



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

Vaccini COVID-19: Rapporto Autunno 2020

Documento della Commissione Covid-19

Sommario

1. Introduzione.....	2
2. Piattaforme tecnologiche: Il lato positivo della creatività umana.....	3
Vaccini basati su virus SARS-CoV-2 attenuati.....	4
Vaccini basati su virus SARS-CoV-2 inattivati.....	4
Vaccini basati su proteine del virus SARS-CoV-2.....	5
Vaccini basati sul DNA.....	7
Vaccini basati su mRNA.....	7
Vaccini basati su vettori virali.....	8
Altre piattaforme tecnologiche per il vaccino anti-SARS-CoV-2.....	10
3. Valutazione dell'efficacia.....	10
Valutazione comparativa.....	11
Vaccini selezionati per la valutazione clinica.....	12
Le incognite.....	13
Rischi associati ad un percorso rapido di valutazione del vaccino.....	14
4. Instabilità genetica del virus SARS-CoV-2 e implicazioni per lo sviluppo del vaccino.....	14
5. Protezione patogeno-agnostica conferita da vaccini non correlati a COVID-19.....	15
6. Produzione e problemi etici.....	15
7. Piattaforme diverse per vaccini, biohacking e diffidenza nei confronti dei vaccini.....	16
8. Conclusioni.....	17
9. Bibliografia.....	19

I pareri espressi dalle Commissioni Lincee rientrano nella loro autonoma responsabilità.

1. Introduzione.

La speranza e il clamore che i media e l'opinione pubblica manifestano per avere al più presto un vaccino che protegga da COVID-19, sono il risultato dei grandi trionfi che i vaccini hanno avuto e stanno avendo nel controllo delle malattie infettive. Tuttavia, c'è una lunga serie di malattie infettive per le quali vaccini sono solo parzialmente efficaci e i tentativi di produrre vaccini sono anche segnati da sensazionali sconfitte (Accad Naz Lincei, 2018).

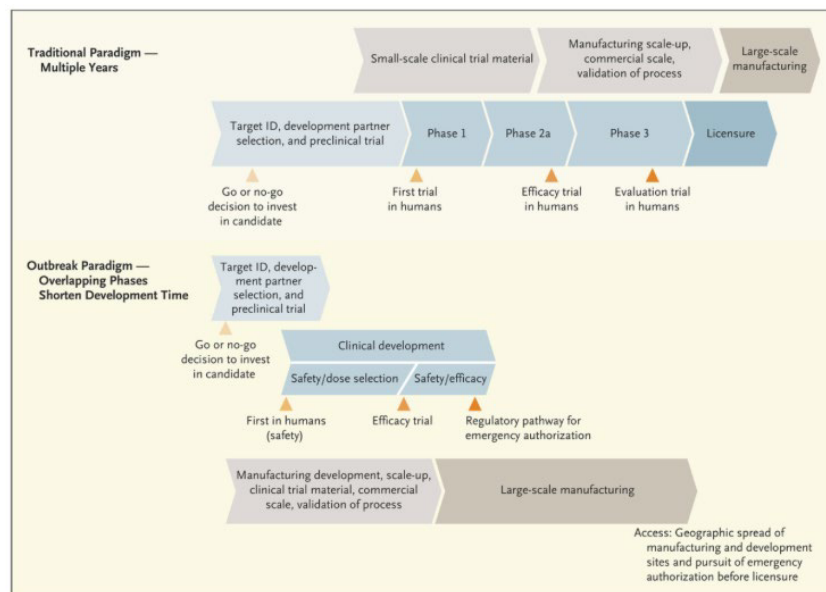
Ogni malattia, infatti, è un problema immunologico a sé stante: ancora oggi, con tutti i dati in nostro possesso, è difficile prevedere quale tipo di vaccino possa essere veramente efficace. Questa difficoltà è ancora maggiore per COVID-19, una malattia giovane per la quale gli studi in corso nei laboratori di tutto il mondo stanno portando nuovi dati. Inoltre, i virus a RNA hanno generalmente un alto tasso di mutazione e questo è uno dei motivi per cui è difficile sviluppare vaccini efficaci per prevenire le malattie causate da virus a RNA.

In molti casi, il recupero da una malattia virale si basa sull'azione combinata degli anticorpi, che neutralizzano le particelle virali nei fluidi biologici, e sull'attività killer dei linfociti, che rintracciano e uccidono le cellule del corpo infettate dal virus. Esistono però malattie virali la cui guarigione dipende principalmente, se non esclusivamente, dalla risposta anticorpale e altre in cui l'azione distruttiva dei linfociti killer è fondamentale: il caso di COVID-19 non è ancora chiaramente definito (Cox e Brokstad, 2020).

Spesso, i pazienti guariti mostrano alti titoli di anticorpi neutralizzanti il SARS-CoV-2, ma ci sono anche pazienti guariti con un basso titolo anticorpale. I dati sul ruolo dell'immunità delle mucose e delle IgA e IgM secretorie sono ancora scarsi. Inoltre, non possiamo ancora sapere quanto dura la protezione acquisita dai pazienti guariti. Questo punto è importante perché spesso la durata della protezione dopo la guarigione corrisponde in qualche misura alla durata della protezione fornita dal vaccino.

Nonostante l'impressionante quantità di studi effettuati da quando il virus è stato caratterizzato per la prima volta, ci sono ancora un gran numero di incognite su questa malattia. Sono proprio queste incognite a giustificare pienamente la grande diversità delle strategie concettuali e tecnologiche che vengono attualmente perseguite nella preparazione dei vaccini contro COVID-19. Questa diversificazione è apparsa essenziale proprio perché, per molte malattie, ma soprattutto nel caso di una nuova malattia come il COVID-19, è difficile prevedere quale tipo di risposta immunitaria e quindi quale vaccino sarà più efficace.

La Fig. 1, ripresa (con il permesso) da Lurie et al., 2020, mostra la differenza tra lo sviluppo di un vaccino tradizionale e lo sviluppo di un vaccino sotto la pressione di un'epidemia dilagante. A causa della pressione creata dalla pandemia, molte iniziative comportano un rischio finanziario per chi le intraprende senza sapere se il vaccino candidato sarà sicuro ed efficace: queste iniziative comprendono la produzione anticipata su scala commerciale prima che si compia la prova clinica di concetto (Callaway, 2020).



