

Katalin Karikó e Drew Weissman

I pionieri del vaccino a mRNA e vincitori del Nobel per la medicina 2023

Come la tecnologia a mRNA sta rivoluzionando la medicina ridefinendo i paradigmi terapeutici. È l'inizio di una nuova epoca nella scienza medica



La storia che vi voglio raccontare è una delle più belle degli ultimi anni nel campo delle scienze mediche. Probabilmente molti di voi già la conoscono. Sono convinto, comunque, che ripercorrerla è sempre un viaggio affascinante e formativo.



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

COMINCIAMO DALLA FINE. Dall'assegnazione, nell'ottobre dello scorso anno, del Premio Nobel per la medicina a Katalin Karikó e Drew Weissman "per gli studi fondamentali nello sviluppo dei vaccini anti Covid-19, che hanno salvato milioni di vite". Il loro lavoro ha segnato l'inizio di una nuova epoca nella scienza medica dimostrando la versatilità della tecnologia a mRNA non solo nell'affrontare eventuali future pandemie, ma anche nell'offrire nuove prospettive nel campo della terapia oncologica e nell'aprire la strada a trattamenti più mirati attraverso la medicina personalizzata e la terapia genica.

I due protagonisti di questa storia hanno avuto percorsi iniziali differenti. *Katalin Karikó*, biochimica ungherese, attraversò la cortina di ferro nel 1985, portando con sé pochi effetti personali e, soprattutto, "una visione audace per il futuro della ricerca sull'mRNA". Al suo arrivo negli Stati Uniti, la Karikó dovette affrontare numerosi ostacoli per la sua ricerca e rischiò più volte di abbandonare il suo percorso scientifico. La sua ferma convinzione nel potenziale terapeutico dell'mRNA alla fine ebbe ragione.

Parallelamente, *Drew Weissman*, immunologo e microbiologo, ebbe una vita più facile ed una carriera più regolare, dapprima presso l'Università di Boston e successivamente all'Università di Pennsylvania dove si trasferì nel 1997. Anche lui era interessato ad esplorare le potenzialità del sistema immunitario nel trattamento di patologie complesse. Il suo lavoro si concentrava, in particolare, sull'ambizioso obiettivo di sviluppare un vaccino contro l'AIDS.

Il destino volle che i due distinti percorsi scientifici della Karikó e di Weissman s'incrociassero in maniera del tutto fortuita. Fu in un corridoio dell'Università della Pennsylvania, davanti ad una

fotocopiatrice, che Weissman e Karikó si trovarono a conversare. Quel dialogo casuale tra i due scienziati, all'apparenza un incontro come tanti altri, segnò in realtà un punto di svolta nella ricerca medica, dando il via a una collaborazione che si rivelerà fondamentale nella lotta contro alcune delle malattie più complesse del nostro tempo. Negli anni '90 del secolo scorso, l'impiego dell'mRNA come base per lo sviluppo di vac-

cini era una prospettiva nello stesso tempo promettente e problematica. Era già noto il ruolo cruciale che l'mRNA aveva nella sintesi delle proteine all'interno delle cellule. Si conosceva il suo potenziale terapeutico, ma la sua instabilità e la tendenza a scatenare risposte immunitarie e infiammatorie indesiderate rappresentavano difficoltà significative.

La svolta arrivò nel 2005, quando Karikó e Weissman pubblicarono il loro lavoro

in cui dimostrarono come modificare l'mRNA per renderlo più stabile e meno propenso a scatenare una risposta immunitaria. Raggiunsero questo obiettivo sostituendo l'uridina, uno dei quattro nucleotidi dell'mRNA, con un suo analogo sintetico (pseudouridina), bypassando così l'attivazione del sistema immunitario. Questa "raffinata strategia di mimetizzazione" non solo attenuò la risposta immunitaria, ma spianò la strada all'uso dell'mRNA come strumento biotecnologico per impartire alle cellule umane le istruzioni per fabbricare proteine terapeutiche. Tale concetto è ora alla base dei vaccini a mRNA.

