

Memoria scritta del Prof. Fernando Aiuti per Commissione Igiene e sanità del Senato della Repubblica Italiana

Oggetto: sperimentazione Vaccino TAT contro l'infezione da HIV-AIDS.

Audizione del 2 luglio 2014

Introduzione

TAT è una proteina di circa 14 kDa del virus HIV che ha un ruolo di transattivatore essenziale per la replicazione virale ed in grado di legare RNA. In assenza di Tat, il virus della immunodeficienza acquisita (HIV) genera solo piccoli trascritti e non è in grado di codificare tutte le proteine che servono per la sua sopravvivenza ed infezione. Basandosi su questo presupposto il ricercatore Robert Gallo (che ha scoperto il virus dell'AIDS insieme a Luc Montagnier) iniziò una serie di sperimentazioni in animali cercando di produrre una risposta anti-TAT in grado di prevenire e controllare l'infezione da virus HIV (1996-2000).

Tuttavia dopo gli iniziali successi lo stesso Gallo e coll. rinunciarono al programma di produzione del **vaccino preventivo** anti-TAT ritenendo che questa proteina fosse tossica e comunque poco stabile. Nel corso degli anni successivi, lo stesso Gallo ed altri ricercatori di livello internazionale sono stati in forte polemica con gli sperimentatori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed hanno sempre negato la validità di questo approccio scientifico sperimentale (vedi anche prefazione di R. Gallo su libro di Carlo Gnutti e Vittorio Agnoletto sull'argomento, edito da Feltrinelli, 2013). Invece per quanto riguardava l'utilizzo della proteina TAT a scopo stimolante (TAT immunostimolante o vaccino terapeutico) Gallo non ha escluso questa strategia, tanto che alcuni suoi collaboratori come Daniel Zaguri in Francia e Alessandro Gringeri in Italia alla fine degli anni 90 tentarono questo approccio sperimentale ma con risultati non molto confortanti.

Per contro nello stesso periodo, la dott.ssa Barbara Ensoli dell'ISS dopo avere sottoposto a particolari trattamenti la proteina TAT, ha sostenuto che non fosse tossica e addirittura fosse in grado di stimolare il sistema immunitario. In base a queste ricerche in vitro ed in animali la ricercatrice ha proposto di usare la TAT come vaccino preventivo e terapeutico.

La sperimentazione del Vaccino TAT promossa dall'ISS iniziò nel 1999 nelle scimmie della specie *Macacus* e fu pubblicata in una importante rivista internazionale (Cafaro A., Ensoli B. ed altri collaboratori: Control of SHIV-89.6P-infection of cynomolgus monkeys by HIV-1 Tat protein vaccine. Nat Med. 1999 Jun;5(6):643-50).

Successivamente altri autori non hanno confermato completamente i risultati raggiunti in questi animali ed in particolare dimostrarono che la protezione indotta da TAT non riusciva a dare una protezione adeguata.

In quel periodo quindi ci furono ricercatori che erano a favore ed altri contro l'uso della proteina TAT come vaccino sia preventivo che terapeutico.

Nella vicenda si inserisce anche una nota politica che venne riportata nel dicembre 2003 dalla prestigiosa rivista scientifica *Science* che informa: "il governo americano ha finanziato il progetto del vaccino TAT della Dott.ssa Ensoli e del Prof. Garaci dell'ISS con ben 10 milioni di dollari". "Tale decisione non è derivata però solo da considerazioni di tipo scientifico, ma da valutazioni politico-economiche molto discutibili". Più precisamente, l'articolo firmato da John Cohen di *Science* lascia intendere che il finanziamento è "frutto del profondo apprezzamento del Presidente Bush per l'appoggio italiano alla guerra in Iraq". "Apprezzamento che Enrico Garaci è riuscito a

tradurre in moneta grazie ai suoi personalissimi rapporti con l'entourage del Presidente Bush.” (Per conoscere i dettagli dell'intricata vicenda, si rimanda alla lettura del suddetto articolo).

