

Rino Rappuoli
Lisa Vozza

I VACCINI DELL'ERA GLOBALE

Come affrontare con sicurezza ed efficacia
le pandemie del nostro tempo

Seconda edizione

ZANICHELLI

INDICE

Prefazione alla seconda edizione	5
1. Epidemie antiche e moderne	9
2. La lunga storia dei vaccini	23
3. Pensiamoci bene	55
4. A caccia di bersagli mobili	87
5. Vaccini cercansi per quattro grandi killer	119
6. Virus imprevedibili: il caso dell'influenza	149
7. Una pandemia del nostro tempo	179
8. Come vaccinare un intero pianeta	209
9. Vaccini per chi?	255

APPENDICI

Come funzionano le nostre difese immunitarie	285
Le vaccinazioni in Italia	321

CAPITOLO OTTAVO

Come vaccinare un intero pianeta

La maggior parte dei vaccini di cui avete letto in questo libro hanno richiesto anni se non decenni di ricerca, sviluppo e sperimentazione, prima di essere approvati e usati nella popolazione. Nel 2020, di fronte alla rapidissima diffusione in tutto il mondo di un virus nuovo, molto contagioso e letale, scienziati in tanti Paesi hanno messo a punto a tempo di record vaccini sicuri ed efficaci contro il coronavirus.

Sono passati meno di 11 mesi dalla pubblicazione del genoma di SARS-CoV-2 su Internet, ai primi di gennaio 2020, al momento in cui una signora inglese di 91 anni ha ricevuto, l'8 dicembre dello stesso anno, la prima dose di un vaccino approvato per uso di emergenza dalle severe autorità regolatorie di un Paese occidentale.

La «cavalleria dei vaccini», come l'ha definita Tony Fauci, è dunque arrivata a salvarci, e ben prima delle previsioni dei migliori esperti, che

stimavano almeno 2-3 anni. A settembre 2021, mentre stiamo terminando di scrivere questo libro, nel mondo 13 vaccini erano già stati approvati per uso precoce o limitato e 8 per uso completo, e le vaccinazioni erano ormai iniziate e in corso quasi ovunque. Ancora in sperimentazione in volontari umani vi erano 104 vaccini e 33 avevano raggiunto la terza e più ampia fase di sperimentazione clinica; almeno altri 75 vaccini erano in studio in animali di laboratorio. Questi dati impressionanti testimoniano lo sforzo e la creatività messi in campo in ogni angolo del mondo, dagli Stati Uniti alla Cina all'Europa alla Russia e molti altri Paesi, per fermare il flagello che ci ha colpito. Poiché i dati sono in continuo aggiornamento, un elenco completo, che occuperebbe diverse pagine di questo libro, sarebbe obsoleto prima ancora di entrare in tipografia. Per una visione d'insieme e aggiornata in tempo reale, suggeriamo piuttosto di consultare le pagine interattive del «Coronavirus Vaccine Tracker» sul *New York Times*, giornale premiato con il Pulitzer per l'ottima cronaca e divulgazione della pandemia.

I vaccini contro COVID-19

Quali caratteristiche hanno i vaccini contro COVID-19? È com'è stato possibile produrli tanto velocemente?

Innanzitutto i vaccinologi hanno scoperto, con sollievo loro e di tutti noi, che SARS-CoV-19 è un virus contro il quale è relativamente facile produrre

vaccini. Sono infatti almeno quattro le categorie di preparati che, con diverse sfumature per categoria, sono stati sviluppati e sperimentati con diversi gradi di successo per fermare la pandemia di COVID-19.

I più innovativi e veloci sono quelli a mRNA, che per lo sviluppo richiedono solo la conoscenza della sequenza genetica virale. Sono seguiti da quelli a vettori adenovirali, che oltre alla sequenza di SARS-CoV-2 hanno bisogno anche di un adenovirus modificabile in laboratorio quale veicolo per trasportare il vaccino nelle cellule. Più tempo ancora è necessario per ottenere vaccini più classici, a base di proteine ricombinanti o di virus inattivati, con passaggi più lunghi in laboratorio per produrre l'antigene o coltivare il virus in cellule in coltura o nelle uova. Di seguito descriviamo le caratteristiche delle principali categorie e i dati di efficacia, qualora siano noti.

Vaccini a mRNA

Sono vaccini interamente sintetici, costruiti a partire da una concezione tecnologica completamente nuova. L'idea di usare RNA messaggero (mRNA) nei vaccini, nata negli anni Novanta, si è concretizzata a partire dal 2005 circa, grazie alla pionieristica tenacia di Kati Karikò e Drew Weissman, quando lavoravano entrambi all'Università della Pennsylvania. Si tratta di un metodo che, almeno nelle fasi iniziali di sviluppo, permette di procedere molto velocemente.

In pratica, conoscendo la sequenza genetica di SARS-CoV-2, i ricercatori hanno inserito un gene sintetico del virus in un plasmide. Il gene sintetico contiene le istruzioni lievemente modificate per costruire la cosiddetta glicoproteina S che dà forma alle ormai celeberrime punte: quelle con cui il virus si attacca a un recettore presente sulla superficie di una cellula umana e permette l'ingresso del materiale genetico virale nel citoplasma della cellula stessa.

