

La sperimentazione dei vaccini HIV risponde ai requisiti di precauzione?

Parametri di valutazione giuridica ed etica

Anna Rosa Garbuglia e Vincenza Mele

articolo

I vaccini HIV: lo stato dell'arte

Uno studio recente ha riportato i calcoli secondo cui nel 2050 la popolazione umana raggiungerà una quota pari a 8.9 miliardi di persone anziché 9.3 miliardi come in precedenza calcolato¹. Una delle cause principali di questa diminuzione della crescita della popolazione mondiale sarebbe la epidemia di HIV. Questo è il primo *report* ufficiale che dichiara in maniera esplicita come l'HIV possa compromettere seriamente lo sviluppo delle popolazioni umane. Inoltre il "World Health Report 2004" dell'OMS considera l'HIV come la maggiore sfida per la Sanità Pubblica mondiale².

Attualmente circa 33 milioni di persone nel mondo sono infettate con l'HIV, il virus che causa l'AIDS. Nel 2007, sono state calcolate 2.5 milioni di nuove infezioni e circa 2.1 milioni di persone sono morte di AIDS nel 2006. Ogni giorno circa 10000 individui si infettano con il virus dell'HIV ed il 95% di essi risiedono nei Paesi in via di sviluppo. Complessivamente è stato calcolato che 25 milioni di persone siano morte a causa di questa malattia. La prima infezione si ha in età inferiore ai venticinque anni e la maggior parte degli individui vengono uccisi dall'AIDS prima del compimento del trentacinquesimo anno di età. Farmaci antiretrovirali sono stati introdotti da più di 20 anni, ma soltanto il 20% della popolazione infetta è sottoposta alla terapia antiretrovirale e a programmi di prevenzione: per ogni persona che ha accesso alla terapia ci sono sei nuove persone infettate dall'HIV senza nessuna prospettiva di un trattamento antiretro-

virale³. Considerati gli alti costi della somministrazione di tale terapia, si sono riversati enormi investimenti nella messa a punto di un *vaccino profilattico* e di un *vaccino terapeutico*.

Vaccino profilattico. Due *trials*, in fase III, sono stati effettuati nel mondo: il primo chiamato *STEP trial* (ClinicalTrials.gov numero: NCT00095576) è stato condotto in Nord e Sud America, nella regione Caraibica e Australia, il secondo denominato "*Phambili*" (ClinicalTrials.gov, numero: NCT00423725) in Sud-Africa. Entrambi i *trials* si sono conclusi con un insuccesso: non solo si sono rivelati inefficaci nel prevenire l'infezione da HIV, ma addirittura si è osservato un numero maggiore di soggetti infettati da HIV tra i vaccinati rispetto a quelli a cui non era stato somministrato il vaccino⁴, nessuno dei vaccini profilattici sinora sperimentati è stato in grado di proteggere verso i vari sottotipi di HIV.

Vaccino terapeutico. La questione del vaccino terapeutico, ovvero l'intervento nei soggetti già sieropositivi per HIV, si pone come fondamentale nella prevenzione della diffusione del virus e nell'aumento della aspettativa di vita nei soggetti sieropositivi. È stato dimostrato come la diffusione dell'HIV sia legata alla alta viremia del soggetto infetto fonte di rischio di trasmissione. Infatti la possibilità di contagiare un'altra persona è elevata durante la fase acuta, quando la viremia è alta (oltre ad un milione di copie di virus/ml di siero), e nella fase cronica senza trattamento terapeutico. Un vaccino terapeutico in grado di ridurre la viremia al di sotto delle 30.000 copie/ml, resta un obiettivo cruciale in un programma di prevenzione della dif-

Anna Rosa Garbuglia
Dirigente Biologo,
I.N.M.I. "Lazzaro
Spallanzani"

Vincenza Mele
Ricercatore Confermato,
Istituto di Bioetica,
Facoltà di Medicina,
Università Cattolica del
Sacro Cuore

fusione della malattia. Individui infetti con una carica virale inferiore a 1700 copie/ml infatti non trasmettono il virus ai *partners* sieronegativi. In uno studio, dove erano state arruolate 550 donne in gravidanza, la probabilità di trasmettere il virus si è ridotta praticamente a zero, nel gruppo di donne sottoposte a terapia antiretrovirale con una carica virale inferiore a 1000 copie/ml⁵. Tale dato è stato confermato anche da altri autori⁶.

Il vaccino terapeutico si basa sul principio della somministrazione di varie proteine HIV in grado di indurre un forte risposta cellulo-mediata (risposta immunitaria acquisita CTL) da parte dei linfociti T CD8⁺, in grado di limitare la replica virale. Al momento, nessuno ha fornito risposte circa indicazioni riguardanti la relazione esistente tra le regioni immunogeniche contenute nei vaccini terapeutici e le sequenze circolanti tra i soggetti sieropositivi, in particolari quelle presenti nei pazienti con AIDS conclamato. Peraltro va ricordato che una risposta CTL-specifica non è mai universale, ovvero valida verso tutti i genotipi. Una lezione ci viene data dal lavoro di Altfeld, che ha messo in evidenza la perdita del controllo immunologico dell'infezione in un individuo con una risposta immunitaria verso ben 25 epitopi dell'HIV, a dimostrazione del fatto che l'induzione della risposta cellulo-mediata di per sé non possa rappresentare una garanzia assoluta di protezione⁷.

