

COVID-19: VACCINI o INGIUSTIZIA STELLARE?

Guido Forni, Aldo Tagliabue

Huffington Post 19 Maggio 2020

https://www.huffingtonpost.it/entry/vaccino-covid-19-chi-decide-chi-rischia-chi-paga-di-g-forni-e-a-tagliabue_it_5ec39fb5c5b6d0826594147e?72&utm_hp_ref=it-homepage

Nelle parti del mondo colpite dalla pandemia da Corona Virus Disease 19 (COVID-19) c'è una grande attesa per un vaccino che, rendendo improbabile l'ammalarsi o il riammalarsi, permetta di riprendere molte delle abitudini di prima, portando così a una progressiva attenuazione dei problemi sociali ed economici in cui ci stiamo dibattendo.

Nei 150 giorni trascorsi dalla prima caratterizzazione del virus che causa la COVID-19 fatta dagli scienziati cinesi, la comunità scientifica internazionale ha lavorato con un'intensità mai vista prima per acquisire quante più informazioni possibili su questa malattia, ed ha fatto in modo che questi dati, ottenuti in qualsiasi centro di ricerca e in qualsiasi parte del mondo, siano liberamente accessibili a tutti. Sono proprio questi dati insieme a quelli ottenuti in passato a proposito delle epidemie di SARS e di MERS, entrambe causate da Coronavirus abbastanza simili, che hanno guidato la progettazione dei "vaccini candidati" per prevenire la COVID-19.

Che probabilità c'è che si riesca a creare un vaccino efficace contro la COVID-19? Sebbene molto lavoro debba ancora essere fatto prima che si possa parlare di un vaccino efficace in tempi brevi e certi, numerosi dati sembrano essere incoraggianti. Il virus che causa la COVID-19 possiede un'informazione genetica molto grande, produce molte proteine, alcune delle quali controllano efficacemente la sua replicazione, per cui le mutazioni sono più rare che a proposito di altri virus. Questo è un dato di fondamentale importanza perché suggerisce che questo virus non muti rapidamente, come ad esempio fa il virus dell'influenza che, mutando, riesce a sfuggire all'attacco immunitario guidato dal vaccino.

Altri dati a favore del vaccino sono forniti dai pazienti guariti che, nella maggior parte dei casi, hanno sviluppato anticorpi contro il virus. Su questa base si sta sviluppando la terapia basata sul trasferimento del plasma mentre diversi ricercatori, alcuni molto bravi in Italia, stanno ottenendo anticorpi monoclonali capaci di neutralizzare il virus partendo dal sangue dei pazienti guariti.

Quel che abbiamo imparato suggerisce anche che la messa a punto di un vaccino anti COVID-19 non sia poi un'impresa così semplice. Alcuni pazienti guariti sembrano non avere anticorpi, e si hanno ancora troppo pochi dati sul ruolo protettivo svolto dai linfociti T.

La maggioranza dei pazienti guariti sembrano essere protetti verso un secondo contagio, ma ci sono casi in cui i pazienti si sono riammalati. Forse non erano davvero guariti e, più che di un secondo contagio potrebbe trattarsi di guarigioni incomplete che hanno portato alla ripresa della malattia.

Non è chiaro, poi, quali siano gli anticorpi che svolgono un'efficace azione protettiva, se in genere quelli contro le proteine del virus o principalmente quelli diretti verso le proteine che sporgono all'esterno della superficie del virus o, ancora, solo quelli diretti contro una particolare porzione di queste proteine.

Per quanto duri la protezione acquisita dal paziente guarito è un'altra tra le molte cose che non sappiamo, e che non possiamo ancora sapere poiché i tempi di osservazione sono ancor troppo brevi. La mancanza di questo dato è importante perché, in genere, una buona vaccinazione conferisce una protezione che persiste quanto o poco meno della protezione acquisita dopo la guarigione dalla malattia.

Infine, per arrivare all'ottenimento di un vaccino efficace e sicuro, bisogna essere del tutto sicuri che gli anticorpi indotti dal "vaccino candidato", anziché proteggere dall'infezione non favoriscano una successiva infezione, con sintomi addirittura più gravi, come si è osservato, ad esempio con il vaccino contro il virus

Dengue. Nonostante la comprensibile fretta e la pressione sociale, la responsabilità primaria di chi studia e produce vaccini è quella di ottenere la certezza che il nuovo vaccino sia assolutamente sicuro.

