

Alla scoperta dei vaccini Guida pubblicata su La Stampa

Quello che c'è da sapere sull'arma che ci salverà dal Covid

Gabriele Beccaria La Stampa 8-4-2021

«La matematica è l'arte del perfetto. La fisica è l'arte dell'ottimale. La biologia, a causa dell'evoluzione, è l'arte del soddisfacente».

È una frase potente, pronunciata tempo fa da un Nobel della medicina, il sudafricano Sydney Brenner, e magnificamente attuale. Ci disperiamo per capire cos'è il Covid, come funzionano i vaccini e i loro possibili effetti avversi, quali sono i pericoli veri della pandemia e le sue conseguenze globali. Vorremmo sapere tutto e non è possibile. I complottisti hanno una spiegazione per ogni dubbio, i ricercatori - a cominciare dai biologi - hanno risposte in progress, in evoluzione, proprio come il virus che studiano.

Non è facile accettare questo aspetto della scienza, come un sapere intrinsecamente incompleto, destinato a trasformarsi e ad autocorreggersi. Ma allo stesso tempo dovremmo essere orgogliosamente sorpresi dei successi che ci mette davanti agli occhi: i vaccini a disposizione e quelli allo studio dimostrano l'efficienza della medicina del XXI secolo, anche se è sufficiente un solo caso di morte sospetta per indurci a legittimi interrogativi e timori.

I vaccini stanno costruendo la barriera che ci proteggerà dal Covid. Sono l'arma che metterà ko la pandemia, nonostante le fake news dei negazionisti. Purtroppo è stata - ed è - la gestione dei vaccini stessi a gettare troppe ombre: annunci estemporanei, passi falsi di Big Pharma e decisioni politiche affrettate hanno incrinato la fiducia di molti cittadini e seminano confusione.

In questo inserto - il secondo della «Guide di Salute», dopo quello uscito a dicembre - abbiamo dato voce ai medici, agli specialisti, agli studiosi: riflettono sul rapporto benefici&rischi dei vaccini e analizzano le prospettive delle terapie, spiegano ciò che sappiamo e ciò che ancora è sottoposto all'indagine dei laboratori. Il «soddisfacente» di cui parlava Brenner non è la perfezione, ma sta salvando milioni di vite. —

Vaccini, perché sì

Meccanismi diversi e un obiettivo comune: attivare gli anticorpi

Federico Mereta

Prima l'obiettivo. Poi la strategia. Chi si prepara per una guerra, specie se lunga, deve aver ben chiaro questo percorso. Per la sanità pubblica, grazie alla corsa della ricerca che ha messo a disposizione in tempi record i vaccini per il virus Sars-CoV-2, è fondamentale sapere cosa si vuole per tentare di raggiungerlo. «L'ideale ovviamente sarebbe puntare a lungo termine sull'eradicazione del virus, come avvenuto per il vaiolo, ma in questo caso non è possibile, perché il coronavirus responsabile di Covid-19 non ha come unico serbatoio l'uomo, esattamente come accade per l'influenza – spiega Giancarlo Icardi, coordinatore Gruppo Vaccini della Società Italiana di Igiene (Siti) -. Col tempo potremmo puntare a far scomparire da una determinata zona l'infezione, ma oggi dobbiamo concentrarci su un altro scopo: limitare il più possibile i danni legati a Covid-19 e per questo la vaccinazione è fondamentale, visto che contribuisce a limitare la circolazione virale e a ridurre casi gravi, ricoveri e decessi».

Insomma, se sul fronte del sistema immunitario del singolo non si può ancora sapere con certezza quanto e come ogni persona riesce ad attivare specifici anticorpi grazie allo stimolo del vaccino, in termini di popolazione lo scopo è chiaro. «I vaccini oggi disponibili e quelli che arriveranno sono efficaci in questo senso: anche se ancora non sappiamo se proteggono completamente dall'infezione, sappiamo che preservano dalla malattia ed è questo che vogliamo» .

Chiarito l'obiettivo, la strategia passa attraverso un'accelerazione dell'immunizzazione, grazie alla disponibilità dei vaccini oggi presenti e di quelli che arriveranno. Per limitare i rischi di malattie serie tutti sono efficaci, anche se i meccanismi d'azione sono differenti. «I vaccini a m-Rna usano l'Rna messaggero per indurre la produzione di antigeni e quindi stimolare la reazione difensiva dell'organismo nei confronti di specifiche proteine, le cosiddette "S" o Spike del virus: oltre a quelli già disponibili (Pfizer-Biontech e Moderna) si avvicina anche il candidato di Curevac – fa sapere Paolo Bonanni, docente di Igiene all'Università di Firenze -. Somministrandoli, si ottiene una vivace reazione da parte del sistema immunitario, grazie al fatto che l'm-Rna entra nella cellula e fa fare le proteine "S" del Coronavirus ai ribosomi (le "stampanti" delle cellule)».

In futuro, sul fronte di questi vaccini «genetici», si punta anche sulla strada del Dna ricombinante: in una cellula di diverse possibili origini (ad esempio d'insetto) viene inserita l'informazione genetica per produrre le proteine «S». Quelle cellule sono coltivate e producono grandi quantità di proteine, che vengono formulate come vaccino insieme con un adiuvante e sono in grado di stimolare il sistema immunitario. A un vaccino di questo tipo sta lavorando la joint-venture tra Sanofi e Gsk.