Sperimentazione in fase I nell'uomo del vaccino TAT

Comunque in base ai lavori scientifici pubblicati tra il 1999 e il 2002 dal gruppo Ensoli presso l'ISS ed alle evidenze allora disponibili, nel 2002-2003 fu promossa una sperimentazione in fase I di questo vaccino prodotto per problemi di convenienza in Scozia su licenza dello stesso ISS .La sperimentazione nell'uomo iniziò presso tre centri clinici di eccellenza italiani: Istituto San Raffaele a Milano, IRCS Spallanzani a Roma e Policlinico Umberto I a Roma.

La sperimentazione in fase I fu iniziata nel 2003 e prevedeva due distinti protocolli. Il primo prevedeva la somministrazione della proteina TAT in 38 soggetti sani e sieronegativi all'infezione per verificare la tollerabilità, non tossicità del vaccino e la sua capacità immunizzante con lo scopo di creare una protezione contro l'infezione da HIV (*Vaccino Preventivo*) .

Il secondo protocollo invece riguardava la somministrazione della stessa proteina TAT in 50 persone già con infezione da HIV con lo scopo di impedire il naturale declino delle difese immunitarie e quindi ritardare la naturale progressione dell'infezione in malattia conclamata (AIDS)(cosidetto *vaccino terapeutico*). Complessivamente le sperimentazioni doveva riguardare nei due gruppi **88 persone**.

Tuttavia le cose non andarono come previsto in quanto nel corso della sperimentazione sono avvenute una serie di deviazioni da protocolli originali, non legate alla volontà dei tre centri sperimentatori, ma dovute esclusivamente ai ricercatori dell'ISS .

Queste deviazioni furono segnalate alle autorità competenti (Ministero della salute e ISS e comitati etici degli ospedali romani in cui si svolgeva la sperimentazione) dal sottoscritto durante la fase finale della sperimentazione e prima della chiusura della stessa. Alcune di queste mie critiche risultarono in parte identiche a quelle rilevate dagli ispettori dell'AIFA.

Nel frattempo l'AIFA promosse una ispezione presso l'IRCS Spallanzani di cui di seguito riporto alcuni punti rilevanti.

Ispezione dell'AIFA

L'ispezione fu condotta da 4 ispettori inviati dall'AIFA presso l'IRCS Spallanzani (Rapporto n. S4880-1c.n1/69 del 3 luglio 2005) a firma del capo della ispezione dr. U. Filibeck coadiuvato dalla dott.ssa Angela Del Vecchio(Ispettore senior e lead inspector); dott.ssa Maria Antonietta Antonelli (Ispettore junior) e la dott.ssa Elena Giovani (Ispettore junior).Il rapporto riferisce che rispetto al protocollo originale erano state osservate *“ben 7 deviazioni critiche e ben 3 deviazioni maggiori dai protocolli”*. In particolare dagli ispettori sono state indicate: *“ interruzione senza motivo dell'arruolamento dei soggetti e senza informazione ai comitati etici in sperimentazione da parte del promotore (ISS) con conseguente riduzione del numero di 88 persone previste nelle sperimentazioni a 47”*.

Inoltre viene riportata la *“mancanza di parere del comitato etico degli ospedali per i protocolli modificati, quantità somministrata del vaccino diversa da quella indicata dal protocollo per l'impossibilità di potere aspirare dal flacone la dose prevista, il vaccino TAT inoltre non era riproducibile in laboratorio, non erano state indicate le officine coinvolte nelle varie fasi di produzione del vaccino, né si rilevò la documentazione all'autorizzazione della produzione del vaccino. Inoltre il rapporto segnala l'assenza di un documento attestante l'importazione del farmaco*

sperimentale (la produzione avveniva presso una industria in Scozia)". Inoltre le *tre deviazioni maggiori* comprendevano anche: "mancanza nel protocollo di alcune analisi previste per gli *endpoints* dello studio, modifica di alcuni valori previsti dai criteri di inclusione senza che il protocollo fosse stato emendato". Furono anche segnalate altre irregolarità ad esempio: "nel corso della sperimentazione il vaccino nel frattempo era scaduto ma è stato rietichettato dallo stesso Sponsor (ISS) senza testarne l'efficacia e senza la presenza di un farmacista". Per chiarire il significato di queste deviazioni si ricorda che in base alla regolamentazione della *Good Clinical Practice* e come riportato nell'ultima pagine del suddetto rapporto AIFA le "**deviazioni critiche**, sono irregolarità gravi che possono compromettere la sicurezza dei volontari, la qualità e l'integrità dei dati. *Le frodi sono incluse in questa tipologia di infrazioni*". "Si parla di frode nel caso in cui non sia più possibile correggere le deviazioni critiche rilevate, com'è il caso della sospensione dell'arruolamento, segnalata anche nel dossier". Segue il commento: "*La riduzione del numero di soggetti potrebbe non garantire gli standard di sicurezza del trattamento*".

