

27.Febbraio

Vaccini senza ago

*Twenty years from now you will be more disappointed
by the things you didn't do than by the ones you did do.*

So throw off the bowlines.

Sail away from the safe harbor.

Catch the trade winds in your sails.

Explore. Dream. Discover.

Mark Twain

Caro lettore di "Baedeker/Vaccini"

Sicuramente mi sbaglierò, ma non credo che i vaccini attuali e quelli dietro l'angolo abbiano una efficacia tale da fermare questa pandemia, li reputo tuttavia utili nella fase endemica in cui stiamo entrando e di cui non vedo un prossimo "the end". Nonostante sia un medico di 74 anni aspetto da oltre un mese, nonostante i continui solleciti, che l'ASL mi convochi per avviarmi alla pratica vaccinale, invano. La quotidiana lettura dei dati sull'efficacia dei vaccini mi rassicura che non mi sto perdendo nulla, o quasi. Tuttavia non esiterò un solo istante a farmi vaccinare quando l'ASL avrà la compiacenza di convocarmi, se non altro per far fare un po' di moto alle mie cellule dendritiche. Intanto resto basito nel vedere la richiesta frenetica di liberalizzazione dei brevetti, i progetti di riconversione e costruzione di aziende farmaceutiche per replicare vaccini discutibili. Basterebbe che lo stesso entusiasmo e il medesimo supporto finanziario venisse allocato ai laboratori che stanno sviluppando i vaccini di "dopodomani" per accelerare il loro utilizzo. Ed è per questo che proverò raccontandovi sette degli oltre cento vaccini attualmente in studio.

CODAGENIX

Finora, tutti i vaccini anti-Covid9 approvati sono iniettabili. La società biotecnologica **Codagenix**, a *Farmingdale, New York*, sta invece lavorando a uno spray nasale. Questa tecnologia utilizza una versione viva, ma indebolita, del coronavirus in grado di stimolare una risposta immunitaria. Tuttavia questo approccio viene guardato con scetticismo. "E' la forma di vaccino più efficace, è monodose, fornisce un'immunità ampia e robusta, ma la maggior parte delle persone lo considera rischioso per la sicurezza. Il motivo principale sta proprio nel metodo di produzione.

Questi vaccini vengono prodotti mediante un processo di "tentativi ed errori", in cui il virus viene coltivato in cellule animali fino a quando non acquisisce abbastanza mutazioni da diventare innocuo per l'uomo. I virus in questi vaccini possono occasionalmente ritornare alla versione precedente e diventare quindi nuovamente pericolosi e possono iniziare a circolare tra le persone, innescando nuove ondate epidemiche.

Tuttavia, **Codagenix** sintetizza il genoma del coronavirus a partire da zero e introduce mutazioni genetiche che indeboliscono il virus. Il virus indebolito può replicarsi lentamente e stimolare la risposta immunitaria, ma non è in grado di causare la malattia. Il team ritiene che il genoma sia così pesantemente modificato - ha 283 mutazioni rispetto al virus originale - che non vi è alcun rischio che torni a essere pericoloso. Un vantaggio di questo approccio è che il sistema immunitario incontra il virus intero, quindi fornisce un'ampia risposta, che potenzialmente gli consente di essere più efficace contro le varianti, anche se su questo mancano ancora specifici test. Il vaccino viene somministrato in una singola dose con una "puf" nel naso.

Attualmente è in fase I di sperimentazione, ma nei progetti sono previsti anche test sui bambini

VALNEVA

In Francia, invece, la società **Valneva** ha sviluppato un vaccino basato sul virus intero inattivato, che non può replicarsi ma che induce comunque una risposta immunitaria. Convenzionalmente, questi virus vengono inattivati utilizzando sostanze chimiche o radiazioni ultraviolette. Il virus inattivato viene quindi purificato, concentrato e miscelato con adiuvante, che potenzia la risposta del sistema immunitario.

È una tecnologia promettente e già utilizzata in molti vaccini antinfluenzali, sono considerati "eccezionalmente sicuri". Il vaccino potrebbe essere somministrato a popolazioni vulnerabili come quelle a rischio di sviluppare una reazione allergica ad altri tipi di vaccino. Il prodotto di Valneva, che prevede due somministrazioni, è attualmente in fase di sperimentazione I / II. In programma ci sarebbero anche test sui bambini.

INOVIO

Da **Inovio Pharmaceuticals**, invece, arriva un vaccino a DNA, diverso da quelli sviluppati e prodotti da Pfizer/BioNTech e Moderna. Quest'ultimi, infatti, utilizzano l'RNA messaggero (mRNA), che viene iniettato nelle cellule muscolari che, in questo modo, traducono il codice genetico dell'RNA e producono proteine virali che stimolano una risposta immunitaria. Nonostante entrambi i vaccini abbiano un'efficacia di circa il 95% contro le gravi forme di Covid-19, hanno degli svantaggi: devono essere mantenuti rigorosamente al freddo durante la distribuzione e non possono essere conservati a lungo una volta "scongelati".