2. Piattaforme tecnologiche: Il lato positivo della creatività umana.

A partire da ottobre 2020, appena dieci mesi dopo la definizione del genoma di SARS-CoV-2, disponiamo di oltre 150 progetti ufficiali di vaccini (OMS, 2020; The Scientist, 2020). Una cinquantina di essi hanno già raggiunto la sperimentazione umana e una mezza dozzina di questi sono attualmente somministrati ad alcuni settori della popolazione. Sfruttando diverse tecnologie, questi vaccini candidati anti-SARS-CoV-2 hanno come obiettivo l'intero virus, oppure molecole o frammenti di molecole espressi sulla sua superficie.

Questi diversi vaccini candidati possono essere raggruppati sulla base della piattaforma tecnologica impiegata per ottenere una risposta immunitaria protettiva. Tuttavia, quasi ogni progetto di vaccino ha le sue peculiarità che lo rendono unico e che potrebbero avere conseguenze significative sull'efficacia o sulla durata della protezione indotta, o sulla sicurezza del vaccino stesso.

Di fronte a questa varietà di progetti, alla determinazione e alla rapidità con cui vengono realizzati, non si può non rimanere stupiti dalla creatività scientifica umana. Anche se questi vari progetti sono in competizione tra loro e hanno i loro segreti tecnici, la loro formulazione deriva dalla ricerca scientifica di base, che si struttura come una collaborazione aperta tra tutti i laboratori del mondo.

Vaccini basati su virus SARS-CoV-2 attenuati.

La storia della vaccinazione inizia con vaccini basati su un microbo vivente, che è stato indebolito in modo da non poter causare una seria malattia. Poiché i microbi attenuati mantengono la capacità di replicarsi *in vivo*, dando origine a disturbi limitati, essi stimolano efficacemente il sistema immunitario ed inducono una memoria immunitaria forte e persistente, efficace nel prevenire l'infezione. Centinaia di milioni di persone sono state protette da malattie invalidanti e mortali utilizzando vaccini attenuati (Accad Naz Lincei, 2018).

Strategia: Questa tecnologia è la più tradizionale tra quelle utilizzate per ottenere dei vaccini. E' possibile produrre vaccini costituiti da microrganismi vivi attenuati facendo crescere il virus in condizioni sfavorevoli o generando una versione genetica indebolita del virus. Tuttavia, l'attenuazione di trilioni di virus è un'operazione complessa e delicata, che può comportare rischi seri per la biosicurezza (Cohen, 2020). Inoltre, una volta prodotti, occorre osservare procedure rigorose per lo stoccaggio e la manipolazione dei virus attenuati. L'esperienza acquisita mostra che i vaccini anti-virus attenuati possono causare effetti collaterali rari ma significativi, in quanto provocano comunque una malattia, benché leggera. La somministrazione per via orale (come nel caso del vaccino antipolio Sabin) o per via intranasale potrebbero indurre un'immunità delle mucose grazie alla secrezione di IgA e IgM.

I pionieri: Attualmente, sono in attivo sviluppo preclinico solo tre progetti di vaccini attenuati contro SARS-CoV-2 presso le seguenti istituzioni:

- Serum Institute of India, India, in collaborazione con Codagenix, una industria biotecnologica privata di New York;
- Indian Immunologicals Ltd, India, in collaborazione con la Griffith University, Australia;
- Mehmet Ali Aydunar University, Turchia.

Nessuno di questi progetti ha ancora raggiunto la fase di sperimentazione clinica.

Vaccini basati su virus SARS-CoV-2 inattivati.

Anche la piattaforma tecnologica basata su microrganismi uccisi (vaccini inattivati) è parte di una strategia tradizionale, che nel tempo ha portato a produrre numerosi vaccini. I vaccini

ottenuti con questo metodo sono più stabili rispetto ai vaccini vivi attenuati, ma hanno lo svantaggio di indurre una memoria immunitaria di breve durata, che richiede l'inoculazione di maggiori quantità di vaccino o l'associazione del microrganismo ucciso con un adiuvante. In questa strategia viene suscitata una risposta immunitaria contro la proteina Spike oppure contro diversi altri antigeni del SARS-CoV-2. Mentre la risposta indotta è generalmente meno forte di quella provocata dai virus attenuati, il vaccino è più facile da maneggiare, meno costoso e molto più sicuro.

Strategia: Il virus SARS-CoV-2 è inattivato sfruttando diversi metodi chimici. Tutti questi vaccini candidati vengono iniettati per via intramuscolare.

I pionieri: Sette dei vaccini candidati basati su virioni SARS-CoV-2 variamente inattivati sono in studi clinici o sono già approvati per un uso limitato. Quando disponibili, i rapporti degli studi di Fase II suggeriscono che il vaccino è sicuro e induce un elevato titolo di anticorpi. I sette studi clinici sono gestiti da:

- Sinovac Biotech, Cina: questo vaccino, chiamato CoronaVac, è a uno stadio avanzata di sperimentazione di Fase III e si attendono risultati intermedi per la fine di Novembre. Nel frattempo, il CoronaVac è già stato approvato per un uso limitato tra la popolazione e viene offerto ai lavoratori impegnati in servizi essenziali e ad altri gruppi ad alto rischio, per circa 30 €/dose (Reuters Staff, 2020). Si consigliano due iniezioni.
- Sinopharm, Cina: sono approvati, per un uso limitato nella popolazione, due diversi progetti;
- Wuhan Institute Biol. Products, Cina: questo vaccino è stato approvato per un uso limitato nella popolazione;
- Cinese Acad. Med. Sci., Cina;
- Bharat Biotech., India;
- RIBSP, Kazakistan.

Vaccini basati su proteine del virus SARS-CoV-2.

Diversi vaccini umani sono basati su proteine presenti sulla superficie dei microbi (Accad Naz Lincei, 2018). Inizialmente, queste proteine venivano purificate dai microrganismi, mentre oggi, nella maggior parte dei casi, sono prodotte *in vitro* mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Strategia: I grandi aggregati trimerici della proteina Spike, che sporgono dalla superficie del virione, giocano un ruolo essenziale nell'aggancio di SARS-CoV-2 alle cellule umane. Pertanto, la proteina Spike o i suoi frammenti sono il bersaglio della maggioranza di questi vaccini, anche se in alcuni casi questi hanno come obiettivo altre proteine di SARS-CoV-2, in particolare la nucleoproteina (N). Allo scopo di attivare una forte risposta immunitaria, questi vaccini sfruttano spesso dei coadiuvanti, sia di origine batterica che sintetica.

