

Un'arma nuova contro la malaria: benvenuto Mosquirix (RTS,S/ASo1)

Melodie O. Aricò

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni,
AUSL della Romagna, Forlì

La malaria, detta anche paludismo, è una malattia parassitaria data dal *Plasmodium* spp. (*malariae*, *vivax*, *ovale*, *falciparum*, *knowlesi*) e trasmessa da un vettore, la zanzara femmina della specie *Anopheles*.

Il nome deriva da *mala aria*, dovuto all'idea che la malattia fosse data dall'aria malsana tipica delle zone paludose. La sua origine pare sia molto antica: il *P. falciparum* e il *P. reichenowi*, infettivo per gli scimpanzé, si sarebbero differenziati circa 7 milioni di anni fa. Da allora il *P. falciparum* si è distribuito nei vari continenti, mantenendo però una diffusione limitata per lungo tempo. Circa 6.000 anni fa, in concomitanza con l'introduzione dell'agricoltura, l'aumento demografico e l'inizio dei flussi migratori tra i continenti, anche la zanzara *Anopheles* e il suo fido compagno *P. falciparum* avrebbero poi iniziato il loro viaggio distribuendosi in molte aree del mondo [1]. Nei testi antichi di molte popolazioni, dalla Cina del 2.700 a.C., ai Greci, Romani, Assiri, Indiani e Arabi, troviamo descrizioni delle febbri periodiche caratteristiche della malaria [2].

Il primo a vedere con i suoi occhi il *Plasmodium* è stato Alphonse Laveran nel 1880, che lo ha identificato come responsabile della malaria. Nel 1897 Ronald Ross ne descrisse il ciclo vitale, riconoscendo il ruolo centrale della zanzara *Anopheles*. Prima della fine del XIX secolo, quindi, gli attori protagonisti erano già tutti noti.

L'inizio della lotta

I Romani sono stati tra i primi grandi antagonisti della malaria: con le opere di bonifica di ampie aree paludose e quelle di ingegneria civile hanno per secoli interferito con la sua diffusione. Dobbiamo però aspettare il 1905 perché venga ideata la prima campagna di profilassi antimalarica. A Itatinga, città della costiera brasiliana, il dottor Carlos Chagas è incaricato di trovare una soluzione al dilagare della malaria nella cittadina portuale. Chagas osserva la distribuzione intradomiciliare dei casi e cerca di controllarne la diffusione: introduce, nelle case in cui vivono i malati, l'uso del piretro, insetticida naturale scoperto intorno al 1860 in Dalmazia [3].

Nel 1957 la World Health Organization (WHO) avviò una campagna volta all'eradicazione della malaria utilizzando una combinazione di farmaci antimalarici e DDT. Fino a metà degli anni Sessanta i casi diminuirono dando l'illusione del successo in circa l'80% dei Paesi coinvolti: nel 1963 in Sri Lanka, invece del milione di casi attesi, se ne registrarono solo 17. L'esultanza ebbe vita breve: in poco tempo le *Anopheles* svilupparono una resistenza al DDT e i *Plasmodi* impararono a eludere l'azione dei farmaci. Dopo soli 12 anni dall'avvio della campagna, nello stesso Sri Lanka si registrarono 600.000 casi, ma è stato stimato che fossero almeno il quadruplo [4]. Un fallimento su tutti i fronti.

La malaria oggi

Secondo il World Malaria Report 2021 del WHO, nel 2020 ci sono stati circa 241 milioni di casi, in aumento rispetto ai 227 milioni del 2019, e 627.000 morti, la maggior parte delle quali attribuibili a infezioni da *P. falciparum*. L'aumento registrato nel 2020 rispetto al 2019 potrebbe essere spiegato almeno in parte dall'interruzione dell'erogazione dei servizi di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento in Paesi ad alta endemia durante la pandemia da SARS-CoV-2 [5]. Il 95% dei casi, circa 228 milioni, si sono verificati in Paesi dell'Africa subsahariana [6], con morbilità e mortalità nettamente maggiori nella fascia di età 0-5 anni.

Le manifestazioni cliniche più gravi della malaria sono: l'anemia con necessità di trasfusioni e la malaria cerebrale, quest'ultima gravata – oltre che da alta mortalità – anche da esiti neurologici gravi e distress respiratorio.

