

Infezioni. La malaria che arriva col global warming. Le influenze. Zika come la Shigella o l'Herpes. O i batteri resistenti agli antibiotici. Una task force europea promette un ombrello che ci difenda da germi vecchi e nuovi. Ecco come

Tutti i vaccini del terzo millennio

AGNESE CODIGNOLA

SONO PASSATI due anni da quando Zika ha terrorizzato gli sportivi che si apprestavano a vivere le Olimpiadi di Rio de Janeiro, tre da quando Ebola ha seminato morte e distruzione (più di 10mila i decessi registrati) in Africa centro-occidentale, otto da quando il virus influenzale H1N1 (la suina) ha imperversato per tutto il pianeta causando centinaia di decessi, per restare solo alle crisi più recenti. E ogni volta il mondo si è (ri)scoperto vulnerabile. Anche se le misure messe in campo hanno impedito che quelle malattie provocassero stragi ancora peggiori, la domanda è rimasta: che fare di fronte a un'epidemia improvvisa e sconosciuta? Negli ultimi anni i paesi occidentali hanno dato risposte diversificate, puntando sulle reti di sorveglianza che, secondo diversi esperti, sono l'unica vera misura preventiva, ma anche sullo studio dettagliato dei virus e dei batteri, dei loro habitat e ospiti, delle condizioni che possono favorire il temutissimo spillover, il salto di specie. E, soprattutto, hanno puntato sui vaccini: su quelli che ci sono, da migliorare e da diffondere di più, e su quelli che ancora non ci sono, da trovare al più presto, soprattutto in casi come l'Hiv o la malaria o al-

Studiare i virus per capire come saltano da una specie all'altra: lo spillover

tre gravi malattie veicolate da zanzare, che stanno sempre più ampliando il loro raggio d'azione a causa del cambiamento climatico; così come per alcune infezioni già presenti in occidente ma contro le quali gli antibiotici sono sempre più armi spuntate.

L'Europa ha organizzato la ricerca a livello continentale, prima finanziando singoli

progetti e poi, sei anni fa, varando il grande programma Aditec, coordinato dalla Sclavo Vaccines Association, organizzazione no profit diretta da Rino Rappuoli, responsabile (anche) della ricerca mondiale sui vaccini di GlaxoSmithKline, e con la direzione scientifica di Donata Medagliani, dell'università di Siena e della stessa Sclavo Vaccines Association. Aditec ha messo insieme 13 istituti di ricerca, 12 università, 11 aziende piccole e medie e 3 grandi, e 3 organizzazioni non governative in 13 paesi. Giunta a conclusione poche settimane fa, l'iniziativa ha mostrato che cosa può fare l'Europa, quando funziona bene: i suoi membri hanno infatti pubblicato quasi 250 lavori scientifici su ogni possibile aspetto della scienza dei vaccini, dallo studio della risposta immunitaria a livello di espressione genica ai nuovissimi sistemi di somministrazione, dalle ricerche sugli adiuvanti più potenti a quelle sull'efficacia dei vaccini per fasce d'età. E poi ha avviato ben 12 sperimentazioni cliniche (dieci su aspetti specifici di vaccini esistenti, due sui nuovi vaccini anti Clamidia e anti Shigella), ha depositato sei brevetti, messo a punto 22 nuovi modelli animali e fatto molte altre cose. Il tutto spendendo meno di 30 milioni di euro di denaro pubblico (cifra con la quale, in altri ambiti, si conduce una sperimentazione clinica, se va bene), e invitando diverse aziende grandi e piccole a partecipare anche economicamente. Spiega Medagliani: «In una società in cui la vita media si è allungata molto, c'è sempre più bisogno di vaccini ottimizzati per i diversi gruppi di età. Per questo è importante approfondire la reazione dell'organismo alla stimolazione del vaccino con un approccio integrato, di sistema (in gergo: system biology), che impiega modelli matematici, e poi migliorare le vie di somministrazione, trovare nuovi adiuvanti ed utilizzare in modo ottimale quelli esistenti, e fare tutto ciò che può rendere ciascun vaccino il più possibile

adatto alla sua popolazione bersaglio».

Le ultime decisioni a livello internazionale, del resto, confermano quanto spiega l'esperta: fino a poco tempo fa l'Herpes zoster è stato considerato indistinguibile dalla varicella, mera riacutizzazione nell'adulto di una malattia contratta da bambini, ma nei giorni scorsi la Fda (l'ente america-

Quello contro il tifo potrebbe far sparire la malattia dal pianeta

no) ha autorizzato un nuovo vaccino specifico solo per l'Herpes zoster da somministrare dopo i 50 anni. E qualcosa di simile ha fatto l'Oms, raccomandando il nuovo vaccino anti tifo (contro la Salmonella Typhi) a partire dai sei mesi di età (i precedenti erano consigliati solo dai due anni in poi), efficace in 9 casi su dieci e potenzial-



mente in grado di eradicare la malattia dal pianeta.