Comunque nonostante queste critiche fatte, sia dall'AIFA che dal sottoscritto ed altri colleghi e dal Presidente del comitato etico dell'IRCS dello Spallanzani Prof. Ferdinando Dianzani, la conclusione della sperimentazione viene presentata alla stampa senza essere pubblicata in una rivista scientifica.

Infatti nel luglio 2005 la dott.ssa Ensoli organizza una conferenza stampa al Campidoglio alla presenza del sindaco Veltroni annunciando la scoperta del vaccino dell'AIDS. Il Prof. Aiuti replica dichiarando ai giornali che per avere l'efficacia il vaccino deve superare almeno altre due fasi la fase II e la fase III. Nel 2005 e nel 2006 La Commissione Nazionale AIDS del Ministero della Salute di cui è Presidente il Prof. Ferdinando Dianzani decide di istituire una Commissione di inchiesta per fare luce su questa sperimentazione ma l'allora Il Ministro della Salute Storace da cui la Commissione dipende mette il veto e non se ne fa nulla.

Nel 2006 Aiuti segnala al nuovo Ministro della Salute Livia Turco che la sperimentazione in fase II sarebbe soggetta a critiche. Ma la programmazione va avanti.

Quindi nel 2007 l'ISS decide di finanziare senza un bando la fase II in Italia con una somma di 8 milioni di € e una sperimentazione in Sud Africa per complessivi 32 milioni, questa finanziata attraverso la Cooperazione del Ministero Esteri. Ma queste sperimentazioni subiscono un arresto sia per le polemiche internazionali in corso sia per le difficoltà a trovare volontari da potere vaccinare.

La rivista Science in data 10 agosto 2007 torna sull'argomento riportando queste critiche e mettendo in discussione il vaccino TAT ed anche il prof. Robert Gallo prende posizione contro questa sperimentazione in vari congressi internazionali riportati anche dalla stampa nazionale. Successivamente altri ricercatori prendono posizione contro questo vaccino ed in particolare prende le distanze un ricercatore dell'ISS il dott. Antonio Scardino il quale in una intervista alla giornalista Laura Margottini per la rivista Modus Vivendi scrive: "Oltre a impedirmi di discutere i dati, per me pessimi, sui quali avrei dovuto basarmi per fare le mie ricerche, mi è stato anche chiesto di scrivere articoli scientifici dove avrei dovuto interpretare risultati inesistenti in modo positivo". Scrive la Margottini " Scardino si è rifiutato, ma ritiene che altri ricercatori del gruppo si siano prestati a manipolare i dati nelle pubblicazioni più importanti". Dai suoi rifiuti e dal suo scetticismo, è derivato il mobbing a cui è stato sottoposto, che lo ha portato a licenziarsi. " Ero incastrato in una lobby familiare di cemento. Infatti, i vari parenti della

