

IL LUNGO CAMMINO DELLA RICERCA CHE HA PORTATO ALLO SVILUPPO DEI NUOVI VACCINI A mRNA

di Gerolamo Lanfranchi*

I media nazionali ci hanno raccontato che lo sviluppo dei vaccini a RNA contro il virus SARS-CoV-2 è stato un vero miracolo di velocità compiuto dalla ricerca biomedica: in meno di un anno dall'identificazione del virus che ha e sta ancora causando questa terribile pandemia, si è arrivati a mettere a punto, produrre e utilizzare su scala mondiale dei vaccini completamente di nuova concezione molto efficaci, di semplice preparazione e somministrazione, e poco tossici. Questo messaggio di 'miracolosa velocità' ha contribuito non poco ad alimentare diffidenza, sfiducia e timore in una parte cospicua dell'opinione pubblica che ha interpretato il miracolo, aiutata in questo da una cattiva comunicazione scientifica, come fretta, approssimazione, imposizione e financo complotto delle multinazionali del farmaco e dei governi. Ebbene, il messaggio è stato fuorviante perché basato su una visione miracolistica della ricerca scientifica a dimostrazione di quanto poco i media conoscano come invece sia complessa la genesi di qualsiasi scoperta scientifica e delle possibili applicazioni pratiche. Quello che bisognava piuttosto raccontare, spiegandone le ragioni, è che questi nuovi vaccini sono il frutto di un lungo e faticoso cammino della ricerca biologica, durato almeno 40 anni di duro lavoro sperimentale con eccitanti risultati e centinaia di ricercatori coinvolti, ma anche fallimenti,

incomprensioni, riconoscimenti mancati, finanziamenti negati e investimenti distratti, insomma la storia comune e reale, anche se poco raccontata, del cammino della scienza moderna. Semmai, l'unico miracolo che possiamo davvero raccontare, per nostra grande fortuna, è che nel gennaio del 2020 questo lungo cammino irto di ostacoli era arrivato, malgrado tutto, all'ultima tappa e tutto era pronto perché questi nuovi vaccini si realizzassero finalmente in brevissimo tempo contro un sì nuovo, ma assai prevedibile nemico. Quindi, un lungo e arduo cammino dicevo, che è impossibile raccontare in modo completo in una breve relazione come richiede la nostra «Polifora». Per questo motivo, ho scelto di raccontare le tappe principali di questo cammino, intese come scoperte che hanno permesso di superare altrettanti ostacoli concettuali e sperimentali che si contrapponevano alla possibilità di utilizzare l'acido ribonucleico (RNA) come molecola base per la produzione di vaccini.

Alcuni concetti di base

Prima di raccontare queste tappe della ricerca sui vaccini a mRNA, devo necessariamente ricordare alcuni concetti di base che riguardano le nostre cellule e il rapporto con i virus che le possono infettare ed anche distruggere. Per vivere, riprodursi e svolgere la loro attività, le cellule devono continuamente produrre un repertorio complesso di proteine: lo fanno utilizzando tre 'motori' che regolano altrettanti processi biologici fondamentali. All'interno dei loro nuclei, le cellule leggono il DNA dei geni attivi a partire da siti di inizio specifici denominati *promotori* per produrre molecole di RNA immature. Il processo di sintesi dell'RNA a partire dalla lettura del DNA prende il nome di *trascrizione* (Fig. 1).

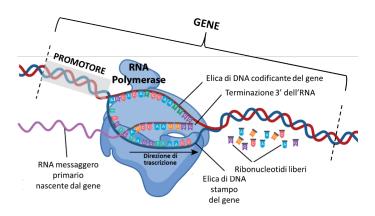


Fig. 1 - La trascrizione dei geni

Queste molecole di RNA immature subiscono, sempre nel nucleo, un processo di *maturazione* molto complicato ed estremamente regolato (Fig. 2) che le trasforma in RNA messaggeri (mRNA) i quali vengono poi trasportati dal nucleo in un nuovo compartimento cellulare denominato citoplasma.