Un altro metodo per la produzione dei vaccini prevede l'impiego di un veicolo che, come uno sherpa, si carica sulle spalle le informazioni per fare gli antigeni delle proteine «S» del virus e le introduce nell'organismo. Questi trasportatori sono virus «difettivi» e quindi non in grado di indurre infezione, ma con la capacità di entrare nelle cellule per far loro produrre gli antigeni che stimolano le difese del corpo. «Sono vaccini vettoriali e riescono a istruire una risposta immunitaria mirata – ricorda Bonanni -. Sono un esempio di questo approccio il vaccino di AstraZeneca e quello di Johnson & Johnson, previsto in un'unica dose. Ma anche il cosiddetto vaccino russo, messo a punto dall'Istituto Gamaleya, si basa su questo approccio. Cambia ovviamente l'adenovirus scelto come trasportatore delle informazioni genetiche di Sars-CoV-2 – addirittura si impiegano due diversi ceppi di adenovirus nella prima e nella seconda dose – ma il mezzo per giungere all'obiettivo è lo stesso».

Anche in Cina Cansino Biologics, insieme con il Beijing Institute of Biotechnology, portano avanti un vaccino che sfrutta un adenovirus di tipo 5 come «facchino» per trasportare le informazioni in grado di stimolare la risposta. E c'è chi, come Novavax, lavora su una strategia diversa per mettere a punto un vaccino proteico. Per prepararlo si impiega l'Rna del virus, da cui si producono proteine «ricombinanti» o loro frammenti della parete legati a composti (le saponine) che favoriscono la reazione anticorpale, iniettati nell'organismo come nanoparticelle. Non mancano, infine, le applicazioni più «tradizionali», dal vaccino cinese che si basa su un virus inattivato (unico caso in cui il virus è presente nel vaccino, ma è ucciso).

Ciò che conta è proteggere il massimo numero di persone prima possibile. È fondamentale anche alla luce delle varianti virali: più si evita il rischio di «rimescolamenti» nel patrimonio genetico del virus, immunizzando, meno queste avranno impatto. «Il Coronavirus è un classico virus a Rna e quindi è "portato" a subire mutazioni casuali, spesso non significative – conclude Icardi -. I vaccini disponibili sono risultati protettivi nei confronti della variante inglese, la più diffusa da noi, e per alcuni ci sono evidenze di protezione anche per altre varianti.

Forse in futuro, per alcune varianti e con alcuni vaccini, potremmo avere un'efficacia inferiore, ma sarà il tempo a dirlo». E, in ogni caso, potremo «aggiustare» il contenuto dei vaccini per coprire meglio le varianti, se necessario. —

Le due armi made in Italy

Risultati positivi dai test sui volontari "Il primo vaccino già a fine estate"

Nicla Panciera

Per affrontare la pandemia che non dà tregua, una delle strade intraprese è quella della produzione di un vaccino a km zero, tutto italiano, che si aggiunga all'armamentario a nostra disposizione contro il Covid-19. I candidati al momento sono due.

Da qualche settimana è partita la prima fase di sperimentazione di E-Vax, candidato vaccino a Dna, diverso quindi dalle altre piattaforme a mRNA e a vettore virale, ideato da Takis e sviluppato in collaborazione con Rottapharm, biotech sponsor della sperimentazione.

La tecnologia a Dna permette di superare i problemi della catena del freddo per la conservazione, ma ha anche il vantaggio di essere molto adattabile. Di fronte alle possibili varianti emergenti, inoltre, il vaccino può essere modificato rapidamente e più facilmente rispetto a una piattaforma a Rna (come quelle usate da Pfizer e Moderna). La fase 1 coinvolgerà 80 volontari sani maggiorenni con meno di 65 anni, suddivisi in quattro gruppi, che riceveranno quattro diversi dosaggi, tre con richiamo e uno in monodose.

In tre mesi verrà valutata la sicurezza e l'immunogenicità di E-Vax e si definiranno anche «dosi e schemi di trattamento da portare poi in fase 2», spiega la professoressa Marina Cazzaniga dell'Università di Milano Bicocca e direttrice del Centro di Ricerca di Fase I dell'ospedale San Gerardo di Monza, uno dei tre centri coinvolti insieme con l'Istituto Nazionale Tumori Ircs Fondazione Pascale di Napoli e l'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma: quest'ultimo si occuperà dell'analisi degli anticorpi, per documentare la risposta immunitaria e quindi la potenziale efficacia del vaccino.

Il numero di soggetti della fase 2, poi, dipenderà da quanti dosaggi vi arriveranno. «Il nostro registro dei volontari, attivo da agosto, è cresciuto notevolmente da quando è partito lo studio», spiega Marina Cazzaniga. Per la somministrazione del vaccino si ricorre a una raffinata tecnica: è l'elettroporazione, già in uso nell'elettrochemioterapia per il trattamento delle lesioni cutanee dei tumori. In questo caso, la stimolazione con quattro piccoli elettrodi favorisce l'ingresso del Dna nelle cellule muscolari, fungendo da adiuvante. La ditta italiana che la produce, l'Igea di Carpi, sta già lavorando a un modello portatile.

Proprio al San Gerardo sono reclutati i primi 20 soggetti dello studio e sono già partiti con i richiami. Come sta andando? «Il monitoraggio dei partecipanti è strettissimo, il contatto quasi quotidiano e sta andando tutto bene, secondo le previsioni e nel rispetto dei tempi». La fase 3 potrebbe essere avviata a gennaio. Nel frattempo, sempre a Monza, si svolgerà anche la sperimentazione del secondo candidato vaccino italiano, Grad-CoV2, che coinvolgerà complessivamente 26 centri italiani e uno ad Hannover, in Germania.