Le istruzioni sono state lievemente alterate rispetto all'originale, in modo da ottenere una conformazione più stabile della proteina S: quella precedente alla fusione con la membrana cellulare e meglio riconosciuta dal sistema immunitario. Abbiamo già parlato di questo tipo di modifiche nel quarto capitolo e i protagonisti della progettazione di questa parte dei vaccini a mRNA sono stati ancora Jason McLellan e Barney Graham, ai National Institutes of Health di Bethesda in Maryland, in collaborazione con le aziende produttrici. Aiutati dal fatto di avere già lavorato anni prima a un prototipo di vaccino contro MERS-CoV, i due ricercatori hanno progettato le istruzioni per la proteina S modificata, da inserire nel vaccino, in un solo giorno dopo avere ricevuto la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2.

Dal gene sintetico inserito nel plasmide è stato possibile ottenere in neanche una settimana una molecola di mRNA, costruita anch'essa con nucleotidi appositamente modificati in modo da essere tollerabili per il sistema immunitario umano. La

molecola di mRNA è avvolta nel vaccino da un involucro di lipidi di dimensioni nanometriche, che serve sia a proteggere l'mRNA stesso dalla degradazione, sia a trasportarlo all'interno delle cellule.

Dentro la cellula umana, l'mRNA contenuto nel vaccino istruisce i nostri macchinari di sintesi proteica a produrre la glicoproteina S stabilizzata, che viene subito esposta, intera e in pezzi, sulla superficie della cellula stessa. A questo punto le cellule del sistema immunitario prendono nota di questa proteina sconosciuta e delle sue parti, iniziano a memorizzare le sue fattezze e a produrre anticorpi, pronti in caso di un'eventuale infezione.

Questo tipo di vaccini è stato anche denominato «digitale» perché per la concezione, sviluppo e produzione occorrono soltanto informazioni che viaggiano su Internet e materiali non biologici ma di sintesi. Da questo punto di vista il sistema di produzione dei vaccini cosiddetti «digitali» è radicalmente diverso da quello con cui si sviluppano i vaccini più tradizionali, detti «analogici», che richiedono invece di manipolare il germe e di farlo crescere in un fermentatore (figura 26).

L'altra grande differenza rispetto ai vaccini tradizionali è che in questo caso si inietta non un vaccino fatto e finito ma istruzioni (sotto forma di mRNA) affinché le nostre cellule fabbrichino da sole il vaccino stesso.

Due vaccini a mRNA sono stati sviluppati e prodotti da due aziende biotecnologiche, la Moderna negli Stati Uniti e la BioNTech in Germania in collaborazione con l'industria farmaceutica

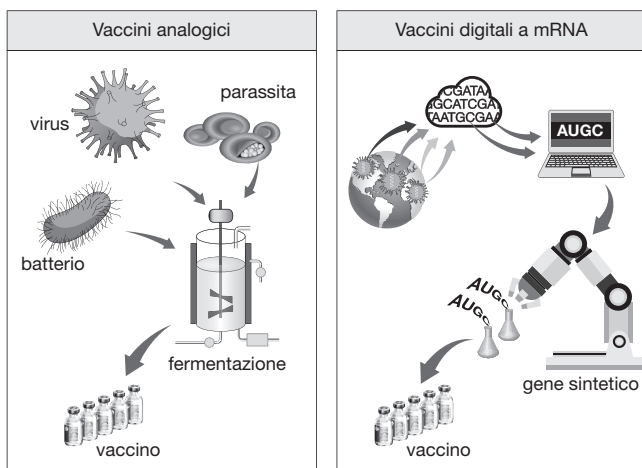


Figura 26. A sinistra lo schema di concezione e sviluppo di un vaccino tradizionale, «analogico» rispetto al sistema interamente «digitale» con cui si può produrre un vaccino a mRNA (Rino Rappuoli).

americana Pfizer. Entrambi i vaccini sono stati sperimentati in decine di migliaia di volontari, superando le prove di sicurezza e dimostrando un'efficacia superiore al 90% dopo due dosi. Ottenuta l'approvazione all'uso negli Stati Uniti, in Europa e in molte altre nazioni, i vaccini a mRNA hanno immunizzato i cittadini di centinaia di nazioni nel mondo.