Ensoli dicono e fanno quello che vuole lei perché è lei che gli ha dato da lavorare”. Scardino ha così concluso l’intervista: “Io sono testimone diretto delle scarsissime proprietà immunogeniche della proteina Tat nei modelli in vivo, del maltrattamento subito dagli animali, del mobbing su me stesso e su altri ricercatori ed anche del totale disinteresse nei confronti degli studenti coinvolti nello studio”. Queste critiche si aggiungono a quella della veterinaria Antonella Comini che aveva partecipato al trial sui macachi presso l’ISS. E tra i documenti in merito al vaccino vale la pena citare quello importante del Presidente del Comitato Etico dello Spallanzani Prof. Ferdinando Dianzani . Egli scrive: “ la Commissione Nazionale AIDS aveva richiesto al Ministro della Salute on. Francesco Storace l’autorizzazione a verificare la corretta esecuzione dei trial del vaccino TAT. Tuttavia detta richiesta non è stata concessa (vedi verbale della Commissione Nazionale AIDS del 24 novembre 2005).Inoltre continua “ le condizioni pratiche critiche influiscono negativamente sui diritti, sul benessere sulla sicurezza e salute dei soggetti e/o sulla qualità e integrità dei dati e i dubbi sollevati dal prof. Aiuti sono scientificamente fondati”. Nel frattempo alcuni dati sono presentati a congressi nazionali e sia in occasione di questi meeting che sulla stampa iniziano le polemiche su questa sperimentazione anche per l’eccessivo risalto che viene dato dall’ISS alla scoperta “del Vaccino italiano contro l’AIDS”.Tra questi prendono posizione il **Dott. Robert Gallo**,co-scopritore del virus HIV e maestro della Dott.ssa Barbara Ensoli, il quale **ha dichiarato** che “*il vaccino Tat ha prospettive oscure e che da tempo ha invitato alla cautela nell’usare la forma attuale di Tat come componente vaccinale in quanto potrebbe attualmente sopprimere la risposta immunitaria*” e la **Dott.ssa Genoveffa Franchini**, retrovirologa ed esperta di vaccini anti AIDS che lavora da anni presso il National Cancer Institute di Bethesda, la quale **ha dichiarato** che “*non esistono dati di alcuno che possano suggerire che il vaccino Tat funzioni* ”.(Libro Gnetti e Agnoletto,Feltrinelli ed.)

Per quanto riguarda i risultati di questa sofferta fase I della sperimentazione iniziata nel 2003 e terminata nel 2005 dobbiamo aspettare per ovvi motivi il 2009 per vedere pubblicati i risultati (Phase I therapeutic trial of the HIV-1 Tat protein and long term follow-up.Vaccine. 2009 May 26;27(25-26):3306-12.). I motivi di questo ritardo enorme (4 anni) sono probabilmente dovuti alla difficoltà di pubblicare quanto sopra .In genere le pubblicazioni scientifiche su trial sperimentali sono effettuate dalle persone che hanno collaborato alla sperimentazione stessa. Orbene nessuno dei medici ricercatori del Policlinico Umberto I (numerosi persone che avevano condotto in modo ufficiale la ricerca scientifica tra cui :F.Aiuti,I.Mezzaroma.A.Esposito,M.Carello) compare nei nominativi del lavoro, mentre c’è solo il nome di una psicologa (M. Carta). Quindi la pubblicazione è stata effettuata senza che uno dei tre gruppi di ricerca che l’aveva condotta fosse stato informato. Comunque nonostante tutte queste vicende tra il 2007 e 2008 , come ricordato dal libro di Gnetti ed Agnoletto del 2013, viene promosso dal Governo un finanziamento di complessivi 63 milioni di euro (si tratta all’incirca del 25 per cento dei fondi destinati dal governo italiano alla ricerca sull’Aids) da destinare al progetto dell’Iss. Di questi, 22 milioni provengono dal ministero della Salute, 31 milioni dal ministero degli Esteri, 10 milioni dall’Unione europea. La ricerca resterà saldamente in mano pubblica – precisa Storace –, ma molto del know how sarà offerto da aziende private. L’investimento sarà per il 51 per cento pubblico (nascerà un consorzio tra Iss, Regione Lazio, Farminindustria, gli ospedali Spallanzani di Roma, Maggiore di Milano e San Matteo di Pavia), mentre il 49 per cento verrà dal privato, che finanzia il vaccino. Il programma di cooperazione per la vaccinazione in Sudafrica prevede la creazione di strutture sanitarie e la dotazione di attrezzature in quel paese per avviare la sperimentazione.Tuttavia poi il finanziamento