Grad-CoV2 è in una fase più avanzata di sviluppo clinico rispetto a E-Vax. È stato realizzato, prodotto e brevettato dalla società biotecnologica italiana ReiThera e sviluppato in collaborazione con l'Istituto Spallanzani di Roma e il Centro ricerche cliniche dell'Azienda ospedaliera di Verona, con finanziamenti della Regione Lazio per 8 milioni, del Cnr per 3 milioni, 41,2 milioni a fondo perduto e 7,8 milioni di finanziamento agevolato di Invitalia. Grad-CoV2 si basa su un vettore adenovirale, la stessa tecnologia utilizzata da AstraZeneca e Johnson&Johnson. Per il trasporto dell'informazione genetica della proteina S, o Spike, del Coronavirus si serve di un adenovirus di gorilla. Può essere conservato in un normale frigorifero. La fase 2 è già partita e la 3 è imminente, avendo la fase 1 dimostrato una robusta risposta immunitaria nel 90% dei soggetti tra i 18 e i 55 anni e tra i 65 e 85 anni e nessun evento avverso grave nei primi 28 giorni.

La fase 2 coinvolgerà circa 900 volontari, per i quali è previsto un rimborso spese di 800 euro e che possono candidarsi sul sito www.covitarclinicaltrial.it. Saranno divisi in tre coorti, che riceveranno rispettivamente placebo, singola dose e doppia dose, con richiamo al 21° giorno, al fine di valutare l'efficacia del vaccino e selezionare lo schema da portare quindi in fase 3, in cui verranno arruolati e vaccinati migliaia di volontari in centri italiani e non italiani.

Questa fase sarà disegnata sulla base dei risultati raccolti in fase di sperimentazione e delle condizioni epidemiologiche e sociali, con un disegno chiamato adattativo, che terrà conto anche del parere e delle linee-guida dettate dalle agenzie regolatorie. L'azienda si aspetta di ottenere l'autorizzazione alla messa in commercio già a fine estate. —

Affrontare le paure

Le lezioni scientifiche del caso di AstraZeneca

Marco Pivato

«Possibile collegamento con le rare trombosi, ma i benefici sono superiori ai rischi». Così ieri ha concluso, durante la conferenza stampa annunciata dall'Ema, l'Agenzia Europea del Farmaco, il Comitato di valutazione rischi sul caso AstraZeneca.

La frequenza è difficile da valutare, dice l'Ema, ma fa una stima: circa «1 caso su 100 mila». Sulla base di questo - aggiunge - le autorità nazionali potranno «decidere come vorrebbero vaccinare e con quale tipo di vaccino». Ecco l'ennesimo capitolo di una vicenda complessa e spesso sconcertante, cominciata l'11 marzo, quando la Norvegia sospende la somministrazione di un lotto di vaccino AstraZeneca, dopo la segnalazione di tre casi di una rara trombosi venosa (l'incidenza annua è stimata in 2-3 casi per milione). Il vaccino è il primo sospettato, perché gli eventi sono avvenuti nei due giorni successivi alla somministrazione e inoltre si riscontra un altro sintomo: una piastrinopenia con segni di porpora trombocitopenica. Lo stesso giorno anche la Danimarca ritira il vaccino. Segue il tam-tam mediatico.

Domenica 14 marzo l'Aifa, l'Agenzia Italiana del Farmaco, si affretta a gestire il panico: «L'allarme legato alla sicurezza di AstraZeneca non è giustificato e si rassicurano fortemente i cittadini sulla sicurezza del vaccino per una ottimale adesione alla campagna vaccinale». Forse troppo tardi rispetto al muro di un'opinione pubblica già sul chi va là. E infatti il giorno dopo Aifa ritira il vaccino dall'Italia «in via del tutto precauzionale e temporanea, in attesa dei pronunciamenti dell'Ema».

La storia è paradigmatica: il tira e molla che le agenzie regolatorie hanno fatto con il vaccino AstraZeneca, prima difeso e poi momentaneamente ritirato, si spiega con l'enorme pressione mediatica e le altissime aspettative da parte di popoli e governi, non sufficientemente alfabetizzati scientificamente per comprendere le dinamiche dietro la produzione e la distribuzione di un vaccino. Il tira e molla ha sortito un unico risultato: solo in Italia decine di migliaia le disdette della vaccinazione con la formulazione AstraZeneca.

Ai più sfuggono la logica e la statistica: tra gli oltre 12 milioni di persone vaccinate in Gran Bretagna ci sono stati sino a metà marzo (momento del momentaneo ritiro del vaccino in Italia, Olanda, Germania, Francia e Spagna) solo 15 casi di trombosi o coaguli di sangue e 22 casi di embolia polmonare. Si tratta di una percentuale addirittura inferiore a quella della popolazione non vaccinata. L'incidenza è la stessa, anche se al posto dei trattati con il vaccino AstraZeneca prendiamo in considerazione Pfizer o Moderna.