Tutto questo tende a sottolineare la necessità che non solo ci debba essere una risposta citotossica, ma che questa debba essere presente in una zona /epitopo immunodominante ed essere in grado di superare o compensare il fenomeno del *viral escape*, che può anche associarsi con altre mutazioni che aumentano la *fitness* del virus. Ci sono diversi parametri che non vengono presi in considerazione nel dare il consenso

alla sperimentazione clinica di un vaccino terapeutico: primo tra essi il valore soglia della carica virale, che può essere tollerata come successo dell'effetto del vaccino. È stato dimostrato che al disotto delle 1000 copie/ml la possibilità della trasmissione del virus è praticamente pari a zero, ma in nessuno vaccino questa soglia viene dichiarata come indicatore di una reale efficacia e dunque di utilità per il paziente. I parametri per definire una «effettiva» e «protettiva» risposta da parte delle cellule TCD8⁺ rimangono ancora nell'ambiguità.

Inoltre nella induzione di una risposta citotossica in grado di poter sviluppare una protezione verso una

infezione HIV o la diminuzione della viremia non si hanno ancora indicazioni definitive su quali regioni utilizzare e in quali vettori esprimerle. Si è già detto della alta variabilità del virus e dei diversi sottotipi (clades)

Ci sono diversi parametri che non vengono presi in considerazione nel dare il consenso alla sperimentazione clinica di un vaccino terapeutico contro l'HIV

presenti (A-K), ma sono dovuti passare circa 15 anni per avere un vaccino, quello dell'*NIH (National Institute of Health) Vaccine Center*, che comprenda un *prime* polivalente di DNA con geni *pol*, *gag* e *nef* del clade B, ed il gene per l'*envelope* dei sottotipi A, B, C, seguito da un *boost* di Ad5 (vettore virale, adenovirus) che esprime i tre differenti geni codificanti per *envelope*, *Gag* e *Pol* dell'HIV. I risultati di questo trial non sono ancora noti, anche se già dal disegno teorico si possono osservare alcuni lati deboli: è noto che lo strain Ad5 dell'adenovirus non è il migliore come vettore nell'uomo, soprattutto nel continente Americano ed Asiatico. Infatti molti soggetti possiedono anticorpi verso questo virus, quindi molti soggetti potrebbero neutralizzare il vettore di espressione con una mancata espressione delle proteine virali. Eppure malgrado questa grave limitazione si continua ad utilizzare l'adenovirus Ad5 perché è facilmente coltivabile e quando somministrato nell'uomo porta ad un alto dosaggio di unità infettanti

(10^{10} - 10^{12} unità infettanti per dose, dove per unità infettante si intende la quantità di virus necessario affinché si abbia una infezione virale) molto più alto rispetto a quello che si raggiunge con altri vettori (10^3 - 10^4 unità per dose). Si è cercato di superare il problema della preesistente immunità, sostituendo le regione ipervariabile del sierotipo Ad5 con quella del sierotipo Ad48 (meno diffuso nella popolazione generale)⁸. Questo vettore chimerico ha dato buoni risultati nel topo, ma al momento non può essere utilizzato nell'uomo per problemi di sicurezza, infatti nessuno sa con certezza se questa chimera può risultare nociva per la salute umana.

Altro problema che rende difficile la messa a punto di un vaccino contro l'HIV è la sua enorme variabilità. Sono stati identificati tre principali gruppi di HIV: M, N e O, distinzione fatta in base alla loro diversità genetica. Il gruppo M, a sua volta, è diviso in 9 sottotipi (A-D, F-H, J, e K). La diversità delle sequenze di DNA tra i diversi clades oscilla tra il 15% e il 20%. Il clade B è diffuso principalmente in America settentrionale, in Europa e Australia, mentre il sottotipo C è maggiormente presente nell'Africa sub-Sahariana, dove si ha il 64% del totale delle infezioni da HIV-1. Anche in India, dove sono presenti il 13% dei casi di HIV mondiale, circa il 97% è rappresentato da genotipo C. In Cina il sottotipo B rappresenta il 38% dei casi, mentre il CRF01_AE rappresenta il 15% e altre forme ricombinanti il 45% (principalmente BC). Nell'Est Europeo il genotipo A è il prevalente (79%). Dall'analisi complessiva il sottotipo C è responsabile delle infezioni complessive (fino al 50%) del totale, il genotipo B verso cui sono stati allestiti i principali vaccini finora sperimentati rappresenta il 10 % del totale delle infezioni e nessun vaccino in sperimentazione dà garanzie di efficacia verso le varie forme ricombinanti e i principali sottotipi⁹.

Queste conoscenze scientifiche, oramai apurate e confermate nel campo della virologia ed immunologia non vengono prese in considerazione nell'esame della efficacia di un vaccino prima della sua sperimentazione clinica.

