



Dalla *reverse vaccinology* all'IA

Il futuro dei vaccini

di **Nicola Miglino**

Tra i protagonisti della ricerca biomedica mondiale, Rino Rappuoli ripercorre le lezioni della pandemia, affronta la sfida dell'antibiotico-resistenza e riflette sul ruolo della Medicina generale nell'era delle nuove tecnologie



PANDEMIA



**RICERCA BIOMEDICA
INTERNAZIONALE**



**ANTIBIOTICO
RESISTENZA**

È uno dei maggiori esperti mondiali nel campo dei vaccini e delle malattie infettive. Ricercatore di fama internazionale, **Rino Rappuoli** è riconosciuto co-

me l'ideatore della **reverse vaccinology**, l'approccio che ha rivoluzionato lo sviluppo dei vaccini partendo dall'analisi del genoma dei patogeni anziché dalla loro coltiva-

zione in laboratorio. Un'innovazione che ha aperto la strada, tra l'altro, al primo vaccino contro il meningococco B e ha contribuito a trasformare il modo in cui la ricerca affronta la prevenzione delle malattie infettive.

Oggi Rappuoli è direttore scientifico della **Fondazione Biotechnopolo di Siena** e del **Centro nazionale anti-pandemico**, nato per rafforzare la capacità dell'Italia di prevenire e affrontare future emergenze infettive. In questa intervista riflette sulle lezioni lasciate dalla



UNA VITA DEDICATA AI VACCINI

Rino Rappuoli è microbiologo e vaccinologo, considerato una delle massime autorità mondiali nel campo della ricerca sui vaccini. Laureato in Scienze biologiche all'Università di Siena, ha completato la sua formazione come *visiting scientist* alla Rockefeller University di New York e alla Harvard medical school di Boston. Nel corso della sua carriera ha guidato la ricerca e sviluppo vaccinale di Sclavo, Chiron Corporation, Novartis Vaccines e Gsk Vaccines. Attualmente è Direttore Scientifico della Fondazione Biotechnopolo di Siena e del Centro nazionale anti-pandemico. Autore di oltre 800 pubblicazioni scientifiche, è membro dell'Accademia nazionale dei Lincei, della US National academy of sciences e della Royal Society, oltre ad aver ricevuto numerosi riconoscimenti internazionali per il suo contributo alla vaccinologia e alla salute globale.

pandemia, sulle prospettive della ricerca vaccinale, sul ruolo dell'intelligenza artificiale e sulla centralità della medicina territoriale. Con uno sguardo rivolto al futuro, ma senza dimenticare che la prima linea della prevenzione continua a essere rappresentata dai medici di Medicina generale.

Professore, lei è considerato il padre della *reverse vaccinology*, un approccio che ha rivoluzionato lo sviluppo dei vaccini.

Può spiegarci di cosa si tratta e quali risultati concreti ha già prodotto per i pazienti?

“Per capire che cosa sia, bisogna partire da come sono stati sviluppati i vaccini fin dall'inizio. Il primo, quello contro il vaiolo, fu introdotto da Jenner nel 1796, in un'epoca in cui virus e batteri erano ancora sconosciuti. Jenner aveva osservato che nelle vescicole presenti sulle mammelle delle mucche doveva esserci qualcosa capace di trasmettersi alle mani dei mungitori e di proteggerli dal vaiolo. Da quella intuizione nacque un metodo empirico: usare un elemento associato alla malattia per educare il sistema immunitario.

Un secolo dopo, con Pasteur, divenne chiaro che le malattie infettive erano causate da microrganismi. Da quel momento, per fare un vaccino occorreva partire dal microrganismo stesso: un batterio, un virus o un parassita, che veniva ucciso oppure attenuato e poi somministrato in modo innocuo, così da insegnare al sistema immunitario a riconoscere un agente potenzialmente letale.

Per circa due secoli, fino agli anni Ottanta del Novecento, tutti i vaccini sono stati realizzati così. Questo approccio ha permesso di otte-

nere risultati straordinari, ma con alcuni patogeni ha mostrato i suoi limiti”.

Quali difficoltà vi portarono a immaginare un approccio completamente diverso?

“Il caso emblematico è stato il meningococco B, responsabile di circa metà delle meningiti nel mondo. Tutti cercavano di sviluppare un vaccino, ma tutti fallivano, perché questo batterio è estremamente variabile: cambia gli antigeni di superficie con una capacità impressionante. Avevamo calcolato che potesse generare un numero enorme di varianti, rendendo inefficace l'approccio classico basato sull'inattivazione del microrganismo.