Non secondaria è stata l'inesperienza biomedica ai vertici delle Agenzie. O meglio, la presenza di «persone volenterose – commentano alcune fonti – ma di nomina politica, nei posti chiave per rappresentare una fazione piuttosto che l'altra». La decisione di bloccare il vaccino o di rivedere i

criteri di somministrazione, non a caso, non è stata presa dall'Ema, ma dai singoli Paesi. L'ultimo atto, prima della conferenza stampa di ieri, era stato lo scorso 18 marzo, quando l'Ema dichiarava: «I benefici del vaccino superano i possibili rischi». I casi di trombosi dopo la somministrazione del vaccino AstraZeneca «sono inferiori» a quelli che avvengono tra la popolazione non vaccinata, afferma il presidente del Comitato di valutazione, Sabien Straus. Tuttavia, non può essere escluso un legame con rari casi tromboembolici e perciò occorre avvertire di queste possibilità, aggiunge la direttrice dell'Ema, Emer Cooke. I bugiardini, quindi, saranno aggiornati. —

Piccoli rischi e grandi benefici

Un po' di statistica per fidarsi dei vaccini

Piero Olliaro*

Il Covid ha sconvolto il mondo, piazzandosi all'intersezione tra scienza, salute pubblica, business, politica e società. Tale complessità richiede soprattutto onestà, trasparenza e coerenza nella comunicazione e nelle interazioni. In gioco è non solo l'uscita dalla pandemia, ma il destino della salute pubblica.

Caso emblematico i vaccini, strumento eminente di prevenzione per l'individuo e la collettività. Adottare un vaccino implica un bilancio tra rischi (reali o percepiti) e benefici, cioè le probabilità di infezione, malattia, malattia grave, morte da Covid e di effetti collaterali del vaccino da un lato; il livello di efficacia del vaccino dall'altro.

Benchè ognuno abbia una valutazione soggettiva del rischio-beneficio, bisogna capire che il rischio è un concetto primariamente collettivo per due ragioni. Una è che è un calcolo statistico di probabilità. L'altro è che il mio rischio personale è la risultante dei contributi mio e di tutti gli altri attraverso i nostri comportamenti, tra i quali vaccinarsi, isolarsi, portare la mascherina o no. Fanno anche parte del conto rischi indiretti, quali l'intasamento dell'ospedale da afflusso di pazienti Covid, con annullamento o ritardi di cure vitali.

Cosa possiamo aspettarci dai vaccini? Per ora che riducano il rischio di malattia, non sappiamo ancora per infezione e trasmissibilità, e che la protezione è limitata nel tempo. Nella comunicazione sui vaccini, però, viene generalmente ommesso un dato fondamentale. L'efficacia viene espressa in riduzione del rischio relativo di malattia: prendendo l'esempio del vaccino Pfizer, 95% significa che i vaccinati hanno un rischio del 5% rispetto ai non vaccinati. Tuttavia, l'effettività dipende anche dal rischio di base e di questa non si parla. Nello studio clinico 9 non vaccinati su 1000 si sono ammalati, il che si traduce in una riduzione del rischio assoluto di circa 8 casi in meno su 1000 vaccinati, cioè dobbiamo vaccinare 119 persone per prevenire un caso di Covid in più.

All'opposto, il vaccino AstraZeneca ha un'efficacia minore (67%), ma è studiato in un gruppo più esposto (19/1000 senza vaccino si sono ammalati) e ha una effettività maggiore (13 casi in meno per 1000 vaccinati, richiedendo di vaccinare 78 persone per prevenire un caso). Questi risultati sono ottenuti nelle condizioni controllate degli studi clinici. Non sappiamo ancora come questi vaccini si comporteranno nella realtà di Paesi e gruppi di rischio diverso. In Israele, dove è in corso una vaccinazione di massa con Pfizer, i risultati preliminari indicano un'efficacia nel prevenire la malattia del 94%, ma un'effettività quasi dimezzata di circa 5/1000, vale a dire 217 persone da vaccinare per prevenire un caso di Covid.

Queste informazioni provengono da articoli scientifici e documenti regolatori, quindi in qualche modo validate. Purtroppo i risultati vengono sistematicamente anticipati in comunicati stampa lacunari e di parte, spesso prematuri: caso ultimo lo sciagurato scontro sui risultati preliminari dell'ultimo studio AstraZeneca, perfetto esempio di come erodere la fiducia dei cittadini.

L'esigenza di chiarezza si applica ancora di più alla tollerabilità. Deve essere chiaro che il rischio zero non esiste: diversi effetti secondari, ancorchè minimi, esistono e possono essere fastidiosi o inquietanti. Ci saranno episodi di eventi gravi in concomitanza con la vaccinazione e dovranno essere sottoposti ad analisi per verificare se esiste un nesso di relazione o se si agisce di semplice casualità.

Ora, la pandemia ha palesato ciò che sapevamo già: è un problema collettivo, non rispetta i confini politici e richiede un fronte comune e un approccio coordinato. Decisioni affrettate di natura politica erodono la fiducia dei cittadini nella scienza e nelle autorità, come la sospensione precauzionale del vaccino AstraZeneca da parte di una serie di Paesi su un dubbio di tossicità, poi ribaltata dal nulla-osta dell'agenzia europea del farmaco Ema.

I vaccini sono uno strumento di salute pubblica incomparabile, ma estremamente delicato. L'impatto di vaccini quali quello per il morbillo, molto efficaci e sicuri, è eroso da resistenze, diffidenza, disinformazione o semplicemente incuria. Mai come ora per il Covid-19 c'è stata tale ansia di avere vaccini. Mai come ora il futuro dei vaccini in generale è stato così in gioco. Se tutto andrà bene, i vaccini, insieme con altri interventi e i comportamenti individuali, ci faranno uscire da questa pandemia. Se qualcosa andrà storto, date le attese e le dimensioni planetarie delle vaccinazioni, tutti gli altri programmi di vaccinazione ne soffriranno le conseguenze. —

*University of Oxford —

La cura che manca

L'impegno mondiale per i farmaci anti-Covid

Silvia de Francia*

Lockdown, decreti, bollettini. Regole da mantenere sempre, dalle mascherine all'igiene personale e al distanziamento. Vaccini caratterizzati da diversi meccanismi molecolari, alcuni innovativi, altri più datati. Ma sulle cure contro il Sars-Cov2 siamo fermi. Perché ancora non esiste un farmaco specifico?