Ciclo vitale della malaria

La femmina di zanzara *Anopheles*, durante un pasto di sangue, inietta nell'ospite umano da 5 a 20 sporozoi; nei successivi minuti, questi raggiungeranno il fegato e invaderanno gli epatociti. Dal morso della zanzara all'invasione epatocitaria si parla di fase "pre-eritrocitaria" del ciclo vitale. Nel giro di 5-6 giorni, i parassiti si sviluppano negli epatociti formando gli schizonti, che andranno incontro a rottura, rilasciando ognuno da 20 a 30.000 merozoiti nel torrente ematico con successiva disseminazione sistemica.

Una quota di merozoiti verrà captata dal sistema macrofagico, i restanti invaderanno gli eritrociti iniziando la fase di replicazione. Dopo circa 48 ore l'eritrocita infetto andrà incontro a rottura rilasciando una nuova generazione di merozoiti che proseguiranno l'invasione eritrocitaria. La lisi corrisponde alla sintomatologia acuta: febbre, malessere, cefalea. Alcuni merozoiti però, si differenzieranno in gametociti femminili e maschili che verranno poi ingeriti da una zanzara al successivo pasto ematico. Nell'apparato digerente dell'*Anopheles* si conclude il ciclo riproduttivo del *Plasmodium*, con la formazione di nuovi sporozoi che si raccoglieranno nella saliva della zanzara, pronti a infettare un altro ospite [7].

In sintesi, il ciclo vitale della malaria è complesso, con fasi molto diverse tra loro, ognuna con caratteristiche e quindi immunogenicità differente, quasi fossero parassiti diversi. Prevede inoltre una fase di replicazione per via sessuata, aumentando la ricombinazione genica, differenziando ulteriormente ogni parassita da quelli che lo hanno preceduto.

Immunità in vivo

Per trovare il vaccino in grado di indurre l'immunità contro un patogeno è importante prima comprendere come si comporta l'immunità in vivo.

L'esposizione all'infezione da *P. falciparum* induce un'immunità specifica, umorale e cellulo-mediata, ma di breve durata, verso uno specifico ceppo. Dopo le prime esposizioni l'immunità può prevenire forme gravi e, con il ripetersi delle esposizioni e quindi il raffinarsi delle difese, anche le forme lievi sono efficacemente contrastate. L'immunità specifica è, purtroppo, di breve durata: per mantenerla efficace sono necessarie periodiche esposizioni al protozoo [8]. A questo si aggiunge che, a causa della grande diversità antigenica dei diversi stadi del *Plasmodium*, l'immunità sviluppata verso un gruppo di antigeni sarà specifica per quella fase del ciclo vitale e quindi non efficace contro le altre: per esempio l'immunità contro la fase pre-eritrocitaria non sarà efficace contro la fase eritrocitaria. Allora, cosa protegge coloro che vivono in aree ad alta endemia? Si ritiene che l'immunità acquisita sia determinata non tanto dalla risposta a un unico antigene chiave, ma dalla integrazione di risposte immunitarie, pur di moderata efficacia, contro diversi antigeni.

Detto questo, sembra possibile comprendere la maggior suscettibilità alla malaria della fascia di età 0-5 anni. Le esposizioni ripetute inducono una tolleranza immunitaria per cui, pur non prevenendo l'infezione, la risposta mantiene la parasitemia a livelli tali da limitare le manifestazioni cliniche più gravi; tutto questo, a patto di essere periodicamente esposti al Plasmodium. In quest'ottica, i bambini sotto i 5 anni che entrano per la prima volta in contatto con il patogeno, non avendo ancora sviluppato questo livello di immunità, saranno più a rischio di sviluppare forme gravi o mortali [8]. Da questo scenario composito, si comprende che questi fattori costituiscono tutto l'opposto rispetto a delle buone basi per un vaccino: pochi antigeni, che inducano una risposta immunitaria potente, duratura e sperabilmente efficace anche tra specie differenti.

La lenta corsa al vaccino

Dopo la scoperta di Edward Jenner nel 1796 del primo vaccino contro il vaiolo, i primi studi specifici sulla malaria sono del 1930, con la somministrazione di parassiti uccisi o inattivati, che però non ottengono una protezione significativa [9]. Nel 1973 alcuni volontari sani vennero fatti pungere da zanzare infestate preventivamente irradiate. I volontari si dimostrarono poi immuni all'infezione di *P. falciparum* o *vivax*. Nonostante l'elegante dimostrazione della validità del concetto, il limite di questa procedura è apparso da subito insormontabile: come somministrare un Plasmodium irradiato ma vivo a così tante persone nel mondo? Questa procedura è stata quindi rapidamente abbandonata.