Considerando le problematiche scientifiche rilevanti ed irrisolte in ordine alla sperimentazione del vaccino HIV, ci siamo chiesti se tale sperimentazione risponda ai requisiti del principio di precauzione, in ordine alla interpretazione in chiave personalista di tale principio.

Storia e significato giuridico del Principio di Precauzione

Il Principio di Precauzione compare nel Diritto Internazionale in molte Risoluzioni, Raccomandazioni, Dichiarazioni di intenti. Nella Dichiarazione ministeriale della *Seconda Conferenza internazionale sulla protezione del Mare del Nord* (1987) si parla del Principio di precauzione come necessità di misure di controllo.

Tale principio obbliga le Istituzioni a prendere in considerazione il rischio potenziale, non potendo questo essere tralasciato con il pretesto della mancanza di prove scientifiche ed apre per la prima volta uno spazio per il dibattito pubblico, per la necessità di giustificare, con calcoli economici e definizione di procedure, il contenuto delle misure da prendersi.

La *Dichiarazione di Rio del 1992 su ambiente e sviluppo* definisce per la prima volta le coordinate del Principio: «In caso di rischio grave o irreversibile, l'assenza di certezza scientifica assoluta, non deve servire come pretesto per rimandare l'adozione di misure adeguate ed effettive, anche in rapporto ai costi, dirette a prevenire il degrado dell'ambiente».

La definizione di Principio di Precauzione contenuta nella Dichiarazione di Rio raccoglie importanti istanze personaliste, in ordine alla valutazione della gravità del danno temuto, in ordine alla vita ed alla salute delle persone, ed alla sua irreversibilità, a causa dell'impossibilità di mettere in atto meccanismi di controllo del danno, una volta che si sia verificato. Importanti perplessità emergono invece, almeno nell'ottica personalista, in merito al concetto di certezza scientifica assoluta, dal momento che le scienze cosiddette sperimentali per il loro stesso statuto

epistemico non possono fornire elementi di certezza assoluta, ma solo elementi di ragionevole certezza, in base alle conoscenze del momento¹⁰.

Nel 1990 i Paesi dell'Unione Europea riuniti a Bergen dichiaravano il Principio di Precauzione un caposaldo fondamentale per lo sviluppo sostenibile.

Il Principio di Precauzione non ha grande peso nelle decisioni riguardanti questioni pubbliche poiché in molti Trattati internazionali è presente in enunciati con valore dichiaratorio di portata giuridica imprecisa con una connotazione assiologica e non normativa¹¹, che sottolineano la comune necessità di valutare attentamente i progressi della scienza e le incertezze che ne derivano, una valutazione che spesso non permette la elaborazione di un giudizio definitivo¹².

La Comunità europea non è rimasta insensibile al riconoscimento del Principio di Precauzione. Esso appare per primo nel *Trattato di Maastricht* (7 febbraio 1992) dove nell'articolo 139R, nel quadro della politica dell'Unione Europea sull'ambiente viene dichiarato: «La politica della Comunità nel campo dell'ambiente è fondata sul Principio di Precauzione e dell'azione preventiva, ... di correzione, attraverso la priorità alla fonte, di far pagare chi inquina». È poi ripreso nei *Trattati di Amsterdam e Nizza*, dove il Principio di Precauzione è inserito nell'articolo 174, paragrafo 2: «la politica della Comunità nelle questioni ambientali per raggiungere un grado di protezione elevato si avvale del Principio di Precauzione». Le Istituzioni hanno quindi l'obbligo di applicare il Principio di Precauzione per la protezione dell'ambiente e di motivare le loro decisioni nel rispetto di questo principio (art. 253). Tuttavia nessuna altra disposizione del Trattato annuncia esplicitamente il Principio di Precauzione, né la sua applicazione con precise definizioni in campo giuridico.

La *Risoluzione del Consiglio europeo di Nizza* considera opportuno ricorrere al Principio di Precauzione nel momento in cui la possibilità di effetti nocivi sulla salute e sull'ambiente possa essere identificata attraverso una valutazione scientifica preliminare, sulla base

di dati disponibili, che non permettono di concludere con certezza il livello di rischio; si sottolinea altresì la necessità dell'entrata in gioco di *una expertise* in grado di valutare livello e natura del rischio.

Altri aspetti evidenziati dal Consiglio sono la necessità di una analisi attenta sui risultati dell'azione e dell'assenza delle azioni, tenendo conto dei costi sociali e ambientali, il *carattere prioritario legato alla protezione della Salute Pubblica* e l'importanza della *trasparenza* grazie ad una comunicazione adeguata capace di fornire elementi di sicurezza in merito alle valutazioni scientifiche effettuate ed alle misure di gestione del rischio adottate.

La legge *Barnier* (2 febbraio 1995) in Francia è la prima legge a livello europeo a proporre l'applicazione del Principio di Precauzione, secondo il quale l'assenza di certezze, tenuto conto delle conoscenze scientifiche e tecniche del momento, non deve ritardare l'adozione di misure effettive e proporzionate volte a prevenire un rischio di pericolo grave o irreversibile all'ambiente ad un costo economicamente accettabile.