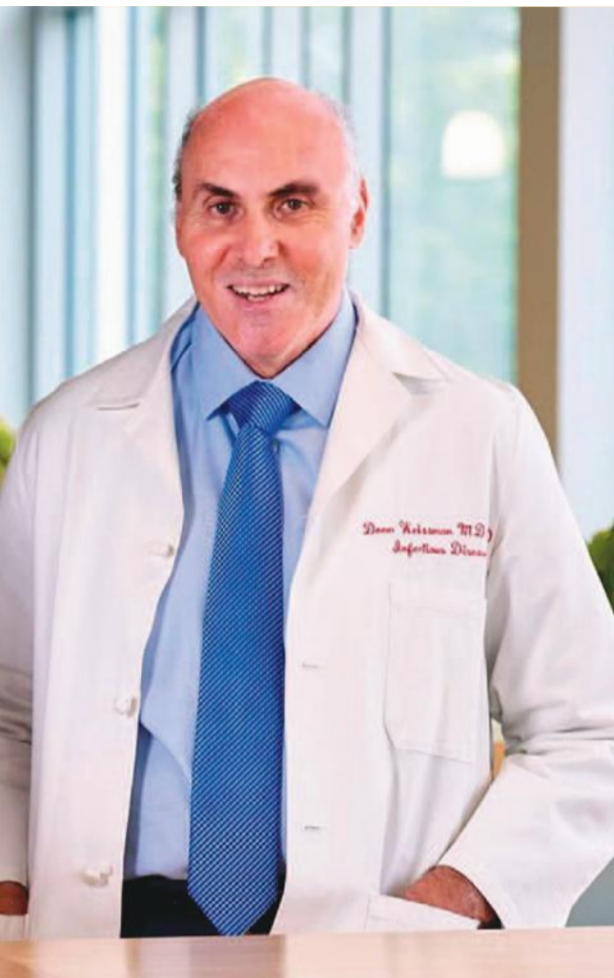
Il 2019 segnò l'inizio di un'epoca in cui l'applicazione pratica della tecnologia dell'mRNA si rivelò essenziale, dimostrando tutta la sua importanza critica. Compagnie farmaceutiche come Pfizer-BioNTech e Moderna capitalizzarono su questa tecnologia per formulare vaccini contro il Sars-CoV-2 in un breve arco di tempo. Il risultato fu la creazione di una serie di vaccini che dimostrarono

un'efficacia eccezionale, contribuendo a una riduzione sostanziale dei tassi di morbilità e mortalità associati al virus.

La crisi Covid-19 fu fondamentale perché catalizzò l'attenzione sulla tecnologia dell'mRNA, accelerandone notevolmente la ricerca: si ritiene che nei circa due anni di pandemia si ottennero in questo settore gli stessi progressi che di solito si raggiungono in circa 10-15 anni. Questo rapido sviluppo "permise ai biologi dei tumori di imparare molto sul sistema immunitario, soprattutto sul modo in cui questo riconosce e distrugge i tumori", spiega l'immunologo cellulare Stephen Schoenberger del La Jolla Institute for Immunology di San Diego (California). "Le innovazioni tecnologiche hanno anche consentito di osservare più da vicino le cellule tumorali e le loro anomalie genetiche, che sono di fondamentale importanza nel progettare vaccini pensati per target molto specifici".

Negli ultimi anni numerosi studi preclinici e clinici avanzati stanno testando vaccini a mRNA per il trattamento di varie forme di tumori, inclusi quelli pancreatici, prostatici, coloretali e melanomi (in Italia, il 26 gennaio è stata somministrata la prima dose di un vaccino mRNA contro il melanoma in fase 3 di sperimentazione). Questi vaccini contro il cancro differiscono da quelli preventivi, come quelli per il Covid-19, che attivano il sistema immunitario contro l'antigene spike, comune a tutti i ceppi del virus. I vaccini anticancro, al contrario, sfruttano la tecnologia a mRNA per adattarsi alle caratteristiche specifiche di ogni tumore. Questo è possibile poiché ogni cancro esprime un set di proteine (antigeni) che variano da paziente a paziente, rendendoli bersaglio personalizzato per il trattamento. Dopo la somministrazione, il vaccino a mRNA guida il sistema immunitario alla produzione di una risposta contro gli antigeni specifici del tumore. Fondamentale in questo processo sono i linfociti T, che vengono addestrati a identificare e di-