Anche noi, all'inizio degli anni Novanta, provammo a sviluppare un vaccino con le tecnologie disponibili, ma senza successo. Capimmo allora che sarebbe stato possibile riuscirci soltanto attraverso una tecnologia radicalmente nuova.

Questa opportunità arrivò nel 1995, quando Craig Venter pubblicò su *Science* il primo genoma completo di un organismo vivente. Io lo chiamai il *blueprint* della vita: nel genoma è scritto come è fatto un organismo.

Compresi subito che, se avessimo avuto la sequenza del genoma del meningococco B, avremmo potuto leggere direttamente il suo “manuale di istruzioni” e cercare antigeni conservati, cioè elementi che il batterio fosse meno capace di

modificare e che con i metodi tradizionali non era possibile individuare”.

A quel punto, come si è arrivati al primo vaccino sviluppato con la *reverse vaccinology*?

“Andai da Craig Venter e gli chiesi di sequenziare il genoma del meningococco B. All'inizio non era interessato: aveva già sequenziato un batterio e il suo obiettivo era arrivare al genoma umano. Gli spiegai però che non si trattava di una semplice curiosità scientifica, ma di una necessità medica concreta: un batterio capace di uccidere bambini e adolescenti nel giro di ventiquattro ore, contro il quale tutti i tentativi di sviluppare un vaccino erano falliti.

Dopo pochi minuti comprese l'importanza della sfida e decidemmo di lavorare insieme. Lui si occupò del sequenziamento del genoma; nei nostri laboratori utilizzammo quelle informazioni per individuare nuovi antigeni, collaborando anche con un gruppo di Oxford che ci aiutò nell'analisi genomica.

Partendo dai dati contenuti in un computer identificammo geni che codificavano antigeni che con i metodi tradizionali non avremmo mai trovato. Successivamente producemmo quegli antigeni in laboratorio, li testammo e dimostrammo che potevano diventare la base di un vaccino efficace.

Questa è stata la vera inversione di paradigma: per la prima volta un vaccino nasceva dalle informazioni genomiche e non dal microrganismo coltivato in laboratorio. Oggi parleremmo di *big data*; allora questo termine non era ancora in uso, ma il principio era già lo stesso. Chiamai questo approccio *reverse vaccinology* proprio perché il per-

“Meningococco B: per la prima volta un vaccino nasceva dalle informazioni genomiche”

corso era rovesciato: non si partiva più dal laboratorio per arrivare all'informazione, ma dall'informazione per arrivare al vaccino”.

Guardando alla pandemia di Covid-19, qual è la lezione più importante che il nostro sistema sanitario dovrebbe aver imparato?

“La lezione principale è che non eravamo preparati. Viviamo in una società che si organizza per affrontare molti rischi: usiamo le cinture di sicurezza in automobile, predisponiamo sistemi antincendio, investiamo nella difesa militare. Ma nei confronti delle malattie infettive, che nella storia dell'umanità hanno provocato più vittime di qualsiasi guerra, abbiamo investito troppo poco nella prevenzione.

La pandemia ci ha mostrato che un'emergenza infettiva non produce soltanto un problema sanitario. Porta con sé conseguenze economiche e sociali enormi. La crisi economica generata dal Covid-19 è stata una delle più gravi dell'ultimo secolo. Per questo dobbiamo cambiare paradigma. Oggi affrontiamo le epidemie quando sono già iniziate. Dovremmo invece prepararci per tempo, investendo nella sorveglianza epidemiologica, nella ricerca, nelle piattaforme vaccinali e nelle capacità diagnostiche”.

In questo contesto quale ruolo immagina per i medici di Medicina generale?

“Un ruolo assolutamente centrale. I medici che lavorano in prima linea sul territorio devono poter identificare tempestivamente un potenziale nuovo agente patogeno e comunicarlo molto rapidamente, prima che l'infezione si diffonda e diventi

“Oggi affrontiamo le epidemie quando sono già iniziate. Dovremmo invece prepararci per tempo”

difficile da fermare. Per farlo hanno bisogno di strumenti adeguati che permettano loro di riconoscere e segnalare infezioni emergenti in tempi molto rapidi. Il medico di Medicina generale può avere un ruolo decisivo se viene messo nelle condizioni di intercettare il segnale precoce e di collegarlo a una rete di sorveglianza efficace”.

L'antibiotico-resistenza è oggi una delle principali minacce per la salute globale. Quale contributo possono offrire i vaccini?

