

Gli inventori del vaccino anti-Covid, una storia da Nobel

di Maurizio Brunori

Uğur Şahin e Özlem Türeci saranno a Roma, presso l'Accademia dei Lincei il 23 giugno per ricevere il Premio Feltrinelli ed esporre la loro avventura scientifica, alla presenza del presidente della Repubblica Sergio Mattarella

Preambolo

Il 5 maggio 2023 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) ha dichiarato ufficialmente chiusa l'emergenza internazionale per la pandemia da Covid-19, emergenza aperta il 30 gennaio 2020. Secondo il direttore generale Tedros Adhanom Ghebreyesus, il Covid ha complessivamente infettato 765 milioni di persone. I circa 7 milioni di decessi riportati dall'Oms sono sottostimati; una stima realistica sarebbe di circa 20 milioni di morti.

Vaccini contro il cancro

Secondo gli esperti la rapidissima disponibilità di un vaccino efficace, specifico e sicuro è dovuta all'introduzione della tecnologia innovativa del mRNA (acido ribonucleico messaggero). Questo successo è dovuto in buona parte all'ingegno e al coraggio di due immunologi tedeschi, Uğur Şahin e Özlem Türeci. Marito e moglie, ambedue medici, di famiglie turche, professori a Magonza e fondatori della BioNTech (Biopharmaceutical New Technologies). La storia di questo vaccino è raccontata in un libro scritto da Joe Miller e tradotto anche in italiano: "Il vaccino che ha cambiato il mondo" (Mondadori).

L'interesse scientifico di Uğur e Özlem era focalizzato sulla progettazione e realizzazione di nuovi farmaci contro il cancro, potenti, specifici e più selettivi rispetto ai trattamenti classici. Poiché le cellule dello stesso cancro nello stesso individuo sono eterogenee, è necessario predisporre un riconoscimento molecolare capace di discriminare piccole differenze strutturali fra diverse cellule cancerose. Il grande obiettivo sarebbe la sintesi del mitico "proiettile magico", il sogno del Nobel Paul Ehrlich. Per ottenere questo risultato, Şahin e

Türeci si sono impegnati negli ultimi venti anni e oltre per mettere a punto nuove tecnologie biochimico-molecolari capaci di attivare le grandissime potenzialità del sistema immunitario; e a partire dall'inizio del 2000 si sono concentrati sulla tecnologia del mRNA. Nell'ottobre 2018 Uğur fu invitato a Berlino per la Conferenza Le grandi sfide, focalizzata su nuove terapie contro il cancro. La presentazione di Uğur fu prevalentemente sui metodi per stimolare nel paziente oncologico la risposta del sistema immunitario contro il suo cancro. Nel corso della Conferenza, Uğur percepì un certo interesse per terapie basate su mRNA; compreso eventualmente il contrasto alle malattie infettive. A margine della Conferenza nel libro di Miller si menziona un colloquio con Bill Gates che chiese se BioNTech avesse considerato la possibilità di un approccio con mRNA per combattere una futura pandemia. Non sapremo mai se quel colloquio fu un incentivo ulteriore per estendere la tecnologia mRNA per combattere le malattie infettive.

All'epoca le potenzialità del mRNA come componente primario di un vaccino anti-cancro erano considerate alquanto aleatorie per una serie di fondati motivi, quali (a) l'intrinseca instabilità del mRNA una volta trasferito in una cellula; (b) la bassa efficienza della traduzione con modesta neo-sintesi della proteina target; (c) le difficoltà nel presentare il mRNA alle cellule dendritiche del tessuto linfoide per innescare la risposta immunitaria; come discusso in parte nel lavoro del 2019 [AG. Orlandini von Niessen, M. Poleganov, ... Ö. Türeci, U. Sahin, Mol Ther. 27: 824–836. mRNA stabilization: Improving mRNA-Based Therapeutic Gene Delivery by Expression-Augmenting 3' UTRs Identified by Cellular Library Screening.](#)

L'attività di ricerca di Uğur, Özlem e collaboratori a BioNTech fu per molti anni focalizzata allo sviluppo di tecnologie originali volte ad aggirare i problemi di cui sopra: (a) introducendo modificazioni delle regioni non codificanti del mRNA, di quelle non tradotte e dei tratti di poly/T; (b) introducendo modifiche chimiche dei nucleosidi che prolungano la capacità del messaggio di essere tradotto come scoperto da Karikò e Weissman; (c) inventando nuovi trucchi per migliorare la farmacocinetica del mRNA tramite vettori di nanoparticelle lipidiche iniettabili. Questi progressi pre-clinici consentirono di iniziare una sperimentazione con pazienti oncologici per somministrazione di vaccini personalizzati; i risultati ottenuti già nel 2017 sembrarono sufficientemente promettenti per estendere gli studi clinici.

