

Vaccini per SARS-CoV-2 l'opinione di chi sta sviluppando un vaccino

INTERVISTA AI DOTTORI LUIGI AURISICCHIO E LUCIO ROVATI



Salvatore Bianco

La pandemia di COVID-19 è una gravissima crisi sanitaria, economica e sociale. In tutto il mondo c'è un'attesa spasmodica di cure efficaci e soprattutto di vaccini contro l'agente eziologico di COVID-19, il SARS-CoV-2. Per fare un punto sullo sviluppo dei vaccini abbiamo intervistato chi un vaccino lo sta sviluppando: i dottori Luigi Aurisicchio (Takis, Pomezia) e Lucio Rovati (Rottapharm Biotech, Monza). Le due Aziende sono alleate nello sviluppo di un vaccino anti SARS-CoV-2 che è prossimo alla sperimentazione sull'uomo. I dottori Aurisicchio e Rovati possono dare ai nostri lettori un quadro della situazione dall'osservatorio privilegiato di chi lavora direttamente al vaccino. Lasciamo dunque la parola ai nostri ospiti:

L'Italia appare tra i protagonisti dello sviluppo dei vaccini contro SARS-CoV-2, concordate con questa immagine? Se sì, quali fattori hanno permesso questa presenza significativa? Non è in contrasto con quello che abbiamo sentito per molti anni su una crisi quasi irreversibile della ricerca italiana?

Aurisicchio: Concordo assolutamente, la Ricerca italiana è sempre stata all'avanguardia in vari campi, ad esempio l'Immunologia, la Terapia genica e Cellulare, sia a livello accademico che privato. I fattori che lo hanno consentito non sono certo di tipo economico: i ricercatori italiani sono brillanti, intraprendenti, hanno competenze da vendere e riescono ad adattarsi a carenze strutturali. Tutto questo nonostante l'Italia sia tuttora un Paese che crede poco nella ricerca, investendo una quota pari all'1,39% del PIL. La percentuale è bassa sia rispetto alla media della zona euro (2,15%) sia nel confronto diretto con le altre grandi economie industriali d'Europa: in Germania la spesa per R&S ha raggiunto il 3% del PIL, in Francia il 2,2%. Fare ricerca in Italia è veramente difficile e purtroppo molti cervelli vanno all'estero dove vengono invece date loro grandi opportunità. Basti pensare che lo scienziato che ha disegnato il vaccino contro COVID-19 di Moderna in USA è un italiano, mio ex-collega. Al-

tra grande carenza è l'assenza della Technology Transfer, ossia la possibilità di tradurre le scoperte dei ricercatori universitari in opportunità commerciali di sviluppo che possono creare nuova occupazione e finanziare la ricerca stessa in un circolo virtuoso. In questo ambito, il settore delle biotecnologie può dare un grande contributo con *partnership* pubblico/private. Gli investimenti in innovazione sono il motore fondamentale della crescita economica di un Paese sviluppato e le PMI anche in ambito Biotech devono essere potenziate dal sistema Italia.

Rovati: L'Italia è decisamente tra i protagonisti nello sviluppo di un vaccino contro SARS-CoV-2 e COVID-19. Ci sono infatti almeno due vaccini frutto della ricerca in Italia che sono in fase avanzata di sviluppo. Il nostro è basato sul DNA e quindi è altamente innovativo in quanto si tratta di un approccio non ancora ben sviscerato nella ricerca dei vaccini cosiddetti "genetici" e che potrebbe avere dei vantaggi rispetto agli altri, ma che necessita tutte le verifiche soprattutto cliniche necessarie. L'altro vaccino italiano è quello di ReiThera che, sempre nell'ambito dei vaccini "genetici", segue una strada già perseguita da altri e quindi in fase di sviluppo più avanzata: quella dei vaccini che sfruttano un vettore virale per inserire nel

nostro organismo parte dell'informazione genetica del virus. A questo proposito, l'Italia ha partecipato allo sviluppo soprattutto produttivo di quello che è probabilmente il capostipite dei vaccini a vettore virale, quello ideato dall'Università di Oxford e alla cui produzione iniziale ha partecipato IRBM a Pomezia.