“Gli antibiotici rappresentano una delle più grandi conquiste della medicina moderna, ma il loro utilizzo, e spesso il loro abuso, hanno favorito la comparsa di batteri sempre più resistenti. Per molti anni non ci siamo preoccupati troppo della comparsa delle resistenze, perché ogni volta che un antibiotico perdeva efficacia ne arrivava uno nuovo. Questo meccanismo ha funzionato fino agli anni Ottanta. Poi abbiamo smesso di scoprire nuove classi di antibiotici e i batteri hanno continuato a evolversi, accumulando meccanismi di resistenza sempre più complessi. Oggi esistono microrganismi resistenti praticamente a tutte le principali classi antibiotiche. È evidente che non possiamo pensare di risolvere il problema semplicemente sviluppando un nuovo antibiotico ogni volta. Anche il farmaco più innovativo, prima o poi, selezionerà nuo-

ve resistenze. Per questo dobbiamo affiancare agli antibiotici strategie differenti. I vaccini rappresentano probabilmente lo strumento più efficace perché prevengono l'infezione e riducono la necessità stessa di utilizzare antibiotici. Dove i vaccini sono stati usati in modo esteso, hanno eliminato o fatto quasi scomparire malattie come il vaiolo, la difterite, il tetano e molte altre. Abbiamo investito poco in vaccini contro batteri resistenti agli antibiotici perché pensavamo che gli antibiotici sarebbero bastati. È stato un calcolo sbagliato.

Ai vaccini, si aggiungono gli anticorpi monoclonali: sono già molto usati in oncologia e nelle malattie infiammatorie, mentre nelle malattie infettive sono stati impiegati molto meno. Durante la pandemia ne abbiamo visto l'utilità e oggi abbiamo esempi importanti come nel caso del virus respiratorio sinciziale nei bambini, dove l'impiego di anticorpi monoclonali ha ridotto drasticamente la pressione sulle terapie intensive pediatriche. Accanto a queste tecnologie stanno emergendo nuovi approcci, come i batteriofagi e le applicazioni di Crispr. Probabilmente la soluzione arriverà dalla combinazione di strumenti diversi, non da un unico approccio miracoloso”.

Dopo la rivoluzione dell'mRna, quale sarà il prossimo grande salto tecnologico nella vaccinologia?

“Sicuramente l'intelligenza artificiale. Oggi, una volta individuato l'antigene, possiamo progettarlo, modificarlo e renderlo più stabile, più sicuro, più efficace e persino più semplice da conservare. Lo abbiamo visto durante la pandemia di Covid-19 e lo stiamo vedendo nel-

lo sviluppo dei vaccini contro il virus respiratorio sinciziale. In questi casi il successo è stato possibile perché la proteina utilizzata come antigene è stata riprogettata attraverso tecniche di ingegnerizzazione molecolare. L'intelligenza artificiale renderà tutto questo sempre più rapido e preciso. Sarà uno strumento fondamentale non soltanto per individuare nuovi antigeni, ma anche per progettare vaccini e anticorpi monoclonali sempre migliori. Nella fase di disegno dei vaccini, degli anticorpi monoclonali e delle molecole biologiche, l'intelligenza artificiale sta diventando insostituibile”.

Durante la pandemia è cresciuta anche l'esitazione vaccinale. Come si può recuperare la fiducia dei cittadini?

“Innanzitutto, scienziati e istituzioni devono diventare più bravi nell'educare i cittadini al valore dei vaccini. Facciamo ancora troppo poco per trasmettere informazioni chiare sulla loro sicurezza e sul loro impatto. Pensiamo all'Italia del 1900: la vita media era intorno ai trent'anni. Oggi abbiamo una vita media superiore agli ottant'anni e una parte importante di questo progresso è dovuta alle conquiste nella lotta alle malattie infettive. È una storia straordinaria, ma poco conosciuta. La insegniamo troppo poco nelle scuole e la ricordiamo troppo poco al grande pubblico. Dobbiamo educare meglio al rischio che le malattie infettive continuino a rappresentare. Negli ultimi quarant'anni abbiamo visto emergere Hiv, Sars, Ebola, Covid-19 e molti altri agenti. Virus e batteri evolvono insieme a noi e possono diventare sempre più pericolosi. Esiste, però, un secondo elemento



Il consiglio del medico di famiglia continua a essere il principale fattore che orienta le decisioni dei cittadini in materia di vaccinazioni

altrettanto importante. La popolazione si fida del proprio medico. Il consiglio del medico di famiglia continua a essere il principale fattore che orienta le decisioni dei cittadini in materia di vaccinazioni. Per questo motivo il coinvolgimento dei medici di Medicina generale è fondamentale. Possiamo sviluppare i migliori vaccini del mondo, ma se non vengono raccomandati e spiegati ai pazienti non potranno produrre alcun beneficio per la salute pubblica”.

