

M-RNA: Come il brutto anatroccolo è diventato “il cigno nero”

Redazione Comilva | 16.01.2021

<https://www.comilva.org/informazione/covid-dal-mondo/m-rna-come-il-brutto-anatroccolo-e-diventato-il-cigno-nero>

Come sappiamo, sia il vaccino Pfizer/BioNTech sia quello Moderna sono stati approvati negli USA, in Europa e in altri paesi all'uso in emergenza o condizionato. *"Sebbene non sia un'approvazione, quella della FDA, l'autorizzazione all'uso di emergenza del vaccino Pfizer/BioNTech Covid-19 mantiene la promessa di modificare il corso di questa pandemia negli Stati Uniti"*, lo ha affermato Peter Marks¹, direttore del Center for Biologics Evaluation e Ricerca, in una dichiarazione. *"Con la scienza che guida il nostro processo decisionale, i dati disponibili di sicurezza ed efficacia supportano l'autorizzazione del vaccino Pfizer-BioNTech Covid-19 perché i benefici noti e potenziali del vaccino superano chiaramente i suoi rischi noti e potenziali"*.



La decisione della FDA di approvare il vaccino ha però suscitato la costernazione di molti esperti, che hanno sostenuto come l'agenzia avesse dovuto bilanciare da vicino la velocità necessaria per salvare vite umane contro la percezione pubblica che l'approvazione del vaccino sia stata affrettata. Anche l'atteggiamento di forte pressione verso l'FDA da parte dell'amministrazione americana è stata pesantemente criticata dagli esperti di salute, alcuni dei quali hanno sostenuto che la FDA avrebbe salvato più vite se avesse aspettato, perché non avrebbe alimentato l'esitazione sui vaccini tra la popolazione americana².

Sede Legale

Corso d'Augusto 97,
47921 - Rimini (RN)
ITALIA

Corrispondenza

Casella Postale 7
Ufficio Postale Rimini 2
47900 Rimini – ITALIA
www.comilva.org | info@comilva.org
PEC comilva@pec.it

Codice Fiscale: 91128880407

Conto Corrente Postale N. 9103203,

Intestato ad Associazione **COMILVA**

Registro Regionale Volontariato atto iscrizione provinciale n. **1233** del
23.06.2014

IBAN IT 34H07601 13200 000009103203



Queste affermazioni non sono solo “di circostanza” e nemmeno l’effetto di una deriva complottista: basta andare a leggere quello che scrive la stessa Pfizer nelle pagine del suo sito web nel novembre 2020 per farsene un’idea.

I vaccini sperimentali rimangono soggetti ad autorizzazione o approvazione normativa³,

- Dall'inizio della pandemia COVID-19, la comunità scientifica si è riunita per lavorare su potenziali trattamenti e vaccini. Come parte di questo sforzo, vengono esplorate nuove tecnologie, inclusa una basata sull'RNA messaggero, noto anche come mRNA. In questo momento, questa tecnologia viene utilizzata per ricercare un nuovo tipo di vaccino, un vaccino a mRNA, **per determinare se può essere in grado di aiutare a combattere COVID-19;**
- I vaccini a mRNA sono stati progettati per istruire le cellule del corpo a produrre una proteina spike, che **potrebbe potenzialmente addestrare il sistema immunitario** a riconoscere e distruggere il virus evocando le sue difese, come gli anticorpi e i linfociti T ...

Disclosure Notice di Pfizer⁴

Le informazioni contenute in questo comunicato risalgono al 2 dicembre 2020. Pfizer non si assume alcun obbligo di aggiornare le dichiarazioni previsionali contenute in questo comunicato come risultato di nuove informazioni o eventi o sviluppi futuri. I rischi e le incertezze includono, tra le altre cose,

- le incertezze inerenti alla ricerca e sviluppo, inclusa la capacità di soddisfare gli endpoint clinici previsti, le date di inizio e/o completamento per le sperimentazioni cliniche, le date di presentazione delle normative, le date di approvazione delle normative e/o le date di lancio, come così come i rischi associati ai dati clinici (compresi i dati di Fase 3), inclusa la possibilità di nuovi dati sfavorevoli di studi preclinici o clinici e ulteriori analisi dei dati esistenti di studi preclinici o clinici;
- la capacità di produrre risultati clinici o di altro tipo comparabili, compreso il tasso di efficacia del vaccino e il profilo di sicurezza e tollerabilità osservati fino ad oggi, in ulteriori analisi della sperimentazione di fase 3 o in popolazioni più ampie e diversificate al momento della commercializzazione;
- il rischio che i dati della sperimentazione clinica siano soggetti a interpretazioni e valutazioni differenti, anche durante il processo di revisione / pubblicazione tra pari, nella comunità scientifica in generale e da parte delle autorità di regolamentazione;
- se e quando i dati del programma vaccinale BNT162 mRNA saranno pubblicati nelle pubblicazioni di riviste scientifiche e, in caso affermativo, quando e con quali modifiche; ...
- se e quando le domande che possono essere in sospeso o presentate per BNT162b2 possono essere approvate dalle autorità di regolamentazione, il che dipenderà da una miriade di fattori, inclusa la determinazione se i benefici del candidato vaccino superano i suoi rischi noti ...

E riguardo a BioNTech,

Questo comunicato stampa contiene "dichiarazioni previsionali" di BioNTech ai sensi del Private Securities Litigation Reform Act del 1995. Queste dichiarazioni previsionali possono includere, ma non essere limitate a, ...



- le nostre aspettative riguardo alle potenziali caratteristiche di BNT162b2 nella nostra sperimentazione di fase 2/3 e/o nell'uso commerciale sulla base delle osservazioni dei dati fino ad oggi;
- il tempo previsto per ulteriori letture sui dati di efficacia di BNT162b2 nel nostro studio di fase 2/3;
- la natura dei dati clinici, che sono soggetti a revisione tra pari, revisione normativa e interpretazione del mercato;

Eventuali dichiarazioni previsionali in questo comunicato stampa si basano sulle attuali aspettative e convinzioni di BioNTech su eventi futuri e sono soggette a una serie di rischi e incertezze che potrebbero far sì che i risultati effettivi differiscano materialmente e negativamente da quelli indicati o impliciti in queste dichiarazioni previsionali, ...

