



Biotechnologie *e salute*

madforscience.fondazionediasorin.it

ATTUALMENTE, CIRCA IL 50% DI TUTTI I NUOVI FARMACI E DELLE TERAPIE IN SVILUPPO PER IL PROSSIMO FUTURO SONO BIOTECH, E QUESTA PERCENTUALE CRESCE SE SI CONSIDERANO I TRATTAMENTI INNOVATIVI COME VACCINI, ANTICORPI MONOCLONALI PER TUMORI, TERAPIA GENICA.¹ DA QUEL LONTANO 1982, QUANDO PER LA PRIMA VOLTA VENNE IMMESSO SUL MERCATO UN FARMACO RICOMBINANTE - L'INSULINA -, LE BIOTECNOLOGIE SI SONO SEMPRE PIÙ AFFERMATE IN CAMPO SANITARIO, CONSENTENDO LA MESSA A PUNTO DI PRINCIPI ATTIVI E TERAPIE UNA VOLTA IMPENSABILI.



Con i farmaci biotech, queste tecnologie consentono di ovviare all'incapacità dell'organismo malato di produrre una determinata molecola - che può essere l'**insulina** nel diabete di tipo I, il **fattore VIII** della coagulazione nell'emofilia o l'**eritropoietina** nell'insufficienza renale cronica - facendola produrre in grandi quantità a cellule batteriche o eucariotiche allevate in bioreattori, opportunamente modificate inserendovi il gene che codifica per la molecola di interesse.

La produzione di proteine è una delle principali applicazioni del **DNA ricombinante**, utilizzata nei laboratori di ricerca sia per ottenere grandi quantità di una proteina da **studiare**, sia per produrre su larga scala molecole con azione farmacologica ampiamente tollerate dall'uomo, limitando il rischio di reazioni allergiche nei pazienti e l'impiego di animali nella produzione. Nel caso dell'insulina, infatti, prima del 1982 questa molecola veniva estratta e purificata dal pancreas di bovini e suini, con evidenti rischi di intolleranze, e notevole impiego di risorse, in quanto erano necessari più di 20000 animali per produrre 450g di insulina.²

Un altro modo per ottenere elevate quantità di prodotti utili alla medicina è il cosiddetto **pharming** (gioco di parole tra pharm, "farmaco", e farm, "fattoria"), ovvero la produzione di farmaci sintetizzati da

1 - assobiotec.federchimica.it/le-biotechnologie-per/salute

2 - Sadava, Hillis et al. "Chimica organica, polimeri, biochimica e biotecnologie 2.0", ed. Zanichelli

animali transgenici. Una delle applicazioni attualmente allo studio prevede, per esempio, l'allevamento di capre e vacche modificate, nel cui latte sono secreti specifici prodotti desiderati, come farmaci antitumorali o altri fattori proteici.

Valide alternative all'utilizzo di animali nella produzione farmacologica prevedono anche l'uso di **piante** appositamente modificate nel genoma per la sintesi di farmaci e vaccini a livello delle foglie o di altri tessuti vegetali. Le piante, infatti, in quanto organismi eucarioti come noi, condividono la nostra struttura cellulare di base, potendo diventare così biofabbriche in grado di produrre molecole altamente tollerabili anche dall'essere umano. Tra le varie sperimentazioni con mais, banana, riso, pomodoro, patata e **tabacco**, proprio quest'ultimo si è dimostrato un'efficace **biofabbrica** per produrre farmaci a livello delle foglie. Sono stati prodotti anticorpi anti-HIV per terapie antivirali, proteine utili in test diagnostici e anticorpi monoclonali per la terapia di alcuni tipi di cancro, oltre ad antigeni per la produzione di vaccini.

Dai semi del tabacco transgenico si può estrarre anche un enzima, la **glucocerebrosidasi**, da cui ricavare un nuovo farmaco per la cura della sindrome di Gaucher, una grave malattia ereditaria

che provoca danni a fegato, midollo osseo e milza. Finora questa molecola veniva estratta soltanto dalla placenta umana, con maggiore impiego di risorse e di materie prime, considerato che oggi sono sufficienti 12 Kg di seme per disporre di una quantità di enzima pari a quella ricavabile da 40 mila placente umane³.

Molti "planticorpi" o "**plantibodies**", dunque anticorpi ottenuti da piante, sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, o già in uso, come quelli diretti contro il virus Ebola, che costituiscono il principio attivo del farmaco impiegato durante la recente epidemia africana.