Diverse linee di ricerca si sono poi sviluppate identificando fasi target del ciclo vitale del Plasmodium, nella maggior parte dei casi per il *P. falciparum*: vaccini per la fase pre-eritrocitaria, per la fase eritrocitaria, vaccini che interrompono la trasmissione dell'infezione, vaccini contro la malaria placentare. **Vaccini della fase pre-eritrocitaria:** lo scopo dei vaccini che agiscono in questa fase è inibire l'invasione epatocitaria da parte degli sporozoiti, impedendo quindi anche l'instaurarsi dell'infezione. Questi vaccini utilizzano come antigene la proteina circumsporozita, che presenta una porzione altamente conservata. Anticorpi diretti contro di essa si sono dimostrati efficaci nell'inibire l'invasione epatocitaria [9]. Il vaccino RTS,S/ASo1 appartiene a questa categoria.

Vaccini della fase eritrocitaria: le manifestazioni cliniche della malaria derivano dalla fase ematica del ciclo vitale del protozoo. Lo scopo dei vaccini di fase eritrocitaria è impedire il manifestarsi della malattia, in particolare nelle sue forme gravi, senza necessariamente prevenire l'infezione. Il principio su cui si basa lo studio di vaccini di questa fase è che l'immunità naturale indotta da infezioni ripetute pur non prevenendo l'infezione, riduce drasticamente l'incidenza di forme cliniche gravi.

Vaccini che interrompono la trasmissione: è quella categoria di vaccini che andrebbe a neutralizzare la fase gametocitica del parassita. Vengono definiti come "vaccini altruisti" dato che non apportano un beneficio diretto alla persona vaccinata, non interferendo né sull'infezione né sulle manifestazioni cliniche, ma impedendo la prosecuzione del ciclo vitale del Plasmodium e interrompendo quindi la trasmissione.

Vaccini contro la malaria placentare: le donne in gravidanza, in particolare durante la prima, sono suscettibili alla malaria placentare, forma clinica potenzialmente grave. L'accumulo massivo di eritrociti infetti e monociti negli spazi intervilliosi determina anemia materna e ipertensione, con parto prematuro, neonati di basso peso, ritardo di crescita intrauterina o morte fetale. L'incidenza di malaria placentare cala drasticamente con le gravidanze successive, suggerendo che la donna abbia sviluppato un'immunità efficace [10]. L'adesione degli eritrociti infetti all'endotelio placentare è determinata da

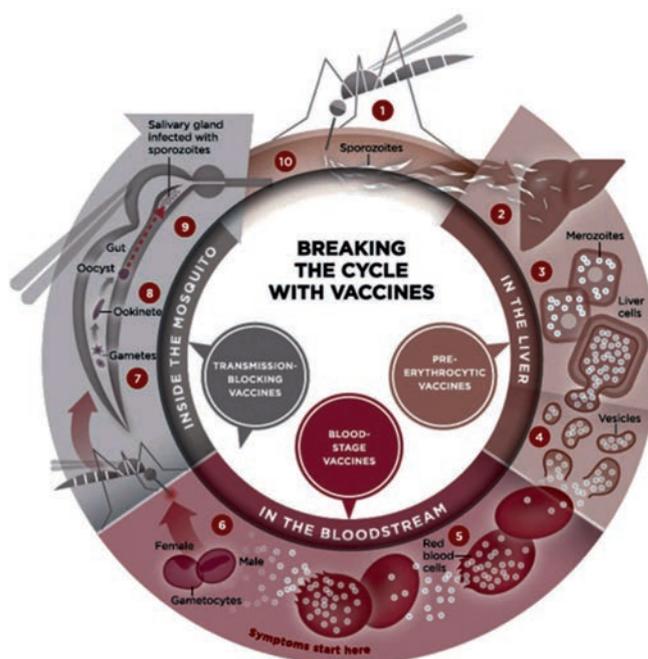


Figura 1. Ciclo vitale della malaria e target dei diversi gruppi di vaccini (tratta da *Malaria Vaccine Initiative*, <https://www.malariavaccine.org/malaria-and-vaccines/vaccine-development/life-cycle-malaria-parasite>). 1. Puntura della zanzara *Anopheles* femmina che inietta gli sporozoiti nel torrente ematico durante un pasto di sangue. 2. Diffusione degli sporozoiti a livello epatico. 3. Gli sporozoiti si replicano a livello epatico. 4. La lisi epatocitaria rilascia gli sporozoiti in vescicole che viaggiano nel torrente ematico localizzandosi nei vari organi; a questo punto le vescicole si rompono e rilasciano i merozoiti in circolo. 5. I merozoiti invadono gli eritrociti e si replicano fino a provocarne la lisi. 6. Alcuni merozoiti iniziano il ciclo riproduttivo sessuale, portando alla formazione di gametociti. 7-9. Al pasto di sangue la zanzara *Anopheles* ingerisce i gametociti presenti nel torrente ematico che proseguiranno il ciclo riproduttivo nel suo apparato digerente, andando poi a raccogliersi nelle ghiandole salivari. 10. Nuovo ciclo con iniezione del Plasmodium in un nuovo ospite umano.

una proteina – *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1) – che è il target per lo sviluppo di nuovi vaccini attualmente in fase I.