- la capacità di produrre risultati clinici o di altro tipo comparabili, compreso il nostro tasso dichiarato di efficacia del vaccino e profilo di sicurezza e tollerabilità osservato fino ad oggi, nel resto dello studio o in popolazioni più ampie e più diversificate al momento della commercializzazione; ...

Moderna non è da meno: le sue indicazioni che possiamo leggere nelle sue pagine di divulgazione⁵ suonano come di seguito,

... rischi, incertezze e altri fattori includono, tra gli altri:

- (...) lo sviluppo preclinico e clinico è lungo e incerto, soprattutto per una nuova classe di farmaci come l'mRNA, e quindi i nostri programmi preclinici o candidati allo sviluppo possono essere ritardati, interrotti o non possono mai avanzare verso o nella clinica;
- nessun farmaco mRNA è stato approvato in questa nuova potenziale classe di medicinali e potrebbe non essere mai approvato;
- lo sviluppo di farmaci a base di mRNA presenta un sostanziale sviluppo clinico e rischi regolatori dovuti alla natura nuova e senza precedenti di questa nuova classe di farmaci.

Un gioco d'azzardo

Questo atteggiamento è senza dubbio un azzardo dal punto di vista della valutazione del rischio, in particolare per gestione della sicurezza: tutta l'attenzione è puntata sul superamento dell'emergenza Covid-19, **ad ogni costo, anche sconosciuto.**

Al clamore mediatico che è stato prodotto su quanto velocemente sarebbero stati approntati i vaccini Pfizer e Moderna, quanti miliardi di dosi sarebbero state disponibili, chi sarà il primo a riceverli e come i vaccini ci riporteranno alla "normalità", ha fatto da contraltare la scarsa attenzione verso l'esame delle notizie dal punto di vista della sicurezza e della comprovata efficacia. Questo è un grave errore, secondo Mary Holland, consulente legale generale della Children's Health Defense (CHD)⁶.



"Immaginare che il vaccino COVID senza licenza di Moderna, testato per meno di un anno, sarà sicuro è un pio desiderio", ha detto Holland. "Ci sarà una ragione per cui i produttori di vaccini insistono sull'immunità globale dai rischi verso gli indennizzi per gli eventuali danni derivanti dalla somministrazione di questi vaccini".

La sicurezza dei vaccini e la trasparenza vanno di pari passo e Moderna ottiene voti bassi su entrambi i versanti.

L'azienda, costituita nel 2010, non ha ancora prodotto un singolo vaccino commerciale⁷. **Tuttavia, Moderna è stata in grado di iscriversi all'operazione Warp Speed⁸, una partnership pubblico-privato altamente segreta⁹, dominata da personale militare, la maggior parte dei quali non ha esperienza nella produzione di farmaci o vaccini.**

La partecipazione al programma significa che i contribuenti stanno pagando una grossa fetta del conto per lo sviluppo del vaccino di Moderna. Come riportato dal New York Times¹⁰: **“Il governo degli Stati Uniti ha fornito 1 miliardo di dollari a sostegno della progettazione e dei test del vaccino Moderna. I ricercatori del National Institutes of Health hanno supervisionato gran parte della ricerca, compresi gli studi clinici. Moderna ha anche ricevuto altri \$ 1,5 miliardi in cambio di 100 milioni di dosi se il vaccino si fosse dimostrato sicuro ed efficace ”.**

Secondo Public Citizen¹¹, il National Institutes of Health (NIH) possiede una partecipazione del 50% nel vaccino mRNA-1273 di Moderna, che ha contribuito a sviluppare sotto il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), gestito dal Dr. Anthony Fauci.

Infatti, come riportato da Public Citizen a giugno¹²: **“Moderna ha beneficiato in modo significativo del sostegno federale.**

Come descritto in The People's Vaccine¹³, **il governo degli Stati Uniti ha fornito milioni di dollari a Moderna già nel 2013 per aiutarla a sviluppare la sua tecnologia di m-RNA.**

Nel frattempo, il NIH stava anche sviluppando nuovi metodi per colpire le proteine del coronavirus. Quando il nuovo coronavirus è emerso a Wuhan, il NIH¹⁴ ha collaborato con Moderna per progettare e testare un vaccino.

La US Biomedical Advanced Research Development Authority (BARDA) ha fornito a Moderna altri 483 milioni di dollari per sviluppare ulteriormente il vaccino e aumentare la produzione ”.

Nonostante tutto il denaro dei contribuenti dietro lo sviluppo di vaccini da parte di Moderna e altri iscritti all'operazione Warp Speed, **la mancanza di trasparenza domina il programma e i contratti tra i produttori di farmaci e il governo degli Stati Uniti ... (e non solo, n.d.r.).**

Ad esempio, a ottobre CHD ha riferito¹⁵ di un contratto tra il NIAID e Moderna. Il contratto, ottenuto dalla giornalista Emily Kopp del Congressional Quarterly, attraverso una richiesta del Freedom of Information Act al NIH, è stato analizzato in dettaglio, sollevando interrogativi su Fauci in quanto a trasparenza e conflitti di interesse. **In base a un altro contratto NIAID, il Pentagono è tenuto ad acquistare 500 milioni di dosi¹⁶ del vaccino COVID di Moderna per 9 miliardi di dollari.**

E questo è solo il panorama americano: dedicheremo un altro articolo alle imprese dell'Unione Europea e della nostra bella Italia: ma una cosa è certa, la torta è bella grossa e una bella fetta,



non si nega a nessuno che abbia un ruolo apicale nel prendere le decisioni “giuste” sulle vaccinazioni per il Covid-19, anche con vaccini sperimentali come quelli a m-RNA.

Ma quali sono state le tappe di questa storia prima di arrivare ai giorni nostri? Proviamo a comprendere quali possono essere state le dinamiche che hanno alimentato il propulsore dell’ossessiva campagna vaccinale messa in atto dai governi di tutto il mondo. Questa storia coinvolge principalmente, come sappiamo, Moderna e BionTech, le due società che hanno sviluppato con impressionante velocità i primi vaccini ad m-RNA messi a disposizione sul mercato con autorizzazioni in emergenza o condizionate.