I pionieri: Un alto numero di progetti di vaccini è basato sulle proteine di SARS-CoV-2, sui loro frammenti o su combinazioni dei loro frammenti. Almeno 16 vaccini candidati sono già in fase di sperimentazione sull'uomo:

a) Proteina Spike o suoi frammenti, più coadiuvante:

- Adimmune, Taiwan;
- Bektov, Russia;
- Biotechnology Vector, Russia;
- Clover Biopharmarm, Cina – Italia, con adiuvante GSK;
- COVAXX, USA;
- Inst. Finlay de Vacuna Vaccine, Cuba, con adiuvante;
- Medigen, Taiwan-USA, con adiuvante CpG;
- Sanofi, Francia-Italia, con adiuvante GSK;
- Univ. di Queensland, Australia;
- Univ. di Tübingen, Germania;
- Vaxine, Australia, con adiuvante;
- West China Hosp. Sichuan Univ., Cina;
- ZFSW Anhui Zhifei Longcom, Cina, con adiuvante.

b) Proteine trasportate da nanoparticelle:

- Novavax, USA, Australia e Sudafrica, con adiuvante.

c) Compresse per uso orale, contenenti frammenti della proteina Spike:

- Vaxart, USA.

d) Cerotti cutanei a microaghi (Microneedle skin patch) che rilasciano proteine Spike:

- Univ. Queensland, Australia

- e) Proteina Spike o suoi frammenti inseriti in particelle simili a virus (VLP):
- SpyBiotech/Serum Institute of India, India.
- f) Proteine virali prodotte dalla pianta del tabacco:
- Kentucky Bio Processing, USA.
- g) Proteine virali prodotte dalla pianta del tabacco in particelle simili a virus (VPL):
- Medicago, USA-Italia, con adiuvante GSK.

Vaccini basati sul DNA.

Le piattaforme basate su DNA e mRNA sono altamente flessibili riguardo alla possibilità di manipolare l'antigene codificato e possono anche essere molto veloci. Attualmente non esistono vaccini a DNA registrati per uso umano, mentre questi sono comunemente usati in medicina veterinaria. Questi vaccini sono stabili e possono essere facilmente prodotti in grandi quantità nei batteri.

Strategia: Una volta iniettati nel muscolo o nella epidermide, i plasmidi a DNA entrano nelle cellule umane; la loro capacità di penetrazione può essere rafforzata da un impulso elettrico locale molto breve (elettroporazione). Una volta entrato, il DNA plasmidico induce la cellula a produrre temporaneamente la proteina bersaglio per la quale codifica. In questo modo, la vaccinazione a DNA stimola la produzione di anticorpi contro la proteina bersaglio e l'attivazione delle cellule T killer.

I pionieri: Sei vaccini a DNA, tutti codificanti la proteina Spike o suoi frammenti, stanno entrando nelle sperimentazioni cliniche sull'uomo.

- a) Plasmidi a DNA Zydus Cadila, India;
- AnGes, Giappone;
 - Takis, Italia.
- b) Plasmidi a DNA più elettroporazione:
- Inovio, USA;
 - Karolinska Inst., Svezia con Inovio, Italia.

Vaccini basati su mRNA.

Sebbene i metodi basati sull'RNA messaggero (mRNA) non abbiano ancora prodotto alcun vaccino registrato, diversi progetti sfruttano questa tecnologia per la creazione di vaccini anti-SARS-CoV-2. A differenza del DNA, l'RNA deve essere trasportato all'interno delle

cellule umane, e tale trasporto può avvenire in vari modi. Una volta entrato, l'mRNA induce la cellula a produrre temporaneamente l'antigene proteico che esso codifica.

Strategia: In parte di questi progetti, l'mRNA è trasportato all'interno delle cellule da microvescicole lipidiche (liposomi).

Anche nel caso dei vaccini anti-SARS-CoV-2 a mRNA, l'antigene bersaglio codificato dall'mRNA è per lo più, se non sempre, la proteina Spike, le sue varianti o i suoi frammenti. Questi preparati vaccinali devono essere mantenuti a meno 80 gradi centigradi.

I pionieri: Molti progetti di vaccini prevedono di utilizzare l'mRNA che codifica la proteina Spike, e sue varianti che codificano varianti e frammenti della proteina Spike: questi progetti sono già in fase di sperimentazione clinica. L'RNA del vaccino è trasportato da:

a) Vescicole lipidiche (liposomi):

- Abogn, Cina;
- CureVac, Germania;
- Moderna, USA;
- Pfizer, USA – BioNTech, Germania, due vaccini candidati testati in parallelo;
- Univ. Oxford, Regno Unito, che testerà anche una forma inalatoria.

b) Nanoparticelle:

- Arcturus Ther, Singapore.

Vaccini basati su vettori virali.

L'mRNA prescelto per la produzione del vaccino può essere trasportato all'interno delle cellule da un virus: inserendolo all'interno di un virus, è infatti possibile sfruttare la grande capacità infettiva virale per portare efficacemente l'RNA all'interno delle cellule umane.

Strategia: Poiché il virus entro cui è inserito l'mRNA può perdere la capacità di replicarsi a causa di una immunità preesistente contro quel virus, per non compromettere l'efficacia del vaccino sono spesso usati come vettori i virus di altri primati (scimpanzé, gorilla...). In altri casi, l'mRNA viene inserito dentro vettori virali attivi nella replicazione: poiché questi virus hanno, in misura varia, la capacità di propagarsi, possono indurre una risposta immunitaria più robusta (Krammer, 2020).

Anche in questi progetti, il target codificato dall'mRNA è per lo più, se non sempre, la proteina Spike, sue varianti o suoi frammenti.

Mentre i vaccini a mRNA sono in genere iniettati nel muscolo, è interessante notare che diversi progetti prevedono di somministrarli per inalazione. Se questo metodo si dimostrerà efficace, il vaccino candidato potrebbe indurre un'immunità della mucosa capace di neutralizzare il virus, inibendo la sua capacità di penetrare nell'organismo.

I pionieri: Molti dei progetti di vaccini basati su vettori virali sono già in fase avanzata di sperimentazione clinica.