Potrebbe esplodere una pandemia?

Il 5 gennaio 2020, al Convegno di biotecnologia industriale a San Francisco, Uğur parlò degli studi clinici in corso per combattere i tumori solidi, e in particolare il melanoma avanzato. La presentazione riscosse un certo interesse. La mattina del 24 gennaio 2020 tornato a Magonza, Uğur fu colpito da una notiziola riguardante una nuova malattia respiratoria identificata in Cina, a Wuhan, megalopoli di oltre 11 milioni di abitanti. Incuriosito Uğur lesse molti articoli scientifici e fra gli altri un lavoro pubblicato su *The Lancet* da un'equipe di medici/ricercatori cinesi che descrivevano le caratteristiche epidemiologiche di un focolaio "familiare", circa 50 persone tutte affette da polmonite grave associata a un nuovo coronavirus scoperto nel 2019. Nel lavoro si suggeriva una facile trasmissione del virus per via aerea e si accennava al ruolo di individui asintomatici ma comunque capaci di trasmettere il virus; contribuendo alla diffusione del virus senza generare allarmismi.

Nel weekend Uğur e Özlem discussero a lungo e meditarono su altri lavori riguardanti la diffusione di questo coronavirus denominato Covid-19. Insieme maturarono la convinzione che questa polmonite virale avesse tutte le caratteristiche per trasformarsi in una malattia infettiva a larghissima diffusione. Un patogeno nuovo e sostanzialmente sconosciuto, con efficace trasmissione per via aerea anche da parte di portatori asintomatici; diffuso in una popolazione di umani in gran parte "immunologicamente nudi"; che provoca una polmonite grave con ricovero ospedaliero. In assenza di protezioni individuali (mascherine, distanziamento, ...) e senza restrizioni agli spostamenti, il virus avrebbe avuto l'opportunità di circolare diffusamente in modo incontrollato. Quel weekend a Magonza sembrava proprio che non mancasse nessuno degli ingredienti per immaginare l'esplosione di una pandemia globale potenzialmente devastante.

Se questo era lo scenario prevedibile, la sola strategia sensata era quella di produrre rapidamente un vaccino efficace e sicuro. Tutti gli esperti affermavano che la messa a punto di un vaccino utilizzabile su larga scala avrebbe richiesto un paio di anni, un tempo troppo lungo a fronte della velocità di diffusione. Dopo discussioni serrate, Uğur e Özlem decisero di impegnare tutte le capacità scientifiche e tecnologiche di BioNTech per tentare di sviluppare rapidamente un vaccino contro il nuovo devastante coronavirus utilizzando la piattaforma tecnologica del mRNA da loro costruita negli anni.

Era il 27 gennaio 2020. Il 30 gennaio l'Oms dichiarò l'emergenza internazionale per pandemia da Covid-19.

Inizia la corsa a ostacoli

A Magonza il mese di febbraio 2020 fu un Ambaradan di riunioni, consultazioni, meeting a tutti i livelli, e decisioni cruciali per il progetto e per la sopravvivenza di BioNTech. Convincere gli scienziati e i tecnici di BioNTech fu relativamente facile rispetto alle difficoltà di acquisire il consenso del Consiglio di amministrazione a impegnare la company in un progetto certamente molto importante, ma aleatorio. Spostare consistenti quote del personale tecnico-scientifico sul progetto vaccino mRNA avrebbe ridotto di molto le attività nei progetti sul cancro; e in caso di fallimento il disastro sarebbe stato definitivo. Nel frattempo il numero di ricoveri, di malati gravi e di decessi andava aumentando rapidamente, e considerato che il vaccino l'unica ancora di salvezza, il Cda approvò.

Alcuni aspetti scientifici del lavoro pre-clinico vennero considerati prioritari. Il primo riguardava l'analisi del genoma virale decifrato da scienziati cinesi, e pubblicato l'11 gennaio. Il secondo riguardava l'identificazione del bersaglio ideale, che si decise essere la proteina detta Spike, quella che consente al virus di legarsi alla cellula per poi penetrare. Dato che la regione di Spike che si lega al recettore ACE2 è molto dinamica, fu importante stabilizzare la proteina per suscitare una robusta risposta anticorpale. Fortuna volle che Barney Graham del NIH (Bethesda) avesse già scoperto, lavorando sul virus della Mers, che la modificazione di due residui aminoacidici (posizioni 986 e 987) di Spike era associata a una stabilizzazione della proteina. Il contatto diretto fra Uğur e Barney Graham fu importante per stabilizzare una configurazione della Spike del Covid-19 in modo che fosse adeguata a suscitare una robusta risposta immunitaria. La strategia adottata da Uğur e Özlem fu di lavorare in parallelo su target leggermente differenti per identificare nella Spike più di una struttura potenzialmente più idonea.