Per fare questo ci aiutiamo riportando alcuni brani dell’articolo pubblicato su STAT il 10 novembre 2020, “*The story of mRNA: How a once-dismissed idea became a leading technology in the Covid vaccine race*”, a cura di Damian Garde e Jonathan Saltzman del Boston Globe¹⁷. Questa pubblicazione ci aiuta a ripercorrere la prima parte di storia della tecnologia m-RNA.

Pfizer, una casa farmaceutica con quasi 171 anni di storia, ha fatto una scommessa da un miliardo di dollari sul sogno di sviluppare un vaccino che ponga fine all’epidemia da Covid-19. Moderna, un’azienda Biotech con appena 10 anni di storia, giovane e sfacciata rivale con sede a soli 23 miglia di distanza a Cambridge, Mass., con miliardi di valutazioni sul mercato ma nessun prodotto approvato fino ad oggi, sta concorrendo per lo stesso obiettivo con un vaccino tutto suo. Per molti versi, le aziende e i loro leader non potrebbero essere più diversi.

Ma ciò che le aziende condividono potrebbe essere più grande delle loro differenze: entrambe puntano su una tecnologia genetica che ha a lungo creato enormi aspettative ma che finora ha incontrato notevoli ostacoli biologici.

Il brutto anatroccolo

Questa tecnologia è conosciuta come “**RNA messaggero sintetico**”¹⁸, una variante tecnologica della sostanza naturale che dirige la produzione di proteine nelle cellule del nostro corpo. Le sue prospettive hanno mosso miliardi di dollari sul mercato azionario, creato e messo in pericolo carriere scientifiche e alimentato la speranza che possa rappresentare finalmente una svolta per tornare alla normalità dopo mesi vissuti nella paura.

Per decenni, gli scienziati hanno sognato le possibilità apparentemente infinite dell’RNA messaggero, altrimenti conosciuto come m-RNA. Il concetto su cui si basa questa tecnologia: apportando modifiche precise all’m-RNA sintetico e iniettandolo alle persone, qualsiasi cellula del corpo potrebbe essere trasformata in una fabbrica di farmaci su richiesta. Ma trasformare la promessa scientifica in realtà medica è stato più difficile di quanto molti pensassero.

Sebbene relativamente facile e veloce da produrre rispetto alla tradizionale produzione di vaccini, nessun vaccino o farmaco a m-RNA ha mai ottenuto l’approvazione.

Anche ora, mentre Moderna e Pfizer hanno testato i loro vaccini su circa 74.000 volontari, molti esperti si chiedono se la tecnologia sia pronta per il debutto in scena.

“Mi preoccupo dell’innovazione a scapito della praticità”, ha detto recentemente Peter Hotez, decano della National School of Tropical Medicine del Baylor College of Medicine e un’autorità sui vaccini.



Il programma Operation Warp Speed del governo degli Stati Uniti¹⁹, che ha sottoscritto lo sviluppo del vaccino di Moderna e si è impegnato ad acquistare il vaccino di Pfizer se funziona, è "ponderato verso piattaforme tecnologiche che non hanno mai ottenuto la licenza prima d'ora".

Prima che l'RNA messaggero fosse un'idea multimiliardaria, era una sorta di “ristagno scientifico”. E per la scienziata di origine ungherese che si cela dietro la scoperta chiave dell'm-RNA, questo è stato prima di tutto un vicolo cieco nella carriera professionale. Katalin Karikó ha passato gli anni '90 a raccogliere “rifiuti” per il suo lavoro, nel tentativo di sfruttare il potere dell'm-RNA per combattere le malattie.

Nel mondo naturale, il corpo fa affidamento su milioni di minuscole proteine per mantenersi in vita e in salute e utilizza l'm-RNA per dire alle cellule quali proteine produrre. Poter progettare l'm-RNA, consentirebbe - in teoria - indirizzare questi processi e creare qualsiasi proteina che si desidera.

Nel 1990, i ricercatori dell'Università del Wisconsin sono riusciti a farlo funzionare nei topi²⁰. Karikó voleva andare oltre. Il problema era che l'RNA sintetico, notoriamente vulnerabile alle difese naturali del corpo, sarebbe stato probabilmente distrutto prima di raggiungere le sue cellule bersaglio. E, peggio ancora, il caos biologico risultante poteva suscitare una risposta immunitaria che avrebbe reso la terapia un rischio per la salute dei pazienti.

Dopo un decennio di tentativi ed errori, Karikó e il suo collaboratore di lunga data alla Penn - Drew Weissman, un immunologo con una laurea in medicina e Ph.D. dalla Boston University - hanno trovato un rimedio per il tallone d'Achille dell'm-RNA.

L'evoluzione dell'idea

L'ostacolo, come sappiamo, era rappresentato dal fatto che l'iniezione di m-RNA sintetico portava tipicamente a quella “fastidiosa risposta immunitaria”; il corpo percepiva un intruso chimico e reagiva immediatamente.

La soluzione concepita dai ricercatori è stata quella di creare un m-RNA ibrido che poteva infiltrarsi nelle cellule senza allertare le difese del corpo.

Quella scoperta, descritta in una serie di articoli scientifici a partire dal 2005, all'inizio è stata ampiamente ignorata.

E anche se gli studi di Karikó e Weissman sono passati inosservati per alcuni, hanno catturato l'attenzione di due scienziati che in seguito avrebbero contribuito a fondare Moderna e il futuro partner di Pfizer, BioNTech.

Derrick Rossi, originario di Toronto, era al tempo (2005) un borsista post-dottorato di 39 anni in biologia delle cellule staminali alla Stanford University quando lesse il primo articolo. Rossi non aveva in mente i vaccini quando decise di basarsi sulle loro scoperte, nel 2007, come nuovo assistente professore alla Harvard Medical School. Si chiedeva se l'RNA messaggero modificato potesse contenere la chiave per ottenere qualcos'altro che i ricercatori desideravano disperatamente: una nuova fonte di cellule staminali embrionali.



Chiese così a un borsista post-dottorato nel suo laboratorio di esplorare l'idea. Nel 2009, dopo più di un anno di lavoro ecco i primi risultati: era riuscito ad ottenere le stesse cellule che aveva sperato di creare. Rossi aveva informato con entusiasmo il suo collega Timothy Springer, un altro professore alla Harvard Medical School e imprenditore biotech. Riconoscendo il potenziale commerciale, Springer contattava Robert Langer, un prolifico inventore e professore di ingegneria biomedica presso il Massachusetts Institute of Technology.