Nel 1988 viene presentato SPf66, un vaccino di fase pre-eritrocitaria, studiato da un gruppo di ricercatori colombiani. I primi risultati della sua somministrazione evidenziavano una riduzione di circa il 28% di nuove infezioni da *P. falciparum* in Sudafrica, risultato tutto sommato soddisfacente. I successivi trial hanno dato risultati molto eterogenei nei diversi continenti, risultando il vaccino inefficace nel prevenire nuovi casi in Africa, dove si raggruppa circa il 90% dei casi di malaria nel mondo. Si dimostrò inoltre inefficace nella riduzione di nuovi casi da *P. vivax* e dei ricoveri per forme gravi di malaria (es. malaria cerebrale) [11]. Nonostante i suoi risultati clinici non conclusivi, SPf66 è stato il primo vaccino testato in aree ad alta endemia, aprendo la strada alla vaccinazione antimalarica.

Da allora tanti nuovi target sono stati studiati e testati, per tutte le fasi del ciclo vitale. Nel 2015 erano in studio 6 vaccini per la fase pre-eritrocitaria, 9 per la fase eritrocitaria, 4 di interruzione della trasmissione, 1 per la malaria placentare, 2 per il *P. vivax*. Di questi, solo 1 era in fase 3: RTS,S/ASo1.

Dove siamo oggi

Nell'ottobre 2021 è stato approvato dall'EMA e raccomandato da WHO il primo vaccino contro la malaria: RTS,S/ASo1. Vaccino di fase pre-eritrocitaria, ha iniziato il suo lungo percorso verso l'approvazione nel 1987: superate le prime fasi di sperimentazione, dal 2009 al 2014 è stato condotto uno studio pilota in 11 Paesi subsahariani ad alta endemia che preve-

deva la somministrazione di 3 dosi di vaccino in due gruppi di età: 6-12 settimane e 5-17 mesi [12]. I risultati sono stati molto promettenti per cui è stato deciso di prolungare il periodo di osservazione e valutare l'aggiunta di una dose booster a 20 mesi.

Con un follow-up di 46 mesi, in pazienti che hanno ricevuto 4 dosi di vaccino, l'efficacia nel prevenire forme clinicamente manifeste di malaria è stato del 39%; del 29% nel prevenire forme di malaria grave: in particolare la somministrazione del vaccino ha ridotto del 60% le forme di anemia grave da malaria e del 29% la necessità di trasfusioni. Complessivamente ha determinato una riduzione del 37% delle ospedalizzazioni malaria-correlate [13].

Abituati, come siamo oggi, a vaccini con percentuali di immunizzazione ben più alte, questi risultati possono apparire quanto meno insoddisfacenti. Invece proprio questi risultati hanno spinto le autorità (EMA, WHO) non solo ad approvare il vaccino, ma a inserirlo nei programmi mondiali per contrastare la malaria nei Paesi ad alta endemia. Perché? Dopo il nostro viaggio nella storia della malaria, sappiamo che questo è il primo vaccino prodotto contro una malattia protozoaria, il primo passo contro una nuova categoria di malattie infettive contro le quali non abbiamo mai avuto armi preventive. Di conseguenza, per quanto le percentuali di efficacia possano sembrare davvero modeste, rappresentano un'arma nuova, per ridurre la mortalità da malaria soprattutto in età infantile. C'è un altro aspetto importante da considerare: il vaccino è stato somministrato durante le sedute vaccinali di routine, in aggiunta al calendario vaccinale vigente nei Paesi coinvolti nello studio. Questo ha permesso di aumentare il numero di bambini che è stato possibile vaccinare. Se consideriamo l'insieme delle misure di prevenzione – le tende impregnate di insetticida, gli insetticidi spray negli ambienti domestici, i cicli di profilassi antimalarica nelle stagioni a maggior incidenza – con l'aggiunta del vaccino si è riusciti a ottenere che il 90% dei bambini sotto i 5 anni abbia ricevuto almeno una delle forme di prevenzione per la malaria, riducendo le disuguaglianze presenti tra aree geografiche e socioeconomiche differenti.