In essa dunque si introducono restrizioni precise per l'applicazione del Principio di Precauzione:

- 1) Il danno deve essere grave o irreversibile, dunque tutto ciò che non è grave e irreversibile non rientra nell'applicazione del Principio di Precauzione;
- 2) Le misure prese devono essere ben definite economicamente (*effective*) e proporzionate;
- 3) Le misure di precauzione sono limitate a quelle che hanno un costo economico accettabile, con una interpretazione abbastanza discrezionale da parte delle Istituzioni.

La legge *Barnier* è stata poi seguita da una più approfondita analisi dell'applicazione del Principio di Precauzione nel cosiddetto «Rapporto Kourilsky sul Principio di Precauzione».

Il rapporto sul Principio di Precauzione presentato al Primo Ministro nel 1999 da Philippe Kourilsky e Genevieve Viney in Francia rappresenta forse il documento più completo in merito alla discussione e applicazione di questo Principio all'interno di

uno Stato e come descrizione delle varie correnti di pensiero ed interpretative del Principio di Precauzione. Nella introduzione si fa una chiara distinzione tra pericolo e rischio, tra rischio potenziale e accertato, ribadendo il concetto che il rischio non è mai nullo. Si ricorda la classica distinzione tra precauzione e prevenzione, affermando che errori possono essere commessi nella messa in opera del Principio di Precauzione quando tutte le conseguenze non siano state anticipatamente valutate, come pure le misure radicali di divieto possono creare una battuta di arresto nel campo sperimentale e rallentare una soluzione innovativa ad un determinato problema¹³.

A pagina 27 sono elencati i 10 comandamenti del Principio di Precauzione:

- 1) Ogni rischio deve essere definito, valutato e graduato;
- 2) Nell'analisi del rischio si devono paragonare i differenti scenari che si hanno in caso di intervento e in assenza di intervento;
- 3) Ogni analisi del rischio deve comportare una analisi economica che deve comprendere uno studio costi/beneficio (in senso largo) preliminare alla presa di ogni decisione;
- 4) Le strutture di valutazione del rischi devono essere indipendenti ma coordinate;
- 5) Le decisioni devono, quando possibile, poter essere soggette a revisione, e le soluzioni adottate reversibili e proporzionate;
- 6) Uscire dall'incertezza impone un obbligo di ricerca;
- 7) I circuiti di decisione e i dispositivi di sicurezza devono essere non solo appropriati, ma anche coerenti ed efficaci;
- 8) I circuiti di decisioni e i dispositivi di sicurezza devono essere affidabili;
- 9) Le valutazioni, le decisioni e il loro seguito, così come i dispositivi che vi contribuiscono, devono essere trasparenti, permettendo la definizione e la tracciabilità;
- 10) Il pubblico deve essere informato e la

*Mentre il principio di
Prevenzione entra in gioco
di fronte ai rischi certi,
quello di Precauzione è
finalizzato alla difficile
gestione dei rischi incerti*

sua partecipazione resa possibile dal potere politico.

Si dovrebbe creare anche un sistema di pubblicazioni con vie prioritarie per le scoperte scientifiche che possono aiutare al rispetto dell'applicazione del Principio di Precauzione con diretto coinvolgimento del Ministero della Sanità per rapidi interventi volti a ridurre il danno.

Un esempio è offerto dal famigerato caso della *talidomide* i cui effetti teratogeni furono descritti in un articolo, rifiutato in prima battuta da Lancet perché non portava prove sufficienti sulla pericolosità del farmaco. Tale rifiuto comportò il ritardo di sei mesi della

presa di coscienza da parte della Comunità scientifica dei pericolosi effetti collaterali del *talidomide*. In seguito la Rivista Lancet creò un sistema «di Alert» sotto un regime particolare, con tempi rapidi di pubblicazione.

Il rinforzo «massiccio» dell'*expertise* potrebbe richiedere l'istituzione di una *Agenzia di Expertise Scientifica e Tecnica (AEST)*, in qualità di organo di gestione e coordinamento. A garanzia della indipendenza degli esperti si dovrebbe definire lo *statuto degli esperti* arrivando ad una *contrattualizzazione dell'expertise*¹⁴.

Molti giuristi ritengono il Principio di Precauzione «un Principio morale e politico... ma che non costituisce una regola giuridica»¹⁵. Considerata l'incertezza insita nel Principio di Precauzione è difficile individuare in esso «uno standard di giudizio», che permetta al legislatore di giudicare in maniera autonoma e obiettiva, ma può invece dare orientamenti su come valutare una determinata situazione.

Varie concezioni sono state elaborate in questi ultimi anni per rendere il Principio di Precauzione definibile in un quadro normativo.