Langer è una figura di spicco nel campo della biotecnologia e un esperto di tecnologia di somministrazione di farmaci.

Il cigno nero

Nel giro di alcuni mesi, Rossi, Langer e Noubar Afeyan e un altro medico-ricercatore di Harvard formarono la società Moderna, un acronimo che combina le parole “modificato” e “RNA”. Springer è stato il primo investitore a promettere denaro, avevadetto Rossi. In un comunicato stampa di Moderna del 2012, Afeyan affermava che la promessa dell'azienda era quella di “rivaleggiare con le primarie società di biotecnologia che operavano da oltre 30 anni, promettendo una nuova famiglia di farmaci”.

Ma sebbene Moderna abbia fatto guadagnare a ciascuno dei fondatori centinaia di milioni di dollari - anche prima che l'azienda avesse prodotto un singolo prodotto - il racconto di Rossi è segnato dall'amarezza per i dissidi che si manifestarono nel tempo fra lui e gli altri fondatori di Moderna.

Nonostante il fiume di denaro e anche i litigi che seguirono la nascita di Moderna, anche altri scienziati videro l'RNA messaggero come potenzialmente rivoluzionario. A Magenza, in Germania, sulla riva sinistra del Reno, un'altra nuova società era stata formata da un team di ricercatori che avevano intuito il vasto potenziale della tecnologia, sebbene i vaccini per le malattie infettive non fossero in cima alla loro lista.

Nato in Turchia, Ugur Sahin si è trasferito in Germania dopo che suo padre aveva trovato lavoro in una fabbrica della Ford a Colonia. Sua moglie, Özlem Türeci, da bambina aveva seguito le orme di suo padre, un chirurgo, lavorando in un ospedale cattolico. Lei e Sahin, entrambi medici, si sono conosciuti nel 1990 lavorando in un ospedale del Saarland.

La coppia era da tempo interessata all'immunoterapia, che sfrutta il sistema immunitario per combattere il cancro ed è diventata una delle innovazioni più interessanti in medicina negli ultimi decenni. In particolare, erano interessati dalla possibilità di creare “vaccini personalizzati” che insegnano al sistema immunitario ad eliminare le cellule tumorali.

Dopo aver co-fondato un'altra azienda biotecnologica, la coppia ha convinto i fratelli gemelli che avevano investito in quella società, Thomas e Andreas Strungmann, a creare una nuova società che avrebbe sviluppato vaccini contro il cancro che si basavano sull'm-RNA. Questa è diventata BioNTech, un altro marchio derivato da Biopharmaceutics New Technologies. La sua sede negli Stati Uniti è a Cambridge. Sahin è l'amministratore delegato, Türeci l'ufficiale medico capo.



"Siamo uno dei leader nel RNA messaggero, ma non ci consideriamo una società di m-RNA", diceva Sahin, anche professore presso il Mainz University Medical Center. "Ci consideriamo un'azienda di immunoterapia."

Come Moderna, la tecnologia con licenza BioNTech è stata sviluppata dallo scienziato della Pennsylvania il cui lavoro era stato a lungo ignorato, Karikó e il suo collaboratore, Weissman. Infatti, nel 2013, la società assunse Karikó come vicepresidente senior per supervisionare il suo lavoro sull'm-RNA. Ma nei loro primi anni, le due aziende di biotecnologia operavano in modi molto diversi.

Nel 2011, Moderna assunse l'amministratore delegato che avrebbe personificato il suo approccio al business delle biotecnologie. Stéphane Bancel era una stella nascente nel campo delle scienze della vita, un ingegnere chimico con un MBA ad Harvard noto come uomo d'affari, non come scienziato. A soli 34 anni, era diventato CEO della società di diagnostica francese BioMérieux nel 2007, ma era stato “corteggiato” da Afeyan di Moderna quattro anni dopo.

Moderna fece parlare molto di sé nel 2012 con l'annuncio di aver raccolto 40 milioni di dollari da “Venture Capitalist” nonostante fosse lontana anni dal testare la sua scienza sugli esseri umani. Quattro mesi dopo, il gigante farmaceutico britannico AstraZeneca accettava di pagare a Moderna l'incredibile cifra di 240 milioni di dollari per i diritti su dozzine di farmaci m-RNA che non esistevano ancora.

Moderna non aveva pubblicazioni scientifiche a suo nome e non aveva condiviso pubblicamente dati. Eppure, in qualche modo aveva convinto gli investitori e le multinazionali farmaceutiche del fatto che le sue scoperte scientifiche e la sua esperienza erano destinate a cambiare il mondo. Sotto la guida di Bancel, Moderna raccoglierà oltre 1 miliardo di dollari in investimenti e fondi di partnership nei successivi cinque anni.

La promessa di Moderna - e gli oltre 2 miliardi di dollari che ha raccolto prima di diventare un'azienda quotata in borsa nel 2018~~21~~ - erano imperniati sulla creazione di una linea di medicinali a m-RNA che potevano essere dosati in sicurezza più e più volte.

Ma dietro le quinte gli scienziati dell'azienda stavano incontrando un problema: negli studi sugli animali, la dose ideale della loro principale terapia con m-RNA stava innescando pericolose reazioni immunitarie - del tipo per cui Karikó aveva improvvisato l'importante soluzione alternativa in alcune condizioni - ma una dose più bassa si era rivelata troppo debole per mostrare degli effetti.

Moderna doveva decidere come andare avanti. Da qui in poi Moderna sarebbe diventata un'azienda focalizzata sui vaccini, mettendo i suoi farmaci sperimentali nel dimenticatoio e utilizzando il potenziale della tecnologia ad m-RNA in un altro campo, quello dei vaccini.

Nel frattempo, BioNTech ha lavorato quasi nel silenzio generale. In parte, tutto questo era stato progettato, ha detto Sahin. Per i primi cinque anni, l'azienda ha operato in quella che Sahin chiamava “modalità sottomarino”, senza rilasciare comunicati stampa e concentrandosi sulla ricerca scientifica, in gran parte proveniente dal suo laboratorio universitario. A differenza di Moderna, BioNTech pubblicava le sue ricerche fin dall'inizio, con circa 150 articoli scientifici prodotti negli ultimi otto anni.



