

I vaccini anti-Covid che stanno arrivando (di G. Forni)

Attualmente sono 11 quelli in corso di valutazione in studi di Fase III che stanno per terminare

(A cura di Guido Forni, Socio dell'Accademia dei Lincei)

Mentre la pandemia infierisce con diversa crudeltà nei vari Paesi del mondo, i vaccini anti-Covid-19 stanno arrivando o sono già arrivati e sono utilizzati per vaccinare numerose persone.

Attualmente sono undici i vaccini in corso di valutazione in studi di Fase III che stanno per terminare. Schematicamente, in ciascuno di questi studi di Fase III, gruppi di dieci, venti, trentamila volontari, distribuiti nei Paesi del mondo dove più la pandemia sta imperversando, sono divisi in due gruppi, quello che riceve il vaccino in esame e quello che invece non è immunizzato.

Quando il numero di casi di Covid-19 nei due gruppi raggiunge valori che possono portare a valutazioni statisticamente significative, lo studio si chiude e un accurato esame dei dati fornirà le indicazioni necessarie per stimare l'efficacia e la sicurezza del vaccino. Per la loro struttura, gli studi di Fase III non solo sono lunghi e molto costosi ma anche particolarmente impegnativi perché è sulla base delle indicazioni fornite che si decide il destino del vaccino: abbandonare il progetto o trasformarlo in una nuova realtà medica.

Ma come sono fatti e da chi vengono prodotti i vaccini che stanno arrivando? Nei riquadri azzurri della figura sono riportate alcune caratteristiche dei tre vaccini che sono stati messi a punto secondo tecnologie tradizionali: in questi casi, il virus SARS-CoV-2 è stato inattivato con metodi chimici di varia natura ottenendo una particella incapace di infettare, che però mantiene le caratteristiche immunogeniche del virus originale.

Quando vengono somministrati per iniezione intramuscolo, questi vaccini inducono una risposta verso numerosi componenti del virus SARS-CoV-2, e non solo una risposta verso la proteina Spike. Numerosi dati indicano invece che gli anticorpi che neutralizzano il virus SARS-CoV-2 e che ne bloccano l'infettività sono quelli diretti verso la proteina Spike o verso quella porzione della proteina Spike (il Receptor Binding Domain, RBD) che, legandosi sulla superficie della cellula umana, permette al virus di infettarla.

Benché la risposta indotta da questi vaccini non sia così mirata, è ben noto che, grazie all'uso di vaccini basati su microbi uccisi, centinaia di milioni di persone sono state protette da malattie invalidanti o mortali. È anche interessante notare che tutti e tre questi vaccini "tradizionali" sono stati prodotti in Cina.

Undici vaccini anti SARS-CoV-2 valutati in studi di Fase III (12 Ottobre 2020)

Ditta e Nazione	Nome	Piattaforma tecnologica	Richiami	Approvazione per uso limitato
Wuhan Inst Biol Prod, Cina		SARS-CoV-2 inattivato	Due	Militari e operatori sanitari in Cina
Beijing Inst Biol Prod, Cina	BBIBP-CorV	SARS-CoV-2 inattivato	Due	Operatori sanitari
Sinovac, Cina		SARS-CoV-2 inattivato	Due	Operatori sanitari
Novavax, US	NVX-CoV2373	Proteina Spike in nano particelle	Due	No
Moderna, US	mRNA-1273	mRNA in liposomi	Due	No
Pfizer, US	BNT162b1 BNT162b2	mRNA in liposomi due vaccini	Due	No
CanSino Bio, Cina	Ad5-nCoV	mRNA in adenovirus	No	Esercito cinese
Gamaleya Res Inst, Russia	Sputnik V	mRNA in 2 adenovirus	Due	Fasce della popolazione
Johnson&Johnson, US	Ad26COVs1	mRNA in adenovirus	Due	No
AstraZeneca, UK-Svezia	ChAdOx1	mRNA in adenovirus	No	No

ACCADEMIA DEI LINCEI

Il riquadro verde della Figura riporta alcuni dati relativi all'unico vaccino basato sulla proteina Spike che, fino a ora, abbia raggiunto uno studio di Fase III. La proteina Spike di questo vaccino non è stata purificata dai virus SARS-CoV2, ma è stata prodotta in colture di cellule d'insetto in cui è stato inserito il DNA che codifica l'intera proteina Spike, leggermente modificato per far produrre una proteina Spike più resistente.

La proteina Spike prodotta da queste colture cellulari si aggrega dando origine a complessi formati da tre proteine Spike, proprio come sulla superficie del virus. Con uno speciale processo, gli aggregati delle tre proteine Spike vengono legati tra loro in modo da formare delle nano particelle. Per rendere queste nano particelle in grado di indurre una risposta immunitaria forte e persistente, queste vengono mescolate con l'adiuvante Matrix M, costituito da diverse frazioni di saponina, colesterolo e fosfolipidi. La Novavax è una ditta di biotecnologie americana ma molti studi clinici vengono svolti in Australia. Nei successivi riquadri tendenti all'arancione, vengono riportate le caratteristiche di tre vaccini a RNA. Uno di questi è il vaccino messo a punto da Moderna, una ditta di biotecnologia statunitense in collaborazione con il

National Institute of Allergy and Infectious Diseases degli NIH di Bethesda, Md.