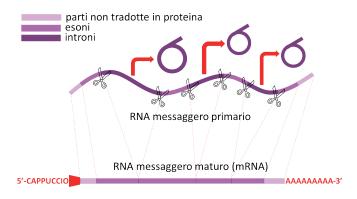


Fig. 2 - La maturazione dell'RNA

Nel citoplasma c'è il terzo motore cellulare che legge l'informazione degli mRNA e la trasforma in proteine, su cui si basano l'architettura e gran parte delle funzioni delle cellule. Il processo di trasformazione dell'mRNA in proteine è chiamato *traduzione* e viene svolto su corpuscoli specializzati chiamati *ribosomi* (Fig. 3).

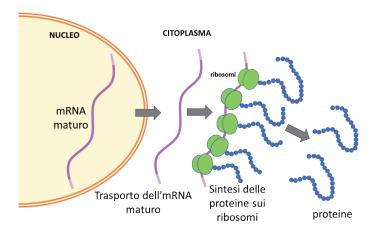


Fig. 3 - La traduzione dell'mRNA in proteine

Tutto il DNA contenuto nel nucleo delle cellule prende il nome di genoma e contiene tutte le informazioni necessarie per le attività delle cellule stesse. Anche i virus possono essere definiti come delle piccole cellule, composti pure loro da acido nucleico (genoma) e proteine. Il problema per i virus è che non possiedono in tutto o in gran parte le componenti dei tre motori che gli permetterebbero di riprodurre autonomamente il loro genoma e le loro proteine: da soli, quindi, non possono crescere e moltiplicarsi. Per farlo, sfruttano i tre motori delle cellule che infettano: se il loro genoma è fatto di DNA, lo recapitano nel nucleo e lo fanno trascrivere, maturare e tradurre dai motori cellulari. Se il loro genoma è fatto di RNA, come il virus SARS-CoV-2 di cui ci occupiamo, semplicemente nel citoplasma delle cellule infettate se lo fanno tradurre nelle proteine che formeranno nuovi virus, a scapito di quelle cel-Iulari (Fig. 4).

Il razionale dei vaccini a mRNA

Focalizzandoci sull'azione del SARS-CoV-2, questo virus si attacca alle nostre cellule

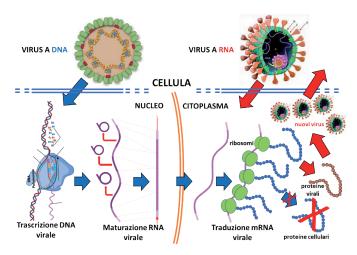


Fig. 4 - I virus si riproducono a scapito delle cellule infettate

riconoscendo dei recettori proteici superficiali (la proteina di membrana ACE2) e inietta il proprio RNA genomico nel citoplasma, dove 'costringe' il motore di traduzione cellulare a produrre tutte le proteine necessarie a formare nuovi virus che, uscendo dalla cellula, potranno attaccarne altre espandendo l'infezione. Proprio sulla conoscenza del ciclo vitale dei virus si basa il razionale del funzionamento dei vaccini a mRNA anti SARS-CoV-2 (Fig. 5).

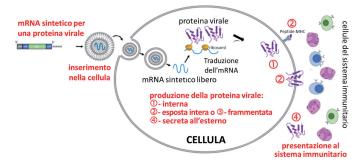


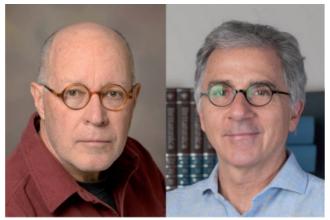
Fig. 5 - Il razionale dei vaccini antivirali a RNA messaggero

