

**17 Gennaio**

## La “fredda realtà” della stabilità dei vaccini

*Meglio rimanere fuori al freddo  
che al tepore della rinuncia.*

Beno Fignon

Nel gennaio 2020, al momento dello scoppio della pandemia, non era disponibile nessun vaccino. Questa situazione è cambiata radicalmente nei mesi successivi, fino a pochi giorni fa, da quando i vaccini ad *mRNA* della Pfizer-BioNTech e Moderna sono diventati "dall'oggi al domani" i *promettenti apripista* della campagna vaccinale anti COVID-19.

Confesso di aver subito provato una certa “perplexità”, l’unica reazione emotiva concessa ad un ricercatore, giustificabile solo in quanto la “perplexità è l’inizio della conoscenza (Khalil Gibran). Non dubitavo dell’efficacia di un vaccino a *mRNA*, ma ero diffidente sulle complicate modalità di stoccaggio ed in particolare sull’organizzazione della catena del freddo da organizzare a monte della somministrazione.

Nei report della sperimentazione dei vaccini a *mRNA* relativi alle fasi 1 e 2 la temperatura di conservazione non aveva ricevuto molta attenzione. In genere, piccoli lotti venivano conservati a -80 ° C, quindi scongelati e somministrati secondo le diverse necessità sperimentali. Al termine della fase 3, con la concreta possibilità dell’applicazione clinica si sono concretizzati i problemi relativi ad una produzione su larga scala e, in particolare ad una pianificazione logistica minuziosa dovendo produrre e distribuire centinaia di milioni di dosi in tutto il mondo. Le mie “perplexità” crescevano ulteriormente di fronte al coraggioso impegno della Pfizer di poter assicurare 2 miliardi di dosi per il 2021.

Oggi, 16 gennaio, apprendo che *“Alle 15,38 di oggi la Pfizer ha comunicato unilateralmente che a partire da lunedì consegnerà al nostro Paese circa il 29 per cento di fiale di vaccino in meno rispetto alla pianificazione che aveva condiviso con gli uffici del Commissario e, suo tramite, con le Regioni italiane. Non solo: ha unilateralmente deciso in quali centri di somministrazione del nostro Paese ridurrà le fiale inviate e in quale misura. Analoga comunicazione è pervenuta a tutti i Paesi della Ue. La Pfizer ha altresì annunciato che non può prevedere se queste minori forniture proseguiranno anche nelle prossime settimane, né tantomeno in che misura”*: which was to be demonstrated...

Avendo nel secolo corso lavorato personalmente su isolamento e traduzione in vitro di *mRNA* mi sono riaffiorati i rischi della degradazione enzimatica e non enzimatica (l'idrolisi dei legami N-glicosidici e dei legami fosfo-diesterici, la deaminazione dei derivati della citosina e l'ossidazione delle basi azotate o delle frazioni carboidratiche associate) che potevano pregiudicare il loro funzionamento in vitro ed in vivo.

Emerge anche chiaramente la relativa fragilità degli *mRNA* rispetto agli *antigeni proteici* che possono andare incontro a molteplici reazioni di degradazione chimica (Asn deamidation, Met ossidation) al di fuori del *sito attivo* o di un *epitopo* importante, senza influenzare necessariamente la potenza. Un'ulteriore aggressione alla *stabilità* degli *mRNA* scaturisce dalla interazione con i veicoli di rilascio (nanoparticelle lipidiche, LNP) e specifiche proteine (ad esempio, la protamina, un polimero basico / cationico presente in natura) indispensabili per migliorare il rilascio dell'*mRNA* intracellulare.

Sulla base di queste considerazioni, la natura, la qualità insieme alla progettazione dei processi di produzione della, possono condizionare la *stabilità* dei vaccini ad *mRNA* . E' indispensabile programmare un approvvigionamento affidabile e continuo delle materie prime (adiuvanti, stabilizzanti, tamponi) per prevenire ritardi nella produzione (rottura di stock) e ripercussioni sulla agenda di una campagna vaccinale. *Quello che è accaduto attualmente alla Pfizer*

Sebbene le informazioni dettagliate sull'efficacia e la sicurezza degli studi clinici siano ampiamente consultabili attraverso pubblicazioni su riviste specializzate e comunicati stampa aziendali, tuttavia non sono disponibili informazioni di base sugli attributi di qualità che controllano e limitano la *stabilità* degli *mRNA*.

Molti problemi determinati dallo stoccaggio e dalla catena del freddo potrebbero essere risolti grazie a formulazioni di vaccini di "seconda generazione" attraverso miglioramenti della loro *stabilità*. Ad esempio, potrebbero essere perseguite scelte alternative di eccipienti per sviluppare formulazioni di vaccini a *mRNA* stabili a condizioni di refrigerazione praticabili, ad esempio sviluppando *veicoli liquidi o liofilizzati* che non intacchino la stabilità intrinseca della molecola di *mRNA* senza comprometterne l'efficienza di traduzione.

Per concludere, poiché i vaccini a *mRNA* occupano al momento un posto di rilievo nelle strategie globali per combattere con successo la pandemia COVID-19, ritengo che sia miope e poco saggio aspettare una *prossima pandemia* prima di risolvere i problemi di *stabilità* dell'attuale formidabile piattaforma di produzione di vaccini . E' auspicabile nell'immediato futuro una disponibilità di vaccini a *mRNA di seconda generazione* che consenta la spedizione e la conservazione a temperatura refrigerata o ambiente lungo l'intera catena di fornitura di un *vaccino stabile*, per facilitare una più rapida distribuzione planetaria. *Tutto è così instabile, tutto è così vorticoso, tutto è in movimento. C'è bisogno di stabilità.*(Zygmunt Bauman)