In questo vaccino, l'RNA messaggero (mRNA) che codifica l'intera proteina Spike, anche questa leggermente modificata per renderla più resistente, viene inserito in una nano vescicola lipidica, un nano liposoma. Quando queste nano vescicole vengono inoculate intramuscolo in un essere umano, le cellule muscolari in cui il nano liposoma penetra, producono, per un po' di tempo, la proteina Spike che indurrà la risposta immunitaria.

Una piattaforma tecnologica analoga è stata sfruttata per la messa a punto dei vaccini da parte della Pfizer, una grande ditta farmaceutica statunitense. In uno dei suoi due vaccini, l'mRNA codifica solo una parte della molecola Spike, proprio la parte che prende direttamente contatto con la cellula umana, l'RBD menzionato poco sopra. Pertanto, gli anticorpi indotti da questo vaccino sono selettivamente diretti verso la zona della molecola Spike che permette l'attracco del virus alla cellula che viene infettata. Nell'altro vaccino della Pfizer, invece, l'mRNA codifica l'intera proteina Spike.

Nei quattro vaccini dei riquadri gialli, l'mRNA che codifica la proteina Spike non è stato inserito dentro un liposoma ma dentro l'involucro di un adenovirus. Gli adenovirus sono una vasta famiglia di virus composta da ceppi (sierotipi) tra loro un poco differenti, che infettano con grande efficienza le cellule umane sia senza indurre una particolare sintomatologia sia causando delle infezioni lievi dell'apparato respiratorio, congiuntiviti, gastroenteriti, cistiti o polmoniti.

Nel caso di questi vaccini, la particolare abilità degli adenovirus di infettare viene sfruttata per portare, con notevole efficienza, l'mRNA che codifica la proteina Spike dentro le cellule umane. Anche in questo caso, infatti, saranno le cellule infettate dall'adenovirus che veicola questo mRNA a produrre temporaneamente la proteina Spike che indurrà la risposta immunitaria. In teoria, gli adenovirus dovrebbero essere dei trasportatori dell'mRNA più efficaci dei liposomi.

D'altro canto, però, il trasporto può venire bloccato se la persona da vaccinare presenta anticorpi diretti contro quel sierotipo di adenovirus, anticorpi che sono stati indotti da una precedente infezione da parte di quell'adenovirus. Quindi, la scelta del sierotipo virale da utilizzare come trasportatore dell'mRNA è critica, ed è possibile che uno di questi vaccini risulti particolarmente efficace in certe aree dove è più rara l'infezione da parte di

quel sierotipo e meno efficace in altre aree del mondo dove invece quel sierotipo è più comune.

Per evitare il problema legato alla presenza di anticorpi anti-adenovirus, alcuni vaccini utilizzano come trasportatori adenovirus di primati (scimpanzé per AstraZeneca; gorilla per ReiThera, una ditta di biotecnologie italiana, il cui vaccino non è ancora in studi di Fase III).

Per veicolare l'mRNA che codifica l'intera proteina Spike il vaccino cinese (Ad5-nCoV) utilizza l'adenovirus del sierotipo 5. Per veicolare un simile mRNA, il vaccino russo (Sputnik V), di adenovirus ne utilizza due, quello del sierotipo 5 e quello del sierotipo 26. Il vaccino americano (Ad26-COVs1) utilizza l'adenovirus di tipo 26 per veicolare un mRNA che codifica solo le regioni più esterne della proteina Spike. Il vaccino svedese-inglese ed in parte italiano (ChAdOx1) utilizza un adenovirus di scimpanzé per veicolare un mRNA che codifica l'intera proteina Spike.

Ma perché perdere tempo a occuparsi delle caratteristiche di questi undici vaccini? Perché tra alcune settimane o pochi mesi questi vaccini saranno una realtà con cui tutti dovremo confrontarci e che cambieranno l'evoluzione della pandemia e il nostro comportamento.

Infatti, nella maggior parte, questi studi clinici di Fase III si stanno concludendo e, tra breve, la documentazione relativa sarà esaminata, ed eventualmente approvata, dalle varie agenzie regolatorie. Anzi, ben quattro di questi vaccini sono già stati approvati dagli enti regolatori cinesi e russi, anche se per uso limitato, prima che le rispettive Fasi 3 siano concluse. Ciò vuol dire che in Cina, ed in maniera minore, in Russia, un numero assai elevato di operatori sanitari e di persone appartenenti all'esercito hanno volontariamente (?) già accettato di farsi vaccinare nonostante l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini non sia ancora stata documentata.