L'idea è quella di far produrre alle cellule umane proteine virali che non siano pericolose o tossiche per le cellule stesse ma che possano invece indurre la produzione di anticorpi in grado, per esempio, di bloccare la capacità dei virus di entrare nelle cellule. Come vaccino contro SARS-CoV-2 si è quindi pensato di usare una molecola di mRNA uguale solo ad una porzione

del genoma di SARS-CoV-2, per l'appunto il gene che contiene il messaggio per una proteina esposta diffusamente sulla superficie del virus e che anzi il virus adopera come 'chiave' per entrare nelle cellule delle nostre vie respiratorie all'inizio dell'infezione, la famosa proteina Spike. Le cellule che assorbiranno questo vaccino fatto di mRNA sintetico, non distinguendolo dai propri mRNA, produrranno la proteina virale e la esporranno all'esterno sulla superficie cellulare, per effetto di un segnale di esportazione contenuto nella sequenza stessa della Spike. Facendo questo lavoro, le cellule 'vaccinate' mostreranno la Spike del virus al sistema immunitario, che, riconoscendola come oggetto estraneo, si preparerà a reagire contro di essa con tutti i livelli di difesa naturale che questo meraviglioso sistema è in grado di mettere in campo: produzione di famiglie di anticorpi specifici, globuli bianchi in grado di eliminare cellule infettate dal virus e cellule 'memoria' in grado di risvegliarsi per produrre anticorpi o aggredire cellule nel caso di un'intrusione reale e successiva di quel virus, rendendo quindi l'organismo vaccinato pronto ad una reazione di difesa in caso di infezione successiva con il Sars-CoV-2 vero ed intero.

La prima tappa: un motore che produce mRNA in provetta

E qui siamo al primo problema generale affrontato e risolto dalla ricerca: produrre artificialmente, in modo preciso e abbondante, molecole di RNA tutte uguali ad un gene qualsiasi che contenga l'informazione per una proteina qualsiasi. Nel 1984 Paul Krieg e Douglas Melton nell'Università di Harvard, utilizzado le tecniche dell'Ingegneria Genetica già a loro disposizione (le basi



Paul A. Krieg Douglas A. Melton

su cui poggia una qualsiasi scoperta sono sempre lontane nel tempo!) costruiscono un 'motorino' per la produzione di RNA sintetico in provetta (Fig. 6): consiste di un solo ingranaggio, un piccolo cromosoma circolare preso dal batterio *Escherichia coli* nel quale hanno inserito un gene (nel loro caso quello dell'emoglobina beta di topo) guidato da un 'interruttore' (promotore) che invece hanno preso da un virus batterico (paradosso della ricerca biologica: gli agenti infettivi ci aiutano

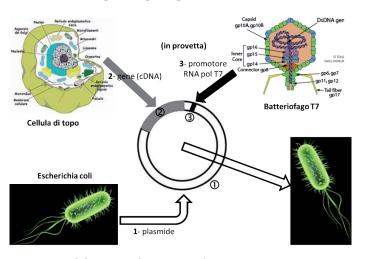


Fig. 6 - Il 'motore' per produrre in provetta RNA sintetico da ogni gene

a costruire i vaccini!). Paul e Douglas aggiungono nella provetta un enzima (di nuovo preso in prestito da un virus) e i 4 mattoni chimici per la sintesi dell'RNA, e dimostrano che con questo sistema l'enzima è in grado di produrre migliaia di copie di RNA fedeli al gene della beta-globina (Fig. 7).

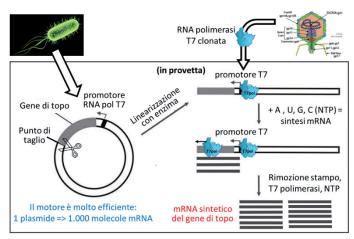
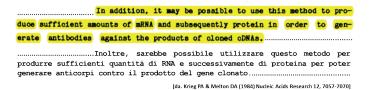


Fig. 7 - Il 'motore' per produrre RNA sintetico in funzione

Il gioco è fatto, ecco il sistema per produrre mRNA sintetico da qualunque pezzo di DNA si voglia, compreso, oggi, il gene per la proteina Spike. In effetti, pur con variazioni e miglioramenti di metodo e di scala aggiunti negli anni (alcuni li vedremo) questo è il sistema su cui si basano i vaccini anti COVID-19 prodotti da Moderna e Pfizer-BioNTech che stiamo utilizzando su larga scala. A Paul e Douglas questo sistema serviva per poter studiare i meccanismi che regolano la trascrizione e maturazione dell'RNA nelle cellule, in gran parte allora ancora misteriosi, campo nel quale fanno grandi scoperte. Non si rendono conto, per loro stessa onesta ammissione, che quel motorino potrebbero utilizzarlo per costruire nuovi vaccini. Per la verità, vanno piuttosto vicini ad intuire guesta rivoluzionaria applicazione, come leggiamo in un passaggio del loro articolo originale:



L'inconsapevolezza di tutte le potenzialità e applicazioni di quanto scoperto accompagna spesso il cammino dei ricercatori, ma l'importanza del motorino di Krieg e Melton resta indubbia.