Era inoltre molto importante definire un nano-contenitore (nanoparticelle lipidiche) che potesse trasportare e proteggere il costrutto di mRNA senza perdita delle sue prerogative. A questo proposito si dimostrò preziosa l'esperienza già maturata nel costruire la piattaforma tecnologica sul mRNA per la costruzione di vaccini contro il cancro.

A febbraio 2020 il Cda aveva inoltre deciso di associarsi con Pfizer, considerato che in caso di successo gli impegni avrebbero raggiunto una scala operativa incompatibile con le potenzialità di BioNTech. Inoltre si decise di affrontare precocemente il problema cruciale della sicurezza e di predisporre i test tossicologici da iniziare appena pronto il vaccino. Nel frattempo il numero di malati continuava purtroppo ad aumentare esponenzialmente anche in Europa; il che sollecitò il gruppo a procedere con la pianificazione globale del progetto, anticipando per esempio l'organizzazione della logistica legata all'espansione della produzione (verso le centinaia di milioni di dosi); nonché la necessaria collaborazione con le Autorità regolatorie che avrebbero comunque dovuto approvare il prodotto dopo la sperimentazione clinica sull'uomo (Fase clinica 2 e 3). In Italia la pandemia aveva raggiunto livelli critici tanto che il governo Conte decise il lockdown del Paese a partire dal 11 marzo 2020.

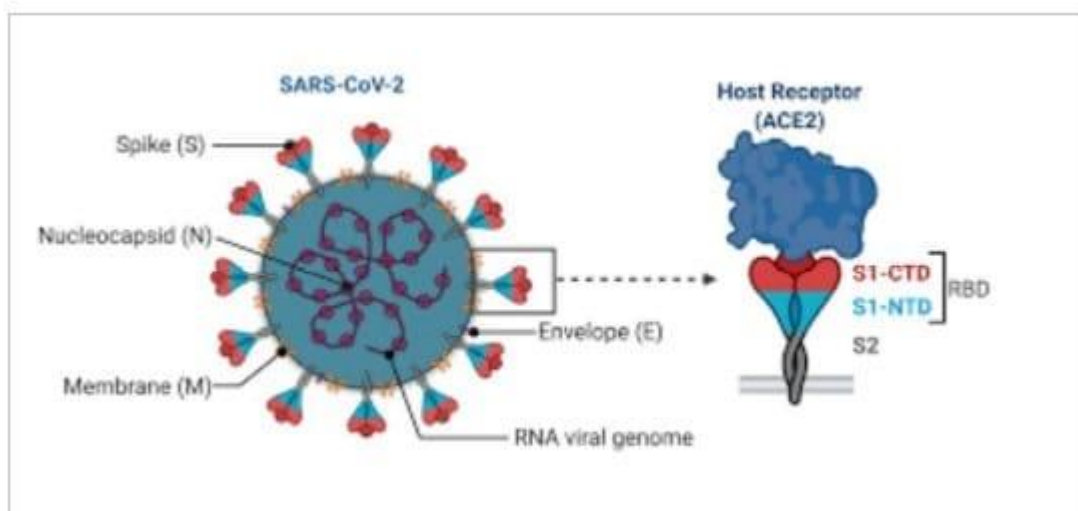
Nel corso della sperimentazione di fase 1 erano stati nuovamente considerati fra i potenziali siti antigenici per un vaccino due costrutti, l'uno (indicato come B1) corrispondente a un piccolo dominio di Spike disegnato per competere con il legame del virus al recettore ACE2; l'altro (designato B2.9), corrispondente all'intera proteina Spike, era la scelta preferita da Uğur e Özlem in quanto il bersaglio sarebbe stato strutturalmente più esteso e avrebbe potuto incrementare il reclutamento di linfociti T. Però questa seconda scelta avrebbe imposto un ritardo di circa tre settimane nella procedura complessiva. Molti componenti del gruppo di comando di BioNTech/Pfizer avevano manifestato delle perplessità nell'adozione di B2.9, ma Uğur e Özlem erano convinti che: il costrutto B2.9 codificante per l'intera proteina era "un vaccino quasi perfetto dal punto di vista immunologico", in quanto stimolava la produzione di anticorpi e il reclutamento dei linfociti T. "Prima la scienza, e subito dopo la velocità" secondo Uğur.

Il vaccino è sicuro ed efficace?