Crederne e investire in questo tipo di vaccini è stata una scommessa ardua, perché prima di COVID-19 mai nessun vaccino a mRNA era stato approvato. La scommessa è stata finora vinta, anche se, almeno nelle prime fasi della campagna vaccinale, la produzione ha richiesto aggiustamenti e la costruzione di nuovi bioreattori per tenere il passo con gli ordini delle miliardi di dosi richieste. Per il

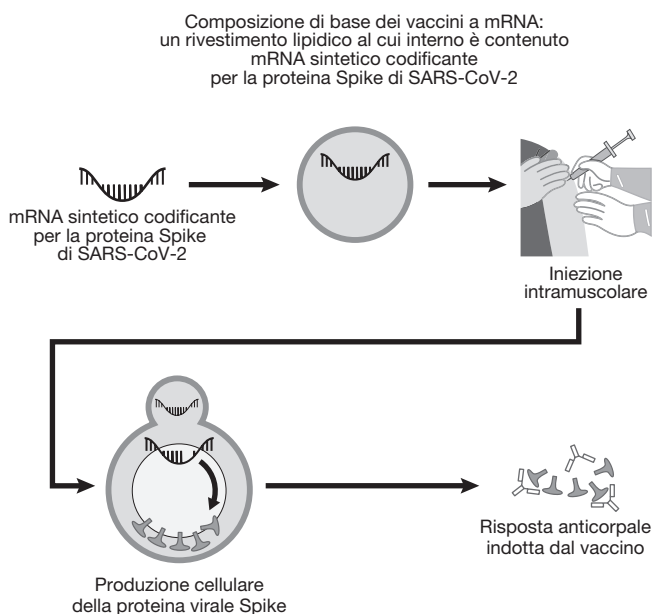


Figura 27. Come funziona un vaccino a mRNA contro COVID-19 (adattato da American Society for Microbiology).

futuro, qualche miglioramento sarebbe auspicabile per un utilizzo più semplice e ampio. Un difetto di questo tipo di vaccini è infatti la necessità di conservazione a temperature molto basse, rispettivamente a -70°C per il Pfizer-BioNTech e a -20°C per il Moderna, a causa della breve resistenza dell'involucro lipidico a temperature superiori (figura 27). Il vaccino tedesco CureVac, a mRNA, potrebbe soddisfare alcuni di questi requisiti, anche se l'efficacia dimostrata nella sperimentazione contro SARS-CoV-2 e le sue varianti è molto bassa, pari a circa il 47%.

Vaccini a vettori adenovirali

All'interno di un adenovirus incapace di riprodursi negli esseri umani e reso ulteriormente inoffensivo tramite opportune modifiche genetiche, è stato inserito un gene sintetico a doppio filamento di DNA con le istruzioni per fabbricare la proteina S di SARS-CoV-2.

Gli adenovirus sono virus comuni, che causano raffreddori o malattie simili a un'influenza in diverse specie animali. Quelli utilizzati nei vaccini contro COVID-19 sono specifici per animali diversi dagli esseri umani. Quando l'adenovirus modificato e cresciuto in laboratorio è iniettato nell'organismo, può penetrare nelle cellule umane ma non può riprodurre se stesso.

Una volta che il vettore entra in una cellula e nel suo nucleo, il gene sintetico è dapprima trascritto in una molecola di mRNA e poi tradotto nel citoplasma nella glicoproteina S di SARS-CoV-2. Da qui in poi accade ciò che avviene anche con i vaccini a mRNA: l'esposizione dell'antigene sulla superficie della cellula, la reazione del sistema immunitario, la produzione di anticorpi e la stimolazione delle cellule della memoria per futuri incontri.

Il vaccino forse più celebre che è stato sviluppato con questa concezione è quello dell'Istituto Jenner presso l'Università di Oxford, in Gran Bretagna, in collaborazione con l'industria farmaceutica AstraZeneca e sperimentato in decine di migliaia di volontari. Risultato efficace fino al 62% circa, è stato approvato per uso di emergen-

za in Gran Bretagna, Unione europea e altre nazioni. Fra i vantaggi di questo vaccino vi sono il prezzo molto contenuto di pochi euro a dose e la maggiore facilità di conservazione e trasporto, dato che il preparato rimane stabile per sei mesi in un normale frigorifero. Si tratta di fattori molto importanti per la possibilità di usare il vaccino anche nei Paesi poveri.

Vi sono poi il vaccino dell'azienda cinese CanSino, la cui efficacia è di circa il 65%, lo Sputnik v dell'Istituto russo Gamaleya, possibilmente protettivo in più del 90% dei casi (non tutti i dati sono noti e pubblicati), e quello di Janssen prodotto da Johnson & Johnson e approvato per uso d'emergenza negli Stati Uniti, nell'Unione europea e in altri Paesi. Quest'ultimo vaccino, oltre ad avere un'efficacia del 70% circa, ha anche il notevole vantaggio di poter essere somministrato in singola dose.

Il vaccino italiano Reithera, che sfrutta anch'esso la tecnologia a vettore adenovirale, ha superato la fase I di sperimentazione mentre andiamo in stampa. Tuttavia, la limitata disponibilità finanziaria non ha consentito la velocità con cui sono stati sperimentati gli altri vaccini dello stesso tipo, rendendo incerto il destino di questo preparato.

La tecnologia a vettori adenovirali è un po' più matura rispetto a quella dei vaccini a mRNA, dato che è già stata utilizzata per il vaccino contro Ebola, approvato nel 2019. La capacità di produrne miliardi di dosi è stata invece messa alla prova per la prima volta nella pandemia di COVID-19. [...]