Intanto perché la malattia è stata identificata nel 2019 e la sperimentazione dei farmaci, prima dell'immissione in commercio, richiede un lungo iter. Anni di sperimentazione preclinica, con test su linee cellulari e modelli animali, anni di sperimentazione clinica, con analisi degli effetti prima su volontari sani, poi su malati in numero crescente. E conta anche, certamente, la natura del virus. A darne spiegazione David Lembo, ordinario di Microbiologia dell'Università di Torino: «Al contrario degli altri microrganismi patogeni, un virus non è dotato di vita autonoma e per replicarsi deve sfruttare le nostre cellule. Nella maggior parte dei casi, quindi, una molecola dotata di attività antivirale è anche tossica per noi, perciò inutilizzabile in terapia. Lo sviluppo di un farmaco antivirale richiede pertanto un'accurata conoscenza del ciclo replicativo e della struttura del virus per identificare un punto preciso sfruttabile come bersaglio terapeutico senza ledere il paziente. I virus, inoltre, sono tutti diversi e mutano velocemente. Farmaci antivirali ad ampio spettro, dunque, utilizzabili all'occorrenza per malattie emergenti, non esistono».

Per il trattamento del Covid-19, al momento, i farmaci disponibili sono molecole già note con nuova indicazione. È quanto viene indicato con «Drug-repurposing», ossia il ricollocamento di farmaci noti su patologie nuove. Di questi farmaci, in commercio da anni, è noto il profilo di sicurezza ed è inoltre possibile «ricollocarli» in ambiti nuovi, perché molti esplicano l'effetto terapeutico grazie a meccanismi aspecifici. Alcuni rinforzano il sistema immunitario, altri riescono a bloccare in parte l'ingresso del virus nelle cellule, altri agiscono sull'infiammazione polmonare. Qualche esempio. Sono stati sinora suggeriti il Remdesivir, farmaco anti-Ebola, il Lopinavir-Ritonavir, combinazione di due antiretrovirali utili nel trattamento dell'Hiv, la clorochina e l'idrossiclorochina, antimalarici, l'interferone beta, impiegato nel trattamento della sclerosi multipla

e, ancora, gli anticorpi monoclonali. Poi il Tolicizumab, farmaco nato per il trattamento dell'artrite reumatoide, l'Avigan, antinfluenzale approvato nel 2014 in Giappone e il Raloxifene, registrato al momento per il trattamento dell'osteoporosi.

Sull'efficacia dei farmaci «ricollocati» gli esperti continuano a dividersi. Eppure in Italia molti di questi farmaci sono stati autorizzati e rimborsati dal Servizio sanitario, dispensati inizialmente, secondo una delibera dell'Aifa di marzo 2020, dalle farmacie ospedaliere e successivamente aperti anche alla prescrizione del medico di famiglia, al fine di velocizzare le cure. E, a dimostrare l'aumento nell'uso di alcuni di questi farmaci, uno studio di Rosa Gini dell'Agenzia Regionale di Sanità Toscana, condotto grazie ad una collaborazione fra le Università di Siena, Firenze e Pisa: «A marzo e aprile - spiega Andrea Spini, assegnista di ricerca all'Università di Siena - i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina, ad esempio, sono aumentati nella popolazione fino a 6 volte tra gli uomini e fino a 3 volte tra le donne». Cure che, comunque, contengono i sintomi della malattia, quando va bene, senza essere dirette in modo specifico contro il virus. Un farmaco ad hoc, prima o poi, si troverà.

Nel frattempo, però, occorrerebbe dotarsi di una visione che affronti la pandemia in modo davvero sistemico. La disuguaglianza sociale, ad esempio, contribuisce a favorire l'esposizione al rischio e la garanzia di salute pubblica (quando c'è) occorre non solo tra le mura ospedaliere, ma dovrebbe essere perseguita a livello territoriale, con una rete di medicina di base. Vaccini e cure specifiche, infine, devono essere integrati in un approccio alla persona di tipo preventivo e terapeutico.—

*Università di Torino

Un'arma potenziale

L'algorithmo seleziona molecola già in commercio

Paola Mariano

L'Intelligenza Artificiale e una delle più potenti piattaforme di supercalcolo hanno scoperto in un farmaco generico per l'osteoporosi, il Raloxifene, una potenziale cura per i pazienti Covid con sintomi che non richiedono il ricovero: identificato dal consorzio europeo Exscalate4Cov, di cui Dompé Farmaceutici è capofila, il farmaco ha ricevuto l'ok dell'Aifa, l'Agenzia Italiana del Farmaco, per una sperimentazione clinica di fase 3. Avviata a gennaio, coinvolgerà fino a 450 pazienti.

«Speriamo di arrivare a risultati definitivi entro l'estate – dice Marcello Allegretti, direttore scientifico Dompé -. Lo studio ha l'obiettivo di fornire nuove armi di contrasto della pandemia, senza un interesse diretto, poiché si basa su una molecola low cost che non produciamo».