Quale tipo di vaccino? Per fronteggiare la nuova pandemia ricercatori di oltre 170 laboratori nel mondo hanno iniziato a progettare vaccini anti COVID-19 basandosi sia su deduzioni ed ipotesi razionali, spesso visionarie e coraggiose, se non davvero audaci, e sia prevedendo l'utilizzazione di tecnologie che hanno presupposti sperimentali e tempi di sviluppo molto diversi.

Ci sono laboratori che hanno messo a punto vaccini anti COVID-19 seguendo tecnologie già collaudate con vaccini contro microbi di altri tipi. Così alcuni studi stanno valutando l'efficacia di "vaccini candidati" basati sul virus della COVID-19 attenuato con metodi chimico-fisici o attenuato in seguito ad una modificazione genetica oppure "vaccini candidati" basati sul virus del tutto inattivato. Questi "vaccini candidati" inducono una risposta immunitaria verso il virus in toto, quindi anche verso strutture che non hanno un ruolo nell'infezione delle cellule umane.

Altri "vaccini candidati" sono basati su pezzetti (subunità) del virus. Il virus della COVID-19, per entrare nelle cellule umane, utilizza la proteina Spike. Le tante copie della proteina Spike che sporgono dall'involucro del virus danno l'impressione di formare una corona intorno alla particella virale, come ben messo in evidenza dalle mille immagini del virus ora comunemente presenti un po' dappertutto. Al posto di vaccinare contro tutto il virus, alcuni ricercatori intendono vaccinare solo contro la proteina Spike, cioè cercano di neutralizzare l'infettività del virus bloccando solo la proteina che svolge il ruolo chiave nella penetrazione del virus dentro alla cellula umana. Una volta identificata la porzione della proteina Spike che prende più direttamente contatto con la cellula umana, altri ricercatori cercano di creare "vaccini candidati" che inducano una risposta immunitaria solo verso la piccola porzione della proteina Spike che svolge questo ruolo critico e non contro l'intera proteina. L'intento di questi studi è di indurre una risposta immunitaria solo verso un bersaglio molecolarmente ben definito, essenziale per l'infezione.

Ma come indurre le risposte immunitarie verso questi bersagli? Con la tecnologia dell'RNA o del DNA ricombinate si possono produrre in laboratorio le porzioni ed i frammenti della proteina Spike che verranno inoculati nella vaccinazione mescolati con miscele di olio/acqua particolari, dette adiuvanti, che facilitano l'induzione di una forte risposta immunitaria anche nelle persone anziane, le persone che in genere rispondono meno bene ai vaccini e che ne hanno più bisogno. Uno di questi nuovissimi e promettenti adiuvanti è stato messo a punto a Siena nei laboratori della Glaxo Smith Kline (GSK).

Altri ricercatori, al posto di utilizzare frammenti della proteina, utilizzano il DNA o l'RNA che codificano l'istruzione perché sia la cellula della persona che viene vaccinata a produrre il frammento della proteina Spike verso cui si desidera indurre la risposta immunitaria. Ci sono "vaccini candidati" anti COVID-19 basati su virus in cui è stata inserito l'acido nucleico che codifica quella porzione della proteina Spike. Alcuni ricercatori creano questi "vaccini candidati" utilizzando virus che sono ancora in grado di replicarsi e di dare origine ad una piccolissima infezione. Gruppi di ricercatori utilizzano invece virus che non si replicano più e agiscono solo da vettori dell'acido nucleico. L'acido nucleico con le informazioni per produrre la proteina Spike o sui frammenti possono anche essere veicolati in microscopici sacchetti lipidici. Alternativamente, microscopici anellini di DNA nudo possono essere inoculati direttamente nel muscolo della persona da vaccinare, associati o meno ad una piccolissima scossa elettrica locale che dura solo qualche microsecondo e che ne facilita la penetrazione nel muscolo. Oltre a queste tecniche, che pur essendo innovative sono comunque già variamente utilizzate, ne esistono altre, ancora più sperimentali.

In numerosi paesi del mondo, nei 150 giorni trascorsi dalla prima caratterizzazione molecolare dal virus della COVID-19, lo slancio creativo dell'intelligenza umana ha portato laboratori universitari, piccole ditte di biotecnologia o, più raramente, piccoli laboratori di enormi ditte farmaceutiche a progettare questi nuovi "vaccini candidati". Quest'ampio ventaglio di progetti appare particolarmente appropriato per combattere

una malattia troppo giovane per essere ben conosciuta. Provando a costruire “vaccini candidati” in centosettanta e più modi, si aumenta la probabilità che qualcuno di questi risulti davvero efficace. Alcuni si riveleranno un po’ meno efficaci e altri “vaccini candidati” non efficaci del tutto.

