

• *Corriere della Sera*

• **MALATTIE INFETTIVE**

L'INTERVISTA

29 aprile 2020

Vaccino contro Sars-CoV-2, che cosa dobbiamo realmente aspettarci?

L'immunologo Sergio Abrignani (Università Statale di Milano): probabilmente sarà a base di proteine ricombinanti. I test di efficacia sull'uomo sono un punto interrogativo che potrebbe essere risolto con l'arruolamento di volontari

di Laura Cuppini

Professor Abrignani, a che punto siamo nella ricerca di un vaccino contro Sars-CoV-2?

«Siamo di fronte a uno sforzo mondiale senza precedenti, che al momento si basa su assunti che ci auguriamo siano giusti — afferma Sergio Abrignani, immunologo, ordinario di Patologia generale all'Università Statale di Milano e direttore dell'Istituto nazionale di genetica molecolare «Romeo ed Enrica Invernizzi», in passato ricercatore in una multinazionale americana che produce vaccini —. È una scommessa, sono tante le cose che non sappiamo di questo virus che studiamo solo da pochi mesi».

Per esempio?

«Per creare un vaccino si deve identificare un “correlato di protezione”, ovvero il tipo di risposta immunitaria che protegga dall'infezione e che si vorrà indurre con la vaccinazione. Per arrivare a definire un correlato di protezione, nell'iter normale, cominceremmo a studiare in dettaglio la risposta immunitaria nei pazienti guariti e negli asintomatici per capire quale risposta si associ alla guarigione o a un andamento benigno dell'infezione; allo stesso tempo utilizzeremmo dei modelli animali per capire quale risposta protegga da un'infezione sperimentale. In una situazione di emergenza, come quella che stiamo vivendo, tutto viene accelerato al massimo e si cercano delle scorciatoie, cioè si fanno una serie di assunti logici e si opera come se fossero veri. Per esempio, poiché la proteina *spike* è la chiave che il virus utilizza per entrare nelle cellule umane, in analogia con altre infezioni virali acute, il primo assunto fatto è che gli anticorpi anti-*spike*, che neutralizzano l'ingresso del virus nelle cellule, ci proteggano dall'infezione».

Si parla molto del vaccino messo a punto all'Università di Oxford: secondo lei è promettente?



Sergio Abrignani

«Il gruppo di Oxford utilizza un vettore virale (adenovirus) in cui viene ingegnerizzata la *spike*. Un altro approccio è quello scelto da un'azienda americana che inietta l'acido nucleico (Rna) che codifica per la *spike*. Questi vaccini sono stati i primi a essere sviluppati perché si basano su piattaforme già esistenti che sono di più rapida implementazione rispetto alla produzione di proteina ricombinante con tecniche di ingegneria genetica. Entrambi questi vaccini devono entrare nelle nostre cellule, indurre l'espressione di un Rna codificante per la *spike* che poi viene tradotto nella proteina: questa,

una volta fuori dalle cellule, verrà riconosciuta come estranea dal nostro sistema immunitario e quindi dovrebbe indurre la produzione di anticorpi che neutralizzino l'infezione. Uso il condizionale perché fino ad oggi vi è poca esperienza su vaccini basati su Rna o vettori virali».

Quali sono invece i vaccini che oggi funzionano?

«Ne esistono di due tipi: virus inattivati o attenuati; proteine purificate o ricombinanti. L'inattivazione del virus si sta tentando anche contro Sars-CoV-2, ma pone problemi di produzione su larga scala e di sicurezza. La produzione di proteina *spike* in forma ricombinante è un approccio un po' più lungo, ma tecnicamente molto meno problematico. Molte aziende hanno programmi per la produzione di un vaccino basato sulla proteina ricombinante e due tra i principali produttori di vaccini hanno siglato un accordo per sviluppare insieme un vaccino basato su proteina *spike* con un nuovo adiuvante; se è vero che l'induzione di anticorpi anti-*spike* protegge dall'infezione, credo che questo sia l'iter con più probabilità di arrivare a un vaccino in un paio d'anni».

Che cosa sono gli adiuvanti?

«I vaccini sono composti da due parti: l'antigene (in questo caso la proteina *spike*, ovvero il nostro bersaglio) e l'adiuvante, una sostanza proinfiammatoria che aiuta il sistema immunitario ad attivarsi. I vaccini basati su virus inattivato non richiedono questa aggiunta perché sono dotati di una loro attività proinfiammatoria. L'adiuvante più comune è l'allume, grazie al quale l'antigene rimane a lungo nei tessuti in cui viene iniettato. Negli ultimi anni sono molto utilizzati adiuvanti a base di squalene, che attivano la cosiddetta risposta immunitaria innata».