Il supercervellone ha selezionato il Raloxifene, riconoscendolo come potenzialmente efficace nel fermare la riproduzione del virus e quindi impedire il progredire dell'infezione nei casi moderati e lievi. Poiché già approvato contro l'osteoporosi, il Raloxifene è entrato rapidamente in sperimentazione clinica, bypassando gli step preliminari necessari quando si sviluppa un farmaco da zero. «L'identificazione di una molecola già in uso con altre indicazioni come in questo caso – spiega Allegretti - accorcia anche di 10 anni lo sviluppo di una terapia e ne riduce enormemente i costi».

Composto da 18 partner e supportato dal programma europeo Horizon 2020, Exscalate4CoV usa una combinazione unica di capacità di calcolo ad alte prestazioni e IA. Il cervellone fruga dentro Exscalate (EXaSCale smArt pLatform Against paThogEns), una «biblioteca chimica» di 500 miliardi di molecole, messa a disposizione da Dompé Farmaceutici, testando oltre 5 milioni di molecole al secondo. La piattaforma, infatti, ha una potenza di calcolo di circa 120 petaflop (1 petaflop equivale a 1 milione di miliardi di calcoli al secondo), forniti da 4 dei maggiori

supercomputer europei (Marconi del Cineca di Bologna; Hpc5 di Eni, MareNostrum4 del Barcelona Supercomputing Center, Juwels del centro Julich).

Partita la scorsa primavera, la prima fase del progetto si è basata sullo screening virtuale di 400 mila molecole (prodotti in fase avanzata o già sul mercato), fornite da Dompé e dal Fraunhofer Institute. Sono state inizialmente selezionate 7 mila molecole dalle caratteristiche promettenti, fino ad arrivare a 40, capaci di contrastare il virus nelle cellule animali. Il lavoro ha portato infine a identificare il Raloxifene, ora al centro di uno studio clinico di fase 3 in pazienti Covid. Coordinato dall'Irccs Lazzaro Spallanzani di Roma, lo studio coinvolge l'Irccs Humanitas di Milano e Bergamo, Le Molinette di Torino e si punta a estenderlo anche ad altri centri. —

Chi, come e dove

Tra disdette e ritardi la vaccinazione in Piemonte

Alessandro Mondo

Forniture, effetto AstraZeneca, personale. Sono le sfide con cui deve misurarsi la campagna vaccinale in Piemonte, alle prese con la necessità di accelerare per immunizzare in tempi accettabili tutti i piemontesi.

La sola carta da giocare per tutelare la salute dei cittadini e permettere all'economia di risollevarsi, in una regione che ha già superato i 10 mila morti, è quella dei vaccini. E va giocata in fretta. Dopo avere debuttato con il personale sanitario, operatori e ospiti delle Rsa, la campagna si è dilatata ad altre categorie: odontoiatri, odontotecnici, fisioterapisti, veterinari, oltre a forze dell'ordine, forze armate, polizia municipale, vigili del fuoco e da ieri religiosi e ministri del culto. E poi over 80 (stando all'impegno della Regione, entro il 15 aprile tutti dovrebbero ricevere la prima dose), personale docente, universitario e della formazione professionale, volontari della Protezione civile, disabili. Gli ultimi step, in linea con il piano nazionale, rimandano alle persone estremamente vulnerabili e ai disabili gravi, con relativi conviventi e caregiver, più gli over 70. A ciascun target il suo vaccino, dei tre disponibili: Pfizer, Moderna, AstraZeneca.

Sulle forniture si va avanti tra alti e bassi, in base alle consegne, conciliando la necessità di accelerare il ritmo di vaccini con quella di garantire le dosi per i richiami e le scorte. Grande l'attesa, anche in Piemonte, per il prodotto monodose di Johnson & Johnson, previsto dalla seconda metà di aprile.

Quanto all'effetto AstraZeneca, dopo lo stop and go da parte delle agenzie regolatorie, per un bilancio attendibile servirà tempo, ma oggi lo scotto si aggira mediamente su un 20% di rinunce con punte del 30. Al netto della campagna di sensibilizzazione lanciata dalla Regione, le aziende sanitarie hanno posto in essere un sistema volto a compensare le rinunce, mantenendo inalterato il saldo giornaliero delle somministrazioni. Ogni giorno convocano circa il 30% in più dei prenotati, impegnandosi a vaccinarli tutti, al netto di eventuali disdette. Anche così può capitare che verso la fine della giornata avanzi una manciata di dosi: in quel caso si contattano i prenotati del giorno successivo. Attenzione: parliamo di persone appartenenti alle categorie prioritarie. Inutile presentarsi nei centri vaccinali e tendere il braccio, confidando nella buona sorte.

Quanto al personale per le somministrazioni, questo è il problema dei problemi. Incassata la delusione per gli scarsi rinforzi da Roma rispetto alle previsioni - medici, infermieri e assistenti sanitari -, si punta su medici di famiglia, farmacisti, privati convenzionati, esercito. A loro la Regione si affida per dare manforte al personale delle Asl. Un piano che va di pari passo con l'aumento dei centri di somministrazione: quelli pubblici attivi sono 136, ai quali di recente se ne sono aggiunti 24 in strutture private convenzionate o autorizzate e quelli inizialmente utilizzati da carabinieri ed esercito. Tre le possibilità previste per i 3 mila medici di base piemontesi, con i quali la Regione ha sottoscritto un accordo e per i quali l'adesione alla campagna è comunque volontaria:

vaccinazione negli studi, presso gli ambulatori della medicina di gruppo, presso i centri delle Asl.
Parola d'ordine: vaccinare, a tutto spiano. —

Tutti i blitz del virus

Tre ondate in Piemonte "Scongiuriamo la quarta"

Francesco Rigatelli

Non c'è stata la due senza la tre, ma speriamo finisca la tre senza la quattro. A tenere il conto delle ondate della pandemia in Piemonte, delle loro similitudini e delle loro differenze, ci pensa Giovanni Di Perri, professore di Malattie infettive all'Università di Torino e primario all'Ospedale Amedeo di Savoia. Un lavoro di ricerca, ma anche di clinica per chi, come lui, si divide tra vita accademica e in reparto. «Studio grafici e andamenti da un anno per prevedere quando i posti letto rischiano di finire».