La più radicale è quella che tende al rischio zero e quindi si cerca di mettere in risalto la possibilità di verificarsi il peggiore degli sce-

nari. I suoi rappresentanti possono essere definiti degli integralisti. La prova di innocuità diventa fondamentale per poter avallare una certa scelta in nome del rispetto del Principio di Precauzione. Questo approccio è stato definito *precauzionistico*, in quanto la precauzione viene interpretata in senso assoluto, ovvero come astensione dall'azione¹⁶. Una concezione diametralmente opposta è quella *minimalista* del Principio (*approccio scienziasta/progressista*)¹⁷, secondo la quale il Principio sarebbe un freno allo sviluppo scientifico e tecnologico.

La distinzione fra principio di precauzione e principio di prevenzione risiede infatti nel grado di incertezza che circonda la probabilità del rischio: mentre il principio di Prevenzione viene in gioco di fronte ai rischi certi, quello di Precauzione è finalizzato alla difficile gestione dei rischi incerti.

Esiste poi una posizione intermedia (*approccio personalista*) secondo la quale si deve individuare un fondamento scientifico del pericolo insito in una data scelta, e tenere sempre in considerazione il rapporto costo/beneficio¹⁸. Tale approccio cerca in un certo senso di limitare nel tempo lo stato di insicurezza in cui si può trovare anche la società civile, trovando una soluzione la più appropriata possibile non certamente la soluzione perfetta.

Il Principio di Precauzione fa emergere l'importanza di una giusta interazione tra la conoscenza (scientifica) e la presa di una decisione (politica).

La prima condizione da rispettare è quella della autorevolezza degli esperti. Si potrebbero istituire degli indicatori di tale autorevolezza, come per esempio, l'obbligatorietà di fornire pubblicazioni scientifiche che attestino il corretto utilizzo dei metodi, e ove esistono i limiti e *bias* a cui possono dar luogo quando utilizzati impropriamente; l'introduzione della discussione di lavori di «*meta-analisi*», in maniera da poter prendere in considerazione tutte le pubblicazioni scientifiche inerenti ad un dato argomento e le conclusioni sinora dimostrate (si parla più correttamente di livelli di evidenza).

Oltre a ciò si pone il problema di come sce-

gliere gli esperti. Devono essere scelti in *maniera confidenziale* dalle autorità di governo? O forse questa è una scelta troppo arbitraria?

È possibile istituire un sistema obiettivo dove in maniera pubblica venga descritta l'attività scientifica del *panel* degli esperti designati e la loro competenza dimostrata?

Una volta verificate competenze ed obiettività, l'esperto dovrebbe poter dichiarare i limiti attuali e strutturali della conoscenza scientifica sul tema.

La trasparenza può essere infatti considerata uno degli aspetti rilevanti dell'applicazione del Principio di Precauzione.

Ad esempio nell'affrontare il problema del vaccino terapeutico dell'HIV-1 perché non dire pubblicamente che ancora non ci sono risposte certe e dunque potenziare la ricerca anche seguendo altri percorsi per raggiungere soluzioni più soddisfacenti?

L'attestazione pubblica dei limiti della conoscenza scientifica da parte dell'esperto evoca il «so di non sapere» socratico, che non è un semplice riconoscimento dei propri limiti, quanto piuttosto rappresenta la molla che spinge ad andare oltre e a cercare nuovi percorsi per migliorare le conoscenze.

Altro requisito dell'*expertise* oltre alla trasparenza è la interdisciplinarietà. «L'analisi scientifica *sic et simpliciter* può rivelare se un rischio esiste, quantizzarlo se è possibile, individuare e rivelare le strategie per minimizzarlo, ma non definirne i limiti di accettabilità. Il criterio di accettabilità di un rischio chiama in causa più o meno consapevolmente già dei giudizi di valore, e, come ci dice la bene nota legge di Hume fra l'essere, ove l'essere viene identificato con i fatti osservabili, e il dover essere, ovvero il giudizio di valore, non è né possibile né legittimo il passaggio o l'inferenza. L'accettabilità del rischio non può essere quindi ad un unico tempo fattuale-scientifica ed etica»¹⁹.

Per evidenziare i limiti delle conclusioni elaborate dai tecnici, l'*expertise* necessita di un approccio pluridisciplinare e/o interdisciplinare. Nella interdisciplinarietà della conoscenza infatti alcuni dubbi lasciati da una branca scientifica possono essere colmati da

una differente disciplina con competenze diverse²⁰.

Principio di precauzione e vaccino HIV

Una buona applicazione del Principio di Precauzione avrebbe quasi sicuramente impedito la sperimentazione inutile dei vaccini precedentemente descritti. La domanda che gli Organismi preposti alla autorizzazione della sperimentazione del vaccino sull'uomo dovevano porsi era semplice: il vaccino in esame è efficace verso tutti i sottotipi finora identificati? Il vaccino può evitare il fenomeno della superinfezione? I *trials*, con investimenti di fondi governativi, avrebbero dovuto prevedere *obbligatoriamente* l'arruolamento di soggetti presenti in diverse aree geografiche dove sono presenti i diversi sottotipi di HIV-1.