Così la corsa al vaccino è stata vinta, anche se barando, dai russi e dai cinesi. Barando, perché l'approvazione è stata fatta in dispregio a prassi di verifica e di sicurezza consolidate da anni ed anni di studi e di esperienza sui vaccini. Anche se, barando, vincere è, però, comunque vincere, e le conseguenze politiche del fatto che ben tre vaccini messi a punto in Cina e uno messo a punto in Russia siano già stati approvati, anche se per uso limitato e che vengano offerti a Paesi amici e messi a disposizione dell'Organizzazione Mondiale di Sanità per una equa distribuzione nei paesi più poveri, ha un'indubitabile e forte valenza politica.

Per esempio, lo stato italiano ha fatto un accordo per accaparrare numerose dosi del vaccino dell'AstraZeneca, e tramite l'UE, di eventuali altri vaccini. Se mai complicazioni di vario genere ritardassero l'accesso a questi vaccini, quali potrebbero essere gli imbarazzi politici suscitati da un'offerta cinese di grandi dosi dei suoi vaccini?

Come mai, Cina e Russia hanno vinto la corsa al vaccino mentre Stati Uniti ed Europa non sono arrivate prime? La risposta è, per molti versi, consolatoria. Nei paesi democratici non è facile sfuggire ai controlli. L'amministrazione Trump, in vari modi e, in modo particolare, con l'Operation Warp Speed ha distribuito finanziamenti elevatissimi (oltre undici miliardi di dollari) per la messa a punto di un vaccino salvifico da offrire alla popolazione degli Stati Uniti prima dell'elezione di novembre.

I tentativi di quest'amministrazione tesi ad accelerare la loro approvazione sulla base dell'emergenza in corso prima che fossero terminati gli studi di Fase III ha incontrato la netta opposizione degli enti regolatori ed una più moderata opposizione da parte delle ditte produttrici, preoccupate della reazione che un eventuale vaccino non efficace o non sicuro potrebbe suscitare nella popolazione.

Comunque, i notevolissimi finanziamenti per la messa a punto dei vaccini, elargiti sia da parte degli stati e sia da parte di vari enti, ha consentito alle ditte di iniziare a produrre i vaccini prima che si potesse sapere se questi funzionassero o meno. Centinaia di milioni di dosi dei vaccini ancora in studio sull'uomo sono già state preparate e continuano a essere prodotte anche se non si può ancora sapere se mai potranno essere utilizzate.

Questo grande rischio consentirà a un'ampia parte della popolazione americana e dei paesi europei di iniziare rapidamente ad avere accesso ai primi vaccini che verranno registrati, senza le lunghe attese che la messa a punto di una nuova produzione avrebbe causato. Quando si conosceranno i risultati degli studi di Fase III in corso, è possibile che qualche progetto venga abbandonato e le dosi di quel vaccino già prodotte vengano distrutte.

Altri progetti, invece, porteranno alla registrazione dei nuovi vaccini e la loro distribuzione. Non è detto, però, che i vaccini che per primi supereranno l'esame della Fase III siano i migliori. Con ragionevole certezza saranno vaccini di una certa efficacia e di bassa pericolosità. È anche verosimile che qualcuno dei 43 candidati vaccini attualmente ancora in studio in Fase I e in Fase II, oppure degli oltre 150 candidati vaccini ancora a livello sperimentale, che arriveranno mesi o anni dopo, possa poi risultare migliore, cioè essere più

efficace e ancor meno pericoloso, oppure più adatto per le diverse fasce della popolazione.

Il paragone tra l'efficacia dei vari vaccini non sarà comunque facile perché i vari studi clinici, anche quelli con obiettivi tra loro "armonizzati", sono condotti indipendentemente dalle varie ditte seguendo parametri non facilmente confrontabili.

È probabile che i nuovi vaccini, appena saranno disponibili, contribuiranno in modo significativo alla normalizzazione della vita sociale e alla riduzione della letalità e diffusione della pandemia, anche se, quando arriveranno, saranno circondati da una nuvola di incertezze. Non sarà possibile sapere subito per quanto durerà la protezione indotta dal vaccino, non sarà facile sapere se proteggeranno efficacemente gli anziani, la categoria più a rischio, e conoscere quali saranno i dosaggi per i bambini e quali le indicazioni per le donne gravide...

Queste e molte altre incognite sono intrinsecamente connesse alla drammatica pressione creata dalla pandemia e alla straordinaria rapidità con cui questi vaccini sono stati studiati. Solo il trascorrere del tempo e il lusso di poter svolgere studi più dettagliati porteranno a chiarire le domande lasciate aperte. Solo con il trascorrere del tempo i dati epidemiologici evidenzieranno la reale capacità dei vaccini di indurre l'immunità di gregge e di controllare la pandemia.

Però, la possibilità di raggiungere questi obiettivi dipenderà, oltre che dall'efficacia dei vaccini, anche dal sovrapporsi di questioni complesse di politica e giustizia sociale e dall'accettazione o dal rifiuto del vaccino da parte delle popolazioni.

Articolo pubblicato il 15 ottobre 2020 su
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>