



la Bussola

GENNARO CILIBERTO

STORIE DI VACCINI

DAL VAIOLO AL CORONAVIRUS TRA SFIDE E SUCCESSI

Prefazione di

GILBERTO CORBELLINI

Presentazione di

GIUSEPPE VIGLIETTO



la Bussola



la Bussola

©

ISBN

979-12-80317-06-3

PRIMA EDIZIONE
ROMA 6 GENNAIO 2021

*A Riccardo Cortese
Inarrivabile e Indimenticabile Maestro*

INDICE

- 11 *Prefazione*
di GILBERTO CORBELLINI
- 19 *Presentazione*
di GIUSEPPE VIGLIETTO
- 23 *Come nasce l'idea di un libro sui vaccini*
- 25 Capitolo I
L'inizio della storia
- 31 Capitolo II
I vaccini alla fine del secondo millennio
- 39 Capitolo III
L'abc degli anticorpi
- 45 Capitolo IV
Primi tentativi di un vaccino contro l'epatite C

- 53 Capitolo V
Si comincia a lavorare alla terapia genica
- 63 Capitolo VI
Come si guida l'espressione di un gene
- 71 Capitolo VII
La scoperta dell'elettroporazione del DNA in vivo
- 77 Capitolo VIII
Il nostro programma di terapia genica arriva alla fine
- 83 Capitolo IX
Nascono i vaccini genetici
- 87 Capitolo X
Come avviene la risposta immunitaria
- 97 Capitolo XI
Il tentativo del vaccino contro HIV con vettori adenovirali
- 103 Capitolo XII
L'avvio dei progetti con vaccini genetici contro epatite C e tumori
- 109 Capitolo XIII
La combinazione di due piattaforme vaccinali

- 119 Capitolo XIV
Il progetto sul vaccino contro HCV porta a una scoperta importante
- 125 Capitolo XV
Fine anno 2009
- 135 Capitolo XVI
Il successo di Okairos
- 141 Capitolo XVII
A Napoli e un nuovo vaccino contro i tumori al fegato
- 149 Capitolo XVIII
La scoperta dei neoantigeni tumorali e la nascita dei vaccini a RNA
- 155 Capitolo XIX
La pandemia da Coronavirus SARS-Cov-2 e la nuova sfida per un vaccino
- 165 Capitolo XX
Chi vincerà la gara e poi quando?
- 181 *Conclusioni e ringraziamenti*
- 187 *Bibliografia*

PREFAZIONE

Quando iniziai la carriera di storico della medicina, scegliendo come principale oggetto di studio l'evoluzione dell'immunologia e le ricadute che lo studio teorico e sperimentale dell'immunità ha avuto sia per il progresso delle conoscenze biomediche sia per gli avanzamenti medico-sanitari in ambito prima infettivologico e poi molto oltre, ero approcciato da medici/scienziati o da colleghi umanisti, i quali mi chiedevano come potesse un filosofo avere interesse per una scienza così tecnica e impervia (prima di tutto, dicevano, linguisticamente). Da parte mia citavo il virologo, immunologo e premio Nobel Frank Mcfarlane Burnet, che diceva: "pur avendo trascorso la gran parte della vita a un banco di laboratorio, ho sempre considerato l'immunologia una scienza più filosofica che pratica". Peraltro, la curiosità per l'immunologia mi era venuta studiando le teorie sulla natura della coscienza di un altro premio Nobel per l'immunologia, divenuto altrettanto autorevole come neuroscienziato e filosofo, Gerald Edelman.

Anni fa lessi un articolo divulgativo scritto da Riccardo Cortese sul “suo” vaccino anti-Ebola, nel quale affermava che vaccinare significa “ingannare” gli organismi, inducendo una falsa memoria immunitaria: si tratta di far loro credere di essere già stati esposti all’agente infettivo, quando non è vero, e quindi che sia il caso di montare rapidamente una efficace risposta difensiva come se lo “conoscessero”. Disegnare vaccini, scriveva, è “l’arte di creare false memorie”. Un argomento decisamente filosofico. Si tratta di progettare, studiando e imitando il bricolage dell’evoluzione, i segnali da inviare al sistema immunitario perché mimi il risultato di un’esperienza in cui si sarebbe trovato se avesse incontrato il virus naturalmente, riuscendo a neutralizzarne gli effetti dannosi e salvando l’integrità vitale. Come insegna la fenomenologia del mimetismo nel mondo animale, non sempre il sistema immunitario si fa ingannare e gli agenti infettivi, a loro volta, hanno evoluto sofisticate strategie per eludere le risposte immunitarie.