LIBRI E LETTURE

RECENSIONI DI CARLO SBIROLI



La cura del futuro: i vaccini dalle infezioni alla sfida al cancro



**LA CURA DEL FUTURO:
I VACCINI DALLE INFEZIONI
ALLA SFIDA AL CANCRO**

EDITORE
BALDINI+CASTOLDI
2023

PAGINE
240

ISBN
979-1254940976



L'impatto di La cura del futuro va ben oltre la comunità scientifica, influenzando la percezione pubblica dei vaccini. Il libro riesce a demistificare molte delle idee sbagliate e dei timori riguardo alla vaccinazione, fornendo un quadro chiaro e basato su evidenze scientifiche

struggere esclusivamente le cellule che esibiscono questi antigeni, evitando così di danneggiare le cellule sane. Questa tecnica di addestramento selettivo conferisce ai trattamenti a mRNA una maggiore efficacia e minor invasività rispetto alle opzioni terapeutiche convenzionali, marcando un'evoluzione significativa nel trattamento del cancro

L'innovazione portata dai vaccini a mRNA sta rivelando la sua versatilità oltre i confini del cancro e delle infezioni virali. Gli studi clinici attuali stanno testando l'efficacia di questa tecnologia contro una serie di altre condizioni complesse, come alcune malattie genetiche (ad esempio, anemia falciforme), patologie cardiovascolari e autoimmuni. Si stanno utilizzando i vaccini a mRNA nella terapia di malattie come l'HIV, contro i parassiti della malaria e diverse malattie allergiche. Ci sono anche studi avanzati per l'utilizzo della tecnologia a mRNA nella cura di malattie complesse come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e il lupus.

Nel chiudere questo articolo, è doveroso riconoscere il ruolo pionieristico di Katalin Karikó e Drew Weissman. Il loro lavoro, insignito del premio Nobel, non solo ha ampliato i confini della medicina, ma ha anche gettato le basi per un futuro migliore, trasformando patologie un tempo letali in malattie trattabili, elevando così la qualità di vita. Se i risultati incoraggianti dei trattamenti basati sui vaccini a mRNA verranno confermati nei prossimi stadi della ricerca, si potrà realisticamente aspirare a vincere molte delle malattie che attualmente ci sfidano. E tutto questo è il risultato di anni di dedizione e perseveranza nella ricerca scientifica da parte di Karikó e Weissman, i quali si sono guadagnati un posto di rilievo tra gli innovatori più influenti nel panorama medico mondiale.

“IL MONDO DELL'ONCOLOGIA sta cambiando. E i vaccini rappresentano una delle frontiere su cui la ricerca scientifica segna ogni giorno nuovi traguardi”, scrive Giorgio Parisi, premio Nobel per la fisica 2021, nella sua introduzione al libro *La cura del futuro: i vaccini dalle infezioni alla sfida al cancro* (ed. Baldini+Castoldi, 2023). Un saggio che s'inserisce in un contesto di grande rilevanza scientifica e sociale, in cui i vaccini a mRNA si rivelano non solo baluardi contro epidemie, ma anche potenziali protagonisti nella terapia del cancro. La pandemia di COVID-19 ha sollevato un velo di urgenza e di speranza sulla vaccinologia, un campo che vede nella tecnologia del mRNA una rivoluzione, premiata con il Nobel per la Medicina del 2023 a Katalin Karikó e Drew Weissman.

NEL 2020 l'Accademia Nazionale dei Lincei con il libro *I vaccini fanno bene: perché dobbiamo credere nella scienza per difenderci da virus e batteri*, pubblicato dalla Nave di Teseo, gettò le basi per un discorso pubblico incentrato sulla fiducia “nel potere benefico della scienza”. Quest'opera pionieristica, accolta con favore dalla critica, poneva già allora le premesse per una comprensione più profonda del ruolo dei vaccini nella società moderna. Nell'ottobre scorso il medesimo gruppo di lavoro dei Lincei, sempre coordinato da Alberto Mantovani, ha presentato la nuova edizione aggiornata e ampliata nelle diverse sezioni: *La cura del futuro*. Questo libro non si limita a ricalcare il cammino tracciato precedentemente, ma va oltre, intrecciando i fili della ricerca consolidata con le scoperte più recenti, in particolare quelle riguardanti la tecnologia dell'mRNA, che promette di rivoluzionare il trattamento di malattie complesse come il cancro.

