

COVID-19 e vaccini: un po' di domande "impertinenti" all'immunologo De Berardinis (CNR)

written by Mario Menichella | 7 Maggio 2021

Quando si parla della pandemia o dei vaccini anti-COVID, le questioni "spinose" che si vorrebbe discutere in modo aperto con uno specialista sono davvero numerose. Grazie alla sua grande disponibilità – ed avendo nel frattempo messo da parte diverse domande – ho potuto farlo con uno dei maggiori esperti italiani del settore, che ringrazio: **Piergiuseppe De Berardinis**, direttore del Laboratorio di immunologia presso l'Istituto di Biochimica e Biologia Cellulare del CNR, che in questi anni si è occupato di studiare la risposta immunitaria e la problematica dei vaccini sia dal punto di vista sperimentale che divulgativo.

D.: Dottor De Berardinis, come in una sorta di "partita a scacchi con il virus", non poteva certamente mancare, dopo la variante Inglese, una variante Indiana, che analogamente a quella Sudafricana presenta due diverse mutazioni. Ciò mi ricorda un po' il film Wargames, dove il computer tenta di indovinare, un carattere dopo l'altro, il codice di lancio dei missili balistici, ed è solo questione di tempo perché vi riesca. Nel caso del SARS-CoV-2, però, ciò potrebbe significare rendere d'un colpo inutili i vaccini attuali, che non sono "universali", bensì rivolti tutti verso la famosa proteina Spike. Come vede, da immunologo, questo rischio, cogliendone certamente meglio di un "non addetto ai lavori" gli aspetti sia qualitativi sia quantitativi?



Il Dr. Piergiuseppe De Berardinis insieme ad alcune ricercatrici del Gruppo che coordina presso il CNR.

R.: C'è un gioco molto popolare in Giappone che si chiama "Acchiappa la talpa" e consiste nel cercare di colpire con un martello le talpe che appaiono in modo casuale nel tabellone. È reale il timore che per contrastare la lotta alle varianti la comunità scientifica dovrà partecipare a questo gioco. C'è da dire che i dati finora ottenuti indicano che i vaccini che si stanno somministrando hanno la capacità di indurre anticorpi protettivi nei confronti delle varianti come quella inglese nella totalità dei casi, ma anche nei confronti delle varianti brasiliana e sudafricana. Ci auguriamo, pertanto, che sia così anche per la variante "indiana" che ricordiamo presenta (anche se in unico ceppo) due mutazioni già presenti in altre varianti. In ogni caso l'insorgenza delle varianti ci fa capire quanto sia urgente e di fondamentale importanza assicurare una vaccinazione globale nei tempi più brevi possibili allo scopo di limitare la circolazione virale.

Inoltre, come già anticipato nella domanda, un obiettivo primario per la comunità scientifica resta la realizzazione di un vaccino in grado di proteggere contro diversi coronavirus e, in prospettiva, anche nei confronti di quelli che potranno emergere nei prossimi anni. Un tale vaccino, a detta di chi lavora sul campo, sembrerebbe alla portata nei prossimi anni

per proteggere contro l'infezione, se non di tutti i coronavirus, perlomeno contro quelli del sottogruppo "sarbecovirus" a cui appartengono i virus SARS-CoV-2 e SARS-CoV. Infatti, a dispetto di molti aspetti ancora ignoti, il rapido successo dei vaccini anti SARS-CoV-2 ha sparso ottimismo. Il coronavirus non sembra difficile da combattere con un vaccino, a differenza di altri patogeni come il virus HIV-1 o lo stesso virus dell'influenza.

Il razionale per tali vaccini pan-coronavirus si basa principalmente sulla presenza di sequenze conservate nei differenti virus (come sequenze di RNA in virus isolati dal pangolino e da diversi pipistrelli, o domini conservati nella proteina "spike" di molti coronavirus che infettano l'uomo). In questo ambito, diversi gruppi di ricerca stanno già lavorando in varie parti del mondo alla formulazione di vaccini basati su: "mosaic vaccines", proteine spike chimeriche, costruzione di nanoparticelle che assemblano RNA di diversi betacoronavirus e cocktails di virus inattivati.

C'è infine da dire che, su questa tematica, l'opinione della comunità scientifica è quasi radicalmente mutata in questi ultimi mesi. Nel 2017 l'agenzia statunitense che sovrintende e finanzia le ricerche sui vaccini – il "National Institute of Allergy and Infectious Diseases" (NIAID) diretto da Anthony Fauci – giudicò di bassa priorità la richiesta di un finanziamento per un vaccino pan-Beta coronavirus (a quel tempo si parlava principalmente dei virus SARS-CoV e MERS). Ma, nel novembre 2020, l'Agenzia ha modificato il suo giudizio, sollecitando l'accettazione di finanziamenti per ricerche in condizioni di Emergenza. Inoltre, a marzo 2021 un'altra organizzazione sovranazionale, denominata CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ha annunciato di finanziare con 200 milioni di dollari un nuovo programma per vaccini anti pan-betacoronavirus. È, d'altronde, opinione di molti esperti che nei prossimi 10-50 anni potremo verosimilmente assistere all'insorgere di nuove infezioni

pandemiche causate da coronavirus.

D.: Il vaccino Astrazeneca – e pare non solo quello – ormai sappiamo in modo statisticamente abbastanza affidabile che produce dei trombi, almeno in alcune persone. Come è possibile che nessun soggetto terzo e indipendente rispetto ai produttori – come ad esempio il CNR – non abbia iniziato a esaminare, in un piccolo campione di vaccinandati, i livelli ematici, pre- e post-dose somministrata degli indicatori del livello di coagulazione del sangue e magari di altri parametri, al fine di capire se si tratti di un fenomeno comune (al di là dei casi in cui si manifesta in modo rilevante, che potrebbero rappresentare solo la punta dell'iceberg)? Cosa ne pensa? E lo suggerirebbe alle Autorità Sanitarie, visto che l'AIFA non lo fa?

R.: Sulle problematiche relative al vaccino Astrazeneca le autorità decisionali dei vari paesi hanno assunto una posizione non ben definita e basata più che altro sulla cautela e sull'attesa. Analogamente, il Comitato Tecnico-Scientifico del nostro paese non ha assunto, perlomeno inizialmente, una chiara linea di condotta e di conseguenza l'Autorità politica ha proceduto un po' alla cieca. Oramai, nella terminologia scientifica relativa al COVID-19 è entrato l'acronimo VITT (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia). Si è chiaramente dimostrata la presenza, nel siero dei pazienti colpiti da tromboembolia piastrinopenica, di anticorpi contro il fattore piastrinico 4 (pF4).

È stato inoltre dimostrato, in studi in vitro su vaccini adenovirali, che l'aggiunta di pF4 e/o di anticorpi anti-pF4 aumenta la grandezza delle particelle di vaccino e che in questi aggregati le proteine pF4, le proteine capsidiche del vettore adenovirale e le piastrine sono strettamente connesse. Tuttavia, a tutt'oggi manca un'evidenza diretta *ex vivo* o tramite studi di anatomia patologica del coinvolgimento diretto dei vettori adenovirali nella formazione dei trombi

nei pazienti che hanno sofferto di questi gravi effetti indesiderati.

C'è infine da dire che anticorpi anti-pF4 sono presenti anche nel siero di individui a cui è stata somministrata la vaccinazione a mRNA. Tuttavia, nel vaccino Astrazeneca è stato rinvenuto anche l'eccipiente EDTA, che può causare nello 0,1-2% dei campioni di sangue il "clumping" in vitro delle piastrine, un fenomeno noto come "EDTA dependent-Pseudothrombocytopenia" (EDTA-PCTP). C'è, pertanto, chi suggerisce di effettuare questa analisi ed escludere dalla vaccinazione con Astrazeneca chi risultasse positivo al test in vitro per EDTA-PCTP.

In sostanza, in un contesto ancora incerto, ci sarebbe bisogno di ricevere chiare linee guida sulla necessità e il tipo di esami di laboratorio da eseguire. Questo deve essere un compito dell'Autorità sanitaria di riferimento, a cui nessuno dovrebbe sostituirsi onde evitare ulteriore confusione e sconcerto nella popolazione. Con questo non voglio assolvere il CNR, la cui capacità di rispondere all'emergenza ponendo le proprie strutture al servizio del paese è stata nulla o debolissima, come ho avuto occasione di dire in altri contesti. Il CNR è stato praticamente senza una guida scientifica fino a qualche settimana fa, quando il ministro competente ha nominato il nuovo Presidente, sul cui operato tutti noi Ricercatori e Tecnologi nutriamo molte aspettative.

D.: In occasione dell'epidemia di SARS del 2002-03, in cui non fu possibile usare i vaccini per i problemi incontrati nel loro sviluppo e perché nel frattempo il problema era stato risolto usando contromisure "classiche", se non sbaglio l'immunità naturale nei soggetti contagiati durò un tempo molto lungo: 2-4 anni. Dato che i vaccini attuali sembrano essere molto più potenti, in quanto a immunità indotta, rispetto a quella naturale – sia nei casi sintomatici sia, a maggior ragione, in quelli sintomatici o pauci-sintomatici – secondo lei è ragionevole supporre che, salvo sorprese

relative a nuove varianti, almeno per chi si è vaccinato con i vaccini più protettivi possa non essere necessario un richiamo dopo un solo anno?

R.: Qui entriamo nel campo delle ipotesi e le risposte certe solo il tempo sarà in grado di darle.

Il problema è ovviamente connesso alla persistenza endemica del virus nei prossimi mesi o, più pessimisticamente, a nuove ondate di infezione in una popolazione non coperta dalla vaccinazione e all'emergere di altre varianti. Per quanto riguarda la durata dell'immunità protettiva dobbiamo considerare una possibile variabilità individuale e anche una variabilità indotta dai differenti tipi di vaccini somministrati, che al momento risultano tutti protettivi. Io non penso che si possa sostenere oggi con certezza la necessità di un secondo percorso di vaccinazione, ma è sempre meglio prepararsi a questa eventuale evenienza.

D.: ***Se si va a vedere nei rapporti dell'AIFA il tasso di effetti avversi segnalati per i vaccini anti-COVID in funzione dell'età dei vaccinati, si scopre che, diversamente da quanto l'uomo della strada potrebbe pensare, esso è maggiore nei giovani che non negli anziani. Suppongo che ciò avvenga perché l'effetto del vaccino si somma alla risposta immunitaria naturale, che è notoriamente massima nei giovani e decresce con l'età, fino a raggiungere il minimo negli anziani. Si tratta di una lettura corretta? E, in tal caso, non sarebbe opportuno dare ai giovanissimi una dose minore di vaccino (evidentemente per loro "sovradimensionato"), come si fa per alcuni farmaci, la cui dose consigliata è proporzionale al peso corporeo?***

R.: Penso che adottare una somministrazione personalizzata dipendente dall'età, dal peso corporeo come anche dalle condizioni di salute, di capacità di risposta immunitaria o metabolica di ciascuno di noi è qualcosa di futuribile, che rientra nel campo della medicina di precisione e della

medicina personalizzata. Pensare di attuare simili pratiche in una campagna di vaccinazione di massa lo ritengo molto difficile. D'altronde stiamo parlando di effetti indesiderati di lieve entità.

D.: Il principale vaccino italiano in corso di sviluppo, ReiThera, essendo a vettore virale Come Astrazeneca, Johnson&Johnson e Sputnik, rischia di finire in un "cul de sac", travolto dalla scelta europea di privilegiare i più tecnologici e moderni vaccini a mRNA messaggero. Sebbene questi ultimi abbiano il non trascurabile vantaggio di essere aggiornabili rapidamente in caso di nuove varianti del virus, non trova assurdo rinunciare a mesi di lavoro già fatto solo per l'errata comunicazione del rischio relativa ai vaccini a vettore virale? E cosa pensa dell'idea dell'UE di rinnovare gli accordi di fornitura fino al 2023 per vaccini a mRNA, quando invece dovremmo puntare a vaccini "universali" (che nel frattempo vi saranno)?

R.: Indubbiamente i vaccini a mRNA sono quelli di più nuova concezione e, a oggi, quelli che hanno risposto meglio in termini di protezione e assenza di effetti indesiderati gravi. Resta il problema, per questi vaccini, della catena del freddo. In questo campo le ricerche stanno progredendo e la stessa Pfizer ha iniziato un *trial* clinico utilizzando un vaccino stabilizzato mediante liofilizzazione. Si tratta di un procedimento costoso, e al contempo altre strategie vengono perseguite, come l'alterazione delle particelle lipidiche che proteggono e custodiscono le molecole di RNA, in modo da rendere il preparato stabile a temperature meno stringenti. È ipotizzabile ritenere che, per le prossime pandemie, potremo anche avere un vaccino a mRNA che non necessiti della catena del freddo.

Non trovo pertanto sbagliato che per il futuro si punti in modo particolare su questa piattaforma, anche per la formulazione di vaccini cosiddetti universali. D'altronde, da notizie apparse sulla stampa ho appreso che anche ReiThera, a

cui è stato assegnato il compito di formulare e produrre un vaccino "italiano", abbia dichiarato di volersi orientare verso questa nuova tecnologia. Per dirla tutta, personalmente non credo che sia facilmente attuabile una riconversione così immediata e non credo neanche che sia giusto dover investire in un vaccino cosiddetto italiano. Credo invece nella necessità di investire risorse pubbliche nella ricerca e produzione di vaccini, ma penso che ciò vada fatto in un contesto europeo in cui l'Italia con le sue strutture e le sue capacità professionali abbia un ruolo di protagonista.

Questa è una scelta che spetta alla politica congiuntamente ai vertici delle nostre Istituzioni di Ricerca e che spero venga fatta. D'altra parte, ritengo che questa sia un'esigenza condivisa anche da altri paesi europei. Ad esempio la Francia si trova in condizioni simili alle nostre. Dopo l'annuncio, nei mesi scorsi, da parte del direttore scientifico dell'istituto Pasteur Christophe D'Enfert di aver abbandonato lo sviluppo di un vaccino anti-COVID-19, ve ne è stato uno, più recente, di voler di nuovo investire sullo sviluppo e sulla produzione di vaccini utilizzando le piattaforme più innovative.

Anche in Francia si lamenta che quest'"impasse" sia non solo la conseguenza di problemi strutturali dovuti al peso burocratico esercitato sulla ricerca biomedica pubblica e privata, ma anche della riduzione dei finanziamenti. Nel numero della rivista *Science* del 23 aprile è riportata una tabella indicativa della contrazione delle spese in campo Biomedico in Francia tra il 2011 e il 2018, che risulta essere del 28%, a fronte di un incremento in altri paesi, come la Germania o il Regno Unito. È importante far presente che, dalla stessa tabella, si evince che la contrazione per l'Italia – che già partiva da un investimento minore – è stata, negli stessi anni, del 39%.

D.: Se si fa una ricerca su Google digitando le due semplici parole "COVID CNR", si ottiene un risultato abbastanza

sorprendente: nelle prime quattro pagine di news, al di là delle previsioni indipendenti del matematico Giovanni Sebastiani (IAC-CNR), di un articolo sul contact tracing pubblicato su Nature e di uno studio CNR-ISS-INMI sull'utilizzo di interferone beta per la cura domiciliare dei pazienti COVID-19, il suo Ente di ricerca pare molto assente, specie sul versante vaccini, nonostante il polo di 2 Istituti in cui lavora sia un fiore all'occhiello in questo campo. Perché il CNR non è più coinvolto, soprattutto nello sviluppo di un vaccino anti-COVID, così importante per l'indipendenza da Paesi terzi e aziende?

R.: Non posso che essere d'accordo sull'analisi dello stato del CNR che c'è nella sua domanda. Posso anche assumere una quota di colpe – come ricercatore CNR – per l'incapacità a eccellere in questo campo della ricerca. Tuttavia, ritengo che le responsabilità maggiori siano a carico di chi ha governato il CNR indirizzando e promuovendo la sua attività scientifica negli anni passati e più o meno recenti, e che da ultimo non ha posto le condizioni affinché anche il CNR potesse dare un contributo alle più importanti ricerche sul COVID-19.

Per quanto riguarda i vaccini COVID, purtroppo Il CNR si è prestato al ruolo di "Bancomat" ministeriale, dirottando 3 milioni di euro ad un accordo con Regione Lazio e Istituto Spallanzani volto a finanziare il vaccino della ReiThera, senza nessun coinvolgimento dei propri ricercatori. Mi duole aggiungere che, all'inizio dell'emergenza COVID, il CNR ha allestito una cabina di regia costituita esclusivamente da dirigenti amministrativi, ad eccezione di un direttore d'istituto con specifiche competenze in virologia e non in rappresentanza della comunità scientifica. Ciò ha determinato un blocco della ricerca, relegando gran parte delle attività di Ricerca in "lavoro agile".

D.: Secondo uno studio uscito a marzo, svolto dall'Ospedale Niguarda di Milano in collaborazione con l'Università di Milano, il 98,4% dei circa 2.500 sanitari vaccinati (tra

gennaio e febbraio con due dosi) presso tale ospedale è risultato immunizzato contro il COVID-19, ma l'1,6% no. Si trattava, a quanto pare, di 4 persone immunodepresse, con trascorso di trapianti o patologie che implicano l'uso di farmaci che inibiscono la naturale risposta immunitaria, per cui hanno sviluppato un livello di anticorpi molto basso, nettamente inferiore rispetto al resto della popolazione. La domanda sorge quindi spontanea: come si devono proteggere soggetti simili, posto che l'immunità di gregge pare essere una chimera?

R.: Esistono, in questo caso, delle chiare linee guida reperibili nel portale del Ministero della Salute che riguardano in particolare le raccomandazioni per le persone immunodepresse. Anche riguardo all'accesso alle vaccinazioni le indicazioni del Ministero della Salute sono chiare. Infatti, secondo il piano strategico le persone con immunodeficienza o in trattamento con farmaci immunomodulatori devono essere vaccinati nelle prime fasi. Aggiungo che, a tutt'oggi, non è stata riportata nessuna infezione severa nei soggetti vaccinati e pertanto si spera che un minimo di protezione si instauri anche in individui immunodepressi. In linea generale, come sottinteso nella sua domanda, questa fascia della popolazione è quella che dovrebbe maggiormente beneficiare dell'"effetto gregge" determinato dalla vaccinazione di massa.

D.: *Il professor Andrea Gambotto (Università di Pittsburgh, Pennsylvania), uno scienziato italiano trapiantato negli USA, dove è ricercatore di punta di un centro di eccellenza, è stato il primo studioso a individuare, nel 2003, la proteina "spike" come bersaglio dei vaccini anti-coronavirus. Il suo studio del 2003 pubblicato su Lancet è infatti stato il primo in letteratura sul tema, ma all'epoca nessuno finanziò i trial clinici sull'uomo, altrimenti avremmo avuto subito un vaccino efficace contro il SARS-CoV-2. In compenso, grazie all'attuale "corsa ai vaccini", contro qualsiasi nuovo coronavirus che*

emergerà in futuro da un serbatoio animale, la prossima volta dovremmo essere assai più pronti. O non è detto?