La seconda tappa: bisogna proteggere l'RNA nel suo cammino verso le cellule

L'RNA è una molecola importantissima quindi, perché trasferisce le informazioni dei geni e, per la maggior parte dei casi, le trasforma in proteine (in questo caso parliamo di RNA messaggero o mRNA). Però l'RNA è anche la molecola biologica più fragile: ha un tempo di vita medio di poche ore quando è protetta nelle cellule e questo tempo crolla a pochi secondi se si trova libera nei tessuti o nel circolo sanguigno, come succede ai vaccini. In effetti, un vaccino che ci viene iniettato normalmente nel muscolo della spalla deve percorrere un certo cammino (Fig. 8), deve cioè raggiungere i linfonodi ascellari e stimolare così le cellule immunitarie che lì risiedono a produrre anticorpi specifici e memorizzare le armi di difesa, diffondendole poi nell'intero organismo.

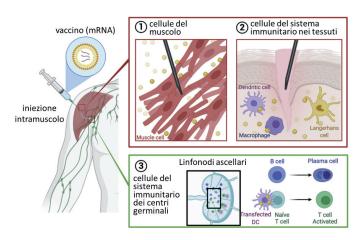
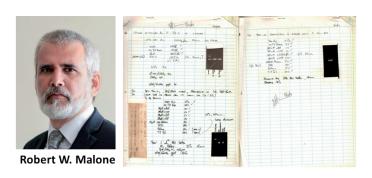


Fig. 8 - Il viaggio del vaccino a mRNA, dall'ago alle cellule bersaglio

In questo pur breve cammino all'interno del nostro corpo l'RNA sintetico/vaccino non protetto andrebbe incontro a rapida degradazione, mentre è essenziale che le molecole di RNA restino integre il più possibile fino all'entrata nei linfonodi, in modo che il messaggio che contengono (informazione per la sintesi della proteina Spike nel caso del vaccino contro

COVID-19) sia tradotto correttamente e completamente dalle cellule immunitarie. Una serie di ricerche è stata fondamentale per superare il secondo ostacolo all'utilizzo dell'RNA come vaccino: bisogna proteggere l'RNA sintetico e far sì che una quantità utile raggiunga integra il bersaglio nel quale si vuole che l'RNA funzioni. Robert Malone del Salk Institute in California nel 1989 mescola RNA sintetico, fatto con il motorino di Krieg/Melton, con gocciole di grasso (liposomi), e riesce a trasferire l'R-NA intatto dentro cellule umane in coltura, che così producono la proteina corrispondente in modo efficiente (emoglobina, sempre emoglobina!). Robert, a differenza dei vincitori della prima tappa sulla strada dei vaccini a RNA, coglie l'importanza applicativa della sua scoperta, tant'è vero che pubblica una pagina del suo quaderno di laboratorio che riporta l'esperimento con data e firma, tentando di brevettare il metodo, ma non riuscendoci perché il Salk Institute in pratica non ci crede.



Poi Pierre Meulien, della ditta Transgene, nel 1993 dimostra che un RNA sintetico virale avvolto dai liposomi può indurre una riposta immunitaria contro la corrispondente proteina del virus e quindi proteggere dall'infezione topi vaccinati. Negli anni seguenti numerosi laboratori lavorano su questi liposomi per migliorarli, perché sono inizialmente poco efficienti: producono infiammazione nei tessuti che li ricevono e

inducono anche reazioni immunitarie nell'organismo, che tende a distruggerli. Fino a che il biochimico Pieter Cullis formula la giusta composizione di questi liposomi, che chiama nanoparticelle lipidiche LNP (Fig. 9).