Sappiamo che [un vaccino viene autorizzato dopo un iter in 3 fasi](#): è davvero possibile condensare tutto questo in pochi mesi, come è stato più volte annunciato?

«Per arrivare ad un nuovo vaccino servono solitamente 5-10 anni, è probabile che per Sars-CoV-2 i tempi saranno dimezzati, grazie agli enormi sforzi della comunità scientifica. Parliamo comunque di almeno un paio d'anni, anche perché prima delle 3 fasi della sperimentazione sull'uomo è di solito necessario il passaggio su animali, per stabilire sicurezza e immunogenicità (il vaccino sviluppato dall'Istituto Jenner di Oxford, in partnership con un'azienda italiana, è stato somministrato a macachi). Oggi i programmi più avanzati sono agli studi clinici di fase 1, finalizzati a stabilire la sicurezza e la capacità di indurre la risposta immunitaria desiderata. La fase 2, finalizzata all'identificazione della dose e della schedula di immunizzazione ottimale, può essere accelerata inglobandone parte nella fase 1 e parte nella fase 3».

La fase 2-3 prevede studi clinici che dimostrino l'efficacia sull'uomo: concretamente come sarà possibile realizzarli?

«L'efficacia di un vaccino andrebbe testata su persone ad alto rischio di contagio, che non siano mai state a contatto con il virus, ma questa è una categoria che oggi — con le misure di contenimento adottate — non esiste. Anche i sanitari sono molto più protetti rispetto alle fasi iniziali della pandemia. Questo implica che, per avere dei risultati con un potere statistico che dimostri l'efficacia del vaccino, si dovranno immunizzare molte migliaia di persone. Perché sia dichiarato efficace, un vaccino deve dimostrare in modo statisticamente significativo che solo una piccola parte del gruppo immunizzato si infetta, a fronte di un buon numero di contagiati nel "controllo", il gruppo cui viene dato solo il placebo. Una soluzione proposta è quella di arruolare dei volontari che accettino di ricevere il vaccino per poi farsi infettare con il virus. Questa soluzione ridurrebbe molto il tempo richiesto per la fase 3, ma pone problemi etici di non poco conto. Pochi giorni fa è partita un'iniziativa per selezionare volontari giovani, tra i 20 e i 35 anni, in cui è statisticamente molto improbabile che il coronavirus provochi forme gravi di malattia, che siano disposti a partecipare a futuri studi di vaccinazione e infezione».

Quali sono le caratteristiche che deve avere un vaccino?

«Efficacia, sicurezza e durata. Abbiamo assunto che l'immunizzazione — ovvero la risposta indotta dal vaccino — si associ a immunità, ovvero capacità di proteggerci dalle infezioni. Per immunità intendiamo quindi una risposta protettiva, ma la risposta immunitaria potrebbe essere anche inutile (come nel caso dei virus Hiv e Hcv) o addirittura dannosa (come nel caso dei virus Rsv e Dengue). Le ricerche sul vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (Rsv) sono state interrotte proprio perché scatenavano una risposta immunitaria pericolosa per il soggetto. La sicurezza è quindi un altro punto fondamentale: si deve arrivare a un prodotto “blindato”, adatto a tutte le categorie di persone. La durata della protezione è l'unico punto su cui si può fare una concessione: se il vaccino fornisce copertura per 6 mesi o un anno, si tratterà di ripeterlo, come facciamo con l'antinfluenzale. È certamente auspicabile la protezione a vita, ma non è sempre possibile ottenerla».

In Germania è stata avviata una sperimentazione per verificare se un vecchio vaccino contro la tubercolosi possa essere attivo anche contro Sars-CoV-2.

«Non scommetterei su questa opzione, ma è giusto — di fronte a una pandemia — tentarle tutte. Le ricerche hanno dimostrato che gli animali vaccinati con il bacillo di Calmette-Guérin sviluppano maggiore resistenza contro numerose infezioni virali, comprese quelle del tratto respiratorio. La funzione del vaccino dunque sarebbe quella di attivare il sistema immunitario a largo spettro, non specificamente contro Sars-CoV-2».

29 aprile 2020 (modifica il 29 aprile 2020 | 12:12)