

# DARPA

## ADEPT: PROTEGGERE

### IL BISOGNO E' L'OPPORTUNITÀ

Un obiettivo primario del Biological Technologies Office (BTO) della DARPA è quello di garantire al meglio la salute e, di conseguenza, la prontezza delle forze armate del Paese. La pandemia di COVID-19, che si è rapidamente diffusa in tutto il mondo da un focolaio iniziale in Cina alla fine del 2019, evidenzia una delle vulnerabilità più pericolose per il personale militare e i civili schierati: la mancanza di protezione e contromisure mediche (MCM) contro le biominacce endemiche ed emergenti.

L'epidemia di Zika nel 2015-2016, la più recente epidemia di Ebola nella Repubblica Democratica del Congo e i virus trasmessi dalle zanzare come Chikungunya e Dengue sono tra queste minacce.

I vaccini sono il pilastro tradizionale della prevenzione delle infezioni a lungo termine, mentre gli approcci basati sugli anticorpi sono stati talvolta utilizzati per trattare le infezioni attive. In un approccio basato sugli anticorpi che viene applicato su piccola scala nell'attuale pandemia, il siero sanguigno con presunti anticorpi protettivi ottenuti da coloro che sono guariti da un'infezione viene infuso nei pazienti. Negli ultimi decenni, gli anticorpi monoclonali prodotti in cellule del

sistema immunitario coltivate sono stati utilizzati per trattare alcuni tumori e disturbi immunitari.

Tuttavia, questi trattamenti hanno sofferto di carenze, tra cui sviluppo lento, produzione costosa e dipendenza dalla conservazione a freddo continua, che hanno impedito un uso diffuso da parte dell'esercito.

## LA SOLUZIONE DARPA

Gli investimenti della DARPA in questo spazio hanno portato direttamente, con l'azienda biotecnologica Moderna come esecutore contrattuale del programma, a un primo studio clinico sull'uomo con un vaccino a RNA nel 2019.

I precedenti esperimenti di proof-of-concept finanziati da ADEPT principalmente con finanziamenti 6.1 (per la ricerca di base) hanno dimostrato che la somministrazione di istruzioni per la produzione di anticorpi, tramite acido ribonucleico messaggero (mRNA), acido desossiribonucleico (DNA) o un'altra tattica di trasporto di informazioni genetiche che si basa su piccoli virus noti come virus associati all'adenovirus (AAV), ha portato alla produzione di anticorpi che hanno conferito protezione negli animali da laboratorio esposti al virus Chikungunya trasmesso dalle zanzare (ChikV).

In una fase più applicata dello sviluppo tecnologico, Moderna è stata convertita in un finanziamento 6.2 (ricerca applicata) per iniziare studi preclinici su primati

non umani con un anticorpo codificato da RNA contro ChikV e per produrre la contromisura utilizzando le buone pratiche di fabbricazione (GMP), che agenzie di regolamentazione come la Food and Drug Administration spesso richiedono.

Successivamente Moderna ha utilizzato i finanziamenti aziendali per condurre uno studio clinico di fase I con 22 volontari sani utilizzando un anticorpo ChikV codificato da mRNA. Ciò ha segnato la prima dimostrazione di sicurezza di una contromisura medica basata su RNA. Moderna ha riportato questi promettenti risultati del suo studio clinico nel 2019. Lo studio ha dimostrato la sicurezza della piattaforma e la capacità di generare livelli protettivi di anticorpi funzionali negli esseri umani. In risposta al COVID-19, a marzo 2020 Moderna ha avviato studi sull'uomo di anticorpi codificati da geni che prendono di mira SARS-CoV-2.

La ricerca condotta da Moderna e da altri esecutori di ADEPT ha fornito risultati di prova di concetto secondo cui la somministrazione simultanea di un trattamento con anticorpi codificati geneticamente e di un vaccino conferisce al ricevente una protezione immunitaria immediata mentre si sviluppa una risposta immunitaria a lungo termine.

## **GUARDANDO AL FUTURO**

Gli investimenti di DARPA in R&S per ridurre i rischi del percorso verso contromisure mediche basate sui geni hanno stimolato innovatori con idee simili. Oltre a

Moderna, diverse altre aziende, tra cui AstraZeneca e Inovio, hanno effettuato importanti investimenti in questo promettente campo biomedico. Questi investimenti di DARPA hanno anche stimolato l'azienda biotecnologica RenBio a lavorare per ottimizzare la distribuzione di MCM basati sui geni per una maggiore efficacia e tollerabilità.

Anche altre agenzie governative, tra cui il Joint Program Executive Office for Chemical, Biologic, Radiological, and Nuclear Defense (JPEO-CBRND) del DoD, la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) e il National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID), hanno riconosciuto il potere della tecnologia degli anticorpi codificati dai geni per combattere una serie di biominacce e malattie infettive.

I progressi nel programma ADEPT hanno ottenuto finanziamenti supplementari pari a 6,2 dal Congresso degli Stati Uniti in risposta all'epidemia di virus Ebola del 2014 nell'Africa occidentale. Per affrontare le attuali e future epidemie di Ebola, questi fondi sono stati indirizzati allo sviluppo, alla produzione e/o alla valutazione clinica di diversi MCM, tra cui uno basato su un anticorpo monoclonale denominato mAb-114, precedentemente scoperto dagli scienziati del Vaccine Research Center del NIAID. Questo anticorpo terapeutico è stato autorizzato per l'uso di emergenza (EUA) nell'epidemia di Ebola del 2017 nella Repubblica Democratica del Congo, dove ha conferito significativi benefici in termini di sopravvivenza rispetto ad altre

terapie per l'Ebola sanzionate dall'EUA.

Per consentire la continua disponibilità di mAb-114, nel 2018 DARPA e JPEO-CBRND hanno cofinanziato la produzione di dosi aggiuntive presso Ology Biosciences tramite la sua struttura di sviluppo avanzato e produzione (ADM) finanziata dal DoD.

Gli investimenti di ADEPT sono stati anche fondamentali per un ambizioso programma DARPA di follow-on, la Pandemic Prevention Platform (P3). Il suo obiettivo è prevenire le epidemie creando una piattaforma in grado di identificare, testare e produrre in serie MCM entro 60 giorni dal rilevamento di un'epidemia.

L'emergere del COVID-19 alla fine del 2019 e la sua diffusione pandemica nel 2020 hanno rafforzato l'importanza di ADEPT e P3 nei termini più incisivi possibili. P3 fa parte di un portafoglio ancora più completo di programmi DARPA che hanno la possibilità di fornire un quadro tecnologico in grado di reprimere praticamente qualsiasi focolaio di una malattia infettiva nota o emergente prima che possa trasformarsi in una pandemia.

DARPA ha avviato il concetto originale di MCM basato sulla codifica di anticorpi in RNA e DNA. L'agenzia ha contribuito a portare la tecnologia dal laboratorio ai test clinici e alla soglia della pratica clinica nel 2020.

Con ADEPT, P3 e programmi correlati, DARPA non cerca altro che fornire la conoscenza e il know-how

necessari per proteggere i combattenti statunitensi e la cittadinanza in generale dalle minacce poste da qualsiasi agente patogeno pericoloso, sia incontrato in precedenza che nuovo per l'umanità.