Ora che la terza ondata rallenta la sua corsa e, mentre la campagna vaccinale gioca un ruolo fondamentale, è il momento di un bilancio complessivo. «Un anno fa siamo stati colti di sorpresa, inutile negarlo - ammette il professore -: basta dire che si tamponava solo chi aveva tutti i sintomi. Per fortuna il lockdown, un esperimento sanitario e sociale senza precedenti, ha funzionato e gli italiani sono rimasti uniti, contribuendo non poco al calo di un contagio che sembrava inarrestabile».

Di Perri ricorda i casi tra colleghi e pazienti negli ospedali e nelle Rsa, che ora grazie al vaccino sembrano un brutto sogno, tutti esempi dell'impreparazione del sistema sanitario alla pandemia: «Non avremmo mai pensato di venire colpiti tra i primi in Europa e questo fa riflettere sul ruolo avuto dai tanti cinesi in Italia, un quarto dei quali in Lombardia. Non a caso in Piemonte le prime province contagiate sono state quelle orientali per effetto di una continuità territoriale».

Solo il lockdown duro e prolungato, come poi non ce ne sono più stati, ha permesso che «a inizio estate, un giorno, nella regione, abbiamo contato un solo contagiato. Questo ha messo tutti di buon umore, pure troppo, e da fine agosto il virus è tornato dall'estero. Una lezione da non dimenticare nei prossimi mesi». Sono stati soprattutto i ragazzi di ritorno da Santo Domingo, Croazia, Grecia e Malta a riaccendere il contagio, che da settembre è ripartito, passando lentamente, complice il ritorno in casa per la fine della vita all'aria aperta, dai ragazzi ai genitori e ai nonni. «Scuole, trasporti e uffici hanno fatto il resto - prosegue Di Perri -. Nella seconda ondata la mortalità è stata più ritardata, perché l'infezione è arrivata tardi agli anziani, ma nel complesso ci sono stati più morti della prima perché non si è fatto il lockdown totale. A riprova del collegamento con l'estero la parte più colpita del Piemonte è stata quella vicino alla Francia, dal Cuneese al T orinese».

La seconda ondata è stata molto lunga, da settembre a dicembre e questo suo essere spalmata nel tempo «ha permesso di non avere il picco di ricoverati della prima ondata, ma ha causato più morti. Non essendo mai finita del tutto si è creato un plateau di contagi alto tra gennaio e febbraio, aggravato dall'arrivo della variante inglese, che in un mese è diventata prevalente. Al che si sono dovute chiudere le scuole e inasprire le restrizioni, con meno morti delle ondate precedenti e con ricoveri spalmati come nella seconda».

Ora il rischio della quarta ondata dipende essenzialmente dalla velocità della vaccinazione. «Ci sono 15 milioni di soggetti fragili - spiega Di Perri -: se saranno protetti entro l'estate, si avrà un margine di manovra maggiore. Dovremo però fare il conto con alcuni problemi. La variante inglese è molto aggressiva anche sui giovani, sebbene sia sensibile al vaccino. Se però si darà il tempo al virus di confrontarsi con l'uomo, si rischierà di selezionare una variante più resistente come la sudafricana. Bisogna guardare alla Cina, che non ha avuto varianti grazie alla politica di restrizioni ferree». —

Nell'aria e nell'acqua

Come scovare il Covid L'analisi ideata dall'Arpa

Noemi Penna

Verificare la presenza del Covid nell'aria che respiriamo e nelle acque che escono dalle nostre case per valutare la salubrità degli ambienti e predire focolai con oltre una settimana di anticipo. Ecco cosa è riuscita a fare Arpa Piemonte, mettendo a punto un metodo riproducibile e validabile di campionamento, oltre a tecniche di pretrattamento e analisi che determinano la presenza del virus intorno a noi.

L'Agenzia regionale per la protezione ambientale della Regione si è trasformata: il Centro di biologia molecolare di La Loggia, in provincia di Torino, analizza più di mille tamponi al giorno per la diagnosi del Covid-19 ed ospita un laboratorio di virologia ambientale in cui è stato sviluppato un metodo analitico per l'analisi standardizzata dei campioni. Si parte dalla campionatura per passare all'estrazione dell'acido nucleico virale, all'amplificazione molecolare e infine all'analisi con la Pcr. È stato così creato un modo affidabile per trovare il Sars-Cov-2 nell'aria e nell'acqua.

«Diversamente dai campioni che si prelevano con il tampone oro-faringeo, la concentrazione di virus nell'acqua e nell'aria è più bassa: milioni e milioni di volte in meno - spiega il direttore generale di Arpa Piemonte, Angelo Robotto -. Dobbiamo acquisire grossi volumi di aria e concentrarli per analizzarli: prima della pandemia contavamo le particelle delle polveri sottili, mentre ora cerchiamo virus che hanno un centesimo di quella dimensione».