Ma oltre all'ottimizzazione dell'esistente, Aditec ha guardato avanti, giungendo alla sperimentazione di due nuovi vaccini: quello contro la Shigella, infezione che colpisce 150 milioni di persone (per lo più bambini) con una dissenteria che può essere mortale, e quello contro la Clamidia, la cui incidenza è in aumento in tutto il mondo. E molto resta da fare perché le malattie infettive sono una minaccia tutt'altro che passata, vista la crescita esponenziale delle resistenze agli antibiotici denunciata dall'Oms, che arriva in un momento in cui i microrganismi si spostano con i viaggiatori molto più che in passato, e in cui le condizioni climatiche favoriscono l'adattamento dei germi a latitudini un tempo proibitive per gli stessi: un mix perfetto per scatenare una pandemia, cui il mondo cerca di arrivare non impreparato.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**6 NUOVI
BREVETTI**

1. vaccino anti clamidia
2. sistema di produzione di liposomi
3. adiuvante basato sulla tossina del colera
4. vaccini contro i poxvirus (poliomielite)
- 5 e 6. quantificazione di anticorpi antinfluenzali

IL CASO

Ebola in trappola

Ci siamo quasi. In base a quanto pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, i due vaccini contro Ebola, ossia cAd3-EBOZ, sviluppato da GlaxoSmithKline insieme al National Institute of Allergy and Infectious Diseases statunitense, e l'rVSV-ZEBOV, messo a punto da Merck insieme alla Public Health Agency canadese, potrebbero essere prossimi all'approvazione. Nel febbraio 2015 tre gruppi di cinquecento volontari sani sono stati vaccinati, a Monrovia, in Liberia, con uno dei due o con un placebo, e poi controllati per verificare la risposta immunitaria. Dopo un mese la risposta immunitaria specifica è risultata evidente nel 71% dei vaccinati col prodotto

"americano" e nell'84% dei vaccinati con quello "canadese", contro il 3% del gruppo di controllo. L'immunizzazione si è rivelata stabile: dopo un anno era ancora presente nel 64% dei primi e nell'80% dei secondi, e sicura. Ma anche l'Europa è pronta al contributo. L'Unione ha infatti finanziato, con oltre 15 milioni di euro, un progetto coordinato dalla Sclavo Vaccines Association di Siena che coinvolge diverse università europee e la Merck, e che

prevede lo studio dettagliato, a livello molecolare, della risposta immunitaria al vaccino "canadese" VS-ZEBOV in più di mille persone vaccinate in Europa, Africa e Usa. Inoltre, nello studio condotto in Liberia è emerso che il 4% dei partecipanti aveva anticorpi anti Ebola senza aver mai avuto la malattia, e anche la possibile resistenza naturale sarà oggetto di approfondite indagini nei prossimi mesi.

Sicurezza. I controlli sono il 70% del ciclo produttivo. Siamo andati a vedere come nasce un prodotto

Storia di una fiala in viaggio dalla Normandia

SONO tra i prodotti più semplici, quanto a ingredienti, ma anche tra i più tecnologicamente avanzati e controllati, quanto a processo di produzione. Eppure sono percepiti talvolta come sostanze quasi esoteriche, nelle quali vengono introdotti ingredienti poco chiari. Siamo andati a vedere come nasce un vaccino a Val du Reuil (in Normandia) - uno dei più grandi siti mondiali di produzione - e a parlare con Michael Greenberg, infettivologo, vice presidente e responsabile della strategia medica globale di Sanofi Pasteur, che spiega: «Ci sono poche altre categorie di farmaci controllate come i vaccini. E ogni difetto o imperfezione non diventa solo motivo di scarto, ma oggetto di indagine, per capire come e dove migliorare tutta la filiera».

Per sintetizzare al massimo, la prima tappa è l'ottenimento degli antigeni, ovvero delle pro-

teine che stimolano la risposta immunitaria, oppure dei microrganismi (è il caso, per esempio, del virus della poliomielite), da impiegare vivi attenuati o disattivati. È la fase delle colture nelle quali si lascia che i germi crescano. Quando si ha una quantità sufficiente di microrganismi iniziano le fasi di attenuazione o disattivazione (per i vaccini con germi attenuati o disattivati), oppure di purificazione, filtraggio e concentrazione (per quelli con i soli antigeni), seguite da un altro controllo affinché le soluzioni ottenute non contengano alcun tipo di contaminante, ma solo ciò che andrà a costituire il cuore del vaccino. Quindi si aggiungono, quando è necessario, stabilizzanti e adiuvanti, spesso presi di mira da chi teme tossicità in realtà inesistenti, visto che le sostanze usate oggi

sono più che sicure. Come sottolinea Greenberg: «Da quarant'anni almeno si usano questi stabilizzanti, il che significa che un miliardo di persone sono state trattate solo con i vaccini provenienti da qui, e altrettante con prodotti di altre aziende. Ebbene: i casi di allergia sono rarissimi, e pressoché inesistenti nei vaccini moderni, che usano quasi solo sali di alluminio, miscele di acidi grassi e freddo».

Prima di essere messa nelle fiale e nelle siringhe sterili, la soluzione viene controllata di nuovo, proprio per garantire la purezza assoluta: solo dopo aver passato i test può essere confezionata. Controlli e verifiche occupano più del 70% del tempo dell'intero ciclo.

Nel frattempo, la ricerca di nuove formulazioni, nuovi adiuvanti e stabilizzanti e nuovi vaccini va avanti, e ha portato all'approvazione, nel 2016, del vaccino contro la dengue, la febbre spaccaossa veicolata dalla zanzara *aedes aegypti*, alla fase finale della sperimentazione

clinica del vaccino anti Clostridium difficile, tra i principali responsabili delle infezioni ospedaliere più difficili da trattare, così come alla fase II per i nuovi anti-rabbia e anti tubercolo-

si, e alla fase I dei vaccini contro zika, gli herpesvirus 1 e 2 e il virus sinciziale respiratorio. E continua a salvare ogni giorno migliaia di vite umane.



© RIPRODUZIONE RISERVATA