privato delle industrie farmaceutiche in un primo tempo coinvolte (Novartis, Glaxo, Menarini etc) viene completamente a mancare. Resta il dubbio che la sperimentazione di un vaccino rientri o meno tra i requisiti che sono previsti per la cooperazione con i paesi. L'articolo di *Science* sopra citato è ripreso anche dal *Sole 24 ore*, che in un articolo di Armando Massarenti dell'11 novembre 2007 intitolato "La via italiana", chiarisce alcuni punti della vicenda. "Sul numero di *Science* del 10 agosto 2007 si legge che 'il Governo italiano ha destinato 21 milioni di euro' e poi altri 31 per le ricerche di Barbara Ensoli, dell'Istituto superiore di Sanità (Iss), sul vaccino dell'Aids 'senza che vi fosse stata una valutazione peer-review del finanziamento'. "Anche ora è l'ISS stesso, nella persona di suoi ricercatori, a distribuire i finanziamenti" – scrive Massarenti. Ricordiamo anche che l'11 giugno 2008 Maria Antonietta Coscioni, parlamentare del Pd, presenta un'interrogazione al ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e al ministero degli Esteri in data 11 giugno 2008 (cofirmatari Matteo Mecacci, Rita Bernardini, Elisabetta Zamparutti, Marco Beltrandi, tutti del Pd, e Giuseppe Giulietti dell'Italia dei Valori, ai quali si associano Donatella Poretti e il senatore Marco Peduca) chiedendo ai ministri interrogati "se non ritengano opportuno nel rispetto del principio di trasparenza ed equità spiegare:

a) per quale motivo è stato deciso di passare alla fase II della sperimentazione del vaccino Tat contro l'Aids, nonostante siano state rilevate numerose deviazioni nonché in più sedi sia stata espressa preoccupazione sul rigore scientifico ed etico del progetto della dottoressa Ensoli e della sperimentazione in fase II; b) quale sia l'esatto ammontare dei fondi stanziati per tale progetto: quindi 52 milioni di euro come scritto da *Science* (vol. 317 del 10 agosto 2007) e su *Il Sole 24 Ore* (11 novembre 2007) o 37 milioni come affermato da Garaci nella lettera pubblicata sempre su *Il Sole 24 Ore* il 18 novembre e quale sia il decreto con cui sono stati disposti questi finanziamenti; c) riguardo le dichiarazioni del professor Enrico Garaci, contenute sempre nella lettera del 18 novembre, in cui dichiara che una parte dei fondi serviranno a "costituire uno stabilimento per la produzione vaccino Hiv", se non si ritenga di chiarire nei termini precisi quale sia la parte di fondi destinata alla sperimentazione del vaccino in fase II e su quali dati si possa programmare la costruzione di uno stabilimento di produzione del vaccino HIV prima ancora di avere i risultati che il vaccino funzioni e che abbia superato le fasi II e III; se la sperimentazione di un vaccino anti-Aids in Africa rientri tra i progetti finanziabili con fondi del ministero degli Esteri per la cooperazione allo sviluppo; se non sia comunque necessario sottoporre progetti di questa entità scientifica, etica e finanziaria al sistema della *peer review*, coinvolgendo nella valutazione dei progetti finanziati eminenti ricercatori internazionali e indipendenti allo stesso ISS (il testo dell'interrogazione è consultabile all'indirizzo – XVI Legislatura 12^a Commissione 6^o Res. Sten. Commissione permanente Igiene e Sanità del Senato, presieduta dal senatore Pdl Antonio Tomassini). Il Prof. Ferruccio Fazio allora sottosegretario alla Sanità annuncia che il Ministero della Salute ha previsto uno stanziamento di 21 milioni di euro, mentre il Ministero degli Esteri ne ha previsto uno di 28 milioni nell'ambito di un programma quinquennale di sostegno al Ministero della Salute del Sudafrica (coadiuvato dal *Medical research council*, che è l'organo tecnico-scientifico e sanitario di quel paese), sotto la voce "cooperazione allo sviluppo".

Ma nonostante queste critiche la ricerca nel 2008 anche se a rilento va avanti e si decide di continuare con la fase II in parte in Italia (vaccino terapeutico) ed in parte in Africa (vaccino preventivo e vaccino terapeutico).

Per quanto riguarda il **vaccino terapeutico** anti TAT iniziato nell'agosto 2008 in 11 centri italiani su circa 160 persone che doveva terminare in un anno è invece terminato parzialmente nel 2010 e si sono visti i primi risultati di una *interim analysis* pubblicati nella rivista PLoS One. 2010 Nov

11;5(11):e13540. Ma a questo lavoro vengono poste numerose critiche scientifiche. Infatti il lavoro è pubblicato su rivista nuova multidisciplinare e con modesto valore di impatto:4.1. Lo studio è condotto in aperto e non in cieco. Si tratta di una interim analysis e non finale. Il vaccino viene somministrato insieme alla terapia antivirale e quindi diventa difficile stabilire il peso di uno o dell'altro rimedio terapeutico.

