

**1 Dicembre 2009**

**Ferrara**

## **Sviluppo di un vaccino contro l'AIDS**

**Riccardo Gavioli**  
**University of Ferrara**

QuickTime™ e un  
decompressore PDF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

# Human Immunodeficiency Virus (HIV)

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- **AIDS identificato nel 1981**
- **HIV isolato nel 1983**
- **HIV è un virus a RNA che infetta i linfociti T**
- **Premio Nobel a Montaigner nel 2008**

# HIV infection

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

# Vaccini contro HIV

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- **Preventivo**
- **Terapeutico**

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

# Il virus

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- **Diversi sottotipi di virus**
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica

# Sottotipi di HIV

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

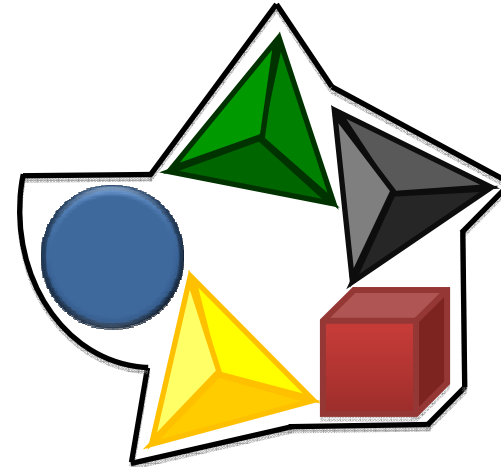
QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- Diversi sottotipi di virus
- **Il virus muta**
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica



# Il virus muta

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- **Mancanza di modelli animali**
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica

# Mancanza di modelli animali

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

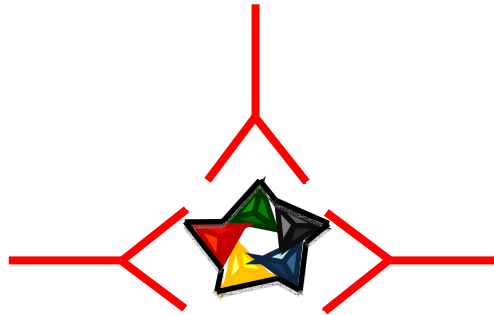
QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- **Quali risposte immuni sono protettive?**
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica

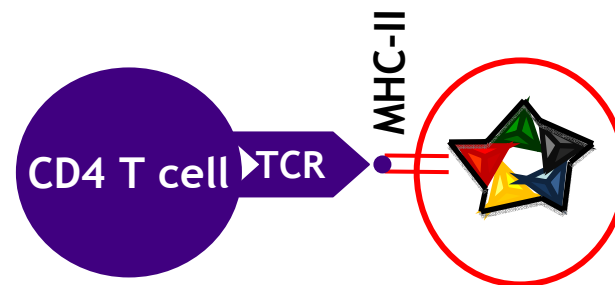
# Risposte immuni contro HIV

QuickTime™ e un  
decompressore TFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

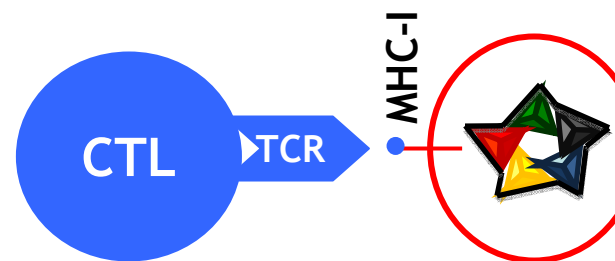
- Anticorpi



- Linfociti helper



- Linfociti citotossici



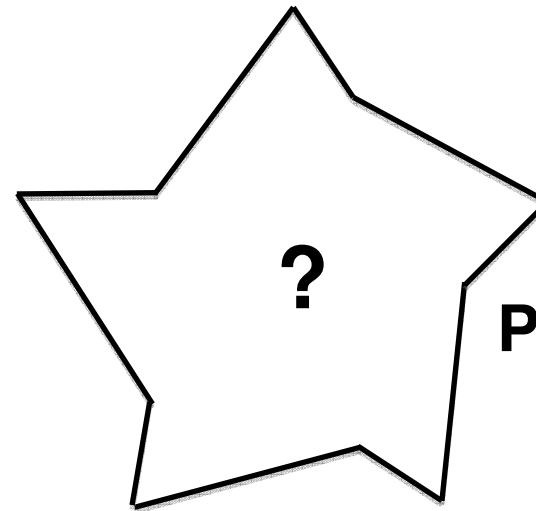
# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