I fattori che hanno permesso questa presenza significativa sono quelli noti da tempo in tutta la comunità scientifica: i nostri scienziati, sia a livello accademico sia a livello di aziende biotech, sono tra i più innovativi a livello internazionale e non temono il paragone con quelli di nessuna altra nazione. Anzi, spesso li ritroviamo a capo di strutture di ricerca pubbliche o private in paesi che pensiamo essere più avanzati di noi. Ma c'è comunque una differenza, che ci fa pensare a una situazione di crisi: la mancanza di finanziamenti significativi e strutturati nel nostro paese. Anche in questo caso particolare del vaccino, noi ancora non siamo riusciti a ottenere alcun tipo di finanziamento, mentre altri paesi hanno messo a disposizione per le proprie aziende l'equivalente di centinaia di milioni di euro fin dai primi giorni della pandemia. I risultati si vedono: ci sono diversi vaccini in fase III avanzata, grazie a questi ingenti investimenti a fondo perduto, e molti

già in sviluppo clinico. Chi è più indietro paga la mancanza fino a qui di questi aiuti. Ora, mentre si può chiedere a un'azienda farmaceutica che ha un'attività commerciale di provvedere a gran parte dei propri finanziamenti, non si può farlo con le aziende biotech che vivono solo del successo della propria ricerca. Soprattutto, non si può farlo per lo sviluppo di un vaccino nel corso di una pandemia, quando non è possibile pensare a una corsa tra imprenditori per finanziare qualcosa che potrebbe non avere un ritorno. Nel nostro caso, lo sviluppo del vaccino è soprattutto la risposta a una emergenza reale, senza un calcolo di ritorni difficili da prevedere. Qualcosa si muove, e da una necessità così impellente potrebbe nascere una maggiore strutturazione di un sistema di finanziamento della ricerca farmacologica innovativa anche in Italia.

Takis è nella fase preclinica dello sviluppo del suo vaccino anti SARS-CoV-2. Dott. Aurisicchio, Ci può brevemente parlare delle varie piattaforme in studio e cosa vi ha fatto scegliere il vostro modello?

Aurisicchio: Tante piattaforme vaccinali sono oggi disponibili per creare un vaccino. Le classiche si avvalgono dello stesso virus SARS-CoV-2 che viene amplificato su cellule permissive, inattivato, formulato con adiuvanti ed iniettato per via intramuscolare. Questa tecnologia, per esempio, è stata usata in passato per sviluppare vari vaccini, tra cui quello della poliomielite. Questo approccio viene seguito da varie aziende, prevalentemente cinesi ma presenta potenziali effetti collaterali per la natura stessa del virus. Altra piattaforma è quella delle proteine ricombinanti: si seleziona una proteina, per esempio la proteina Spike del SARS-CoV-2, la si produce in cellule per poi formularla con adiuvanti. Questo approccio è stato adottato con successo per l'epatite B, ma richiede tanto tempo per la generazione di una linea cellulare che la produca e la messa a punto delle procedure. La nuova



Luigi Aurisicchio

Fondatore della Takis, Evviva e Neomatrix, CEO/CSO. Coordina un gruppo di 25 ricercatori per lo sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali terapeutici. In Merck, ha gestito programmi di ricerca per lo sviluppo di vaccini contro il cancro in modelli preclinici, ha contribuito a disegnare un piano strategico per la loro valutazione in pazienti, ha partecipato alla produzione di documenti richiesti dalle agenzie regolatorie per avviare studi di fase I, si è occupato degli studi di adiuvanti da utilizzare in combinazione con i vaccini. Queste attività hanno condotto all'identificazione di 5 candidati per lo sviluppo clinico

categoria emersa prepotentemente durante questa pandemia è quella dei vaccini "genetici", fino a poco fa applicata con successo solo a livello preclinico o veterinario. I vaccini genetici si basano non sulle proteine ma sull'informazione genetica contenuta nel virus stesso, che le nostre cellule usano per generare l'antigene e montare una risposta immunitaria. Per queste caratteristiche sono molto rapidi da realizzare e testare sia a livello preclinico che clinico. Tra queste ci sono l'RNA messaggero, i vettori virali e il DNA. Il nostro COVID-eVax è un vaccino basato su DNA. Questo modello nasce da una *expertise* di tanti anni sviluppata in Merck inizialmente per scopi di terapia genica, poi convertita nell'ambito di vaccini contro il cancro e testata in clinica.