Nell'articolo si legge che il Gruppo di controllo (35 pazienti) è un gruppo storico cioè estrapolato dai vari centri partecipanti e inoltre il limitato numero dei pazienti vaccinati circa 100 disponibili nel report preliminare è stato trattato con due diverse dosi di vaccino.

I pazienti sono stati selezionati tra coloro che avevano in partenza difese immunitarie elevate (oltre 400 CD4 /mm³) e stavano benissimo (anche se poi 7 si sono ammalati gravemente nell'anno della sperimentazione ed erano tutti del gruppo vaccino, come si legge nell'articolo in oggetto).

Il fatto che la replicazione virale è stata sempre zero sui due gruppi (quello di controllo e quello dei vaccinati) significa che il merito è della terapia antivirale e non è possibile quindi valutare quindi l'effetto del vaccino sulla replicazione virale.

I risultati sulle modificazioni dei CD4 sono inconsistenti (variazioni meno dell'uno %) ed esiste una dissociazione tra percentuale e valore assoluto con numeri che sono poco comprensibili.

I 7 pazienti con eventi collaterali gravi (circa quindi il 7% come riportato nel lavoro) si sono manifestati nei sei mesi di sperimentazione tutti nel gruppo di vaccinati contro zero nel controllo. Normalmente in ogni vaccinazione gli eventi collaterali sono sempre inferiori a 1 % (effetti lievi), tra 1 /1000 -1.10.000 effetti moderati.

VACCINO PREVENTIVO anti-TAT

Qui la storia è molto semplice, dopo la fase I condotta tra il 2003 e 2005 (vedi prima) non sono stati fatti passi avanti.

Nel settembre 2009 l'EMA e l'Agenzia Internazionale per le sperimentazioni (ECTP) decide di non finanziare la richiesta del progetto in fase II del vaccino TAT in Africa criticando il progetto stesso e dichiarando che "non ci sono i presupposti scientifici per l'eventuale efficacia e che la sperimentazione potrebbe anche essere pericolosa".

Poi nel 2011 l'ISS insieme alla Novartis programma direttamente una fase II del vaccino TAT, ma coniugando la TAT ad una altra proteina virale (ENV) e sottopone all'AIFA la sperimentazione, ma gli organismi di controllo del Ministero della Salute non danno il nulla osta ritenendo che questa sperimentazione con vaccino TAT+ENV non può essere considerata la prosecuzione del vaccino TAT in quanto modificato e quindi si deve ripartire da una fase I.

Comunque questa sperimentazione rimane presente per mesi nel sito dell'ISS ma poi improvvisamente ad aprile 2014 è scomparso dalla scena. La spiegazione ufficiale di questa scomparsa la fornisce la Novartis che ammette problemi di produzione della proteina ENV. Cosa strana perché questa proteina si conosce da oltre 25 anni e altri vaccini contenenti ENV sono già stati prodotti ed hanno superato la fase III in vari paesi del mondo.

Deve continuare la ricerca sul vaccino contro l'AIDS ?

I politici devono solo essere informati sulle prospettive future di un vaccino contro l'AIDS e farsi delle domande se sia possibile, con quali mezzi e con quali costi e quando potrebbe essere prodotto e se l'Italia potrebbe competere in questa ricerca a livello internazionale.

Non è possibile al momento stabilire una data relativa ad una scoperta del vaccino ideale contro l'AIDS. In realtà un vaccino contro l'HIV esiste già, è l'unico che ha superato la fase III ed ha mostrato una protezione in volontari sani del 31%. Si tratta del vaccino testato in circa 16.000 persone in Thailandia, RV144 – ALVAC (associa il vettore ALVAC alla proteina del virus HIV-1 gp120). La maggior parte dei ricercatori ritiene, tuttavia, che questo livello di protezione sia insufficiente per utilizzare questo prodotto su larga scala. Anzi, secondo me, potrebbe essere persino pericoloso perché le persone vaccinate potrebbero sentirsi falsamente rassicurate dall'immunizzazione. Un vaccino deve fornire una protezione superiore al 70 -80 % per poter essere utilizzato su larga scala. La ricerca va avanti e i vaccini più interessanti ora pervenuti alle fasi II e III (finalizzate a valutarne l'efficacia terapeutica nell'uomo) sembrano quelli a base di plasmidi (piccole molecole di DNA circolare) quelli contenenti DNA virale o la combinazione di almeno tre subunità del virus HIV (GAG, ENV, NEF o eventualmente GAG NEF TAT + ENV).