In questi progetti, l'RNA è inserito all'interno di:

a) Vettori virali ingegnerizzati, non replicanti:

1. Adenovirus di scimpanzé:
 - AstraZeneca, Svezia-Regno Unito, che sta anche saggiando una forma inalatoria di vaccino
2. Adenovirus di gorilla:
 - ReiThera, Italia.
3. Adenovirus umani:
 - CanSino, Cina;
 - Johnson&Jonhson, USA;
 - Acad. Mil. Med. Sci, Cina
 - Gamaleya Res Inst, Russia: questo vaccino, che usa due adenovirus umani, è già stato approvato per un uso limitato tra la popolazione
4. Adenovirus modificati specificamente per lo spray nasale:
 - Pechino Wantai Biol. Pharm. Enterprise, Cina;
 - Acad. Mil. Sci., Cina, due progetti;
 - Bharat Biotech-Washington Univ, India-USA;
 - AstraZeneca, Svezia-Regno Unito;
 - Altimune, USA.
5. Altri virus

b) Vettori virali replicanti ingegnerizzati:

1. per iniezione intramuscolare:
 - Virus del morbillo, Merck, USA;
 - Virus della stomatite vescicolare.

2. Virus dell'influenza somministrato tramite spray nasale:
 - Virus dell'influenza:
 - Univ Hong Kong;
 - Valavax-Abogn, Cina;
 - Beijin Vantal Biol. Pharm., Cina.

Altre piattaforme tecnologiche per il vaccino anti-SARS-CoV-2.

1) Symvivo, Canada: È in corso una sperimentazione umana di Fase I con il probiotico *Bifidobacterium* somministrato per via orale, ingegnerizzato per trasportare il DNA che codifica la proteina Spike.

2) Immunomonitor, Canada: E' in corso una sperimentazione umana di Fase I/II con plasma inattivato dal calore, proveniente da donatori con COVID-19.

3) Aivita Biomedical, USA: È in corso una sperimentazione umana di Fase I/II con cellule dendritiche dello stesso paziente, modificate per esprimere gli antigeni di SARS-CoV-2.

4) Shenzhen Geno-Immune Medical, Cina: È in corso una sperimentazione umana di Fase I con cellule dendritiche, ingegnerizzate per esprimere le proteine del virus SARS-CoV-2.

3. Valutazione dell'efficacia.

L'elenco delle sperimentazioni cliniche sopra riportato, anche se incompleto, dà un'idea del grandioso sforzo scientifico, tecnico ed organizzativo in corso. La somministrazione dei nuovi vaccini permetterà di capire se essi inducano una risposta immunitaria significativa e se provochino eventi avversi. I vaccini candidati che, testati in studi clinici di Fase I e II su un numero limitato di volontari, hanno indotto una buona produzione di anticorpi in grado di neutralizzare l'infettività di SARS-CoV-2 (anticorpi neutralizzanti) e, in alcuni casi, una significativa attivazione delle cellule T, causando nel contempo scarsi effetti collaterali a breve termine, sono considerati idonei per studi clinici complessi di Fase III sull'uomo. Anche se i saggi per valutare la risposta immunitaria variano notevolmente l'uno dall'altro, rendendo difficile il confronto, i vaccini basati sulle proteine virali sembrano suscitare la risposta anticorpale più forte (Krammer, 2020).

La valutazione reale dell'efficacia dei nuovi vaccini si basa su studi controllati randomizzati di Fase III che confrontano l'incidenza di COVID-19 in grandi gruppi di persone vaccinate e non vaccinate. Questa valutazione determinerà se uno, più o nessuno dei nuovi vaccini

COVID-19 protegga efficacemente o solo marginalmente, e se la sua somministrazione sia associata a importanti eventi collaterali.

Non c'è dubbio che entro la fine dell'anno saranno annunciati i risultati più importanti, quando saranno giunti a termine diversi grandi studi di Fase III condotti con un gran numero di persone in diversi paesi, in cui l'epidemia di COVID-19 si sta diffondendo in modo esponenziale. Potrebbe verificarsi una situazione in cui l'impegno scientifico e gli enormi investimenti finanziari porteranno allo sviluppo di una quindicina o più dei vaccini oggi in testa alla corsa, che saranno quindi registrati e competeranno testa a testa per l'uso generale nella popolazione.

Valutazione comparativa.

“Specchio, specchio delle mie brame, chi è la più bella del reame?” I dati degli studi di Fase III forniranno un'eccellente indicazione sull'efficacia, i limiti e la sicurezza dei vaccini candidati. Tuttavia, saranno direttamente confrontati solo alcuni della lunga lista dei vaccini in preparazione. L'OMS ha proposto protocolli di sperimentazione di efficacia di Solidarietà, aperti ai vaccini di ogni paese e ha reso pubblici criteri dettagliati su come stabilire le priorità per valutare l'efficacia dei vaccini (OMS 2020b). I vaccini inclusi nell'Operazione Warp Speed, la partnership pubblico-privato del governo americano a sostegno dei vaccini COVID-19, hanno un protocollo di efficacia comune al fine di semplificare la supervisione ed eseguire analisi immunologiche nei laboratori centrali allo scopo di confrontare direttamente i dati (HHS.gov, 2020). Ma tutti gli altri progetti? Anche se l'efficacia e la sicurezza dei vaccini che saranno registrati in Europa e negli USA saranno certamente valutate rispetto ad una lunga serie di parametri, è probabile che trascorra molto tempo prima che le politiche industriali e le questioni politiche nazionali possano consentire una valutazione comparativa dell'efficacia dei vari vaccini. Il confronto quantitativo dell'efficacia dei diversi vaccini nell'indurre risposte immunitarie è ostacolato dalla mancanza di standard internazionali. Per esempio, al momento non esiste uno standard internazionale per la determinazione degli anticorpi IgG anti-Spike nel siero, per non parlare dei test di neutralizzazione o delle risposte delle cellule T. Questa attuale limitazione tecnologica rende difficile il confronto delle risposte immunitarie ottenute con i vaccini in sperimentazioni diverse.