Per affinare la tecnica il gruppo ha eseguito campionamenti in un reparto Covid, in un'abitazione di 100 metri quadri abitata da una famiglia in quarantena e in una via del Quadrilatero Romano di Torino. «Nel reparto Covid, in presenza di pazienti caratterizzati da elevati carichi virali, le concentrazioni rilevabili sono risultate generalmente contenute e questo grazie all'elevato tasso di ricambio dell'aria. In ambito domestico, al contrario, le concentrazioni di virus si sono rilevate più alte, con circa 50 copie genomiche al metro cubo. Valori che risultano influenzabili dalle finestre aperte e dal numero di soggetti positivi. In ambiente esterno, invece, il virus non è risultato rilevabile. Ora vorremmo proseguire analizzando altri ambienti indoor». Un lavoro che potrebbe permettere di tornare a teatro o al cinema in sicurezza.

Non meno interessanti sono i dati dalle acque reflue domestiche. «I rapporti dell'Istituto Superiore di Sanità confermano la presenza di materiale genetico riferibile al virus nelle acque non depurate, generalmente in stato non infettivo. I trattamenti depurativi si sono rivelati efficaci nel disattivare il virus: non è stata dimostrata la presenza di Covid nell'acqua potabile». —

La Sanità che verrà

"Cambia il concetto di ospedale"

Francesco Rigatelli

«Sì, è vero, bisogna riformare il sistema sanitario, ma nessuno dice dove e come». Fabrizio Faggiano, professore di Igiene all'Università del Piemonte Orientale e direttore dell'Osservatorio epidemiologico di Vercelli, riflette su cosa si potrebbe fare alla luce delle lezioni della pandemia.

«Non si può prescindere da un punto - spiega -. Quando il sistema sanitario è stato travolto, il problema più evidente è stato la mancanza di posti letto, ma come dimostrano i Paesi asiatici e la Nuova Zelanda, il ricovero è una sconfitta. Dobbiamo imparare a prevenire e non solo per le future pandemie». È la cultura ospedalocentrica italiana lo scoglio da superare per una vera riforma del sistema sanitario. «Dopo la prima ondata si doveva potenziare quello che non si era migliorato prima a causa dell'emergenza. Invece le aziende sanitarie hanno pensato solo agli ospedali. Chi ha

curato anche il territorio, come Toscana e Veneto, ha avuto risultati migliori. La Lombardia ha confermato le carenze territoriali a favore del sistema privato e il Piemonte, che aveva un buon sistema di prevenzione, ha pagato i tagli e le mancate scelte ed è rimasto a metà strada».

Finita l'emergenza, per Faggiano bisognerebbe rimettere al centro il tema demografico. «Dopo l'ulteriore calo di nascite di quest'anno - spiega - la popolazione sarà sempre più squilibrata verso gli anziani, che in Italia vengono ben curati e dunque vivono a lungo anche se malati. Questo comprometterà ulteriormente il sistema sanitario, perché ci saranno più pazienti cronici ad occupare gli ospedali. L'obiettivo, invece, dovrebbe essere curarli a casa o addirittura prevenirne le malattie».

Per il professore diventa essenziale riorganizzare il sistema fuori dall'ospedale. «A Vercelli, per esempio, ci sono il distretto, composto da ambulatori e assistenza domiciliare, i medici di base, che al momento non fanno parte della rete perché sono come liberi professionisti pagati dall'Asl, il dipartimento di prevenzione, i servizi sociali e l'ospedale. Tutto va unito: i medici di base vanno assunti dal sistema sanitario e il servizio sociale va integrato».

Anche negli ospedali bisognerebbe imparare dalla pandemia. Molte strutture, secondo Faggiano, «sono obsolete o nate vecchie a causa di lavori durati anni, come a Biella, e questi edifici sono difficili da tenere puliti. Penso alla difficoltà delle Molinette di Torino nel debellare la legionella. E c'è una sottostima delle infezioni tra gli operatori sanitari, un'insufficiente formazione a riguardo e scarsità di dispositivi adeguati. Basti pensare che negli ospedali prima della pandemia non si usavano gel disinfettanti».

Nei reparti, poi, sarebbe utile una maggiore integrazione con l'università: «I ricercatori sono portatori di innovazione e la corsa ai vaccini dimostra che investimenti pubblico-privati e collaborazione internazionale garantiscono risultati senza precedenti. La società ha scoperto quanto sia importante la scienza».

L'Italia - ricorda Faggiano - si dovrebbe dare un'agenda di priorità per la ricerca, come ha fatto l'Europa con il programma Horizon: «Le case farmaceutiche investono per trovare nuovi farmaci, recuperando poi sul prezzo dei medicinali. Le aziende concorrenti, invece di innovare, cercano di riprodurre farmaci simili a partire dalle stesse molecole e puntando a ricavi simili senza tanti sforzi. Bisognerebbe lasciare all'industria solo la produzione e assegnare la ricerca allo Stato, così da orientarla secondo priorità comuni, ma, anche senza arrivare a questo, una maggiore definizione pubblica degli obiettivi gioverebbe all'industria. L'Agenzia italiana del farmaco, anni fa, convinse le case farmaceutiche a versare una quota dei ricavi per finanziare la ricerca su obiettivi prioritari: lo sviluppo delle cure per le malattie rare, per esempio, non può funzionare che così». —