

Vaccino anti CMV a mRNA: studi di efficacia e sicurezza.

Giancarlo Icardi^{1,2}; Matilde Ogliastro¹

¹ Dipartimento di Scienze della salute (DiSSaL), Università degli studi di Genova, Genova, Italia. (icardi@unige.it; matilde.ogliastro.doc@gmail.com);

² Unità Operativa di Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, Genova, Italia.

Abstract: Il citomegalovirus umano (HCMV) è diffuso globalmente, con una prevalenza del 40-80% nei Paesi industrializzati e quasi del 100% nei Paesi in via di sviluppo. Sebbene spesso asintomatica negli immunocompetenti, l'infezione può causare gravi malattie nei pazienti immunocompromessi. Inoltre, quando contratto in gravidanza, HCMV è una delle principali cause di difetti alla nascita. L'esposizione a bambini è il principale fattore di rischio per l'infezione materna da HCMV e l'adozione di norme igieniche può ridurre significativamente questo rischio. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di un vaccino per prevenire la trasmissione intrauterina del CMV. L'uso della tecnologia mRNA rappresenta una nuova direzione promettente, come dimostrato dal vaccino mRNA-1647, che include 6 sequenze di mRNA per codificare il complesso pentamerico e l'antigene gB. Gli studi di fase 1 e 2 hanno evidenziato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità del vaccino mRNA-1647 in adulti sieropositivi e sieronegativi. I risultati hanno mostrato che il vaccino induce una robusta risposta immunitaria, con anticorpi neutralizzanti che rimangono elevati fino a 18 mesi dopo la somministrazione. La fase 3 del trial sta valutando l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino in partecipanti di sesso femminile tra i 16 e i 40 anni di età. Il vaccino mRNA-1647 mostra risultati promettenti e, se la fase 3 dovesse concludersi positivamente, potrebbe aprire la strada a una futura approvazione.

Parole chiave: Citomegalovirus, CMV, HCMV, vaccino, vaccino a mRNA, efficacia, sicurezza

Summary: Human cytomegalovirus (HCMV) is a globally widespread virus, with a prevalence ranging from 40-80% in industrialized countries and nearly 100% in developing countries. While often asymptomatic in immunocompetent individuals, HCMV infection can lead to severe diseases in immunocompromised patients. Furthermore, when contracted during pregnancy, HCMV is one of the leading causes of congenital birth defects. Close contact with young children is a major risk factor for maternal HCMV infection, and proper hygiene practices can significantly reduce this risk. Recent research efforts have focused on developing a vaccine to prevent intrauterine CMV transmission. The use of mRNA technology represents a promising new direction, exemplified by the mRNA-1647 vaccine, which encodes the pentameric complex and gB antigen through 6 mRNA sequences. Phase 1 and 2 trials have demonstrated the safety, reactogenicity, and immunogenicity of the mRNA-1647 vaccine in both seropositive and seronegative adults. Results show that the vaccine induces a robust immune response, with neutralizing antibodies remaining elevated for up to 18 months post-vaccination. Currently, a Phase 3 trial is underway to evaluate the vaccine's efficacy, safety, and immunogenicity in female participants aged 16 to 40 years. The mRNA-1647 vaccine shows promising results, and if Phase 3 concludes successfully, it could pave the way for future approval.

Keywords: Cytomegalovirus, CMV, HCMV, vaccine, mRNA vaccine, efficacy, safety

Introduzione

Il citomegalovirus umano (HCMV), appartenente alla famiglia Herpesviridae, è un virus diffuso a livello globale e colpisce indistintamente maschi e femmine. La prevalenza di questo virus varia tra il 40% e l'80% nei Pa-

esi industrializzati e raggiunge quasi il 100% nei Paesi in via di sviluppo. In Italia, circa il 70-80% degli adulti è positivo agli anticorpi anti-CMV (Istituto Superiore di Sanità - Epi-Centro). L'infezione da CMV si contrae gene-

ralmente durante l'infanzia o l'adolescenza e più raramente in età adulta. Una volta contratto, il virus rimane latente nell'organismo per tutta la vita, ma può riattivarsi in caso di indebolimento del sistema immunitario. Inoltre, è possibile essere reinfettati da un ceppo diverso del virus.