È anche ipotizzabile che il "miglior" vaccino COVID-19 possa anche non esistere affatto, poiché i vaccini sviluppati su piattaforme tecnologiche distinte potrebbero indurre diverse forme di immunità, ognuna delle quali appropriata in diversi contesti ambientali e umani. Il vaccino antipolio fornisce un esempio interessante a questo proposito. Il vaccino iniettabile Salk (virus ucciso), si sta rivelando appropriato per il mondo industrializzato: è

sicuro ed efficace in aree del mondo dove la polio non esiste più. Al contrario, il vaccino attenuato Sabin, più efficace e più facile da somministrare per via orale, è appropriato per il mondo in via di sviluppo, dove il virus è ancora in circolazione. Così, l'evoluzione della pandemia potrebbe rendere alcuni vaccini più appropriati in diversi contesti geografici o per diversi gruppi (neonati, anziani...) della popolazione umana (Tagliabue e Forni, 2020). E' realistico ipotizzare che l'arrivo sequenziale di onde successive di vaccini possa accrescere e rendere più specifica la protezione indotta inizialmente dai primi vaccini.

Vaccini selezionati per la valutazione clinica.

Durante la stesura di questo rapporto, circa undici vaccini candidati sono entrati nella fase più avanzata (Fase III) di valutazione clinica. Per cinque di questi, i risultati ottenuti nella Fase II sono stati pubblicati dopo revisione di "referee", su riviste specializzate (Xia et al, JAMA 2020; Folegatti et al, Lancet 2020; Poland et al, Lancet 2020; Jackson et al, NEJM 2020; Zhu et al, Lancet 2020). Qui commenteremo brevemente le informazioni disponibili sulla base di queste pubblicazioni. Il numero di soggetti iscritti variava da 100 a 1.077 e il disegno dello studio era di solito a braccio unico. Lo studio di Fase II di AstraZeneca comprendeva 1.077 pazienti randomizzati, trattati con un vaccino irrilevante contro il meningococco o con il vaccino ad adenovirus contro SARS-CoV2 (Folegatti et al, 2020). I risultati includono: attivazione dell'immunità innata, rivelata dall'inflammation locale e sistemica; induzione di anticorpi, compresi gli anticorpi neutralizzanti; induzione di risposta delle cellule T di tipo 1 con produzione di Interferone gamma. La risposta immunitaria di tipo 1 è considerata una pietra miliare dell'immunità antivirale. Almeno nello studio più esteso, quello sul vaccino AstraZeneca, non è stata osservata l'induzione di risposte cellulari T di tipo 2, che sarebbero potenzialmente dannose. Nel loro insieme, questi risultati sono incoraggianti ma soffrono di limitazioni, ampiamente discusse in alcuni dei rapporti (ad esempio Folegatti et al, 2020). Il follow-up è stato limitato (<60 giorni) e rimane da determinare la durata della persistenza della memoria immunologica. Resta da definire l'effettivo significato dei parametri immunologici richiesti per la protezione. L'invecchiamento è associato alla perdita della memoria immunologica, alla riduzione del repertorio di risposte e all'aumento del tono infiammatorio (ad es. Bottazzi et al., 2018): per queste ragioni sono stati ad esempio introdotti vaccini per l'influenza destinati specificatamente agli anziani. Al momento della stesura del presente rapporto, non sono disponibili informazioni in pubblicazioni con revisione da parte di "referee" o "open access" sulle risposte ai vaccini COVID-19 nelle persone anziane. Infine, e soprattutto, rimane da dimostrare la protezione contro l'incidenza o la gravità della malattia e c'è un consenso sul fatto che questa dovrebbe durare almeno 6 mesi.

Le incognite.

Sebbene si preveda che la disponibilità dei primi vaccini possa contribuire in modo significativo alla normalizzazione della vita sociale, il loro arrivo sarà comunque accompagnato da una lunga serie di incognite. La maggior parte di queste incognite sono intrinsecamente associate alla drammatica pressione esercitata dalla pandemia e alla corrispondente velocità di reazione con cui si procede allo sviluppo dei vaccini. Il passare del tempo, insieme alla libertà di poter condurre studi più dettagliati, porterà al chiarimento di molte questioni lasciate aperte dai primi studi di fase III.

Solo il tempo ci dirà quanto durerà la protezione ottenuta con il vaccino e quanto frequenti dovranno essere le iniezioni di richiamo per mantenere tale protezione pienamente attiva. Con il tempo, i dati raccolti nella popolazione chiariranno meglio il tipo di protezione che i vari vaccini sono in grado di indurre. Il vaccino proteggerà le persone solo dalla forma più blanda di COVID-19, o assicurerà una protezione in grado di prevenire le complicazioni gravi e di ridurre la mortalità? Spesso gli studi di Fase III sono progettati per verificare se i vaccini riducono i casi di COVID-19 sintomatico, non i casi di malattia grave, come quelli che richiedono il ricovero ospedaliero e possono concludersi con la morte (Mallapaty e Ledford, 2020). Chi sarà protetto è un'altra domanda cruciale a cui potranno rispondere solo studi più dettagliati. Gli studi di fase III attualmente in corso si concentrano principalmente su una popolazione sana di età compresa tra i 18 e i 55 (o 65) anni. Un vaccino giudicato efficace su questa popolazione potrebbe non funzionare altrettanto bene in individui anziani, fragili e altre persone a rischio. Non ci saranno dati per i bambini, gli adolescenti e le donne in gravidanza, poiché sono stati esclusi dalle sperimentazioni (Doshi e Topoi, 2020). Anche se i bambini non sono un gruppo ad alto rischio, con la riapertura delle scuole la trasmissione del virus potrebbe avvenire tra gli studenti, i loro genitori e il personale scolastico (Boehmer et al, 2020). La vaccinazione dei bambini potrebbe aiutare a riaprire la società, assicurando che le scuole non diventino focolai di contagio (Zimmer, 2020). Le donne incinte sono un altro gruppo ad alto rischio in quanto hanno una maggiore probabilità di essere ricoverate in un reparto di terapia intensiva e di richiedere una ventilazione meccanica (Delahoy et al, 2020). I vaccini saranno in grado di prevenire la diffusione della malattia? In effetti, pur proteggendo dalla malattia clinica i vaccini potrebbero non ridurre la trasmissione del virus (Peiris e Leung, 2020). Tra le molte altre incognite che potranno essere risolte nel tempo, ci si domanda se l'arrivo dei vaccini sarà in grado di creare una immunità di gregge, in grado di controllare la diffusione di SARS-CoV-2 (Saad-Roy et al, 2020). Questioni complesse di politica sociale, e l'accettazione o il rifiuto della vaccinazione da parte della popolazione, influenzeranno in modo significativo la possibilità di raggiungere questo obiettivo cruciale (vedi anche 6).