Il problema è che in questa infezione non si conoscono bene i correlati della protezione, cioè quali siano i fattori immunologici in grado d'impedire l'infezione.

Comunque quello che oramai è certo non esiste oggi alcuna sperimentazione al mondo in cui viene impiegata una sola proteina per la preparazione di un vaccino contro l'infezione da HIV.

Conclusione

Sulla base della mia esperienza scientifica, della letteratura internazionale, delle prese di posizione ufficiali o confidenziali di numerosi esperti internazionali, non credo che il Governo italiano debba continuare a fare investimenti su questo vaccino TAT per motivi molto precisi:

- 1) La sperimentazione in fase I (vaccino preventivo e terapeutico) è stata molto criticata ed eccessivamente enfatizzata attraverso i mass media senza un fondamento scientifico evidente.**
- 2) La stessa sperimentazione è stata criticata dall'AIFA e da alcuni ricercatori considerati esperti del settore come R. Gallo, G. Franchini, H. Wigzell, F. Dianzani, D. Zaguri, R. Moore etc.**
- 3) La sperimentazione del vaccino terapeutico in fase II è stata condotta in Italia in uno studio aperto (non in cieco ! e con un gruppo di controllo storico di pazienti) con risultati parziali e sottoposto a varie critiche per la concomitante terapia antivirale data insieme al vaccino.**
- 3) Il vaccino preventivo TAT è stato proposto oramai da oltre 12 anni e non è ancora iniziata una fase II, mentre il vaccino terapeutico contenente TAT ENV è stato ritirato dalla produzione e non ha nemmeno iniziato la fase I.**
- 4) Attualmente la ricerca va verso la produzione di nuovi prototipi di vaccini che sono molto più complessi rispetto a quello progettato all'inizio del 2000 e sono supportati da vettori diversi.**
- 5) I costi di una produzione di un vaccino preventivo sono insostenibili da parte di un Governo come quello italiano e con una situazione della ricerca ora ridimensionata. Si stima infatti che una fase II del vaccino preventivo possa costare dai 60 ai 80 milioni di €, mentre una fase III che dovrebbe essere condotta su almeno 15.000-20.000 persone sane verrebbe a costare tra 200 e 300 milioni di € e con una durata di circa 3 anni.**
- 6) Quanto al problema della concessione della licenza del vaccino TAT ad associazioni o a privati come nel caso del vaccino TAT ceduto ufficialmente dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS (delibera n. 7 del 2014) alla Società Vaxxit Srl con capitale sociale di 10.000 € e con il 70 % delle quote di proprietà della stessa dott.ssa Ensoli (vedi articolo di Duccio Facchini su n.28 del 2014 "Altra Economia" trovo che sul piano etico non sia corretto fare proposte di**

cessioni di diritti a società in cui sono coinvolti gli sperimentatori appartenenti alle istituzioni, ma sul piano pratico non credo che questa decisione possa essere impugnata.

Ma occorre fare una distinzione importante che in alcuni articoli e dichiarazioni sulla stampa non è stata fatta, un conto sono i proventi che spettano per legge ai ricercatori sui brevetti relativi a scoperte effettuate da scienziati all'interno di Istituzioni Pubbliche, un altro "sono le cessioni per 18 mesi dell'utilizzo dei brevetti di proprietà in parte dell'ISS (Tat Immune TM) a una società privata costituita ad hoc dalla Dott.ssa Ensoli e da un ex consulente dell'ISS (Dott. Giovanni Battista Cozzone)" (vedi Articolo di Facchini su *Altraeconomia*). Credo inoltre che 18 mesi siano un periodo molto breve per sviluppare un vaccino in fase II o III e non credo corretto rinviare eventuali decisioni finanziarie e di competenze su questo vaccino, trascorso questo periodo.