ALL'INTERNO DI QUESTA COLLABORAZIONE, oltre ad Alberto Mantovani, che ha curato la stesura del saggio, vi sono nomi come Guido Forni, Lorenzo Moretta, Giorgio Parisi e Giovanni Rezza che rappresentano non solo l'eccellenza italiana nella ricerca scientifica, ma anche la continuità di un impegno collettivo verso la divulgazione scientifica. Questo nucleo di esperti, che già aveva impostato un dialogo tra scienza e pubblico, ora disegna una nuova mappa che collega la crisi sanitaria globale con le promesse terapeutiche future, fornendo una visione senza precedenti dell'impatto dei vaccini nell'era post-pandemica.

IL LIBRO SI APRE con un viaggio nel tempo, tracciando la storia dei vaccini dai giorni di Jenner e Pasteur ai nostri tempi. Inizialmente, gli autori delineano una cronologia delle conquiste ottenute contro malattie devastanti come il vaiolo e la poliomielite,

non trascurando di discutere gli insuccessi e le sfide ancora aperte. Questo approccio bilanciato non solo rende omaggio alle vittorie del passato, ma stabilisce anche un solido contesto per apprezzare il valore e l'evoluzione dei vaccini nella società contemporanea.

IL LIBRO SI DISTINGUE soprattutto per la sua trattazione dei vaccini contro il cancro. Qui, gli autori descrivono con chiarezza le complesse strategie del sistema immunitario e gli ultimi progressi scientifici, puntando i riflettori sul potenziale di questi vaccini come una rivoluzione in corso nella medicina pur mantenendo un approccio realistico e riconoscendo che la strada verso il successo è costellata da incertezze e sfide tecniche. La narrazione si estende poi alle questioni etiche e sociali legate alla vaccinologia. Il libro enfatizza l'importanza di una comunicazione scientifica trasparente e dell'impegno della comunità nel processo di sviluppo e adozione dei vaccini, sottolineando l'essenziale connessione tra la ricerca scientifica e l'opinione pubblica. Attraverso questa lente, *La cura del futuro* mira a rendere la scienza dei vaccini più accessibile e comprensibile, incoraggiando una partecipazione più informata e attiva da parte di tutti.

La cura del futuro è una lettura imprescindibile per chiunque sia interessato al futuro della medicina e alla scienza dei vaccini. Gli autori sono riusciti a trasformare argomenti complessi in una narrazione accessibile e coinvolgente. È probabile, comunque, che alcuni lettori potrebbero trovare le parti più tecniche leggermente impegnative. Nonostante ciò, il libro brilla per la sua capacità di connettere la ricerca scientifica con le sue applicazioni pratiche e le implicazioni sociali. La sua visione ottimistica, ancorata in solide basi scientifiche, offre speranza e ispirazione in un campo spesso gravato da sfide e controversie.

L'IMPATTO di *La cura del futuro* va ben oltre la comunità scientifica, influenzando la percezione pubblica dei vaccini. Il libro riesce a demistificare molte delle idee sbagliate e dei timori riguardo alla vaccinazione, fornendo un quadro chiaro e basato su evidenze scientifiche. La sua discussione sul ruolo dei vaccini nella prevenzione e trattamento del cancro è particolarmente importante, considerando l'aumento dell'incidenza del cancro a livello globale. Il libro invita a una riflessione sul ruolo della scienza nella società e sull'importanza dell'accesso equo alle innovazioni mediche. E rafforza anche il dialogo tra scienza e società, sottolineando la necessità di un'informazione scientifica accurata e accessibile. Un'ultima annotazione: proventi di questo libro sostengono il CUAMM-Medici con l'Africa, per la tutela della salute nei Paesi più poveri.