Non mi sorprese che Riccardo facesse ricorso a una metafora cognitiva per spiegare cosa sono e come funzionano i vaccini. Di lui, per quel pochissimo che l’ho conosciuto, mi colpiva la impressionante rapidità con cui capiva il nocciolo di un tema o problema (anche se non gli era familiare), l’innato senso pragmatico e il gusto per le sfide difficili e complesse. Mi è quindi molto gradito l’invito di Gennaro Ciliberto a introdurre il libro che ha scritto, in chiave personale ma nondimeno anche distaccata, sui vaccini. Nella narrazione i rapporti tra lui e Cortese, a livello scientifico e umano, intrecciano, come fili di un unico gomitolo, sce-

nari di ricerche scientifiche e sviluppi applicativi nell'ambito delle biologia molecolare applicata alla costruzione di questi formidabili manipolatori dell'immunità. Non solo. I temi discussi da Gennaro si stratificano a diversi livelli e consentono di apprezzare non solo la dimensione scientifica, ma anche quella organizzativa, della collaborazione tra spazi pubblici e privati della ricerca, delle negoziazioni con colleghi internazionali per scambiare tecnologie, delle logiche economiche d'impresa, degli scenari politici, dei rischi della sperimentazione umana, delle reazioni culturali alle vaccinazioni, etc. Gli ultimi due capitoli spiegano, nei modi efficaci e critici che consente una rilevante competenza, la pandemia in corso e lo scenario globale della corsa per sviluppare vaccini efficaci contro SARS CoV-2.

Il libro, complessivamente, illustra bene l'impianto strategico degli studi sulla logica dell'immunità e l'evoluzione delle tecnologie, in particolare negli ultimi tre decenni, per educare il sistema immunitario a riconoscere e montare risposte umorali e/o cellulari verso componenti molecolari di agenti infettivi che hanno effetti patogeni potenzialmente letali. Un approccio che implica ricorrere a ragionamenti spesso molto complessi, con alte probabilità di intraprendere vicoli ciechi. Piani che reclutano un insieme articolato di concetti e teorie biologiche, nonché di procedure biotecnologiche fattibili dedicate alla manipolazione di cellule, virus e macromolecole. I progetti e i risultati della ricerca vaccinologica devono altresì, come per i farmaci non biologici, prevedere un controllo rigoroso di sicurezza ed efficacia, che comporta un lungo e costoso percorso di

sperimentazione preclinica, ma soprattutto clinica. Risvolti economici (non solo investimenti nella ricerca e sperimentazione, ma anche per pianificare produzione e commercializzazione), politici, etici e culturali in generale, modulano le discussioni, anche pubbliche, sulla natura scientifica e medica di un vaccino: un'orografia problematica che cambia nel tempo, sulla base di esperienze ed urgenze che possono essere geograficamente diversificate in rapporto alle ecologie infettive.

Un po' di filosofia può aiutare a riflettere con senso critico, così come la conoscenza della storia medica dei vaccini e della loro diffusione, non tanto in chiave celebrativa sui successi raggiunti nel controllo e in un caso (quasi due) di eradicazione dell'agente patogeno. I vaccini richiamano un universo di tematiche storico-scientifiche, ma come si è già detto anche culturali, economiche, politiche, etc. straordinario, che consente come in pochi altri ambiti della medicina di far capire o insegnare a ragionare creativamente di fronte alle sfide rappresentate dalla lotta contro le malattie (infettive e non). Senza trascurare che anche i fallimenti della vaccinologia finora nel cercare di produrre vaccini per esempio contro malaria o Aids, ma anche malattia di Lyme o di Chagas e leishmaniosi, non sono meno scientificamente importanti come lezioni.

Non è un pensiero comune, ma l'invenzione di questi prodotti biologici per la profilassi contro le malattie infettive o per la cura e prevenzione anche di malattie cronicodegenerative affonda le radici nell'empirismo e nella magia in primo luogo. L'osservazione che le persone che guarivano