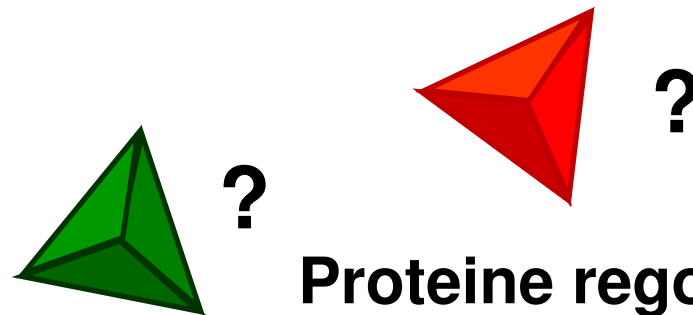
- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- **Quale parte del virus usare in un vaccino?**
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica

# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



**Proteine strutturali**



**Proteine regolatorie**

# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

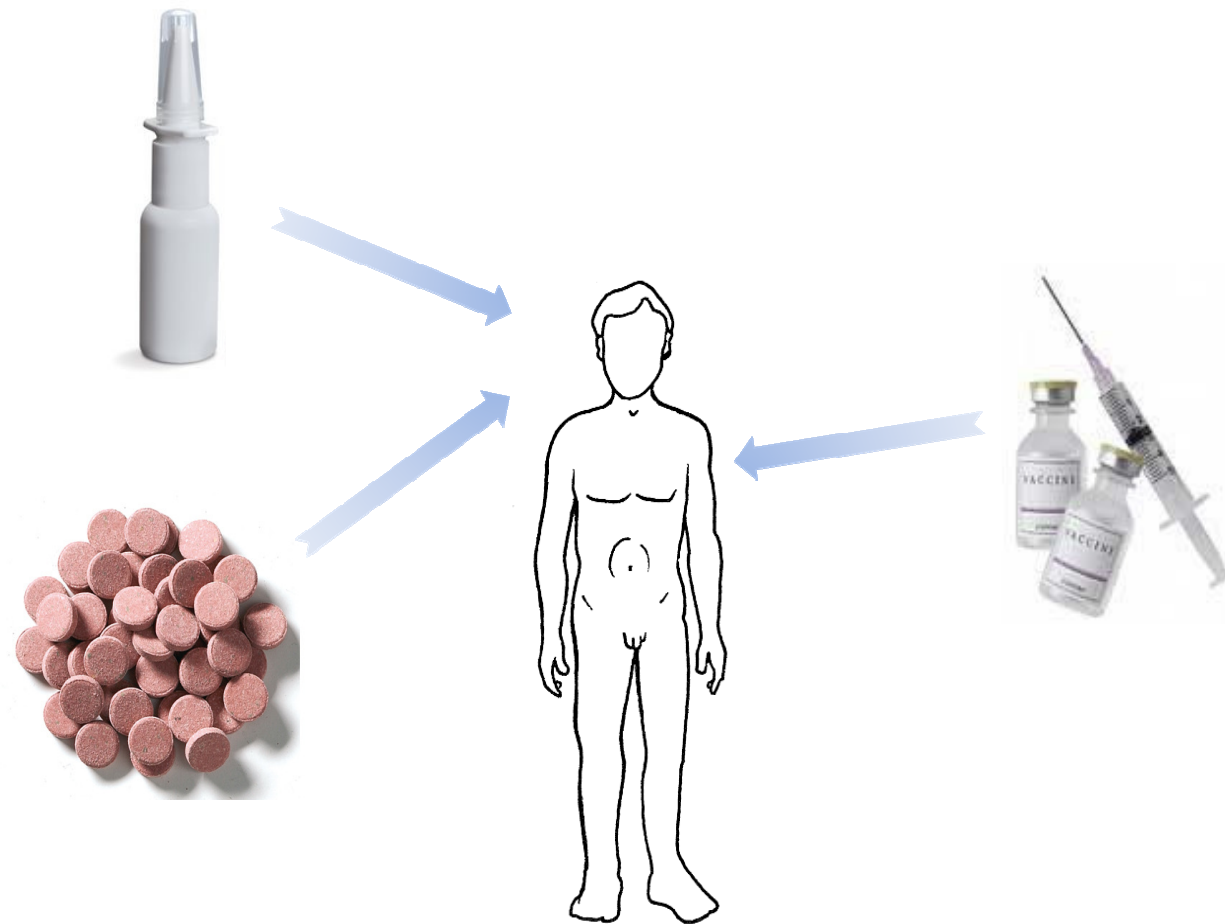
QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- **Che via di somministrazione usare?**
- Che adiuvante usare?
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica



# Vie di somministrazione

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

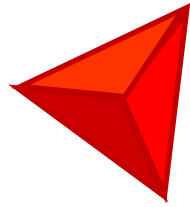
- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- **Che adiuvante usare?**
- Pochi investimenti dell'industria farmaceutica

# ADIUVANTE

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



**+ ALUM**



**+ citochina**

# Problemi per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS

QuickTime™ e un  
decompressore TFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- Diversi sottotipi di virus
- Il virus muta
- Mancanza di modelli animali
- Quali risposte immuni sono protettive?
- Quale parte del virus usare in un vaccino?
- Che via di somministrazione usare?
- Che adiuvante usare?
- **Pochi investimenti dell'industria farmaceutica**

# Vaccino italiano: perchè Tat?

QuickTime™ e un  
decompressore TFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- E' indispensabile al virus per duplicarsi
- Muta poco ed è conservata tra i diversi sottotipi
- I soggetti con risposte anti-Tat sviluppano la malattia più tardi



# Studi preclinici nel topo

QuickTime™ e un decompressore TIF (LZW) sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- La vaccinazione con Tat è sicura
- La vaccinazione con Tat induce risposte immuni anticorpali

MEPVDPRLPEWKHPGSQPKTACTNCYCKKCCFHCQVCFITKALGISYGRK KRRQRRRPPQGSQTHQVLSKQPTSQSRGDPTGPKE



- La vaccinazione con Tat induce risposte immuni cellulari

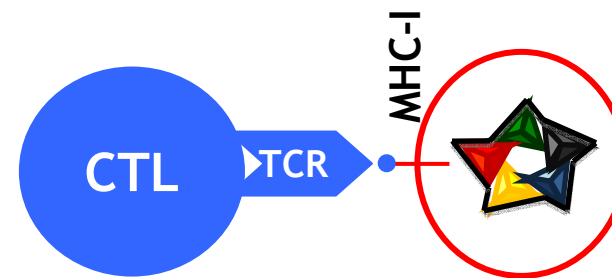
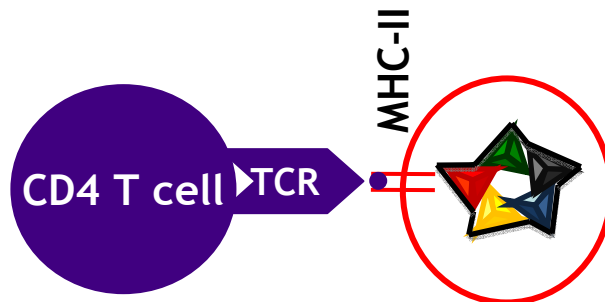
MEPVDPRLPEWKHPGSQPKT ACTNCYCKKCCFHCQVCFIT KALGIS YG RK KRRQRRR PPQGSQTHQVLSKQ PTSQSRGDPTGPKE

TAT 34-45

VCFITKALGISYGRK

GSQTHQVLSKQPTS

TAT 39-50



# Conclusione degli studi preclinici

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



**La scimmia trattata con Tat e messa  
a contatto con il virus, non sviluppa  
l'infezione!**

# Sviluppo del vaccino basato sulla proteina Tat

QuickTime™ e un  
decompressore TFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- **Presentazione del dossier per la sperimentazione sull'uomo**
- **Fase I: sicurezza**
- **Fase II: sicurezza e immunogenicità**
- **Fase III: sicurezza, immunogenicità e efficacia**



# FASE I SULL'UOMO

QuickTime™ e un  
decompressore TFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

## VACCINO PREVENTIVO

Protocol Number: ISS-P001

## VACCINO TERAPEUTICO

Protocol Number : ISS-T001

## FASE II

QuickTime™ e un  
decompressore TIF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

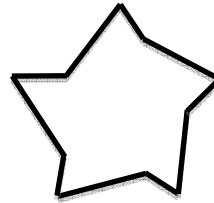
**VACCINO TERAPEUTICO**  
**ATTUALMENTE IN CORSO IN ITALIA**

**VACCINO PREVENTIVO**  
**PARTIRA' IN AFRICA**

# Vaccini di seconda generazione: vaccini combinati

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

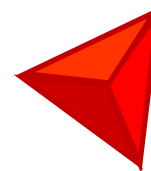
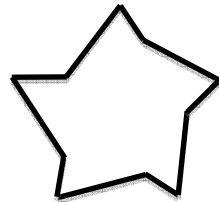
- I vaccini basati su componenti strutturali del virus (Env, Gag) hanno fallito



- I vaccini basati su componenti regolatorie (Tat, Nef, Rev) sono sicuri ed immunogenici negli animali e nell'uomo

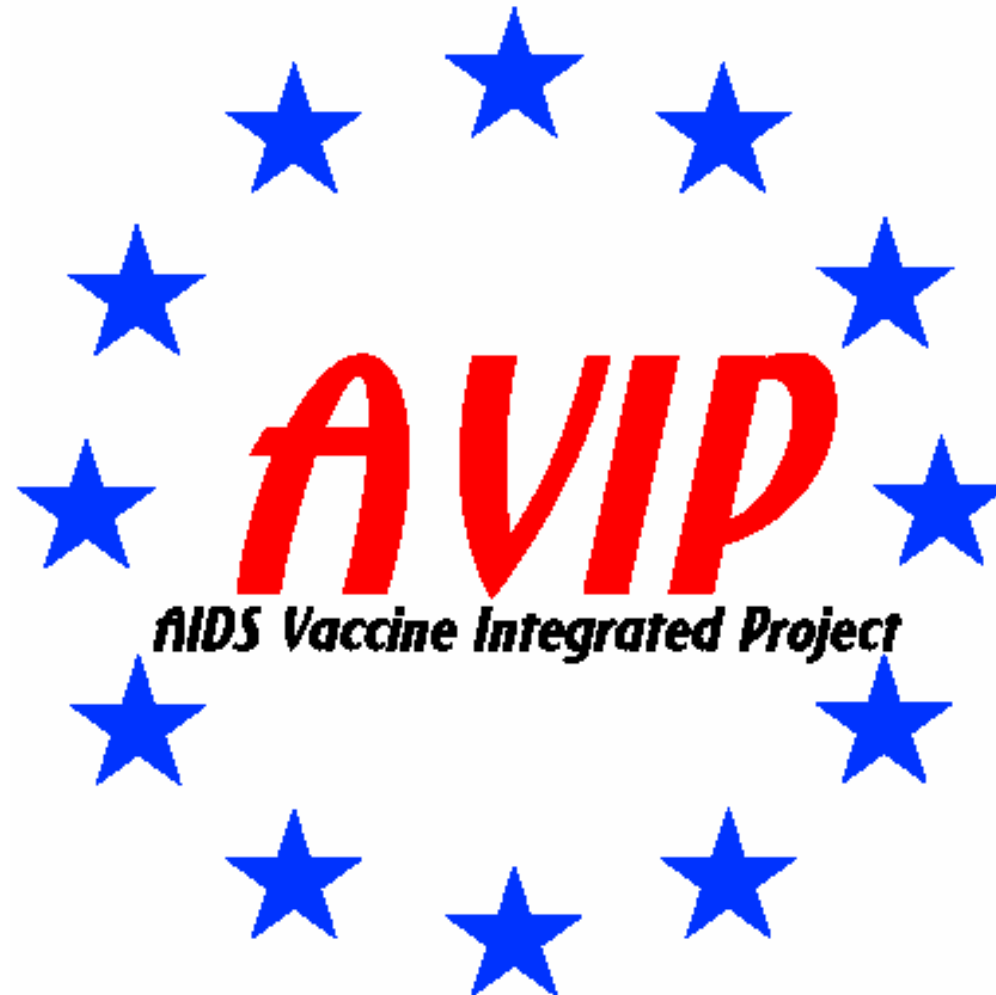


- Vaccini combinati???



# FP6-EU Commission in Poverty Diseases

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



# AVIP Consortium

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

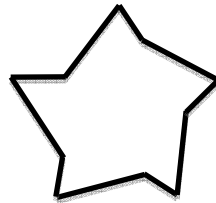
P name	Institution	P short name	Country
Ensoli	Istituto Superiore di Sanità Roma	ISS	Italy
Wahren	Karolinska Insitute	KI	Sweden
Le Grand	Commissariàt à l'Energie Atomique	CEA	France
Gavioli	University of Ferrara	UNIFE	Italy
Guzman	German Center for Biotechnology	GBF	Germany
Magnani	University of Urbino	UNIURB	Italy
Krohn	FIT Biotech	FIT	Finland
Erfle	Centre for Enviromental and Health Res.	GSF	Germany
Rappuoli/Barnett	Chiron/Novartis	CHIRON	Italy
Gotch	Imperial College London	ICSTM	United Kingdom
Vardas	University of Witwatersrand	WHC	South Africa
Glashoff	University of Stellembosch	US	South Africa
Clerici	University of Milan	UNIMI	Italy
Poli	San Raffaele	DIBIT	Italy
Holmes	National Institute fro Biological Standards	NIBSC	United Kingdom
Caputo	University of Padua	UNIPD	Italy