Quindi dopo ben 14 anni dall'inizio della sperimentazione nelle scimmie e dopo 11 anni dalla fase I nell'uomo il vaccino preventivo è ancora fermo alla fase I con tutte le critiche che ha sollevato anche all'interno delle istituzioni (vedi rapporto AIFA), mentre quello terapeutico è in *stand by* alla fase II.

E' difficile dare una spiegazione logica sulla decisione del marzo 2014 di volere abdicare al vaccino da parte dell'ISS, anche se poi questa decisione è stata annullata nel giugno c.a. Da un lato si potrebbe pensare alla mancanza di risorse adeguate da parte dell'ISS per continuare le nuove sperimentazioni, dall'altro ha suscitato alcune critiche la cessione del brevetto a una piccola società privata (VAXXIT srl) in cui le quote societarie sono divise tra 4 persone, (vedi rapporto su articolo di *Altraeconomia*): una è impiegata dello stesso ISS e direttore del Centro AIDS, cioè la dott.ssa Ensoli, una seconda (Cozzone) è un ex consulente per i brevetti dello stesso ISS, una terza è il Dr. Fabrizio Ensoli, fratello della Dott.ssa Ensoli e una quarta è il dr. Aurelio Cafaro ex marito della Ensoli.

Non sono in grado di dare giudizi sull'eventuale regolarità o meno di questa cessione (ora ritirata) a questo gruppo di persone coinvolte nella sperimentazione perché non conosco le regole interne dell'ISS. Capisco però le critiche di opportunità o meno che questa operazione ha sollevato per quanto sopra.

Quanto alla richiesta di chiarimento effettuata dal dott. Vittorio Agnoletto nel corso della discussione della audizione e relativa alla denuncia effettuata dalla dott.ssa Ensoli nei miei confronti, chiarisco che non l'avevo riportata perché non volevo introdurre elementi personali, ma ora che è stata sollevata da altri confermo di avere ricevuto una denuncia nel 2007 per diffamazione a mezzo stampa con richiesta di risarcimento economico. La denuncia fu sporta dalla dott.ssa Ensoli alla quale si sono affiancati sin dall'inizio l'ISS ed il Ministero della Salute.

La sentenza (N.7696 Tribunale Civile di Roma) con piena assoluzione del sottoscritto è avvenuta il 14 aprile 2012 (Giudice Damiana Colla). Vale la pena ricordare che il giudice riconosce che "non c'è stata alcuna condotta denigratoria" del sottoscritto nei confronti del Ministero della Salute e dell'ISS o della Ensoli. "Tutte le dichiarazioni rese dal convenuto (Aiuti) per le motivazioni esposte risultano rese nell'esercizio della libertà di manifestazione del suo pensiero e qualora aventi attività diffamatoria appaiono discriminate dall'esercizio del diritto di critica dal parte del medesimo".

Vale infine la pena di segnalare a codesta Commissione che le mie critiche con le relative documentazioni, tra il 2004 e il 2009, furono portate personalmente e seguite anche da colloqui ufficiali alle seguenti cariche istituzionali:

Prof. Enrico Garaci Presidente ISS

On. Francesco Storace Ministro della Salute

On. Maria Antonietta Coscioni, Parlamentare PD

Prof. Donato Greco Direttore Generale Ministero della Salute

Prof. Ignazio Marino Presidente Commissione Igiene Sanità
On. Gianfranco Fini Ministro Affari Esteri
On. Livia Turco Ministro della Salute
Prof. Ferruccio Fazio Ministro della Salute
Prof. Ferdinando Dianzani Vice Presidente Commissione Nazionale AIDS
Prof. Mauro Moroni Vice Presidente Commissione Nazionale AIDS
On. Gianni Letta Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio

Purtroppo solo l'On. Coscioni ha effettuato insieme ad altri parlamentari di diversi schieramenti politici una interrogazione, mentre non ho mai avuto alcuna risposta da tutti gli altri, tranne che dai colleghi Dianzani e Moroni.

F.to
Prof. Fernando Aiuti

Professore Ordinario f.r. di Medicina Interna e Immunologia Clinica e Professore Emerito presso la Sapienza, Università degli Studi di Roma

Roma 15 luglio 2014