Rischi associati ad un percorso rapido di valutazione del vaccino.

La somministrazione di un nuovo vaccino deve essere sempre associata ad un rigoroso studio sulla sua sicurezza. Questo punto è particolarmente importante perché un vaccino non è un farmaco per i malati a rischio di morte, ma un trattamento che viene somministrato a chi sta bene per prevenire il suo rischio di ammalarsi (Accad Naz Lincei, 2018).

La corsa allo sviluppo di un vaccino per la malattia COVID-19 non è solo giustificata ma assolutamente necessaria; tuttavia, questa deve includere il tempo necessario per valutare i pericoli e i rischi che possono derivare da un nuovo vaccino. In alcuni casi, i vaccini preparati contro altri coronavirus o altri virus hanno peggiorato la malattia (Jiang, 2020) e hanno indotto l'immunopatologia T helper di tipo 2 (Chien-Te Tseng et al, 2020). Questi problemi devono essere attentamente valutati ed esclusi prima di procedere alla distribuzione di un nuovo vaccino per combattere la pandemia COVID-19 o i suoi successivi focolai. Queste considerazioni di base assumono un'importanza particolare quando pressioni politiche inappropriate possono indurre ad accelerare la procedura di valutazione della sicurezza del vaccino. Affermare di aver vinto la gara per sviluppare un vaccino COVID-19, o distribuire un vaccino candidato a settori di popolazione prima di aver ottenuto tutti i dati dagli studi clinici e averli analizzati attentamente, può essere pericoloso ed erodere la fiducia sia nel vaccino che negli organismi di controllo (Gold e McKinley, 2020). In questo peculiare contesto, sono rassicuranti le promesse fatte sia dalle aziende farmaceutiche (Thomas et al, 2020) che dal direttore della US Objective Warp Speed (Cohen, 2020) di mantenere rigorosi standard di efficacia e di sicurezza assolutamente al centro dello sviluppo del vaccino anti-COVID-19.

4. Instabilità genetica del virus SARS-CoV-2 e implicazioni per lo sviluppo del vaccino.

Al momento della stesura della presente relazione sono noti oltre 5.000 dati completi di sequenziamento degli isolati virali e sono stati pubblicati almeno tre lavori soggetti a revisione su questo argomento (Young et al, 2020; Grubaugh et al, 2020; Li et al, 2020). Questi studi mostrano che il virus SARS-CoV-2 è relativamente stabile e che ad oggi non ci sono prove della diffusione di un virus attenuato a livello globale. Ad esempio, il sequenziamento di 346 isolati virali nella regione Lombardia ha dimostrato che la proteina Spike non subisce mutazioni, anche nei siti di glicosilazione. La relativa stabilità di SARS-CoV-2, a differenza dell'HIV, fornisce una forte base razionale allo sviluppo del vaccino. Tuttavia, un virus mutante può comparire anche dopo l'introduzione di vaccini efficaci e avere un vantaggio selettivo, ponendo così il problema di adattare la strategia vaccinale.

5. Protezione patogeno-agnostica conferita da vaccini non correlati a COVID-19.

Vi sono solide prove che alcuni vaccini conferiscano quella che è stata definita la protezione patogeno-agnostica contro agenti infettivi non correlati a quello bersaglio (Sala e Miyakawa, 2020; Shet et al, 2020; Mantovani e Netea, 2020; Giamarellos-Bourboulis et al, 2020). Ad esempio, la somministrazione dei vaccini contro il morbillo e il BCG è strettamente associata ad una ridotta incidenza di infezioni non correlate delle vie respiratorie. I meccanismi di protezione patogeno-agnostica sono complessi e comprendono la prevenzione dell'immunosoppressione indotta dal virus e l'aumento dell'efficacia ("training") dell'immunità innata. Per il BCG, disponiamo di forti evidenze sul verificarsi della protezione patogeno-agnostica e il "training" dell'immunità innata (Mantovani e Netea, 2020). Inoltre, è stato ipotizzato che l'intenso calendario di vaccinazioni cui sono sottoposti i bambini contribuisca alla loro resistenza al COVID-19, ancora non spiegata. Sulla base di queste considerazioni sono in corso una serie di studi clinici prospettici volti a valutare l'efficacia del BCG, ad esempio per la protezione degli operatori sanitari (de Vrieze, 2020). In questa fase, l'uso del BCG come misura preventiva contro COVID-19 non può essere raccomandato al di fuori degli studi clinici (Mantovani e Netea, 2020). Tuttavia, le informazioni disponibili suggeriscono che vaccini come quelli contro l'influenza, lo pneumococco e l'herpes rappresentino negli anziani una strategia di "training" generale per l'immunità innata e adattiva.

6. Produzione e problemi etici.

Una volta che il nuovo vaccino sarà stato convalidato, i problemi successivi riguarderanno la sua produzione e distribuzione: dovranno essere superati problemi tecnologici, organizzativi, normativi ed economici. La tecnologia industriale necessaria per aumentare la produzione fino a un miliardo di dosi dipenderà da quale tipo di vaccino funzionerà meglio. All'inizio, potrebbe essere impossibile produrre dosi di vaccino sufficienti per la popolazione mondiale: questo, anche se diversi vaccini sono già in produzione, nonostante non sia certo che possano essere registrati e distribuiti. Inoltre, vincoli politici ed economici potrebbero confinare l'accesso al vaccino al paese che lo produce o ai paesi che possono permettersi di pagarlo. Mettere i nuovi vaccini a disposizione della popolazione mondiale sarà una sfida (Khamsi, 2020). Il problema di un'equa distribuzione del vaccino in tutte le nazioni del mondo è molto discusso e stanno per essere implementate varie iniziative da parte di diverse nazioni e organizzazioni internazionali (Kupferschmidt, 2020; Krammer, 2020; Gates, 2020). Per garantire un accesso equo ai vaccini COVID-19, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), la Global Alliance for Vaccines and

Immunization (GAVI) e l'OMS hanno lanciato il COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX), un meccanismo globale di condivisione del rischio che promuove l'approvvigionamento in comune e l'equa distribuzione dei futuri vaccini (GAVI, 2020).

Per una discussione tecnica sul possibile ruolo che il Governo italiano potrebbe svolgere durante la sua Presidenza del G20 del 2021 per promuovere un'equa distribuzione del primo vaccino COVID-19, si veda Accad Naz Lincei, 2020c.