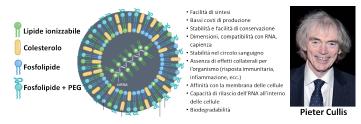


Fig. 9 - Le nanoparticelle lipidiche (LNP) per il trasporto dell'mRNA

Le costruisce mescolando 4 tipi di grasso e il polimero inerte PEG dimostrando che esse proteggono l'RNA sintetico, annullano le reazioni infiammatorie e riescono a fondersi con la membrana delle cellule rilasciando il loro contenuto di RNA integro. Nel 2012 Cullis inizia a sperimentare le LNP caricandole proprio con farmaci basati su RNA, collaborando con varie università ed aziende farmaceutiche. Di nuovo, i vaccini odierni Pfizer-BioNTech, CureVac e Moderna proteggono l'mRNA per la sintesi della proteina Spike dei loro vaccini con LNP del tutto simili a quelle realizzate da Cullis.

Devo ricordare inoltre che la ricerca biomedica applicata è fatta anche di avanzamenti puramente tecnologici. In effetti, nel caso dei vaccini a mRNA, la scoperta che ha permesso di applicare la produzione su scala industriale, mantenendo la necessaria precisione e sicurezza richieste per un vaccino, è stata la messa a punto di un semplice marchingegno idraulico: il cosiddetto *connettore a T* (Fig. 10). Si tratta di una connessione che unisce il tubicino che convoglia gli acidi grassi per le LNP sciolti in alcool ad un altro tubicino nel quale fluisce l'RNA sciolto in acqua, con pressioni controllate: quando le due soluzioni si uniscono nel connettore

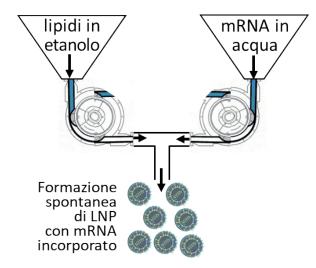


Fig. 10 - Il connettore a T

a T, si forma spontaneamente un'emulsione formata dalle LNP che hanno inglobato e protetto la giusta quantità di RNA sintetico.

Terza tappa: bisogna proteggere l'RNA anche dentro le cellule

Ci si accorge ben presto che la protezione dell'RNA durante il cammino verso le cellule bersaglio (linfonodi) non basta. Una volta trasferito dalle LNP all'interno delle cellule, I'RNA sintetico non fa in tempo a produrre una quantità di proteina sufficiente per innescare la risposta immunitaria, perché la cellula tende a degradarlo rapidamente come fa con tutti i propri RNA, che però vengono rimpiazzati grazie alla produzione continua di nuovo mRNA a partire dalla lettura dei geni del genoma. Occorre quindi stabilizzare l'RNA sintetico, per il quale le nostre cellule non hanno informazioni nel DNA, aumentando la sua vita media nei linfonodi. Questo ulteriore ostacolo sperimentale è stato superato dalla ricercatrice ungherese Katalin Karikó, la cui storia personale dimostra quanto può essere difficile ed ardua la strada della ricerca. Fin dagli anni '90 infatti Katalin provava a sviluppare vaccini su base di RNA, senza riuscire mai ad ottenere finanziamenti sufficienti: l'ambiente scientifico dell'epoca e gli enti



Katalin Karikó

Drew Weissman

finanziatori non credono al suo progetto e ai suoi dati. Allora, grazie alla sua straordinaria resilienza, vola negli USA alla Penn University di Philadelphia dove, insieme all'immunologo Drew Weissmann, fonda nel 2006 una startup e riesce ad ottenere un mini finanziamento di 97.000 dollari. Con questi soldi prova a produrre un vaccino basato su RNA sintetico contro l'HIV/AIDS ma incappa nel problema della degradazione intracellulare dell'RNA. Non solo, si accorge di un nuovo e inaspettato problema: I'RNA sintetico, una volta entrato nelle cellule, può produrre una reazione infiammatoria attivando dei sensori interni delle cellule immunitarie (i cosiddetti Tolllike-receptor). Ma nulla può fermare Karikó: con ulteriori ricerche dimostra che, sostituendo uno dei mattoni dell'RNA durante la sua sintesi con il motorino Krieg/Melton (sostituzione dell'uridina con l'analogo ma chimicamente diverso pseudouridina, Fig. 11): a) non induceva una reazione infiammatoria,