Dott. Rovati, molti dei nostri lettori lavorano nella ricerca clinica, può sintetizzarci quali le criticità che lei vede nelle ricerche cliniche e quali spunti di speranza e sviluppo nei prossimi mesi?

Rovati: La criticità principale è quella di dover affrontare in tempi rapidissimi, di qualche mese dall'inizio del progetto, una fase I di *first-in-human* (la più critica) raccogliendo a una

velocità impensabile per altri progetti i dati non-clinici essenziali di sicurezza. E in ogni caso, si va a testare qualcosa la cui applicazione non è ancora così vasta. Infatti, la gran parte degli approcci sono, come si diceva, per vaccini genetici: vettore virale, RNA, o DNA: sappiamo bene che nessuno di questi approcci, potenzialmente molto favorevoli, è mai esitato nell'approvazione di un vaccino su larga scala. Occorre quindi estrema prudenza nelle fasi iniziali, che non può però andare a scapito della rapidità.

L'altra criticità è quella della fase III: decine di migliaia di pazienti in varie regioni del mondo in studi randomizzati contro placebo. Quando pensiamo a una fase III su 3-5.000 pazienti per una *new chemical* o *biological entity*, ci tremano i polsi. Possiamo pensare che una piccola biotech, che ha progettato una possibile soluzione innovativa, affronti uno sforzo soprattutto finanziario di questo tipo, decine di volte superiore, con le proprie risorse o prestiti da restituire? A me non spaventa la criticità tecnica, perché siamo in grado di disegnare e condurre qualsiasi tipo di studio clinico ovunque. Mi preoccupa come questa attività sarà finanziata (per tornare alla prima domanda).

Si discute molto sulla capacità di produrre il/i vaccini in quantità sufficienti. Quali sono i punti chiave da risolvere dal punto di vista industriale per una produzione di vaccino in quantità adeguata?

Rovati: È vero, la produzione è un punto veramente critico. Per due motivi: quello più facilmente intuibile è la necessità di produrre diverse centinaia di milioni di dosi e distribuirle, una volta che il vaccino si è dimostrato efficace e viene approvato. Ma prima di questo, bisogna organizzarsi per una produzione complessa di materiale biologico innovativo per le fasi di ricerca clinica e per preparare la commercializzazione. In questi mesi abbiamo parlato con strutture produt-

tive italiane meravigliose, di successo e di grande buona volontà, e con qualcuna stiamo organizzando una collaborazione importante. Ma è tutto da fare. Spesso, soprattutto nei consessi farmaceutici ci vantiamo di essere il faro in Europa per il manifatturiero farmaceutico. Ma cosa produciamo? Certamente farmaci importantissimi, ma per lo più vecchi farmaci di produzione consolidata. Dobbiamo investire sulle produzioni innovative, per essere pronti a situazioni come questa.

Le notizie sui media hanno portato a conoscenza dell'opinione pubblica nazionale le realtà di ricerca dell'area romana, direi un "ecosistema" poco noto al grande pubblico, dott. Aurisicchio, ce ne può parlare?