Nel 2013, l'azienda iniziava a rivelare le sue ambizioni di trasformare il trattamento del cancro e presto annunciava otto collaborazioni con i principali produttori di farmaci. BioNTech ha 13 farmaci in studi clinici per una varietà di malattie ma, come Moderna, doveva ancora ottenere l'approvazione di un prodotto.

Quando BioNTech è stata quotata in borsa lo scorso ottobre, ha raccolto 150 milioni di dollari e ha chiuso l'anno con un valore di mercato di 3,4 miliardi di dollari, meno della metà di Moderna quando è stata quotata in borsa nel 2018. Nonostante il suo ruolo di CEO, Sahin ha mantenuto in gran parte l'aspetto di un accademico. Poi, alla fine dell'anno scorso, il mondo è cambiato.

L'occasione d'oro

Poco prima di mezzanotte, il 30 dicembre, la International Society for Infectious Diseases, un'organizzazione no profit con sede nel Massachusetts, ha pubblicato online un rapporto allarmante. A diverse persone di Wuhan, una città di oltre 11 milioni di abitanti nella Cina centrale, era stata diagnosticata una "polmonite inspiegabile".

Dopo aver isolato il virus dai pazienti, il 10 gennaio gli scienziati cinesi hanno pubblicato online la sua sequenza genetica. Poiché le aziende che lavoravano con l'RNA messaggero non avevano bisogno del virus stesso per creare un vaccino, ma solo un computer che dicesse agli scienziati quali sostanze chimiche mettere insieme e in quale ordine, i ricercatori di Moderna, BioNTech e altre aziende hanno iniziato a lavorare prima di tutti gli altri al vaccino.

L'attenzione delle aziende sui vaccini non avrebbe potuto essere più fortuita. Moderna e BioNTech hanno progettato ciascuna un piccolo frammento di codice genetico che potrebbe essere distribuito nelle cellule per stimolare la risposta immunitaria del coronavirus. I due vaccini differiscono nella loro struttura chimica, come sono fatte le sostanze e come trasportano l'm-RNA nelle cellule.

Le due aziende BioTech stavano competendo contro dozzine di altri gruppi che utilizzavano diversi approcci per la produzione di vaccini, incluso il metodo tradizionale e più dispendioso in termini di tempo di utilizzare un virus inattivato per produrre una risposta immunitaria. Moderna era particolarmente ben posizionata in quel momento.

Quarantadue giorni dopo il rilascio del codice genetico, il 24 febbraio il CEO di Moderna Bancel ha aperto un'e-mail sul suo cellulare e ha sorriso, come ha ricordato al Globe. È spuntata la fotografia di una scatola collocata all'interno di un camion refrigerato nello stabilimento di Norwood e diretta al National Institute of Allergy and Infectious Diseases di Bethesda, Md. La confezione conteneva alcune centinaia di fiale, ciascuna contenente il vaccino sperimentale.

Moderna è stata così la prima azienda a fornire un potenziale vaccino per le sperimentazioni cliniche.

Ben presto, il suo vaccino è diventato il primo a essere sottoposto a test sugli esseri umani, in un piccolo studio in fase iniziale. E il 28 luglio, è diventato il primo a iniziare a fare il test in un processo in fase avanzata in uno scenario che rifletteva la ricettività dell'azienda nei confronti della stampa. Il primo volontario ad essere vaccinato nel processo in fase avanzata di Moderna



è stato un presentatore televisivo presso la filiale della CNN a Savannah, in Georgia, un "coup de théâtre" che ha sollevato le sopracciglia dei produttori di vaccini rivali.

Insieme a questi risultati, Moderna ha ripetutamente suscitato polemiche.

Il 18 maggio Moderna ha emesso un comunicato stampa strombazzando "dati clinici provvisori positivi". L'azienda ha affermato che il suo vaccino ha generato anticorpi neutralizzanti nei primi otto volontari nella fase iniziale dello studio, un piccolo campione. Ma Moderna non ha fornito alcun dato di backup²², rendendo difficile valutare quanto fossero incoraggianti i risultati. Tuttavia, quel giorno il prezzo delle azioni di Moderna è aumentato del 20%.

Alcuni alti dirigenti di Moderna hanno anche attirato critiche per la vendita di azioni del valore di milioni²³, tra cui Bancel e il direttore medico dell'azienda, Tal Zaks²⁴.

Inoltre, alcuni critici hanno affermato che il governo ha concesso a Moderna un business d'oro finanziando i costi per lo sviluppo del vaccino e promettendo di acquistare almeno 100 milioni di dosi, il tutto per 2,48 miliardi di dollari, che equivale a pagare circa 25 dollari a dose, ovvero, come riconosciuto dalla stessa Moderna, riconoscendone un lauto profitto. Al contrario, il governo ha promesso poco più di 1 miliardo di dollari a Johnson & Johnson per produrre e fornire almeno 100 milioni di dosi del suo vaccino, utilizzando una tecnologia diversa dall'mRNA. Ma J&J, che ha collaborato con il Centro di virologia e ricerca sui vaccini del Beth Israel Deaconess Medical Center ed è anche in una fase avanzata di sperimentazione, ha promesso di non trarre profitto dalle vendite del vaccino durante la pandemia.

Cosa è successo invece con BioNTech? In Germania, Sahin, il capo di BioNTech, ha dichiarato che l'azienda si è resa conto della situazione dopo la pubblicazione su The Lancet di un articolo, a gennaio, sull'epidemia di Wuhan. "Abbiamo capito che questa sarebbe diventata una pandemia", ha affermato. Il giorno successivo, ha incontrato il suo gruppo dirigente. "Ho detto loro che dovevamo affrontare una pandemia che sarebbe arrivata sicuramente anche in Germania", ha ricordato Sahin. Sahin si rese anche conto di aver bisogno di un partner forte per produrre il vaccino e pensò a Pfizer. Le due società avevano già lavorato insieme per cercare di sviluppare vaccini antinfluenzali a m-RNA. A marzo, ha chiamato la principale esperta di vaccini della Pfizer, Kathrin Jansen²⁵.