Sebbene l'infezione da HCMV sia spesso asintomatica e latente negli individui immunocompetenti, può causare gravi malattie nei pazienti immunocompromessi (Emery VC, 2001) e, se contratto durante la gravidanza, è una delle principali cause di difetti alla nascita e disabilità a lungo termine, come la perdita dell'udito (Boppana 2013, 57-81). Il contatto con bambini di età inferiore ai 3 anni è il principale fattore di rischio per l'infezione materna da HCMV. L'adozione di norme igieniche può ridurre significativamente questo rischio (Revello 2015, 1205-1210). Per la prevenzione primaria, è cruciale implementare strategie educative che informino le donne sul CMV e sulle misure preventive, idealmente prima della gravidanza e durante il primo trimestre (Calvert 2021, 565).

La vaccinazione contro HCMV

Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di un vaccino per prevenire la trasmissione intrauterina del CMV, con l'obiettivo di ridurre le infezioni congenite e le loro gravi conseguenze (Istituto Superiore di Sanità - EpiCentro). Sebbene i correlati immunitari umorali della protezione contro l'acquisizione o la trasmissione verticale di HCMV siano ancora in fase di studio (Semmes 2022, e156827), la protezione parziale derivata dall'infezione naturale suggerisce l'importanza cruciale sia dell'immunità umorale che di quella mediata dalle cellule (Nelson 2020, S45-S59).

Nell'attuale ricerca di vaccini contro HCMV, vengono considerati tra i principali obiettivi antigenici le glicoproteine nell'involucro del virione: la glicoproteina B (gB), che facilita l'ingresso cellulare, e il complesso pentamerico (PC), necessario per l'infezione di tipi di cellule specializzate (epiteliali ed endoteliali) (Tabata 2022, 1074).

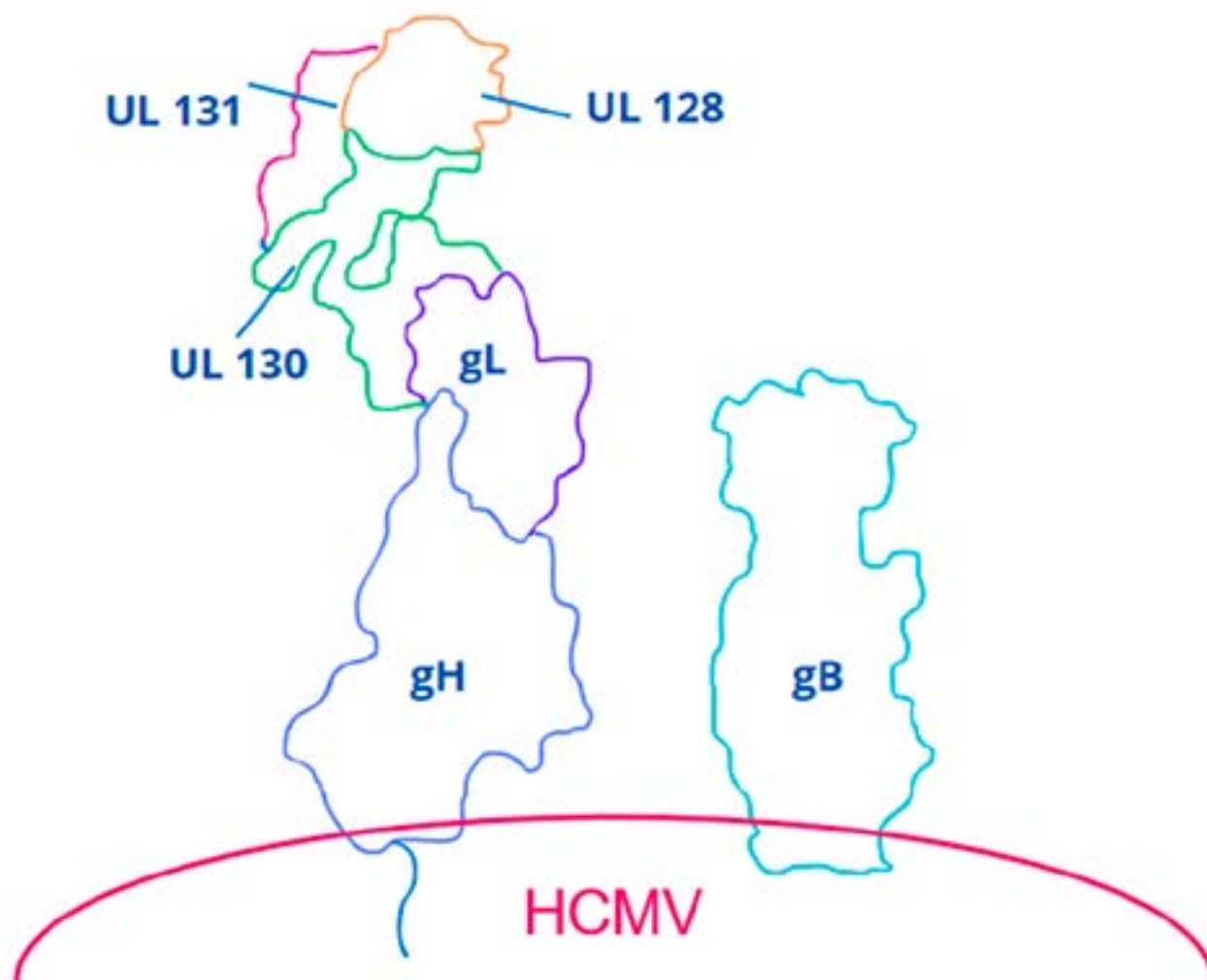
In Figura 1 è presente una rappresentazione del complesso pentamerico e dell'antigene Gb incorporate nell'involucro virale di HCMV.