Un ulteriore indispensabile requisito per la sperimentazione sull'uomo avrebbe dovuto essere l'attestazione del grado di protezione del vaccino da sperimentare verso i genotipi finora conosciuti. Attualmente nella documentazione presentata al fine della sperimentazione di un vaccino non sono mai stati acclusi dati sperimentali riguardanti la capacità neutralizzante del vaccino rispetto ai ceppi di HIV-1 appartenenti ai diversi sottotipi. In questa maniera sono stati esposti molti soggetti, ignari della natura dei vaccini, alla infezione del virus malgrado fossero disponibili sufficienti prove scientifiche che dimostravano l'inefficacia del vaccino stesso. Come indicato nei "dieci comandamenti" (caposaldo) del Principio di Precauzione, l'esistenza di limiti nella conoscenza di un problema ci deve indurre a maggiori sforzi nel campo della ricerca senza cedere a condotte basate sull'approssimazione. Maggiore validità dei risultati può essere raggiunta con le seguenti modalità:

1. stabilendo il livello soglia del titolo anticorpale in grado di garantire una protezione verso l'infezione da HIV (comune per tutte le sperimentazioni);
2. standardizzando i metodi per la titolazione degli anticorpi indotti dal vaccino;
3. creando un pannello di sieri, compren-

enti tutti i sottotipi virali universale, che permetta di dimostrare l'efficacia di un determinato vaccino verso i vari sottotipi di HIV-1 finora identificati;

4. per quanto riguarda i vaccini in grado di indurre una risposta delle cellule T, ponendo una maggiore attenzione sui saggi da condurre per la verifica dell'azione protettiva di una risposta immune. È ormai convinzione comune che questa risposta si avvale sia di un'attività CD4 che CD8 mediata e che la secrezione del γ -interferon di per sé non è in grado di stabilire la presenza di tale attività²¹;

5. tenuto conto della variabilità della risposta ai diversi epitopi e come essa non dia ancora certezza su una sicura e duratura protezione, si dovrebbero compiere maggiori sforzi nel campo della ricerca bioinformatica per la identificazione di un pannello di epitopi che rivestono un ruolo cruciale nella induzione di una risposta cellulo-mediata;

6. definendo il numero necessario di animali da utilizzare nella fase pre-clinica per stabilire l'efficacia e la innocuità di un vaccino²²;

7. poiché il risultato di un esperimento può dipendere anche dal tipo di reagenti usati, costituendo un reagentario comune, in modo tale che ciascun gruppo di ricerca utilizzi gli stessi reagenti, protocolli sperimentali fino ad arrivare al paragone dei risultati ottenuti utilizzando le stesse condizioni sperimentali;

8. individuando Centri di Riferimento super-parte, di provata esperienza nel campo, con il compito di controllare la corretta esecuzione delle evidenze sperimentali ottenute nella fase pre-clinica, che siano in grado di eseguire in parallelo la ripetizione di esperimenti volti alla conferma di dati sperimentali vitali per la dimostrazione dell'efficacia di un vaccino. Ciò sarebbe di grande aiuto per la tutela della trasparenza delle prove scientifiche e la tracciabilità del percorso sperimentale che precede la sperimentazione sull'uomo;

9. istituendo una *Consulta Internazionale*, designata dai vari Stati, i cui componenti devono essere scelti all'interno di Società scientifiche (esempio: ASM, *American Society*

of Medicine) e non da nomine politiche che dovrebbe fornire l'autorizzazione per la sperimentazione sull'uomo. Questo potrebbe rappresentare una difesa nei confronti di autorizzazioni a «facili sperimentazioni» in Paesi dove organi di controllo, quali i Comitati Etici, sono assenti come avviene in molti Paesi Africani;

10. effettuando la sperimentazione del vaccino in tutte le aree geografiche dove sono presenti i vari sottotipi di HIV-1.

Parte di queste considerazioni sono state annunciate dal *Coordinating Committee of the Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise*²³. Questo gruppo di ricercatori ha sottolineato

l'importanza e la necessità della istituzione di una *enterprise* composta da vari esperti, virologi, immunologi, infettivologi la cui funzione deve essere quella di garantire una standardizzazione dei metodi con cui vengono condotte le indagini per la vali-

dazione di un vaccino. Anche se questa iniziativa può essere considerata encomiabile, tuttavia non si chiarisce chi debba nominare i membri di questa *enterprise*; fra questi membri non vengono presi in considerazione bioeticisti, giuristi, rappresentanti del mondo religioso e di organizzazioni che operano nel campo degli aiuti umanitari, questi ultimi spesso coinvolti nella fase III della sperimentazione clinica sull'uomo dei vaccini, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Da quanto dichiarato nello stesso articolo negli Stati Uniti nel 2002 sono stati investiti nella ricerca per il vaccino HIV-1 624-670 milioni di dollari, la maggior parte di essi (43,1%) sono stati usati nella ricerca preclinica, il 20,7% nella ricerca di base, il 6,5% nelle infrastrutture per i trials clinici ed il 28,2% nei trials clinici e solo l'1,4% in politica di istruzione al vaccino e assicurazioni. Questi dati evidenziano come la tutela di chi si sottopone al vaccino, le sue future cure in caso di infezione da HIV-1, siano ancora un aspetto alquanto marginale nel

management della sperimentazione dei vaccini. Troppo spesso la Dichiarazione di Helsinki viene rispettata per quanto riguarda il consenso informato dei partecipanti allo studio, ma è oggetto di una errata interpretazione, forse per scarsa chiarezza quando afferma: «Nella sperimentazione sull'uomo, gli interessi della scienza e della società non devono mai trascurare il benessere del soggetto e in ogni studio biomedico, ad ogni paziente – inclusi quelli del gruppo di controllo, se è previsto, – devono essere assicurati i migliori mezzi diagnostici e terapie».