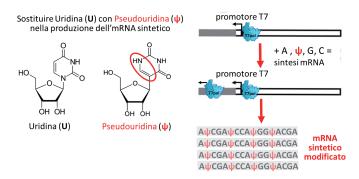


Fig. 11 - L'mRNA sintetico, modificato con pseudouridina, supera tutti i problemi

b) I'mRNA sintetico risultava essere molto stabile una volta entrato nelle cellule e quindi c) si aveva una migliore efficienza di produzione della proteina corrispondente (antigene) da parte delle cellule. Grazie alle intuizioni e alla determinazione di Karikó, l'ultima tappa 'sperimentale' sulla via dei vaccini a mRNA si può dire conclusa. E, inoltre, i meriti di questa straordinariamente forte ricercatrice sono stati finalmente riconosciuti. Katalin Karikó è vicepresidente senior di BioNTech dal 2013.

Quarta tappa: ma questo mRNA sintetico funziona come vaccino?

Gli ostacoli concettuali e pratici che ho descritto sono stati superati con esperimenti mirati, ideati e condotti in diversi laboratori. Ora bisognava mettere insieme tutti questi risultati e rispondere alla domanda finale: I'RNA sintetico può funzionare come vaccino contro un agente infettivo nell'uomo? Si trattava ora di utilizzare la tecnica completa di tutti passaggi scoperti negli anni sugli animali da esperimento e pure sull'uomo per capire e misurare se davvero l'RNA può preparare l'organismo ad una solida risposta immunitaria protettiva contro un agente infettivo, così come vaccini preparati con metodi 'classici' hanno dimostrato di fare molto bene da decenni. Il traguardo di questa quarta e ultima tappa è stato tagliato in realtà da molti laboratori e ricercatori di varie parti del mondo, cioè dall'intero gruppo di 'corridori' in questo campo di ricerca, compresi i nostri Karikó e Weissmann, per cui mi è difficile semplificare descrivendo i risultati di un singolo laboratorio. Mi piace ricordare in modo schematico il lavoro di 4 laboratori presi come esempio dal gruppo.

- 1) Frédéric Martinon nel 1993 (quindi non ancora con l'RNA modificato tipo Karikó) dimostra che un RNA sintetico produce una proteina superficiale del virus dell'influenza e, incapsulato in liposomi di prima generazione e iniettato nei topi, induce la risposta immunitaria contro il virus intero.
- 2) Jessica Probst nel 2007 dimostra che l'RNA sintetico iniettato nell'epidermide umana fa produrre alle cellule la proteina corrispondente. Questa è la prima applicazione della tecnica all'uomo, e c'è dell'eroismo in questo lavoro: infatti è Steve Pascolo, ricercatore senior del laboratorio, che si fa iniettare volontariamente l'RNA e mostra ancora oggi con orgoglio, al termine dei suoi seminari sull'argomento, la cicatrice che gli ha lasciato sulla coscia il prelievo di pelle sul quale è stata misurata la proteina prodotta dall'RNA sintetico iniettato.
- 3) Luigi Warren nel 2010 dimostra che una combinazione di RNA sintetici può addirittura 'trasformare' una cellula adulta umana (fibroblasto) in una cellula embrionale totipotente, che a sua volta può essere indotta a differenziarsi in muscolo, cuore, grasso. Questo lavoro ha una grandissima risonanza e l'autore senior Derrick Rossi (in seguito co-fondatore di Moderna) viene eletto uomo dell'anno da «TIME Magazine».
- 4) Armin Hekele e Sylvie Bertholet nel 2013, lavorando nei laboratori di vaccinologia e diagnostica Novartis di Rino Rappuoli a Siena, dimostrano che un vaccino a RNA sintetico 'speciale', iniettato nel topo, si autoreplica nelle cellule e produce in modo efficiente e duraturo una proteina dell'involucro del virus dell'influenza, inducendo risposta immunitaria e protezione contro il virus.
- 5) Willy M Bogers nel 2015, con un vaccino a RNA sintetico per una proteina dell'invo-

lucro del virus HIV inserito in nanoparticelle lipidiche e iniettato nei macachi, riesce a indurre una potente risposta immunitaria contro il virus intero.