# Studi preclinici nel topo

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

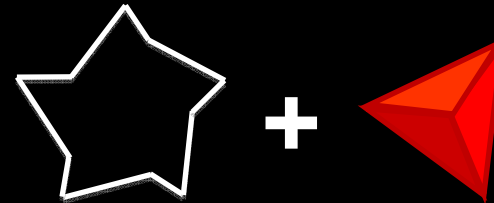
Risposte immuni dopo  
vaccinazione con un singolo  
componente:

Env



Risposte immuni di vaccini  
combinati contenenti Tat:

Env + Tat

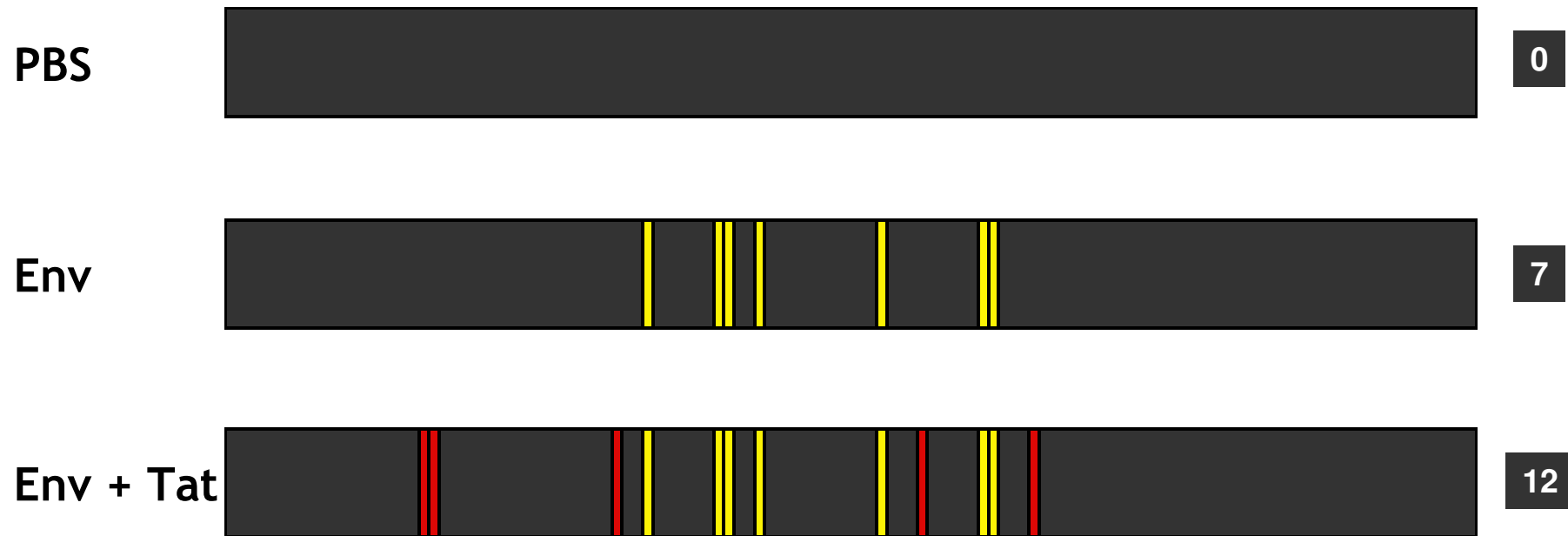


# Risposte immuni contro Env

QuickTime™ e un  
decompressore TIFF (LZW)  
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

## Immunization

Positive  
responses



*Gavioli et al., Vaccine, 2006*  
*Cellini et al. Virol J., 2008*  
*Patent: Vaccines N. PCT/EP2004/011950)*

**Gavioli Lab  
University of Ferrara**



**Caputo Lab  
University of Padova**

**Marconi Lab  
University of Ferrara**

**Ensoli Lab  
National AIDS Center**