Contro l'HIV esistono molti farmaci anti-retrovirali in grado di impedire la replica e

quindi la diffusione del virus (si parla anche di terapia HAART per indicare la somministrazione in contemporanea di tre farmaci antiretrovirali). Nel caso di contagio del virus HIV-1 in soggetti a cui è stato somministrato il vac-

cino (in via sperimentale), lo Stato deve ritenersi in obbligo di garantire cure e quindi la somministrazione di farmaci antiretrovirali a soggetti che hanno partecipato alla sperimentazione.

Crediamo che non si possa rispondere come si è fatto nel caso del placebo somministrato alle donne sieropositive durante la gravidanza²⁴ (contravvenendo alla Dichiarazione di Helsinki, che esplicitamente dice «Quando un trattamento esiste, il placebo nel gruppo di controllo non deve essere utilizzato»): il gruppo di scienziati si è giustificato dicendo che comunque quelle donne per la situazione socio-economica e ambientale non avrebbero mai potuto accedere alle cure farmacologiche esistenti e quindi non le hanno esposte a ulteriore rischio di quello che vivevano quotidianamente²⁵. Non porre obblighi, vincolanti a livello internazionale, chiari alle multinazionali o agli Stati che decidono una sperimentazione dei vaccini, come quello di assumersi la responsabilità delle cure di tutti i soggetti (come

Ogni sperimentazione clinica dovrebbe basarsi sulle ultime conoscenze scientifiche e su una esperienza clinica sufficiente

espresso, forse in toni troppo generici, ma comunque indicato nella Dichiarazione di Helsinki) che possono infettarsi durante la fase di sperimentazione clinica, significa nei fatti avallare una politica discriminatoria fra persone in grado di far valere i propri diritti e persone non in grado di farli valere, che potrebbe portare *all'utilizzo* delle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, più vulnerabili e meno giuridicamente tutelate, in programmi di ricerca che si rivelerebbero troppo costosi (per i risarcimenti che ne potrebbero derivare) se venissero condotti nei Paesi che sponsorizzano la ricerca²⁶.

Conclusioni

Considerando che nella scienza non ci sono mai verità assolute e quindi definitive, ogni sperimentazione clinica dovrebbe basarsi sulle ultime conoscenze scientifiche e su una esperienza clinica sufficiente.

Un aspetto che rende difficile regolamentare la sperimentazione è la dimensione internazionale delle ricerche, vista la quale occorrerebbero regolamentazione e procedure, universalmente riconosciute. Si scontrano in altre parole visioni di un diritto di tipo più sostanziale con visioni di un diritto di tipo formale, che pretende di stabilire soltanto le procedure di azione, lasciando agli attori la libertà di determinare in maniera autonoma le loro opzioni materiali. Peraltro la soglia di rischio che rende pericolosa una determinata sperimentazione non è definita in maniera universale in nessun Paese e quindi è ancora molto aleatoria.

L'istituzione in ogni Paese di una *Agenzia di Sicurezza Sanitaria* con il compito di raccogliere e valutare prove sugli effetti inattesi, nefasti di un farmaco o vaccino, segnalato dalla Comunità Scientifica o suoi rappresentanti non coinvolti in un determinato studio, con il potere di revocare il permesso della sperimentazione, potrebbe garantire una maggiore trasparenza e sicurezza nelle sperimentazioni, a prescindere dall'elaborazione di una legge universale-internazionale.

Le istanze della ricerca scientifica vengono

raccolte nello stimolo continuo del ricercatore a perfezionare il proprio sapere («so di non sapere» socratico); in questa prospettiva principio di precauzione significa buona conoscenza, ricerca e presa d'atto delle evidenze scientifiche.

Le istanze etiche vengono espresse nel principio in quanto esso invoca un modello di razionalità prudenziale nell'agire: il miglioramento continuo della conoscenza, la valutazione delle conseguenze anche a lungo termine ed il tutorismo etico (*in dubio pro malo*). Nel caso di incertezza scientifica ci si comporta seguendo l'opzione più garantista nei confronti della vita e della salute delle persone coinvolte nella ricerca.

Le istanze di giustizia sociale si esprimono in un'attenzione privilegiata ai rischi rispetto ai costi. Non risponde ai criteri di giustizia sociale scegliere i soggetti da arruolare nella sperimentazione, sulla base dei costi minori, sperimentare di più su soggetti che costano di meno, perché questo significherebbe attribuire una dignità diversa agli esseri umani, a seconda del loro status e del presunto valore economico della loro vita, oppure, a seconda della maggiore o minore capacità che essi hanno di far valere i loro diritti fondamentali.