"Le ho chiesto se Pfizer fosse interessata a collaborare con noi, e lei, senza alcuna discussione, ha detto: 'Sì, ci piacerebbe farlo'", ha ricordato Sahin.

Philip Dormitzer, direttore scientifico per i vaccini virali presso Pfizer, ha affermato che lo sviluppo di un vaccino contro il coronavirus è "molto nella zona di comfort di Pfizer". Pfizer ha circa 2.400 dipendenti in Massachusetts, di cui circa 1.400 nello stabilimento di Andover, uno dei tre che producono il vaccino per l'azienda con sede a New York negli Stati Uniti. Pfizer, attraverso la sua partnership con BioNTech, a differenza di Moderna, non ha avuto nessun finanziamento anticipato dal governo americano. L'accordo è stato fatto per il pagamento da parte del governo federale di 1,95 miliardi di dollari per almeno 100 milioni di dosi a fronte dell'approvazione del vaccino.

Il CEO di Pfizer Albert Bourla, ha dichiarato in un'intervista rilasciata a settembre 2020 a "Face the Nation" che se il vaccino Pfizer/BioNTech fallisse, la sua azienda assorbirà la perdita



finanziaria. Ha affermato inoltre che Pfizer ha scelto di non prendere in anticipo i finanziamenti del governo per proteggersi dalle interferenze della politica.

"Volevo liberare i nostri scienziati da qualsiasi burocrazia", ha detto. "Quando ricevi soldi da qualcuno, questo arriva sempre con i fili."

I massimi dirigenti di Pfizer hanno anche venduto molto meno azioni rispetto a Moderna dall'inizio della pandemia.

I dirigenti di BioNTech non hanno venduto azioni da quando la società è stata quotata in borsa lo scorso anno, secondo i registri della Securities and Exchange Commission. Tuttavia, secondo Forbes, l'impennata dei prezzi delle azioni di BioNTech e Moderna ha reso miliardari sia Sahin sia Bancel.

Pfizer ha iniziato il suo processo in fase avanzata il 27 luglio, lo stesso giorno di Moderna, con i primi volontari che hanno ricevuto iniezioni presso l'Università di Rochester.

Diversi altri produttori di farmaci hanno anche sviluppato vaccini sperimentali a m-RNA per il coronavirus, ma sono ancora indietro con la sperimentazione, tra cui CureVac, un'altra biotecnologia tedesca, e Translate Bio, che ha collaborato con il gigante francese dei vaccini Sanofi Pasteur.

Le esperienze del passato

Ma quali sono le esperienze passate per la produzione di vaccini m-RNA? Su [medpagetoday.com](https://www.medpagetoday.com) lo scorso 3 dicembre 2020 è apparso un articolo dal titolo “Want to Know More About mRNA Before Your COVID Jab? A primer on the history, scope, and safety of mRNA vaccines and therapeutics”²⁶. L'articolo ripercorre le tappe fondamentali della tecnologia m-RNA e ne descrive le caratteristiche, parlando anche delle precedenti sperimentazioni.

Mentre un vaccino a m-RNA non è mai stato sul mercato in nessuna parte del mondo, i vaccini a m-RNA sono stati testati sugli esseri umani anche prima di Covid-19, per almeno quattro malattie infettive: rabbia, influenza, citomegalovirus e Zika.

Nel 2017, l'azienda biotecnologica tedesca CureVac ha pubblicato i risultati su *The Lancet*²⁷ per una sperimentazione di fase I del suo vaccino antirabbico mRNA e nel gennaio di quest'anno la società ha pubblicato i risultati tramite comunicato stampa²⁸ di uno studio di fase I del suo vaccino mRNA della rabbia a basso dosaggio.

Nel 2019, i ricercatori di Moderna e tedeschi hanno pubblicato i risultati di fase I di due vaccini a mRNA contro l'influenza²⁹.

A gennaio 2020, Moderna ha annunciato i risultati del suo studio di fase I su un vaccino a mRNA contro il citomegalovirus³⁰, e proprio lo scorso aprile, mentre infuriava la pandemia, la società ha riportato dati provvisori dal suo vaccino a mRNA contro Zika³¹.

In un articolo su *Nature Reviews Drug Discovery*³², Drew Weissman, MD, PhD, dell'Università della Pennsylvania a Philadelphia e uno dei primi pionieri della tecnologia dell'mRNA, e colleghi hanno scritto che i primi risultati dei vaccini con mRNA contro la rabbia e l'influenza "erano



alquanto modesti, portando ad aspettative più caute sul passaggio dal successo preclinico alla clinica ". Il team ha notato che in entrambi gli studi l'immunogenicità era "più modesta negli esseri umani di quanto ci si aspettasse sulla base di modelli animali, un fenomeno osservato anche con i vaccini a base di DNA, e gli effetti collaterali non erano banali".

Alcune indicazioni di immunogenicità possono essere raccolte anche dagli studi sul vaccino COVID. I risultati finali Topline con Pfizer/BioNTech hanno mostrato un'efficacia del 95%³³ nella prevenzione dell'infezione sintomatica entro 2 mesi dalla seconda dose. (tuttavia, il calcolo che ha portato a determinare questo valore è puramente statistico e non dice nulla sull'effetto sterilizzante di questo vaccino, ndr) Il vaccino di Moderna ha mostrato un tasso di efficacia del 94,1%³⁴ nei risultati finali di fase III. Entrambi i prodotti sono apparsi così molto efficaci nel prevenire malattie gravi e casi più moderati³⁵. (Illazioni non sostanziate da dati, ndr)

La durata di questi effetti rimane una questione aperta. Tuttavia, i dati di follow-up di uno studio di fase I del prodotto Moderna, che copre 4 mesi dopo la prima dose, hanno mostrato una risposta anticorpale neutralizzante persistente³⁶, sebbene con modeste diminuzioni in quel periodo, in particolare nei partecipanti più anziani.

Perché i vaccini precedenti si sono arrestati? "Un fattore importante è che non c'è un senso di urgenza", ha detto a MedPage Today Dennis Burton, PhD, della Scripps Translational Research Clinic a La Jolla, in California. Zika è stata relativamente contenuta; i vaccini contro la rabbia sono già sufficientemente efficaci; e l'influenza rimane un obiettivo difficile, ha detto Burton.