Inoltre, dopo la stesura di questo rapporto la Commissione Covid dell'Accademia ha pubblicato un documento specificatamente dedicato alla distribuzione equa dei vaccini (<https://www.lincci.it/it/article/equa-distribuzione-dei-vaccini>)

7. Piattaforme diverse per vaccini, biohacking e diffidenza nei confronti dei vaccini.

Il dramma della pandemia ha spinto molti scienziati di tutto il mondo a progettare una gran varietà di vaccini contro COVID-19. Così, oltre ai numerosi progetti ufficiali elencati dall'OMS (OMS, 2020b), anche molti laboratori universitari e piccole aziende biotecnologiche stanno lavorando a progetti per nuovi vaccini. Questo imponente e diffuso sforzo intellettuale e tecnologico fornisce una miriade di progetti diversificati, alcuni dei quali potrebbero diventare importanti se i vaccini in prima linea conferissero solo una protezione parziale o se funzionassero male in certi gruppi della popolazione. Costi elevati e altri ostacoli potrebbero rendere alcuni dei vaccini "pionieri" inadatti a essere distribuiti su larga scala nei paesi a basso reddito (Calleway, 2020). In alternativa, potrebbero ad esempio divenire interessanti dei vaccini basati su batteriofagi che infettano i microbi del naso e della gola inducendoli a produrre la proteina Spike, o altri vaccini che potrebbero essere somministrati per insufflazione nasale o per bocca. Sarebbe davvero un grande risultato disporre di un vaccino che sia in grado di indurre un'efficace immunità sulle superfici mucose: questo potrebbe impedire l'infezione virale e la diffusione del virus attraverso le goccioline respiratorie.

L'entusiasmo di progettare diversi vaccini COVID-19 sta pervadendo anche la comunità del "biohacking". Il biohacking è una "biologia del fai-da-te", un movimento sociale biotecnologico un po' romantico, in cui individui e piccole organizzazioni sono coinvolti in una trasformazione sia delle scienze della vita che dei sistemi informatici, utilizzando alternative disponibili a basso costo e strumenti ad accesso aperto e rivendicando l'indipendenza sia dalle istituzioni accademiche che da quelle aziendali (Wikipedia, 2020). Nelle ultime settimane, diversi biohacker hanno partecipato a forum di biologia online per contribuire allo studio di potenziali vaccini e di metodi innovativi per testarli, spesso sugli

stessi inventori del vaccino. È in corso la caccia a un vaccino gratuito e a scienza aperta per il Coronavirus (Brown, 2020; Heidt, 2020).

Insieme al progressivo sviluppo dei moderni vaccini, nel mondo occidentale fioriscono anche i movimenti di opinione contro la vaccinazione. Le attuali notizie sui vaccini anti-COVID-19 hanno ulteriormente infiammato le proteste degli oppositori (Cornovaglia, 2020; Wadman, 2020). Oltre ai movimenti apertamente contrari alla vaccinazione, nei paesi occidentali diversi sondaggi mostrano che una percentuale significativa di persone sarebbe esitante o contraria ad assumere un vaccino COVID-19, una volta questo fosse approvato. La principale preoccupazione tra gli intervistati è che il processo di approvazione del vaccino si muoverebbe troppo velocemente, senza prendere il tempo necessario a stabilirne correttamente la sicurezza e l'efficacia (Gold e McKinley, 2020). Certamente, l'intrusione di questioni politiche nel ritmo del processo di valutazione del vaccino non aiuta a costruire la fiducia nei nuovi vaccini (Gold e McKinley, 2020). Tuttavia, al momento della registrazione e della messa a disposizione dei vaccini, diverse agenzie nazionali e internazionali avranno attentamente esaminato i dati sulla loro efficacia e sicurezza. D'altra parte, questi vaccini avranno avuto una breve storia di documentazione e potrebbero provocare ipotetici effetti collaterali dopo molto tempo, non rilevabili in precedenza. In ogni caso, queste sono congetture ed è invece probabile che, una volta dimostrata l'efficacia di un vaccino anti-COVID-19, molte delle esitazioni su questa vaccinazione svaniranno rapidamente: sarà infatti evidente che una forte riduzione del rischio di morire a causa di COVID-19 compensa ampiamente il rischio di ipotetici effetti collaterali tardivi.

8. Conclusioni.

Mentre stiamo completando questo breve saggio, i vaccini COVID-19 sono in arrivo: a breve, i nuovi dati delle sperimentazioni di Fase III ne permetteranno la registrazione. Poco dopo, alcuni vaccini basati su tecnologie diverse saranno resi obbligatori o saranno disponibili per gruppi selezionati della popolazione in Cina, Russia, Stati Uniti ed Europa.

Così, il paesaggio della pandemia assumerà caratteristiche completamente diverse. Sapremo se vaccini che controllino efficacemente la diffusione del virus SARS-CoV-2 rimangono un obiettivo lontano o se sono già qui con noi. In questo secondo caso, la prossima questione scottante riguarderà la disponibilità del vaccino e la sua equa distribuzione in tutte le aree del mondo. La politica nazionale predatoria volta a garantire che le prime dosi di vaccino siano messe a disposizione della popolazione della nazione che lo ha prodotto si scontrerà con i tentativi di molte organizzazioni internazionali di garantire una distribuzione più equa in tutti i paesi del mondo. Questo nobile sforzo è fortemente contrastato dal significato politico che il vaccino COVID-19 sta assumendo. Il leader politico o il paese che produrrà un primo vaccino salvifico potrà sfruttarlo per affermare la sua

capacità di proteggere i suoi cittadini e gli abitanti dei paesi amici: il vaccino, quindi, può diventare una misura di potere inappropriata (Acad Naz Lincei, 2020c). Quanti semi di malattia, disperazione e morte riuscirà a spargere tra gli abitanti della terra una distribuzione non equa del vaccino? Potremmo cinicamente osservare che proprio l'implacabile corsa predatoria ad accaparrarsi le prime dosi del vaccino potrebbe produrre un'equa distribuzione dei vaccini in eccesso alle nazioni meno ricche in un tempo relativamente breve (Bollyky, 2020).