da malattie epidemiche non ammalavano una seconda volta, probabilmente catalizzò ataviche idee magiche, come quella che recita *similia similibus curantur*. Il principio che si possa curare una malattia inducendola in qualche forma non grave, fu alla base anche dell'omeopatia e, infatti, a fine dell'Ottocento alcune scuole omeopatiche difendevano l'uso dei vaccini in quanto in linea con la dottrina. Le cose sarebbe presto cambiate dato che gli omeopati non sanno mai di cosa davvero parlano, ma ricordiamo che la pratica della variolazione, introdotta in Europa dal mondo ottomano dopo il 1721, risaliva almeno al XV secolo in Cina e India, e che anche la vaccinazione di Edward Jenner (1796) discendeva da osservazioni empiriche in assenza di qualunque idea medica sensata sulla natura del vaiolo. Erano procedure molto insicure e giustificate dalla costante minaccia di letali epidemie, e che usavano con disinvoltura quelli che oggi chiamiamo *human challenge trials*. La immunoprofilassi contro il vaiolo precedette l'identificazione dell'agente causale, così come il primo vaccino umano vivo attenuato contro la rabbia (Pasteur 1885) precedette l'identificazione del virus. Dopo, nell'età della medicina scientifica, gli agenti furono sempre identificati prima dell'invenzione del vaccino. In alcuni casi, come il primo vaccino contro la peste a fine Ottocento, l'influenza nei primi anni Quaranta o contro la rosolia a metà anni Sessanta, l'identificazione del patogeno precedette di pochi anni, mentre in diversi casi il patogeno fu identificato decenni e decenni prima. Il vaccino contro *Haemophilus influenzae* B è arrivato quasi un secolo dopo (1985) l'identificazione del batterio (1892).

Anche per quanto riguarda le tecnologie di costruzione dei vaccini è possibile tracciare uno scenario storico-evolutivo. Dopo l'invenzione e l'uso di quelli vivi e attenuati da parte di Pasteur tra il 1879 e il 1885, alle soglie del 1900 furono costruiti quelli inattivati. L'innovazione tecnologica è stata da quel momento la chiave, insieme agli sviluppi conoscitivi, per creare nuovi prodotti. Negli anni Venti giungevano vaccini basati su tossoidi, quindi polisaccaridi a meta anni Quaranta, e l'uso di subunità antigeniche dai primi anni Settanta. Per alcuni anni fu studiata la possibilità di derivare un vaccino da plasma contro l'epatite B (Hep-tavax), che è stato ritirato nel 1990. A seguire, la biologia molecolare e cellulare sviluppavano le tecnologie del DNA ricombinante, polisaccaridi coniugati, ibridi vivi, cellule dendritiche, vaccini a DNA e a RNA, etc. Alcune tecnologie hanno dimostrato di portare a risultati che validavano il concetto generale, ma che non hanno trovato l'approvazione delle agenzie regolatorie per essere commercializzate.

Fare vaccini è un'“arte” diceva Riccardo Cortese, e in effetti per molti decenni fu una pratica artigianale più che scientifica. Quando si scoprivano la struttura dell'anticorpo (1959) e le cellule B e T del sistema immunitario (1960), almeno una dozzina di vaccini era già in circolazione. La componente artigianale è rimasta, ma la “nuova immunologia”, come viene chiamata dopo il 1955-60 la scienza dell'immunità, ha fornito una mappa via via più verisimile del sistema immunitario, di cui la vaccinologia si è servita per sviluppare decine di prodotti più sicuri e con superiori capacità mimetiche.

Il libro di Ciliberto è un eccellente racconto di come è stata usata questa mappa negli ultimi trent'anni. Solitamente, le storie dei vaccini si concentrano più sulle tecnologie che sulla scienza. In questo caso si mostra come l'uso di una mappa del sistema immunitario, ancora incompleta come tutte le conoscenze scientifiche ma in costante miglioramento, consente di raggiungere risultati importanti proprio se si vuole che le tecnologie biomolecolari servano a creare una falsa memoria non meno efficace di una veritiera. Percorrere sentieri impervi e non ancora mappati ha richiesto spesso inventività più che logiche di analisi formale dei problemi o dei dati, nonché di riuscire a governare complessi rapporti tra idee progettuali e visioni da una parte, e condizioni economico-politiche, per trasformare la creatività scientifica in prodotti utili per la salute e commercialmente fattibili. Non sappiamo precisamente quando e in quali tempi, ma saranno le tecnologie dell'immunoprofilassi e dell'immunoterapia, spiegate nel libro di Gennaro Ciliberto, a consentire alla fine il controllo della pandemia in corso, se solo la politica e i cittadini capiranno i tempi e le condizioni necessarie perché la ricerca venga a capo di questa epocale sfida.

GILBERTO CORBELLINI

Sapienza Università di Roma
Consiglio Nazionale delle Ricerche