Il 24 luglio 2020 ci fu una riunione decisiva a cui parteciparono i dirigenti di BioNTech e di Pfizer. Pur sapendo che la decisione di adottare come target il costrutto dell'intera proteina Spike (codice B2.9) avrebbe comportato un rischio di miliardi di dollari, la proposta di procedere con B2.9 fu approvata. Una scelta coraggiosa che si sarebbe dimostrata vincente. Il 27 luglio BioNTech e Pfizer partirono con la sperimentazione di Fase 3, che avrebbe dovuto

reclutare circa 40.000 persone naturalmente esposte al virus. Operazione assai complessa in quanto dopo sei mesi di devastante pandemia, le autorità nazionali avevano preso una serie di provvedimenti classici (mascherine, lockdown, divieti di assembramento etc), rendendo più difficile il reclutamento di una coorte di persone adeguate all'esperimento di massa. Quindi fu necessario estendere il reclutamento a paesi del Sudamerica e del Sudafrica.

La sperimentazione clinica di fase 3 era partita, seguendo la procedura di garanzia internazionale detta in doppio cieco. A procedura iniziata i codici di riconoscimento dei singoli individui non sono più accessibili e solo alla fine del processo globale possono essere esaminati da un comitato indipendente di garanzia. Pare che a partire dalla fine di agosto ci siano state alcune interferenze della politica correlate alle elezioni presidenziali negli Stati Uniti. Secondo quanto riportato nel libro di Miller, il presidente di Pfizer fu costretto a spiegare in alto loco le motivazioni scientifiche e procedurali che rendevano ragione dell'attesa nel completamento della procedura. Il giorno delle elezioni americane, giovedì 5 novembre 2020, in Italia la pandemia infuriava. Gianni Rezza del Ministero della Salute riportò un drammatico bollettino giornaliero: 34.500 nuovi contagi, 220.000 tamponi; 445 morti; ospedalizzazioni in aumento per 1.140 nuovi pazienti.



Funziona magnificamente

Domenica 8 novembre 2020, Uğur, Özlem e la loro figliola erano nel salotto di casa quando arrivò la telefonata di Albert Bourla, amministratore delegato di Pfizer, che fu lapidario: "Funziona magnificamente!". Il risultato dello studio clinico di Fase 3 era chiaro: fra i 94 volontari che avevano contratto il Covid-19, solo 4 avevano ricevuto le due dosi di vaccino. L'efficacia era superiore al 90%, un risultato che nessuno aveva previsto. La comunicazione dell'efficacia del vaccino mRNA, fatta lunedì 9 novembre, fece ovviamente aumentare e di molto il valore delle azioni di BioNTech e di Pfizer.

A quel punto le Autorità regolatorie dei vari paesi (MHRA, FDA, EMA) presero in esame come da prassi la richiesta di approvazione, e rapidamente approvarono. Il giorno 8 dicembre 2020, Maggie Keenan, una signora inglese novantenne, fu la prima persona a ricevere una dose del vaccino BioNTech/Pfizer al Coventry University Hospital; il secondo fu un uomo di nome William Shakespeare (sic!). La fiala e la siringa utilizzati per la prima iniezione sono conservati nel Museo della Scienza di Londra, accanto a un bisturi appartenuto a Edward Jenner.



A vaccinazione avviata, alcuni economisti hanno tentato nel 2021 di calcolare l'impatto economico mondiale della vaccinazione di massa a fronte dei costi. Il risultato dei loro calcoli fu che i 3 miliardi di cicli vaccinali eseguiti in un anno corrisponderebbero a un beneficio globale di 17.400 miliardi di dollari, pari a circa 5.800 dollari di guadagno per persona/anno.

Essendo persone a rischio per età, mia moglie ed io siamo stati vaccinati per la prima volta all'Istituto Lazzaro Spallanzani di Roma il 15 gennaio 2021, poco meno di un anno dal giorno in cui Uğur e Özlem presero l'intelligente e coraggiosa decisione di scommettere il loro futuro su un progetto e un'idea che aveva pochissime possibilità di successo. Ad oggi abbiamo ricevuto un totale di 5 vaccinazioni somministrate gratuitamente (e professionalmente) dal Servizio Sanitario Nazionale, senza effetti collaterali.

Recentemente l'Accademia Nazionale dei Lincei ha assegnato il Premio Feltrinelli Internazionale per la Medicina a Uğur Şahin e Özlem Türeci su proposta di Sir John Walker di Cambridge, Nobel e socio straniero dei Lincei. I nostri eroi saranno in Accademia il 23 giugno pv per ricevere il Premio Feltrinelli ed esporre l'avventura del "Vaccino che ha cambiato il mondo", alla presenza del Presidente della Repubblica Sergio Mattarella.

Articolo pubblicato il 19 giugno 2023 su

<https://www.huffingtonpost.it/guest/accademia-dei-lincei/>