La sicurezza interessa a qualcuno?

Ma cosa sappiamo della sicurezza del vaccino per Covid-19 a tecnologia m-RNA? Mentre i vaccini contro l'influenza e la rabbia sembravano essere "sicuri e ragionevolmente ben tollerati", hanno scritto Weissman e colleghi, gli studi hanno mostrato "reazioni sistemiche o al sito di iniezione moderate e in rari casi gravi".

Le principali preoccupazioni per la sicurezza, che secondo loro avrebbero dovuto essere attentamente monitorate negli studi futuri, riguardavano l'infiammazione locale e sistemica, oltre a tenere sotto controllo l'"immunogeno espresso" e qualsiasi anticorpo auto-reattivo.

"Una possibile preoccupazione potrebbe essere che alcune piattaforme vaccinali basate su mRNA inducano potenti risposte all'interferone di tipo I, che sono state associate non solo all'infiammazione ma anche potenzialmente all'autoimmunità", hanno scritto. "Pertanto, l'identificazione di individui a maggior rischio di reazioni autoimmuni prima della vaccinazione con mRNA può consentire l'adozione di precauzioni ragionevoli".

Gli autori hanno anche notato che l'RNA extracellulare potrebbe contribuire all'edema e hanno citato uno studio che ha dimostrato che "promuove la coagulazione del sangue e la formazione di trombi patologici". "La sicurezza richiederà quindi una valutazione continua poiché diverse modalità di mRNA e sistemi di somministrazione vengono utilizzati per la prima volta negli esseri umani e vengono testati su popolazioni di pazienti più ampie", hanno scritto nel documento, pubblicato nel 2018.



Gli effetti sistemici sono stati sicuramente visti con i due vaccini COVID a m-RNA, con notizie che citano i partecipanti che lamentano sintomi come "cattiva influenza". Sebbene Pfizer/BioNTech non abbia riportato gravi problemi di sicurezza con il loro vaccino COVID-19³⁷, i pazienti hanno manifestato affaticamento e cefalea di grado 3 a tassi rispettivamente del 3,8% e del 2%. (il grado 3 è quello che impedisce la vita normale, etc, etc,)

Moderna non ha rilasciato dati sugli eventi avversi nell'annuncio dei risultati finali, ma ha affermato che "non ci sono stati nuovi seri problemi di sicurezza". I dati intermedi dello studio di fase III dell'azienda³⁸, analizzati quando erano state registrate 95 infezioni, includevano i tassi di eventi avversi: affaticamento (9,7%), mialgia (8,9%), artralgia (5,2%), cefalea (4,5%), dolore (4,1%) ed eritema/arrossamento al sito di iniezione (2,0%).

Anche l'introduzione di m-RNA sintetico nelle cellule è promettente come un tipo di terapia sostitutiva per malattie in cui la produzione di proteine vitali è inadeguata o difettosa. Potrebbe quindi avere vantaggi rispetto alle terapie geniche e alla sostituzione delle proteine: meno rischioso del primo, dosaggio meno frequente del secondo e più economico di entrambi.

Il lavoro preclinico sull'm-RNA terapeutico risale almeno al 1990³⁹, con la produzione di proteine di successo osservata nei topi. Due anni dopo, uno studio ha dimostrato che l'm-RNA iniettato nell'ipotalamo di ratti con una mutazione genetica ha consentito la produzione di vasopressina e ha invertito il loro diabete⁴⁰.

Ma quei primi risultati non hanno raccolto un interesse sostanziale per le terapie con m-RNA a causa delle preoccupazioni sull'instabilità dell'm-RNA, l'elevata immunogenicità innata e la consegna inefficiente, hanno scritto Weissman e colleghi. "Invece, si sono perseguiti approcci terapeutici basati su DNA e proteine".

Infine, come abbiamo descritto in precedenza, nel 2005, Weissman e Katalin Kariko, che ora è vicepresidente senior di BioNTech, hanno modificato l'm-RNA in modo che potesse eludere il rilevamento immunitario e aumentare la produzione di proteine, secondo un articolo⁴¹ pubblicato su STAT. Questo è considerato uno dei momenti rivoluzionari nella terapia con m-RNA, hanno detto gli esperti a STAT.

Da allora, la tecnologia è stata utilizzata non solo nei vaccini per le malattie infettive, ma anche come mezzo per rilanciare il sistema immunitario per combattere il cancro. L'm-RNA può colpire gli antigeni associati al tumore espressi principalmente dalle cellule cancerose, come alcuni fattori di crescita. Questi vaccini terapeutici, piuttosto che profilattici, sono stati testati in una serie di tumori, tra cui la leucemia mieloide acuta, mieloma multiplo, glioblastoma, melanoma, cancro alla prostata e altri.

Ci sono meno prove che con terapie regolari, ma una che ha raccolto una certa attenzione è una terapia per l'insufficienza cardiaca con m-RNA sviluppata da Moderna e AstraZeneca⁴² che codifica per il fattore di crescita endoteliale vascolare A. Studi preclinici hanno mostrato la creazione di nuovi vasi sanguigni e una migliore funzione cardiaca, e uno studio di fase I su pazienti diabetici pubblicato su Nature Communications nel 2019⁴³ ha mostrato un aumento del flusso sanguigno, che potrebbe indicare "potenziale terapeutico per l'angiogenesi rigenerativa".



Resta da vedere se l'apparente successo dei vaccini di Pfizer e Moderna (qualora confermato, ndr) scatenerà un'ondata di sviluppo terapeutico dell'm-RNA, ma Burton ha avvertito che la proteina del coronavirus "sembra essere un bersaglio particolarmente facile".

"l'm-RNA funzionerà per tutti i vaccini? Non credo che possiamo ancora dirlo", ha detto Burton. "È un enorme balzo in avanti. È molto veloce da fare e ha molti vantaggi. Ma penso che SARS-CoV-2 sia un test facile rispetto ad alcuni degli altri virus con cui abbiamo a che fare".

A parlarci di sicurezza interviene anche una pubblicazione dell'11 dicembre 2020 di horizon-magazine.eu, "Five things you need to know about: mRNA vaccine safety"**44**.