Aurisicchio: Certo, il Tecnopolo di Castel Romano, all'interno del quale c'è la Takis, si sta sempre più connotando come una importante area di Biotecnologie non solo romana, ma a livello internazionale. Tutto è cominciato nel 2010, quando la neonata Takis si insedia in un laboratorio dell'allora Fondazione scientifica San Raffaele, che faceva ricerca di base su cellule staminali: era un ambiente stimolante, con giovani studenti di vari gruppi universitari. Poi purtroppo, come siamo abituati a vedere in Italia, la Fondazione fallisce quell'anno stesso per mancanza di fondi e il Tecnopolo entra in una fase di crisi economica. A quel punto restiamo solo noi e ci siamo rimboccati le maniche, riqualificando i laboratori e attrezzandoli con la strumentazione necessaria per lavorare. Lo stabulario riparte con una serie di studi e varie aziende farmaceutiche cominciano a collaborare con la Takis. Dalla Takis nasce la Evviva, che sviluppa vaccini veterinari. Successivamente, grazie alla presenza della Takis nell'area, arriva Reither, l'altra azienda che sta sviluppando un vaccino contro il COVID-19. Poi viene fondata la Nouscom, che sviluppa vaccini contro il cancro ed Exiris, che lavora su anticorpi contro il cancro, trova a Castel Romano il giusto ambiente



Lucio Rovati

Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Milano, con specializzazione in Farmacologia Clinica. Vice-Presidente e Direttore Scientifico del gruppo farmaceutico Rottapharm/Madaus, dopo la fusione con il gruppo Mylan ha fondato ed è Amministratore Delegato di Rottapharm Biotech, attiva nella ricerca e sviluppo di nuovi farmaci innovativi. Autore di più di 190 pubblicazioni in riviste scientifiche internazionali, tra le numerose posizioni accademiche, è attualmente Professore a contratto di Farmacologia Clinica presso l'Università di Milano-Bicocca.

per condurre le proprie ricerche. Infine, nel 2020 nasce Neomatrix, che sviluppa vaccini personalizzati contro il cancro. Infine, una organizzazione no profit, la Vitares, nasce ed organizza corsi e congressi internazionali che creano network importanti per connettere ricerca accademica, medicina veterinaria, traslazionale ed umana. L'area a sud di Roma si presta molto bene per la presenza di tante aziende farmaceutiche (AlfaSigma, IBI, Menarini Biotech, ERBC, etc.) ed istituti di ricerca (IFO, Ospedale Bambin Gesù, Università) che hanno favorito la realizzazione di interessanti progetti di ricerca pubblico/privato. Le attività sul COVID-19 hanno finalmente acceso i riflettori su questa "Biotechnology Valley" che può dare enormi contributi a livello internazionale.

La crisi COVID-19 può rappresentare un'occasione di rilancio per la nostra ricerca? E quale ruolo possono giocare i vari attori istituzionali e industriali per cogliere quest'opportunità?

Rovati: Credo di avere già espresso il mio pensiero. La nostra ricerca innovativa non ha niente da invidiare a nessuno, anzi. Ma è necessario che le aziende che fanno veramente ricerca

innovativa si organizzino su un terreno istituzionale fertile. Quest'ultimo deve potersi organizzare con fonti di finanziamento certo e rapidamente disponibile. E badate che non è la solita richiesta di fondi, perché tutti i settori commerciali e produttivi sono in difficoltà e necessitano aiuto: lo sappiamo bene. Qui si tratta di organizzarsi per sapere da che parte siamo nella corsa alle soluzioni innovative quando se ne presenta la necessità, che è tutto un altro discorso, che prescinde dalla contingenza del momento e punta su strumenti precisi e flessibili. La ricerca per COVID-19 non è solo vaccini. Ci sono anticorpi monoclonali, nuovi antivirali diretti e nuovi antiinfiammatori. Idee straordinarie da parte di scienziati italiani: non vanifichiamo tutto per la mancanza di un terreno istituzionale e finanziario fertile.

Il quadro disegnato dai nostri due autorevoli esperti, che ringrazio a nome del Giornale della SIMeF, è un chiaroscuro: a limiti strutturali ed economici si confrontano competenza, passione e anche una sempre maggiore capacità di collaborazione tra aziende di *discovery* come Takis, industrie farmaceutiche, come Rottapharm Biotech e aziende di supporto e consulenza. L'efficacia di questo modello di *network* ci dà motivi di fiducia, non solo per quanto riguarda la capacità di sviluppare un vaccino contro SARS-CoV-2 ma anche, in futuro di ideare e portare a disposizione dei pazienti altri trattamenti innovativi.

Salvatore Bianco
AKROS BioScience, SIMeF