R.: Lo spero ardentemente e ricordo il noto aforisma dello studioso che ha rivoluzionato la Scienza (Louis Pasteur, *ndr*), aprendo la strada della vaccinologia: “La fortuna favorisce le menti preparate”.

D.: ***Secondo una dottoressa laureata in chimica e tecnologie farmaceutiche che ha lavorato per vent'anni nell'industria farmaceutica, i vaccini anti-COVID sintetizzati usando linee cellulari immortalizzate (ad es. Astrazeneca) sono potenzialmente pericolosi sul lungo termine poiché, se rimangono residui di lavorazione nel vaccino, potrebbero innescare cancerogenesi. In effetti, Astrazeneca usa la linea cellulare HEK-293. È già stata usata per produrre precedenti tipi di vaccini? Quali tecniche di purificazione, fra le varie possibili, sono state usate per Astrazeneca (io non le ho trovate)? Non crede che debbano essere condotte analisi da terze parti per verificare, magari a campione, la totale assenza di tali cellule nei vaccini prodotti?***

R.: Sono d'accordo sull'importanza di conoscere in dettaglio le composizioni dei preparati vaccinali e la necessità di analisi terze. In un articolo ancora in *preprint* ed a cui ho fatto riferimento in una precedente risposta parlando di VITT, Andrea Greinacher et al. hanno identificato, mediante spettrometria H-NMR, alcuni additivi presenti nel vaccino Astrazeneca, come ad esempio EDTA, saccarosio ed istidina. Nello stesso *preprint* è riportato come la preparazione del vaccino comporti un trattamento con nucleasi per ridurre la contaminazione del DNA delle cellule packaging HEK-293. Essendo, se pur remoto, ipoteticamente possibile il rischio di integrazione cromosomica del DNA dei vettori adenovirali, tale rischio potrebbe aumentare utilizzando DNA in cui ci fossero rotture della doppia elica. È tuttavia doveroso dire che tali integrazioni non sono mai state dimostrate negli studi preclinici e clinici finora effettuati.

D.: Il virologo e grande esperto di vaccini Geert Vanden Bossche (che ha lavorato per OMS, FDA, CDC, GAVI, Bill e Melinda Gates Foundation, etc.) è assai preoccupato: fare una vaccinazione di massa a pandemia in corso con vaccini "non sterilizzanti", oltre a rischiare di creare una variante che "bypassi" i vaccini attuali, ha un'altra importante conseguenza: la soppressione temporanea del baluardo contro questo virus costituito dall'immunità naturale "innata", cosa assai problematica (specie fra i più giovani), poiché renderebbe addirittura controproducente l'immunità artificiale indotta dagli attuali vaccini, che è solo "proteina spike-specifica", il che rischierebbe di causare un'ecatombe. È d'accordo con la sua analisi?

R.: Sono in completo disaccordo con queste affermazioni. Basterebbe ricordare i 50 milioni di morti della pandemia "Spagnola" del 1918, che colpì un mondo meno interconnesso e meno densamente popolato di quello attuale. I dati che emergono da paesi come Israele, Regno Unito e Stati Uniti, in cui le vaccinazioni hanno coperto un maggior numero di persone, indicano una netta riduzione di mortalità. C'è oramai un generale consenso, da parte degli epidemiologi, sulla necessità di vaccinare prima la popolazione anziana ed a rischio di malattia grave. La risposta ai vaccini risulta essere policlonale e, sebbene limitata alla proteina spike, aumenta di fatto il repertorio della risposta anticorpale rispetto all'infezione naturale. Credo che si debba continuare con la vaccinazione di massa, estendendola a tutte le fasce di età ed a tutti i paesi del globo.