Il vaccino a DNA, come quello sviluppato da **Inovio Pharmaceuticals**, invece, non ha questo limite. Il vaccino sviluppato dalla società americana è composto da un frammento di DNA sintetizzato in laboratorio in grado d'indurre le cellule a produrre una proteina simile alla Spike, quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria.

I vaccini a DNA non hanno bisogno di essere refrigerati e possono essere conservati per un anno a temperatura ambiente e fino a 5 anni in frigorifero. Il vaccino Inovio contiene solo DNA e acqua, quindi è anche meno probabile che provochi reazioni allergiche. Il vaccino a due dosi di Inovio è attualmente in fase di sperimentazione II.

CUREVAC

Un altro vaccino innovativo è quello di **CureVac**, in Germania. E' un vaccino mRNA diverso da quello di *Pfizer-BioNTech e Moderna*. Quest'ultimi utilizzano mRNA che è stato modificato chimicamente in modo da poter eludere le difese del sistema immunitario innato che altrimenti distruggere l'mRNA estraneo in quanto considerato minaccioso. La modifica viene effettuata aggiungendo nucleotidi sintetici, i mattoni dell'RNA, che non si trovano in natura.

Tuttavia, queste modifiche "smorzano" l'immunità innata, la nostra prima linea di difesa che è anche indispensabile per l'immunità adattativa: gli anticorpi imparano a riconoscere il virus e le cellule T lo distruggono.

CureVac utilizza mRNA costituito da nucleotidi presenti in natura, stabilizzati in modo diverso. "Questo induce una forte risposta immunitaria innata e anche adattativa", afferma L'azienda sta inoltre sviluppando una stampante portatile per mRNA, in collaborazione con Tesla, per produrre rapidamente mRNA. Queste stampanti potrebbero essere portate dove serve il vaccino per produrlo su richiesta. Il vaccino di CureVac è in fase di sperimentazione III.

VAXART

La società di biotecnologie Vaxart, con sede a San Francisco, propone invece una soluzione che rende inutile l'uso di siringhe e aghi, procedura che può rallentare la vaccinazione. Il suo vaccino, attualmente nelle prime fasi di sviluppo, è in pillola e potrebbe essere distribuito addirittura per posta. Questa pillola contiene *un adenovirus umano indebolito chiamato Ad5* caricato con geni del

coronavirus (la proteina spike che la proteina nucleocapside, che forma il guscio del virus - più un adiuvante) .

Le compresse sono progettate per degradarsi nell'intestino tenue, stimolando una risposta immunitaria. I risultati di uno studio di fase I, annunciati durante il recente incontro virtuale organizzato dall'*Accademia delle scienze di New York*, mostrano che la pillola induce una risposta dai linfociti T nel sangue ed esprime anticorpi nella mucosa nasale. Tuttavia, non ha prodotto anticorpi nel sangue circolante sollevando dubbi sulla sua potenziale efficacia, ma la ricerca continua, come è giusto che sia.

CanSino

Dalla Cina, precisamente dai laboratori della *CanSino Biologics a Shanghai*, è allo sviluppo un vaccino simile a quello di Oxford/AstraZeneca. Il vaccino è in fase di sperimentazione III. Il siero è già stato somministrato a più di 150mila militari cinesi senza che siano stati segnalati effetti negativi, sebbene non ci siano dati di efficacia perché ci sarebbero pochi casi in Cina.

Nella sperimentazione sono stati coinvolti anche i bambini. Come parte dello studio di fase II, infatti, 30 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, provenienti da Tiazhou, nella provincia di Jiangsu, hanno già ricevuto due dosi. Si stanno analizzando i dati sulla sicurezza e l'efficacia.

GCVI. Global Coronavirus Vaccine Initiative

Nel frattempo la Global Coronavirus Vaccine Initiative (GCVI), istituita da *Peter Hotez del Baylor College of Medicine di Houston*, hanno un vaccino in fase di sperimentazione II in India "semplice e diretto". L'obiettivo è quello di portare il vaccino in ogni parte del mondo, soprattutto nei paesi poveri.

Del resto, la stessa Organizzazione mondiale della sanità ha avvertito che la pandemia non finirà finché il mondo intero non sarà vaccinato. Il vaccino di GCVI contiene una parte vitale della proteina spike, coltivata in un lievito transgenico e mescolata con un adiuvante. Questo tipo di vaccino ha un ottimo "curriculum" ed è simile a un comune vaccino contro l'epatite B. Questi vaccini costano circa 3 dollari per due dosi. L'esperienza suggerisce che sarà adatto ai bambini. Il GCVI richiederà l'autorizzazione all'uso di emergenza in India entro pochi mesi e sta negoziando con i produttori in Africa, America Latina e Medio Oriente.

Riferimenti:

I dettagli delle sperimentazioni sono consultabili sui siti aziendali