La ricerca italiana è riconosciuta a livello internazionale, ma spesso fatica a trasformarsi in innovazione industriale. Che cosa manca?

“Manca soprattutto un passaggio culturale. In Italia investiamo nella ricerca scientifica, ma ancora troppo poco nello sviluppo, nel

trasferimento tecnologico e nella capacità di trasformare una scoperta in un prodotto. Tra la pubblicazione di un risultato scientifico e la disponibilità di un nuovo vaccino o di un nuovo farmaco esistono molti anni di lavoro, investimenti importanti e competenze specifiche. È questa la fase sulla quale dobbiamo crescere. Abbiamo ricercatori eccellenti, ma molti sono costretti a lavorare all'estero perché lì trovano infrastrutture e opportunità che consentono di sviluppare l'innovazione fino alla fase industriale. Se vogliamo rendere il Paese più competitivo dobbiamo investire nelle persone, nella formazione e nelle strutture capaci di accompagnare la ricerca fino al prodotto finale. Dal canto nostro, come Fondazione Biotech polo di Siena, stiamo, per esempio, finanziando un dottorato che coinvolge circa novanta persone, con l'obiettivo di formare italiani che vogliono restare in Italia e costruire competenze su un settore in cui il Paese può crescere. La sfida è portare l'innovazione vera dalla scoperta al prodotto, dentro il nostro Paese”.

“L'intelligenza artificiale renderà lo sviluppo di vaccini sempre più rapido e preciso”

“La sfida che mi interessa oggi è usare le tecnologie più avanzate per fare ciò che altrimenti nessuno farebbe e farlo nel nostro Paese”

Dopo una carriera che ha cambiato la storia della vaccinologia, qual è oggi la sfida scientifica che la affascina di più?

“Ho passato più di quarant’anni a dirigere unità di ricerca e sviluppo in aziende che hanno registrato

vaccini, poi diventati prodotti commerciali. Sono contento di averlo fatto e di aver maturato quella esperienza. Ma nel corso della mia carriera mi sono accorto anche di un limite: nella grande industria si riescono a sviluppare soprattutto prodotti che hanno un mercato nel mondo occidentale. Tecnicamente sapevo che era possibile sviluppare vaccini anche per popolazioni che non potevano permettersi di pagarli. Per questo, all’inizio degli anni Duemila, sentii l’esigenza di fare qualcosa per chi aveva bisogno di vaccini, ma non rappresentava un mercato. Creai, allora in Novartis, un istituto *non profit* per sviluppare vaccini destinati ai Paesi in via di sviluppo. Quell’istituto esiste ancora oggi in Gsk e ha già portato allo sviluppo di un vaccino commerciale contro il tifo. In qualche modo, quella esperienza mi ha permesso di rispondere a una responsabilità personale e scientifica.

Quando ho lasciato il settore privato, a settant’anni, mi sentivo ancora in grado di dare un contributo. Ho pensato allora a un’altra esigenza che il mercato non copre: prodotti come vaccini o anticorpi monoclonali per pandemie, Ebola, hantavirus, antibiotico-resistenza e altre minacce rare o emergenti. Sono prodotti importanti per salvare vite e prevenire emergenze, ma l’industria tende a svilupparli poco perché il mercato è limitato o assente.

La sfida che mi interessa oggi è usare le tecnologie più avanzate per fare ciò che altrimenti nessuno farebbe e farlo nel nostro Paese. Questo significa costruire capacità per sviluppare prodotti salvavita dove il mercato, da solo, non arriva”.

Fondazione Biotechnopolo Ricerca e innovazione per la salute pubblica

La **Fondazione Biotechnopolo di Siena** è una fondazione di diritto privato senza scopo di lucro, istituita come progetto strategico nazionale per promuovere la ricerca applicata e l’innovazione nelle biotecnologie e nelle scienze della vita. La Fondazione coordina attività di ricerca, sviluppo tecnologico e trasferimento dell’innovazione, con particolare attenzione alla prevenzione e al contrasto delle pandemie. Attraverso il **Centro nazionale anti-pandemico**, opera come *hub* di riferimento nazionale, favorendo la collaborazione tra istituzioni, università, enti di ricerca, sistema sanitario e imprese, in un’ottica di rete e secondo l’approccio *One health*. Con sede legale e operativa a Siena, la Fondazione è stata istituita con il sostegno di quattro ministeri fondatori: **ministero dell’Università e della Ricerca, della Salute, dell’Economia e delle Finanze e delle Imprese e del Made in Italy**.