1 novembre 2020

9. Bibliografia

- Accad Naz Lincei, Vaccines, 2018, <https://www.lincoi.it/it/article/i-vaccini-vaccines-position-pape>.
- Accad Naz Lincei, Covid-19: Fair Access to Vaccines, 2020c, .
<https://www.lincoi.it/it/article/covid-19-fair-access-vaccines>
https://www.lincoi.it/sites/default/files/documenti/Articles/Vaccini_report_21feb2018.pdf.
- Bohemer Tk Et Al, Changing Age Distribution Of The Covid-19 Pandemic, CDC 2020, <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6939e1.htm>.
- Bollyky T et al, The equitable distribution of COVID-19 therapeutics and vaccines,, JAMA 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6641. .
- Bottazzi B. Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. Sem. Immunol. 40:74-82, 2018.
- Brown,KV, One Biohacker's Improbable Bid to Make a DIY Covid-19 Vaccine, Bloomberg, 2020,
<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-06-25/one-biohacker-s-improbable-bid-to-make-a-diy-covid-19-vaccine>.
- Callaway E, The underdog coronavirus vaccines that the world will need if front runners stumble, Nature 2020, <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02583-z>.
- Chien-Te Tseng CT et al, Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. PLoS ONE, 2020, 7:e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421.
- Cohen J, Leader of U.S. vaccine push says, he'll quit if politics trumps science, Science 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/09/leader-us-vaccine-push-says-he-ll-quit-if-politics-trumps-science-approval-process>.
- Cornwall W, Officials gird for a war on vaccine misinformation, Science 2020, <https://science.sciencemag.org/content/369/6499/14>.
- Cox RI and Karl A. Brokstad KA, Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19, Nature Rev Immunol, 2020, 20:581.
- de Vrieze J, Can a century-old TB vaccine steel the immune system against the new coronavirus? Science, 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/can-century-old-tb-vaccine-steel-immune-system-against-new-coronavirus..>

- Delahoy, MJ et al, Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19, CDC 2020, https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6938e1.htm?s_cid=mm6938e1_w.
- Doshi P and Topoi E, These Coronavirus Trials Don't Answer the One Question We Need to Know, The NY Times 2020, <https://www.nytimes.com/2020/09/22/opinion/covid-vaccine-coronavirus.html?smid=em-share>.
- Folegatti PM, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a Phase I/II, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478.
- Gates B, When a COVID-19 vaccine is ready, this group will make sure the whole world can access it, Gates Foundation 2020, <https://www.gatesfoundation.org/TheOptimist/Articles/coronavirus-gavi>.
- GAVI 2020, <https://www.gavi.org/covax-facility>.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell*. 2020 Sep 1;S0092-8674(20)31139-9. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051.
- Gold M and McKinley J, New York Will Review Virus Vaccines, Citing Politicization of Process, The NY Times, 2020, <https://www.nytimes.com/2020/09/24/nyregion/new-york-coronavirus-vaccine.html?smid=em-share>.
- Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):794-795.
- Heidt A, Self experimentation in the time of COVID-19, The Scientist, 2020, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/self-experimentation-in-the-time-of-covid-19-67805>.
- HHS.gov, Trump Administration Announces Framework and Leadership for 'Operation Warp Speed', 2020, https://www.hhs.gov/about/news/2020/05/15/trump-administration-announces-framework-and-leadership-for-operation-warp-speed.html#.Xt0iJ_8tS1M.mailto.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; published online July 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.
- Jiang S, Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs. *Nature* 2020, 579:321.

- Khamsi R, If a coronavirus vaccine arrives, can the world make enough? *Nature* 2020, doi: 10.1038/d41586-020-01063-8.
- Krammer, F. et al. SARS-CoV-2 vaccines in development, *Nature* 2020, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- Kupferschmidt K, Vaccine nationalism' threatens global plan to distribute COVID-19 shots fairly, *Science*, 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/vaccine-nationalism-threatens-global-plan-distribute-covid-19-shots-fairly>.
- Li Q, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1284-1294.e9.
- Lurie N et al., Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed, *New Engl J Med* 2020,382:1969 .
- Mallapaty S and Ledford H, COVID-vaccine results are on the way and scientists' concerns are growing, *Nature* 2020, <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02706-6>.
- Mantovani A, Netea M Trained Innate Immunity, epigenetics, and Covid-19. *New Engl J Med*, 383(11):1078-1080, 2020.
- Matricardi P et al, The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. Preprints 2020, 2020040436.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*, Oct. 13 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\):32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20):32137-1).
- Peiris M and Leung GM, What can we expect from first-generation COVID-19 vaccines? *Lancet* 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31976-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31976-0).
- Reuters Staff, 2020, https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2710UQ?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=a01241894e-briefing-dy-20201019&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-a01241894e-45095806.
- Saad-Roy CM et al, Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years, *Science* 2020, <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/09/18/science.abd7343>.
- Sala G and Miyakawa T, Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. medRxiv 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165doi:>.

Shet A et al, Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. medRxiv, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478doi>.

Tagliabue A and Forni G, COVID-19: Who will produce the vaccine? Acad Naz Lincei, <https://www.lincci.it/it/article/covid-19-who-will-produce-vaccine>.

The Scientist, 2020, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/covid-19-vaccine-frontrunners-67382> and the WHO Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

Thomas K et al, Companies Plan Joint Pledge on Vaccine Safety, The NY Times 2020, <https://www.nytimes.com/2020/09/04/science/covid-vaccine-pharma-pledge.html?smid=em-share>.

Wadman, M, Vaccine opponents are gaining in Facebook 'battle for hearts and minds,' new map shows, Science 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/vaccine-opponents-are-gaining-facebook-battle-hearts-and-minds-new-map-shows>.

WHO, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, 2020, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

WHO: Access to Covid-19 Tools (ACT) Accelerator -A Global Collaboration to Accelerate the Development, Production and Equitable Access to New COVID-19 diagnostics, therapeutics and vaccines, 2020b, [https://www.who.int/who-documents-detail/access-to-covid-19-tools-\(act\)-accelerator..](https://www.who.int/who-documents-detail/access-to-covid-19-tools-(act)-accelerator..)

Wikipedia, Biohacking, 2020, <https://en.wikipedia.org/wiki/Biohacking>.

Xia S, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. .

Young BE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. Lancet. 2020 Aug 29;396(10251):603-611.

Zhu et al Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 396: 479-488 2020.

Zimmer C, A Covid-19 Vaccine for Children May Not Arrive Before Fall 2021, The NY Times 202,

<https://www.nytimes.com/2020/09/21/parenting/kids-vaccine-coronavirus.html?smid=em-share> .

.

.