In prospettiva, riuscire a produrre vaccini con vegetali transgenici, e somministrarli semplicemente facendo ingerire alla popolazione foglie o frutti farmacologicamente attivi, potrebbe garantire una copertura vaccinale significativa anche ai paesi più poveri, dove spesso scarseggiano il personale e le strutture sanitarie adeguate per effettuare vaccinazioni tramite iniezioni⁴.

In campo vaccinale, è evidente l'importanza che le biotecnologie hanno rivestito nella attuale produzione di vaccini contro il Sars-COV-19 nel corso della recente pandemia, garantendo l'immunizzazione a milioni di cittadini, grazie a tecnologie sofisticate e, nel

3 - res.uniud.it/12/articolores.2005-06-20.2415149512

4 - Maga "Batteri spazzini e virus che curano", ed. Zanichelli

caso dell'mRNA, assolutamente innovative. **I vaccini di nuova generazione** affiancano dunque oggi quelli tradizionali, offrendo una maggiore sicurezza ed efficacia, e basandosi complessivamente su tre principali tecnologie: l'utilizzo di proteine ricombinanti, ossia antigeni sintetizzati con il DNA ricombinante, l'uso di vettori virali, che sfruttano la naturale capacità dei virus di trasferire materiale genetico nelle cellule, e la tecnologia dell'RNA sintetico, il codice in grado di indurre la sintesi delle proteine antigeniche per attivare la risposta immunitaria.

Un'altra categoria di anticorpi molto studiati sono gli **anticorpi monoclonali**, strumenti utili sia in medicina, sia per la ricerca scientifica. Marcando l'anticorpo desiderato con un gruppo chimico fluorescente, si può visualizzare la localizzazione di una determinata proteina, grazie alla microscopia a immunofluorescenza, sia a **fini diagnostici**, che per la terapia dei tumori o anche per il trattamento di malattie autoimmuni. In quest'ultimo caso l'anticorpo viene impiegato non per stimolare la risposta immunitaria, ma per smorzarla, evitando ad esempio l'esagerata reazione infiammatoria di una grave patologia autoimmune come l'artrite reumatoide.

Infine, una nuova frontiera dell'innovazione

biotech è costituita dai **Medicinali per Terapie Avanzate** (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP), come le terapie geniche, le terapie cellulari somatiche, l'ingegneria tissutale⁵. Nel campo della terapia genica *ex vivo*, è ormai consolidato il suo uso nella cura della **ADA-SCID**, immunodeficienza congenita attualmente trattata con l'inserimento di una copia funzionante del gene ADA all'interno del genoma delle cellule del midollo osseo del paziente, trasferito utilizzando un vettore retrovirale. In questo modo il paziente è in grado di produrre autonomamente nel proprio midollo emopoietico i globuli bianchi che gli garantiranno una adeguata difesa immunitaria.

Altamente innovativa è anche la terapia cellulare somatica messa a punto nel 2017 per la cura della **epidermolisi bullosa giunzionale**, una malattia genetica causata da mutazioni della proteina dell'epidermide laminina. In questo caso viene generata in vitro la pelle artificiale geneticamente corretta e successivamente trapiantata, consentendo ai pazienti affetti da questa patologia di risolvere definitivamente le importanti lesioni cutanee.

Si tratta senz'altro di un campo in rapida evoluzione e molto promettente, in cui l'Italia svolge un ruolo di rilievo: nelle terapie

5 - www.aifa.gov.it/terapie-avanzate

avanzate, sono 22 i **progetti altamente innovativi**, principalmente terapie cellulari somatiche (7) e terapie geniche (13). Inoltre, 3 su 6 delle terapie avanzate autorizzate in Europa sono state sviluppate in Italia⁶, e riguardano la già citata ADA-SCID, la leucodistrofia metacromatica e una tipologia di neoplasia ematologica⁷.

La attuale fotografia delle **imprese di biotechologie in Italia** conferma il primato di quelle che operano nel settore salute, pari a 344 nel 2020, pari a circa la metà delle imprese biotech italiane (49%).

Il comparto salute genera una quota preponderante del fatturato, corrispondente a oltre 9 miliardi (75% del totale) ed occupa oltre il 75% degli addetti nel campo ricerca e sviluppo biotech in Italia. È interessante notare che il biotech italiano investe fortemente su quelle patologie che non trovano ancora risposte terapeutiche adeguate, con particolare attenzione all'oncologia, all'area delle malattie infettive e ai prodotti diagnostici per la salute umana⁸.



6 - www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/rapportobiotech11_2017.pdf

7 - www.osservatorioterapieavanzate.it/test-download/category/7-altro?download=41:tabella-terapie-avanzate-approvate-16-marzo-2021

8 - Le imprese di biotechologie in Italia Facts & Figures. BioItaly report 2020 - bit.ly/3pHvqic