Già dagli anni '90, è stato avviato lo sviluppo di un vaccino contro il CMV basato sulla glicoproteina B (gB) dell'involucro, adjuvato con MF59, un'emulsione di olio in acqua (Pass 2009, 1191-1199). Sebbene inizialmente promettente con una protezione del 50% nelle prime fasi degli studi clinici, tale vaccino non ha soddisfatto i requisiti per procedere agli studi clinici avanzati (Hu 2024). Gli sforzi attuali sono concentrati sul miglioramento della protezione attraverso risposte immunitarie più efficaci e ampie.

A partire dal 2017 è stato avviato lo sviluppo un nuovo vaccino contro CMV basato su mRNA (mRNA-1647). L'uso della tecnologia mRNA potrebbe rappresentare una nuova direzione promettente per lo sviluppo di vaccini contro l'HCMV. La piattaforma mRNA modificata con nucleosidi, incapsulata in nanoparticelle lipidiche (LNP), ha permesso di sviluppare vaccini contro il COVID-19 in tempi record. Questo approccio ha dimostrato di essere sicuro ed efficace (Verbeke 2022, 1993-2005). Il vaccino in sviluppo contro l'HCMV, mRNA-1647, utilizza 6 sequenze di mRNA: cinque per il complesso pentamerico (PC) e una per l'antigene gB. Queste sequenze sono modificate con nucleosidi e sono incapsulate in nanoparticelle lipidiche (LNP). In Tabella 1 sono riportati gli studi attualmente disponibili sullo sviluppo di HCMV mRNA-1647.

Un primo studio di fase 1 first-in-human (Fierro 2024) ha fornito dati di sicurezza, reattogenicità ed efficacia del vaccino mRNA-1647. Il vaccino mRNA-1647 ha dimostrato sicurezza e reattogenicità accettabili, con reazioni comuni di grado 1 e 2 come dolore nel sito di iniezione, mal di testa, astenia e brividi. Le reazioni sistemiche aumentavano con dosi più alte e erano meno frequenti nei partecipanti CMV sieronegativi. Non sono stati segnalati decessi né reazioni avverse gravi. Per quanto riguarda l'immunogenicità, il vaccino ha stimolato una robusta risposta immunitaria con livelli elevati di anticorpi IgG anti-pentamero persistiti fino al mese 18 e un incremento delle cellule T specifiche per gli antigeni rispetto al placebo.

Fig.1: pentameric complex (PC) and gB antigen



La sicurezza e la reattogenicità del vaccino mRNA-1647 sono state in seguito valutate in uno studio di fase 2, evidenziando una buona sicurezza e tollerabilità con sintomi locali e sistemici comuni ma non gravi (Panther 2023, ofad500.2475). Riguardo all'immunogenicità, i livelli geometrici medi degli anticorpi neutralizzanti (nAb) contro l'infezione delle cellule epiteliali sono rimasti elevati dopo ogni somministrazione di mRNA-1647 e sono stati mantenuti nel tempo.

In uno studio comparativo tra mRNA-1647 e il vaccino gB/MF59, le risposte IgG specifiche per gB di HCMV sono aumentate significativamente a 7 mesi nei vaccinati sieronegativi e sieropositivi. In confronto al vaccino gB/

MF59, le risposte IgG specifiche per gB e la capacità di fagocitosi cellulare dipendente dagli anticorpi sono state inferiori con mRNA-1647. Tuttavia, il vaccino mRNA-1647 ha mostrato livelli superiori di neutralizzazione virale e di citotossicità cellulare mediata dagli anticorpi.