Il percorso che porta a un nuovo vaccino è comunque complesso, non breve e si svolge in stadi diversi.

Riassumendo quanto abbiamo già riportato su questo giornale, la ricerca porta ad ipotizzare la composizione del vaccino. Si passa quindi alla verifica della sua sicurezza ed efficacia in modelli animali. Ma poiché non sempre esistono modelli animali affidabili, si è sviluppata la tendenza a passare più celermente alla sperimentazione umana. In vari casi recenti, l’efficacia del “vaccino candidato” è stata valutata in base alla capacità di indurre una risposta immunitaria nei volontari vaccinati. Benché la capacità di indurre una risposta anticorpale e una specifica reattività dei linfociti T siano indicatori importanti, la vera prova dell’efficacia di un “vaccino candidato” deriva dagli studi sul campo. Gruppi di centinaia, migliaia e talvolta decine di migliaia di volontari in aree dove l’infezione è elevata vengono vaccinati mentre gruppi analoghi non lo sono. A tempi progressivi si valutano quanti si sono ammalati nei due gruppi. Questi studi, costosi e molto lunghi, sono anche influenzati dalla diffusione dell’infezione durante il periodo di studio, che talvolta può variare inaspettatamente.

Nel caso di una situazione di emergenza, come quella attuale, si inizia a discutere se sia eticamente accettabile il verificare sui volontari se l’immunità indotta dal nuovo “vaccino candidato” riesce anche a proteggere contro un inoculo sperimentale della COVID-19. I rischi connessi con questo tipo di sperimentazione umana, che accorcia di molto i tempi necessari per una verifica dell’efficacia del “vaccino candidato”, sarebbero ben controbilanciati dalle vite umane che potrebbero essere salvate da un vaccino che arrivasse prima.

Chi decide? Chi rischia? Chi paga? La progettazione e la verifica sperimentale sono attività che possono essere portate avanti da uno o due ricercatori, qualche tecnico o qualche studente. Le spese sono relativamente piccole, spesso coperte da finanziamenti anche non specificamente diretti al “vaccino candidato”. Ma se il “vaccino candidato” sembra essere promettente, il problema dei finanziamenti diventa centrale. Chi paga? Chi si assume il rischio di investire una quantità imponente di risorse per far proseguire il progetto affrontando gli studi clinici?

Al momento attuale non più di 70 dei progetti iniziali sono riusciti, più o meno, a trovare le risorse per proseguire. Di questi, una dozzina hanno raggiunto o stanno raggiungendo lo stadio di una verifica su qualche scimmia o la prima verifica sull’uomo, la così detta Fase I. Le spese per far raggiungere, ad un “vaccino candidato” la Fase I sono già notevolmente elevate. Ma quale scenario si aprirà se si otterranno prove che il nuovo “vaccino candidato” protegge le scimmie dalla COVID-19 e induce una forte risposta immunitaria nei volontari umani?

Una volta acquisiti questi dati, gli aspetti scientifici e medici impallidiscono con l’imporsi, invece, dei dati tecnici legati ai problemi di produzione e i dati economici. Chi ha i soldi e le tecnologie necessarie per andare avanti? Il gioco, per sua natura, a questo punto si fa molto duro. Arrivare alla commercializzazione di un vaccino costa all’incirca da uno a due miliardi di €, e le probabilità di successo sono basse. In condizioni normali solo il 6% dei “vaccini candidati” viene messo in commercio. Ma la pandemia non è una situazione normale, sia per il suo costo sociale ed economico sia per le innegabili valenze politiche che assume la messa in commercio di un salvifico vaccino efficace.

Chi può rischiare di far convergere tutte le risorse necessarie su un vaccino che magari arriverà troppo tardi? Che magari si rivela solo parzialmente efficace? Che a lungo andare ha effetti collaterali gravi? Che è troppo complicato da produrre, troppo caro o troppo difficile da conservare? Con i “vaccini candidati”, il rischio del fallimento del progetto sono sempre grandi e sempre presenti.