Dunque, grazie alle ricerche degli scienziati dell'RNA pionieri che abbiamo ricordato, gli anni '90 del secolo scorso e il primo decennio del 2000 vedono un sempre crescente numero di ricercatori e laboratori che si impegnano sull'utilizzo dell'RNA come farmaco e ottengono risultati diversi e importanti nelle prospettive di cura delle malattie animali (non solamente quelle causate da microrganismi patogeni) e delle piante. Come spesso accade nello sviluppo della ricerca biomedica oltralpe, alcuni ricercatori, che studiano le applicazioni dell'uso dell'RNA come farmaco, fondano delle company private allo scopo di raccogliere maggiori fondi dagli investitori e affrontare i costi estremamente elevati della ricerca applicata.

Ecco una piccola storia di queste company:

- 1990 Matt Winkler fonda Ambion, la prima ditta specializzata nella preparazione di reagenti specifici per il lavoro con l'RNA.
- 2000 Ingmar Hoerr (attuale CEO), Steve Pascolo, Florian von der Mulbe, Günther Jung e Hans-Georg Rammensee fondano CureVac nei Paesi Bassi. In seguito sviluppano un vaccino anti COVID-19 basato su mRNA non modificato di Spike che all'inizio non funziona, poi viene ottimizzato nella sequenza e dimostra di funzionare.
- 2007 Katalin Karikó e Drew Weissmann fondano la start up RNARx con la quale riescono a ottenere un mini finanziamento di 97.000 dollari che permette finalmente alla Karikó di completare le ricerche sull'mRNA modificato.
- 2008 Özlem Türeci e il marito Uğur Şahin fondano in Germania BioNTech, a









Steve **Pascolo**





Andrew J Geall



Michael Heartlein

BIONTECH



Özlem Türeci



Uğur Şahin

moderna



Derrick J Rossi



Robert S Langer

- cui nel 2020 si affianca Pfizer per la produzione del vaccino anti COVID-19 con mRNA Spike modificato.
- 2008 Vengono create divisioni per la ricerca su mRNA dalle farmaceutiche Novartis e Shire che però, dopo un decennio di ottimi risultati, abbandonano gli investimenti.
- 2010 Derrick Rossi e Robert Langer fondano Moderna (MODifiEd RNA) a Boston, USA. Moderna prova vaccini per varie malattie infettive basati su mRNA (influenza, citomegalovirus, rabbia, HIV). Nel 2020 si associa il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (il NIAID di Anthony Fauci) portando ingenti finanziamenti USA (NIH) per sviluppare il vaccino anti COVID-19 con mRNA Spike modificato + LNP.

Ormai, le basi scientifiche sono del tutto mature per l'affermarsi della tecnologia a mRNA per la produzione di vaccini. La comunità scientifica internazionale e gli enti finanziatori a poco a poco hanno mutato il loro atteggiamento dal pesante scetticismo iniziale all'accettazione e il numero di laboratori che iniziano o continuano a sviluppare questa potenziale applicazione si moltiplicano.