In uno studio di fase 3 attualmente in corso, iniziato nell'ottobre 2021 e previsto fino all'aprile 2026, sono state arruolate finora 7.454 partecipanti. Il trial si propone di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino contro il citomegalovirus (CMV) mRNA-1647 andando a studiare gli eventi avversi e la sieroconversione da IgG negativa a positiva nel corso del tempo.

Tabella 1: Studi clinici conclusi o in corso sull'efficacia e sulla sicurezza del vaccino mRNA-1647 contro il virus HCMV

Cit. (Fierro 2024), (Panther 2023, ofad500.2475), (Hu 2024), (NCT05085366)	Tipo di studio	Disegno dello studio	Obiettivi dello studio
Fierro C, Brune D, Shaw M, et al. Safety and Immunogenicity of a Messenger RNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results From a Phase 1, Randomized, Clinical Trial. J InfectDis.	Studio di fase 1 randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, a dose variabile.	Arruolati totali: 154 CMV-sieronegativi: 80 CMV-sieropositivi: 74 Randomizzati a mRNA-1647: 118 Randomizzati a placebo: 36 Studio in tre fasi con escalation della dose (30 µg, 90 µg, 180 µg e 300 µg). Tre dosi somministrate nei giorni 1, mese 2 e mese 6. Follow-up: 12 mesi.	Lo studio ha valutato la sicurezza, la reattogenicità e l'immunogenicità di mRNA-1647 in adulti sieropositivi e sieronegativi a CMV.
Panther L, Basnet S, Fierro C, et al. 2892. Safety and Immunogenicity of mRNA-1647, an mRNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results of a Phase 2, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial. Open Forum InfectDis. 2023;10(Suppl 2):ofad500.2475.	Studio di fase 2, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo. Studio condotto su adulti sani sieropositivi e sieronegativi a CMV e di età compresa tra 18 e 40 anni.	315 adulti randomizzati: Parte 1: 252 partecipanti (maschi e femmine, rapporto 3:1 tra mRNA-1647 50, 100 o 150 µg e placebo ai mesi 0, 2 e 6). Parte 2: 63 partecipanti (solo femmine, rapporto 3:1 tra mRNA-1647 100 µg e placebo ai mesi 0, 2 e 6).	Obiettivo principale: valutare sicurezza e immunogenicità del vaccino mRNA-1647 e selezionare il livello di dose per lo sviluppo nella Fase 3.
Hu X, Karthigeyan KP, Herbek S, et al. Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine. J Infect Dis.	Studio di confronto tra le risposte anticorpali indotte dal vaccino mRNA-1647 contro HCMV, valutando individui sieropositivi e sieronegativi, rispetto a quelle ottenute con il vaccino adiuvato gB/MF59. Follow-up fino a 12 mesi dopo la terza dose.	Coorte mRNA-1647: Partecipanti: 23 adulti sani (17 sieronegativi, 6 sieropositivi) Età: 18-49 anni Vaccinazione: 3 dosi (180 µg) ai mesi 0, 2 e 6 Coorte gB/MF59: Partecipanti: 29 adolescenti femmine sieronegative Età: 13-17 anni Vaccinazione: 3 dosi (20 µg) ai mesi 0, 1 e 6	Obiettivo: valutare le risposte umorali polifunzionali suscitate da mRNA-1647 nei vaccinati HCMV-sieronegativi e sieropositivi, confrontando le risposte delle IgG specifiche per gB con quelle indotte dal vaccino gB/MF59.
A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1647 Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in Healthy Participants 16 to 40 Years of Age ClinicalTrials.gov ID NCT05085366	Studio di fase 3, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo.	Partecipanti femmine di età 16-40 anni, sia sieropositive che sieronegative a CMV. Due gruppi: sperimentale e placebo che riceveranno iniezioni nei giorni 1, 57 e 169.	Obiettivo: valutazione di efficacia, sicurezza e immunogenicità del vaccino contro il citomegalovirus (CMV) mRNA-1647 in partecipanti sane di età compresa tra 16 e 40 anni.

Conclusioni

La ricerca su mRNA-1647 per la prevenzione dell'infezione da CMV sta procedendo e i dati ottenuti dalla sperimentazione di fase 1 sono fondamentali per avanzare nello sviluppo clinico del vaccino. Le successive fasi di sperimentazione forniranno ulteriori approfondimenti cruciali sulla risposta immunitaria indotta dal vaccino. Parallelamente, lo studio di fase 3 in fase di esecuzione ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e dell'immunogenicità di un dosag-

gio specifico di mRNA-1647 (100 µg) in donne sane (NCT05085366). Il completamento di quest'ultimo studio potrebbe aprire la strada all'approvazione del vaccino, rappresentando un passo significativo nella lotta contro l'infezione da CMV. Questi sforzi riflettono un impegno continuo nella ricerca di soluzioni efficaci e sicure per prevenire le gravi conseguenze dell'infezione da CMV, particolarmente rilevante nelle popolazioni a rischio come le donne in età fertile e gli individui immunocompromessi.

Bibliografia

- Istituto Superiore di Sanità - EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità. Citomegalovirus. [Online] Available at: <https://www.epicentro.iss.it/citomegalovirus/> ((accessed: 10/07/2024).
- Emery VC. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J ClinPathol*. 2001;54:84-8.
- Boppana SB, Rosso SA, Cacciatore KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57-81.
- Revello, M. G., Tibaldi, C., Masuelli, G., Frisina, V., Sacchi, A., Furione, M., Arossa, A., Spinillo, A., Klersy, C., Ceccarelli, M., Gerna, G., Todros, T., & CCPE Study Group (2015). Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*, 2(9), 1205-1210.
- Calvert, A., Vandrevalla, T., Parsons, R., Barber, V., Book, A., Book, G., Carrington, D., Greening, V., Griffiths, P., Hake, D., Khalil, A., Luck, S., Montague, A., Star, C., Ster, I. C., Wood, S., Heath, P. T., & Jones, C. E. (2021). Changing knowledge, attitudes and behaviours towards cytomegalovirus in pregnancy through film-based antenatal education: a feasibility randomised controlled trial of a digital educational intervention. *BMC pregnancy and childbirth*, 21(1), 565.
- Tabata, T., Pettitt, M., Li, J., Chi, X., Chen, W., Yurgelonis, I., Wellnitz, S., Bredl, S., Vicente, T., Yang, X., Dormitzer, P. R., & Pereira, L. (2022). Neutralizing Antibodies to Human Cytomegalovirus Recombinant Proteins Reduce Infection in an Ex Vivo Model of Developing Human Placentas. *Vaccines*, 10(7), 1074.
- Pass, R. F., Zhang, C., Evans, A., Simpson, T., Andrews, W., Huang, M. L., Corey, L., Hill, J., Davis, E., Flanigan, C., & Cloud, G. (2009). Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *The New England journal of medicine*, 360(12), 1191-1199.
- Hu, X., Karthigeyan, K. P., Herbek, S., Valencia, S. M., Jenks, J. A., Webster, H., Miller, I. G., Connors, M., Pollara, J., Andy, C., Gerber, L. M., Walter, E. B., Edwards, K. M., Bernstein, D. I., Hou, J., Koch, M., Panther, L., Carfi, A., Wu, K., & Permar, S. R. (2024). Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine. *The Journal of infectious diseases*, jiad593. Advance online publication.
- Verbeke R, Hogan MJ, Loré K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity*. 2022;55(11):1993-2005.
- Semmes, E. C., Miller, I. G., Wimberly, C. E., Phan, C. T., Jenks, J. A., Harnois, M. J., Berendam, S. J., Webster, H., Hurst, J. H., Kurtzberg, J., Fouda, G. G., Walsh, K. M., & Permar, S. R. (2022). Maternal Fc-mediated non-neutralizing antibody responses correlate with protection against congenital human cytomegalovirus infection. *The Journal of clinical investigation*, 132(16), e156827.
- Nelson CS, Baraniak I, Lillier D, Reeves MB, Griffiths PD, Permar SR. Immune correlates of protection against human cytomegalovirus acquisition, replication, and disease. *J Infect Dis*. 2020;221-59.

- Fierro, C., Brune, D., Shaw, M., Schwartz, H., Knightly, C., Lin, J., Carfi, A., Natenshon, A., Kalidindi, S., Reuter, C., Miller, J., & Panther, L. (2024). Safety and Immunogenicity of a Messenger RNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results From a Phase 1, Randomized, Clinical Trial. *The Journal of infectious diseases*, jiae114. Advance online publication.
- Panther, L., Basnet, S., Fierro, C., Brune, D., Leggett, R., Peterson, J., Pickrell, P., Lin, J., Wu, K., Lee, H., Hasselbeck, R., Natenshon, A., & Miller, J. (2023). 2892. Safety and Immunogenicity of mRNA-1647, an mRNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Healthy Adults: Results of a Phase 2, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Suppl 2), ofad500.2475.
- NCT05085366. A Phase 3, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1647 Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in Healthy Participants 16 to 40 Years of Age