I vaccini a m-RNA sono molto specifici. Sono progettati solo per innescare una risposta immunitaria alla proteina spike del virus, che è solo un componente della membrana virale e consente al virus di invadere le nostre cellule.

Per essere sicuri che sia così, i ricercatori stanno monitorando attentamente che il vaccino non inneschi una risposta immunitaria indesiderata. "Finora questo non è stato dimostrato per i vaccini (Covid-19)." Ma "rimarrà importante per garantire che la risposta immunitaria innescata dal vaccino sia focalizzata sulla proteina del picco virale", ha affermato il prof. Goldman.

"I problemi di sicurezza che interesserebbero un numero significativo di vaccinati compaiono per lo più entro due mesi", afferma il prof. Goldman. Tuttavia, dopo che un vaccino è stato somministrato a milioni di persone, potrebbero svilupparsi effetti collaterali molto rari che non possono essere previsti dagli studi clinici, quindi ricercatori e regolatori terranno d'occhio come procede il lancio del vaccino. **Ciò sarà particolarmente importante per i vaccini Covid-19 basati su una tecnologia innovativa.**

Le agenzie di regolamentazione hanno esaminato i dati degli studi sul vaccino Covid-19 più rapidamente del solito esaminandoli su base continuativa piuttosto che solo una volta completati gli studi, ma non hanno cambiato fundamentalmente le loro regole. "Non credo proprio che siano state prese delle scorciatoie in termini di sicurezza", ha affermato il prof. Goldman.

Il processo è stato più veloce del solito perché i ricercatori avevano già costruito una piattaforma di m-RNA - un modo per portare m-RNA virale nel corpo - per il cancro e altri vaccini in fase di sperimentazione. Questo ha permesso di far partire l'operazione vaccino Covid-19 non appena la sequenza genomica del virus fosse stata condivisa.

Le aziende e i governi si sono così assunti il rischio di produrre un gran numero di vaccini anche prima che le prime fasi della sperimentazione fossero state completate, il che significava che erano pronti per iniziare SPERIMENTAZIONI UMANE SU SCALA PLANETARIA, non appena fossero disponibili i primi risultati.

Queste sono le premesse con le quali arriviamo anche a parlare di obbligo vaccinale. Ce ne rendiamo veramente conto?



NOTE

1 <https://www.theguardian.com/world/2020/dec/11/fda-approves-pfizer-biontech-covid-19-coronavirus-vaccine-for-use-in-us>

2 <https://twitter.com/DrEricDing/status/1337513035053867009>

3 https://www.pfizer.com/news/hot-topics/mrna_technology_at_the_forefront_during_a_global_pandemic

4 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-achieve-first-authorization-world>

5 <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-receives-fda-fast-track-designation-zika-vaccine-mrna>

6 https://childrenshealthdefense.org/defender/media-hypes-modernas-covid-vaccine-downplays-risks/?utm_source=salsa&eType=EmailBlastContent&eId=1545acfa-343d-4ad4-b071-6a94e2ef0fd3

7 <https://www.anhinternational.org/news/promising-and-safe-moderna-vaccine-trial-causes-severe-adverse-events/>

8 <https://childrenshealthdefense.org/news/operation-warp-speed-cia-linked-contractor-covid-vaccine>

9 <https://www.nytimes.com/2020/08/02/us/politics/coronavirus-vaccine.html>

10 <https://www.nytimes.com/2020/11/16/health/operation-warp-speed.html>

11 <https://www.citizen.org/article/the-nih-vaccine/>

12 https://www.citizen.org/article/the-nih-vaccine/#_ftn36

13 <https://www.citizen.org/article/the-peoples-vaccine/>

14 <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-funding-award-cepi-accelerate-development>

15 <https://childrenshealthdefense.org/news/vaccines/letter-to-wv-legislators-the-moderna-covid-19-vaccine-is-likely-to-make-more-people-sick-than-covid-19/>

16 <https://childrenshealthdefense.org/defender/niaid-contract-pentagon-modernas-covid-vaccine/>

17 <https://www.statnews.com/2020/11/10/the-story-of-mrna-how-a-once-dismissed-idea-became-a-leading-technology-in-the-covid-vaccine-race/>

18 <https://www.statnews.com/2020/10/26/mrna-vaccines-face-their-first-test-in-the-fight-against-covid-19-how-do-they-work/>



19 <https://www.statnews.com/2020/09/28/operation-warp-speed-vast-military-involvement/>

20 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690918/>

21 <https://www.statnews.com/2018/12/07/modernas-record-setting-ipo-slumps-in-its-debut/>

22 <https://www.statnews.com/2020/05/19/vaccine-experts-say-moderna-didnt-produce-data-critical-to-assessing-covid-19-vaccine/>

23 <https://www.statnews.com/2020/05/27/moderna-executives-cashed-out-shares-stock-price-soared/>

24 <https://www.statnews.com/2020/10/13/selling-stock-like-clockwork-modernas-top-doctor-gets-1-million-richer-every-week/>

25 <https://www.statnews.com/2020/08/24/pfizer-edge-in-the-race-for-a-covid-19-vaccine-could-be-a-scientist-with-two-best-sellers-to-her-credit/>

26 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/89998>

27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754494/>

28 <https://www.curevac.com/en/2020/01/07/curevac-announces-positive-results-in-low-dose-1-%C2%B5g-rabies-vaccine-clinical-phase-1-study/>

29 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19305626>

30 <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-additional-positive-phase-1-data>

31 <https://www.businesswire.com/news/home/20200414005276/en/Moderna-Highlights-Opportunity-mRNA-Vaccines-Vaccines-Day>

32 <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243>

33 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>

34 <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study>

35 <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/absolutely-remarkable-no-one-who-got-modernas-vaccine-trial-developed-severe-covid-19>

36 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/89990>

37 <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>

38 <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>



39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1690918/>

40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1546298/>

41 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111635/>

42 <https://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/next-generation-therapeutics/entering-a-new-era-in-vascular-and-cardiac-regeneration-research.html>

43 <https://www.nature.com/articles/s41467-019-08852-4>

44 <https://horizon-magazine.eu/article/five-things-you-need-know-about-mrna-vaccine-safety.html>