Nel gennaio 2017, durante il World Economic Forum a Davos, su istanza di alcuni governi è stata istituita la Coalition for Epidemic Preparedness and Innovation (CEPI), un ente internazionale con sede ad Oslo, che ha lo scopo di promuovere lo sviluppo e lo stoccaggio di vaccini contro quei microbi che si prevede potrebbero causare nuove e spaventose epidemie. Ed è stata proprio la CEPI che, insieme a numerose altre iniziative pubbliche e private, già durante le primissime fasi dell'epidemia ha attivato, finanziato e coordinato numerosi progetti per la preparazione di vaccini contro il virus della COVID-19. Altre grandi organizzazioni filantropiche come la Bill and Melinda Gates Foundation, sia individualmente che tramite la CEPI hanno collaborato per sostenere lo sviluppo iniziale dei nuovi "vaccini candidati" contro la COVID-19. Ma quando si sta ormai arrivando in clinica, gli interessi e le risorse necessarie diventano troppo imponenti per essere gestiti da queste enti sovranazionali.

L'avventura di un vaccino planetario diventa troppo grande e troppo rischiosa perché si possa andare avanti da soli. Nascono forzatamente grandi aggregati di risorse. Un esempio interessante è rappresentato dalle tre aziende che puntano sulla tecnologia dei vaccini a RNA. Una di queste è Moderna in USA, la ditta che per prima ha iniettato il suo "vaccino candidato" anti COVID-19, l'mRNA-1273, in un essere umano. Moderna collabora strettamente con il NIAID, l'istituto del Governo degli Stati Uniti diretto dall'ormai famoso immunologo Tony Fauci, collabora con BARDA, l'ente della ricerca militare statunitense e con Lonza la ditta che possiede la tecnologia per la produzione delle dosi del "vaccino candidato". In Europa, sulla stessa piattaforma tecnologica operano la Biontec in Germania che si è alleata con la multinazionale Pfizer e la ditta Curevac (la ditta che il Presidente Trump voleva comperare alcune settimane fa) che invece collabora con la multinazionale Astra Zeneca. Questo è dunque il modello. Una ditta di medie dimensioni con nuove tecnologie che si allea con una multinazionale. Numerose altre alleanze stanno nascendo. Ad esempio, la francese Sanofi che fa ricerca per un vaccino proteico da ottenersi con tecnologie tradizionali collabora con GSK che metterà a disposizione i suoi adiuvanti.

L'aspetto politico che un vaccino contro la COVID-19 sta acquisendo è emerso con estrema evidenza poche ore fa con l'annuncio da parte del Presidente Trump del progetto, del tutto statunitense, dell'Operation Warp Speed. Warp Speed, un'espressione di slang, tipico dei film di fantascienza (Star Trek) per indicare una velocità stellare, velocità che con finanziamenti senza limite, coinvolgendo i National Institutes of Health, la Food and Drug Administration, il settore farmaceutico privato ed avendo a disposizione le risorse dell'esercito degli Stati Uniti dovrà mettere in atto di un'organizzazione di tale efficacia da riuscire a rendere disponibili alcuni milioni di dosi di un vaccino efficace contro la COVID-19 entro la fine di quest'anno. Guiderà l'operazione il Dr. Moncef Slaoui, un in precedenza un direttore di GSK dove ha sviluppato numerosi altri vaccini e più di recente un direttore di Moderna di cui detiene un grande patrimonio in azioni. Egli ha dichiarato di aver visto i primi risultati di Fase I sui volontari umani e di essere pertanto ben confidente che gli obiettivi previsti dall'Operation Warp Speed saranno raggiunti entro l'anno. Al contrario, di fronte all'annuncio dell'Operation Warp Speed sembra che Sanofi abbia smentito il suo coinvolgimento e la prospettiva di un rapporto privilegiato o esclusivo con il governo americano per quanto riguarda un avanzato "vaccino candidato" che questa ditta sta mettendo a punto. Altre istituzioni internazionali hanno contestato l'affermazione del Presidente americano che solo gli Stati Uniti abbiano contribuito agli studi che, tra poco, potranno portare al vaccino.

D'altro canto, con la riservatezza loro propria, sono cinesi vari degli altri vaccini anti COVID-19 che attualmente sono in sperimentazione in Fase I su volontari umani.

Chi produce il vaccino? E per chi? Non c'è da dubitare che l'Operazione Warp Speed possa portare rapidamente a grandi ed interessanti risultati. Non c'è da dubitare che entro la fine dell'anno, grandi risultati saranno annunciati dalla Cina. È probabile che, se anche con qualche ritardo, magari dettato da una più attenta ragionevolezza, anche qualche grande consorzio europeo, entro la fine dell'anno, riesca ad

essere vicino alla identificazione di nuovi efficaci “vaccini candidati” anti COVID-19 e alla loro produzione. Sei – sette vaccini differenti saranno probabilmente in competizione, e dovranno essere pianificati studi per compararne l’efficacia. Comincerà allora la fase per l’ottenimento delle autorizzazioni a produrre i vaccini da parte delle autorità regolatorie. Ma quale sarà la tecnologia vincente? Quante dosi di vaccino potranno essere prodotte con quella tecnologia tenendo conto delle strutture tecnologiche attualmente esistenti nel mondo? E se per indurre una buona immunità fossero necessarie più dosi di vaccino per persona? Siamo sette miliardi e molti conti saranno da rifare.