Opzioni future

Sono in corso molti progetti per l'identificazione di nuovi potenziali vaccini, progetti che sfrutteranno le novità appena acquisite con la tecnologia a mRNA dei vaccini contro SARS-CoV-2. In questo momento uno dei più promettenti è il vaccino R21/MM, sempre di fase pre-eritrocitaria: è stata conclusa da poco la fase 2, che prevedeva la somministrazione di 4 dosi a bambini di età compresa tra 5 e 17 mesi in aree ad alta endemia (Burkina Faso e Mali). Con un follow-up di un anno, nel gruppo di vaccinati la percentuale di casi di malaria è del 26%, rispetto al 71% del gruppo di controllo [14]. Ad aprile 2021 è iniziata la fase 3 che dovrebbe concludersi a dicembre 2023 [15]. Questi risultati sembrano molto promettenti, ma sarà necessario confermarli sul lungo periodo e in aree geografiche più ampie.

Conclusioni

La malaria è un antico e pericoloso nemico dell'uomo che, ancora oggi, causa la morte di milioni di persone soprattutto in Paesi che già in partenza hanno meno risorse – economiche, sociali e di infrastrutture – per affrontarlo. Da meno di un anno disponiamo di una nuova arma: il vaccino, il primo nel suo genere, contro il *P. falciparum*. Di certo imperfetto, ci offre una risorsa in più da aggiungere a quelle di cui già disponiamo per la prevenzione, se non dell'infezione, almeno della malattia grave.

I bambini, in questo momento, rimangono il target primario degli interventi di prevenzione, dal momento che le forme clinicamente più gravi si manifestano in pazienti che non hanno

mai incontrato, o non incontrano da molto tempo, il *Plasmodium*. Avendo sostanzialmente eradicato, o drasticamente ridotto, la circolazione del plasmodio in molti Paesi – soprattutto occidentali – chi rimane come paziente naive? Il bambino che nasce e trascorre i primi anni di vita in Paesi ad alta endemia; se sopravvive alle prime infezioni e continua a vivere nel Paese di origine, svilupperà un'immunità tale da ridurre significativamente le manifestazioni cliniche anche lievi.

Il vaccino RTS,S/AS01 previene 1 morte ogni 200 bambini vaccinati: con la fase 3, hanno completato il ciclo vaccinale circa 830.000 bambini. Quindi, in 2 anni, solo nella fase di sperimentazione, sono state evitate circa 4.000 morti e un numero elevato di forme gravi. Per quanto le percentuali possano sembrarci insoddisfacenti, parliamo di grandissimi numeri che si traducono in tante vite salvate e in probabili esiti invalidanti risparmiati ai sopravvissuti.

Bibliografia

1. Joy DA, Feng X, Mu J, et al. Early origin and recent expansion of *Plasmodium falciparum*. *Science*. 2003 Apr 11;300(5617):318-321.
2. Cox FEG. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):595-612.
3. Ghisi D. Carlos Justiniano Ribeiro Chagas: l'epoca (verde)oro della parassitologia. 20 settembre 2021, <https://www.microbiologiaitalia.it/guru-della-microbiologia/carlos-justiniano-ribeiro-chagas-lepoca-verdeoro-della-parassitologia/>.
4. Kolata G. The search for a malaria vaccine. *Science*. 1984 Nov 9;226(4675):679-682.
5. Aricò MO. HIV, tubercolosi e malaria: non dimentichiamoci di loro. *Quaderni acp*. 2022;29:17-19.
6. WHO. World Malaria Report 2021. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>.
7. Moorthy VS, Good MF, Hill AVS. Malaria vaccine developments. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):150-156.
8. Rochford R, Kazura J. Introduction: Immunity to malaria. *Immunol Rev*. 2020 Jan;293(1):5-7.
9. Ouattara A, Laurens MB. Vaccines against malaria. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):930-936.
10. Gamain B, Chêne A, Viebig NK, et al. Progress and Insights Toward an Effective Placental Malaria Vaccine. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:634508.
11. Graves PM, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (SPf66). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;2006(2):CD005966.
12. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):480-489.
13. WHO. Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022. *Weekly epidemiological record*. 2022, 97:61-80.
14. Datoo MS, Natama MH, Somé A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1809-1818.
15. R21/Matrix-M in African Children Against Clinical Malaria. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830>.