NOTE

*This article is taken from the paper presented at the Workshop on Human Vulnerability held at the Pontifical Athenaeum Regina Apostolorum, Rome, October 9-11, 2011. The author writes from the perspective of the Confucian tradition.

¹ UN Population Division, *World Population Prospects: The 2002 revision*, ESA/P/WP, 180 (2003).

² World Health Organization, *The World Health Report 2004: changing history*, Geneva, WHO (2004).

³ K. T. Jeang, «World AIDS day 2007: AIDS at 26, are we there yet?», in *Retrovirology*, 4 (2007), 86-87.

⁴ F. Miedema, «A brief history of HIV vaccine research: stepping back to drawing board?», in *AIDS*, 22 (2008), 1699-1703.

⁵ P.M. Garcia, L.A. Kalish, J. Pitt, H. Minkoff, T.C. Quinn, S.K. Burchett, J. Kornegay, B. Jackson, J. Moye, C. Hanson, C. Zorrilla, J.F. Lew, «Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group», in *N Engl J Med*, 341 (1999), 394-402.

- ⁶ L.A. Guay, P. Musoke, T. Fleming, D. Bagenda, M. Allen, C. Nakabiito, J. Sherman, P. Bakaki, C. Ducar, M. Deseyve, L. Emel, M. Mirochnick, M.G. Fowler, L. Mofenson, P. Miotti, K. Dransfield, D. Bray, F. Mmiro, J.B. Jackson, «Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial», in *Lancet*, 354 (1999), 795-802.
- ⁷ M. Altfeld, T.M. Allen, X.G. Yu, M.N. Johnston et al., «HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus», in *Nature*, 420 (2002), 434-439.
- ⁸ A. Nanda, D.M. Lynch, J. Goudsmit, A.A. Lemckert et al., «Immunogenicity of recombinant fiber-chimeric adenovirus serotype 35 vector-based vaccines in mice and rhesus monkeys», in *J Virol*, 79 (2005), 14161-14168.
- ⁹ A.J. McMichael, «HIV Vaccines», in *Annu Rev Immunol*, 24 (2006), 227-255.
- ¹⁰ V. Mele, «Gli organismi geneticamente modificati: la lettura bioetica personalista», in *Medicina e Morale*, 1 (2005), 201-215.
- ¹¹ C. Tinker, «State responsibility and the Precautionary Principle», in D. Freestone (Ed.), *The Precautionary Principle and international Law: the challenge of implementation*, 1996, 57.
- ¹² L. Baghestani-Perrey, «La valeur juridique du principe de precaution», in *Revue Juridique de l'Environnement (LRJE)*, 25 (2000), Numéro spécial.
- ¹³ P. Kourilsky, G. Viney, *Le Principe de Précaution, rapport au Premier Ministre*, (ottobre 1999).
- ¹⁴ *Ibidem*, 32.
- ¹⁵ O. Godard, *Conferenza tenuta presso la Libera Università di Bruxelles*, 18 Novembre 1998.
- ¹⁶ V. Mele, *Gli organismi geneticamente modificati e bioetica*, Cantagalli, Siena 2002.
- ¹⁷ *Ibidem*.
- ¹⁸ *Ibidem*.
- ¹⁹ E. Sgreccia, V. Mele, *Bioetica e biotecnologie animali e vegetali*, in Pontificia Accademia pro Vita, *Biotecnologie animali e vegetali: Nuove frontiere e nuove responsabilità*, Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 1999, 88.
- ²⁰ P. Roqueplo, *Entre le savoir et décision, l'expertise scientifique*, IRNRA Edition, Parigi 1996.
- ²¹ G. Pantaleo, R.A. Koup, «Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know», in *Nat Med*, 10 (2004), 806-810.
- ²² J. Warren, «Preclinical AIDS vaccine research: survey of SIV, SHIV, and HIV challenge studies in vaccinated nonhuman primates», in *J Med Primatol*, 31 (2002), 237-256.
- ²³ «The global HIV/AIDS Vaccine Enterprise: scientific strategic plan», in *PloS Medicine*, 2 (2005), 111-121.
- ²⁴ E.M. Connor, R.S. Sperling, R. Gelber, P. Kiselev, G. Scott, M.J. O'Sullivan, R. Vandyke, M. Bey, W. Shearer, R.L. Jacobson, et al., «Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group», in *N Engl J Med*, 33 (1994), 1173-80; P. Lurie, S.M. Wolfe, «Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries», in *N Engl J Med*, 337 (1997), 853-6.
- ²⁵ J.N. Williams, «The ethics of placebo controlled trials in Developing countries to prevent mother-to child transmission of HIV», in *Annals of Academy of Medicine*, 29 (2000), 560-566.
- ²⁶ M. Angell, «Ethical imperialism? Ethics in international collaborative clinical research», in *N Engl J Med*, 319 (1988), 1081-1083.