Sembra quindi inesorabile che i nuovi vaccini, una volta messi a punto e verificati, per un tempo non tanto piccolo non potranno essere disponibili per chiunque desideri vaccinarsi. Parte della popolazione del mondo non sarà interessata a questi vaccini, sia perché la COVID-19 non colpisce significativamente quei Paesi sia perché hanno problemi sanitari molto più gravi. Ma quasi certamente, e per un tempo di cui è difficile prevedere la durata, i vaccini anti COVID-19 saranno disponibili solo in alcune nazioni.

In un recente articolo sul giornale dei medici americani (JAMA) Thomas Bollyky, Lawrence Gostin e Margaret Hamburg hanno riportato che durante la pandemia di influenza A (H1N1) del 2009, le nazioni ricche hanno acquistato praticamente tutte le forniture di vaccini. Anche dopo che l’Organizzazione Mondiale di Sanità (OMS) aveva fatto appello per donazioni, le forniture di vaccino per i paesi a basso e medio reddito sono rimaste molto limitate. Nel caso di COVID-19 la Casa Bianca ha già dimostrato, prima in Germania e più recentemente con la Sanofi in Francia di voler avere un accesso esclusivo o prioritario a un possibile vaccino anti COVID-19. Con un analogo atteggiamento predatorio, recentemente paesi europei e asiatici hanno imposto limiti e controlli sulle esportazioni di mascherine ed altro materiale sanitario, controlli e limiti all’esportazione che non stupirebbe se si estendessero ai futuri vaccini anti COVID-19.

A proposito delle mascherine, prodotto di una tecnologia infinitamente più semplice rispetto al vaccino, ancora di recente abbiamo assistito a blocchi politici, confische da parte di alcune nazioni, con la conseguenza che alcune persone in Italia sono stati esposti ad un rischio maggiore d’infezione. Il diffondersi di atteggiamenti sovranisti, con la chiusura dei confini e la limitazione dei trasporti che accompagnano i lockdown favoriscono, quasi impongono alle nazioni atteggiamenti predatori e accaparramenti. Il recente annuncio che Londra si sia accaparrata le prime trenta milioni di dosi di un “vaccino candidato” studiato al Jenner Institute in Inghilterra con la collaborazione della ADVENT-IRBM di Pomezia e l’Astra Zeneca fa parte di questa reclamizzata corsa al vaccino. Prenotate trenta milioni di dosi di che cosa, se il vaccino non c’è ancora? Prenotate trenta milioni di dosi a quale costo se il vaccino è ancora in studio? Per cercare di bloccare atteggiamenti predatori, l’OMS sta cercando di impegnare i vari Paesi del mondo in un accordo di equità nella distribuzione del nuovo vaccino, accordo difficile, che rischia di essere generico e inefficace, accordo che, in questo momento, non piace agli Stati Uniti che, proprio per ragioni politiche stanno attaccando l’OMS a cui hanno tolto (o minacciato di togliere) molti finanziamenti. È possibile, o sta diventando probabile che la velocità stellare della corsa mondiale alla preparazione dei vaccini anti COVID-19 porti alla creazione di una nuova ingiustizia stellare? Quanti saranno i nuovi semi di malattia, disperazione e morte che un impossibile accesso al vaccino seminerà tra i popoli della terra? Quello prospettato è però un esempio estremo, che potrebbe verificarsi solo di fronte ad un ritorno rampante della pandemia. È probabile che i diversi vaccini che più o meno simultaneamente verranno resi disponibili e le diverse modalità della politica della loro distribuzione attenueranno questo tipo di tensione, anche se, inesorabilmente, ci sarà comunque un periodo in cui alcuni popoli o alcuni gruppi di persone avranno un facile accesso al vaccino mentre altri avranno difficoltà ad accedervi.

L’imprevedibile andamento della pandemia potrebbe anche rendere il vaccino poco ricercato, potrebbe essere solo utilizzato per indurre la protezione verso un ipotetico ritorno dell’epidemia, per richiamare la protezione col passare del tempo, o potrebbe quasi divenire superfluo.