Gennaio 2020: il 'miracolo' può compiersi

Arriviamo quindi con il racconto all'inizio del 2020, quando in Cina le polmoniti atipiche che si stavano diffondendo rapidamente tra gli abitanti della città di Wuhan vengono associate al nuovo e sconosciuto Coronavirus battezzato Sars-CoV-2; allora nei laboratori pubblici e privati che si stanno occupando di farmaci a RNA tutto è pronto perché si possa partire in fretta con la realizzazione dei primi vaccini a mRNA specifici contro il nuovo virus. La strada compiuta dalla ricerca sull'RNA e il livello raggiunto dalla tecnologia a quella data, per fortuna dell'umanità, è la vera spiegazione della 'miracolosa velocità' con la quale questi nuovi farmaci vengono realizzati e introdotti nell'iter canonico di sperimentazione clinica obbligatorio per la loro approvazione e applicazione: le sperimentazioni in vitro, sugli animali, le fasi I, II e III per l'uomo, che vengono ultimate nei successivi 10 mesi. In effetti, dopo solo 10 giorni dalla pubblicazione in rete da parte degli scienziati cinesi dell'intera seguenza del genoma del nuovo Coronavirus, nelle provette dei laboratori BioNTech e Moderna il motorino di Krieg/Melton già produce RNA sintetico dal quale si è in grado di produrre la proteina Spike di Sars-CoV-2. Ma questo rush finale di soli 10 giorni per identificare il bersaglio virale giusto da colpire con i nuovi vaccini (la famosa proteina Spike dell'involucro di Sars-CoV-2) dobbiamo spiegarlo, perché si tratta di nuovo di uno sprint impensabile fino a pochi anni prima,

ma dovuto al progresso della ricerca biologica negli ultimi 20 anni, anzi alla nascita e affermazione di una disciplina del tutto nuova: la Bioinformatica (Fig. 12). Grazie all'applicazione degli algoritmi che permettono l'interpretazione della struttura e delle funzioni del materiale vivente, a partire dalla semplice seguenza del genoma, i ricercatori hanno potuto predire tutte le proteine di cui è composto il Coronavirus, ricostruire la struttura e la posizione che esse assumono, capire che proprio la proteina Spike (S) era quella maggiormente 'esposta' nel virus e quindi la più adatta per essere utilizzata come esca per istruire il sistema immunitario, attraverso un vaccino, a preparare tutte le difese per aggredire il virus pandemico che utilizza proprio quella proteina esposta per agganciare ed entrare nelle cellule del nostro epitelio respiratorio. In 10 giorni di lavoro al computer, i bioinformatici hanno quindi indicato la via giusta, tra le tante possibili, per la costruzione di questi nuovi e potenti vaccini.

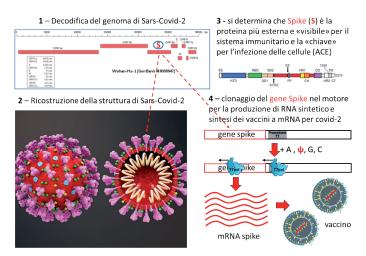


Fig. 12 - Grazie alla Bioinformatica i vaccini a mRNA sono pronti per la sperimentazione in 10 giorni

L'incredibile storia dei primi dieci mesi del 2020 la conosciamo tutti: due laboratori,

BioNTech (con l'appoggio di Pfizer, in Germania) e Moderna (con l'appoggio del National Institute of Allergy and Infectious Diseases, negli Stati Uniti), riescono a produrre su larga scala i vaccini a mRNA che vengono approvati dagli organi internazionali di controllo e, prodotti su larga scala, iniziano a combattere la pandemia da Sars-CoV-2 per l'intera umanità.

Morale di un miracolo: la ricerca percorre lunghi e ardui cammini e dobbiamo crederle e aiutarla

La storia della scoperta dei vaccini a mRNA non ha quindi nulla a che vedere con i raccontati prodigi o, peggio, complotti. Siamo solamente stati fortunati che il nuovo Coronavirus abbia deciso di comparire all'alba del 2020 quando il lavoro di decine di laboratori e centinaia di ricercatori nei precedenti 40 anni aveva raggiunto risultati tali da permettere in brevissimo tempo all'umanità di disporre di un'arma innovativa e potente per controllare una pandemia senza precedenti.

Dobbiamo quindi riconoscere ed accettare che le scoperte scientifiche, anche quelle che possono migliorare o addirittura salvare le nostre vite, non arrivano con nessun miracolo ma sono costruite sul duro lavoro, faticosi tentativi, rischi da correre, ostacoli da superare e collaborazioni senza confini. Il cammino della ricerca deve essere quindi aiutato con fiducia e lungimiranza dalla società, garantendo la libertà e la dignità dei ricercatori, la trasparenza nelle loro azioni e investimenti adeguati e continui per il loro lavoro.

^{*}Gerolamo Lanfranchi è professore ordinario di Genetica nell'Università di Padova e socio effettivo dell'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti