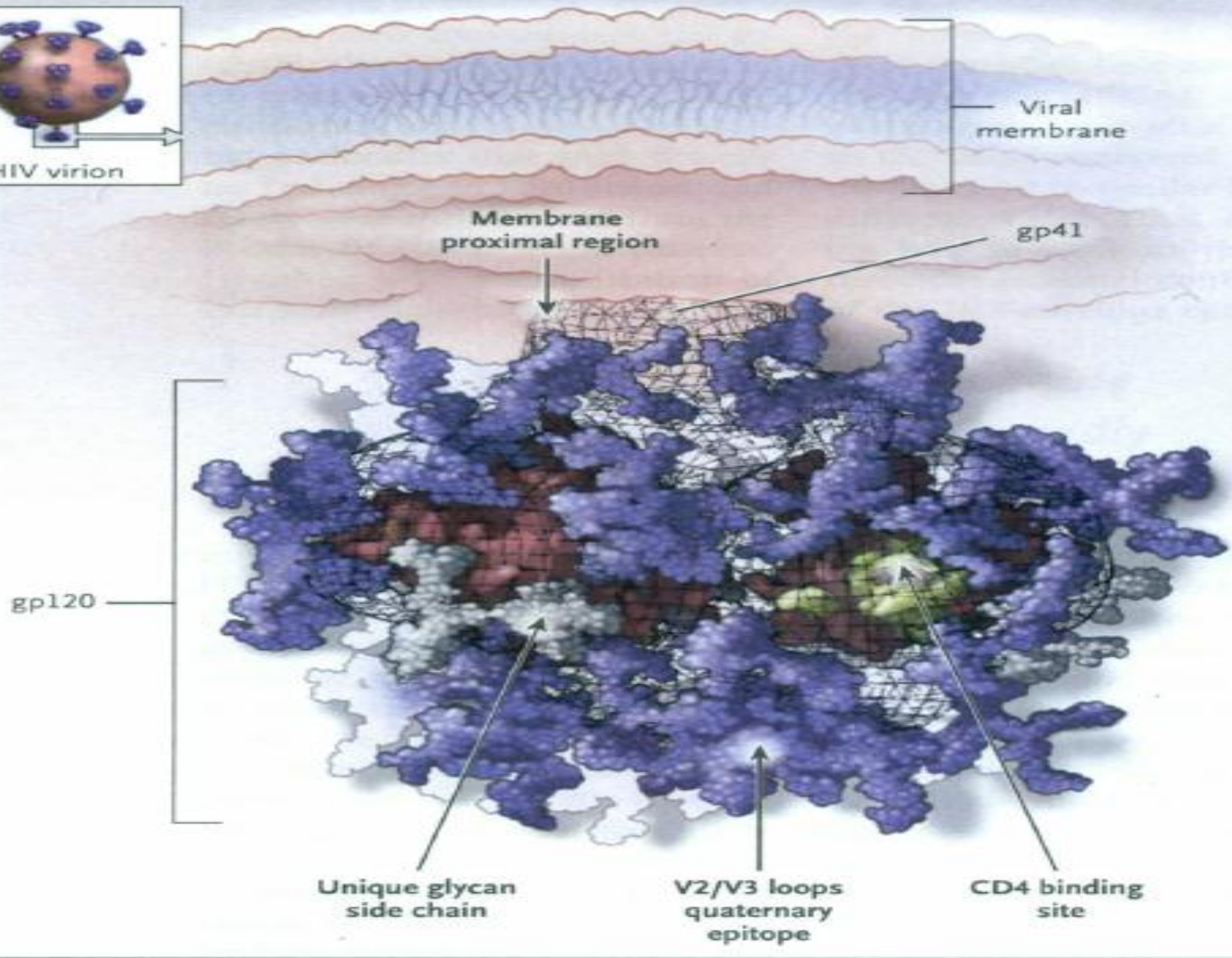
L'EPIDEMIA INDICA UNA DIMINUZIONE DELLE NUOVE INFEZIONI IN CORSO ARV E CON INCREMENTO ACCESSO MEDICO AI TRIALS

IMPORTANTI SUCCESSI NELLA RIDUZIONE TRASMISSIONE MATERNO INFANTILE CON ARV

RIDUZIONE INCIDENZA INFEZIONE CON USO PROFILATTICI, INFORMAZIONE, COUNCELLING

RIDUZIONE TRASMISSIBILITA' HIV CON CIRCUMCISIONE

POSTEXPOSURE PROFILASSI E MICROBICIDI



HIV-1 Epitopes Targeted by Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibodies.

# NUOVE PROSPETTIVE PER LO SVILUPPO DI UN VACCINO HIV

SVILUPPO DI UN VACCINO BASATO SU UNA NUOVA STRUTTURA CRISTALLOGRAFICA DELL'HIV ENV NEL CONTESTO DEL BINDING SITE PER ANTICORPI NEUTRALIZZANTI GENERALI IN GRADO DI LEGARSI A EPITOPPI VIRALI DI REGIONI CONSERVATE POCO ACCESSIBILI

NECESSARIA LA CAPACITA' DI INDURRE ANCHE ANTICORPI AD ALTA AVIDITA' COME QUELLI DERIVANTI DA UNA IPERMUTAZIONE SOMATICA CHE AVVIENE TARDIVAMENTE NELL'INFEZIONE NATURALE

