FARMACI INNOVATIVI

Qualità Efficacia Appropriatezza
Garanzia dell'universalità delle cure
sul territorio nazionale

Roma, giovedì 26 giugno 2008

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini, Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

LA BIOTECNOLOGIA PUO' MIGLIORARE LA NOSTRA VITA?

Prof. Angelo Fontana
Dipartimento Scienze Farmaceutiche - Centro di Ricerca Interdipartimentale per le Biotecnologie Innovative (CRIBI) – Università degli Studi di Padova - Padova

Che cosa sono le biotecnologie e quando sono nate? La biotecnologia consiste nell'uso di sistemi biologici per ottenere prodotti e processi utili. La biotecnologia è nata quando i ricercatori hanno scoperto il fatto che la regolazione della vita di una cellula e di un organismo risiede nei geni contenuti nelle cellule. I ricercatori hanno imparato a trasferire in modo mirato i geni da un organismo all'altro, ad esempio da una pianta ad un batterio e viceversa. Questi procedimenti hanno determinato la possibilità di modificare gli esseri viventi, ottenendo importantissimi traguardi per migliorare la vita dell'umanità. Non deve spaventare questa possibilità offerta dalla biotecnologia di modificare il corredo genetico di un organismo, perché in verità da tempi immemorabili l'uomo ha usato microorganismi per fare il pane ed il vino ed ha favorito l'incrocio tra piante ed animali per un loro miglioramento genetico. Anche queste biotecnologie tradizionali portano allo scambio di parte del patrimonio ereditario o genetico tra esseri viventi diversi.

Quali settori produttivi possono beneficiare della biotecnologia? È corretto parlare di rivoluzione biotecnologica, in quanto la biotecnologia sta avendo un enorme impatto in vari settori produttivi, in medicina e farmaceutica tramite nuove metodologie diagnostiche e farmaci proteici, in agricoltura con il miglioramento delle coltivazioni più diffuse, in ecologia riducendo l'inquinamento con l'utilizzo di microorganismi geneticamente modificati, in ambito industriale sviluppando processi più economici e meno inquinanti. Le biotecnologie potranno aiutare a risolvere anche i grandi problemi dell'umanità. Entro qualche decennio la popolazione mondiale crescerà fino a 10 miliardi di individui. La produzione agricola dovrà più che raddoppiare per poter sfamare tutti. Le biotecnologie saranno usate per migliorare le sementi delle coltivazioni più diffuse, permettendo di utilizzare per le colture anche terreni desertici o troppo salati, aumentando la produttività delle piante tradizionali, nonché rendendo le piante resistenti ad insetti e parassiti. Queste potenzialità sono però attualmente frenate dalla difficile accettazione da parte del consumatore di cibi transgenici. Ma le applicazioni più importanti delle biotecnologie, in verità anche quelle che non sollevano dubbi su loro utilità e vantaggi, sono quelle per la protezione e miglioramento della salute. La biotecnologia permette di produrre in notevole quantità farmaci di natura proteica impossibili da ottenere in altri modi. Le

biotecnologie hanno già permesso di sviluppare varie metodologie per diagnosi innovative. Non si tratta solo di prospettive, ma di realtà. I prodotti biotecnologici o farmaci proteici li troviamo già in farmacia e la diagnostica avanzata basata sull'uso di metodi biotecnologici è di uso quotidiano presso i laboratori analisi degli ospedali.

I farmaci innovativi o biotecnologici consentono cure più mirate e con minori effetti collaterali. È vero? Le aziende biotecnologiche utilizzano le conoscenze della biologia per scoprire e mettere a punto nuovi farmaci per il trattamento di malattie umane. La strategia di base per lo sviluppo di un nuovo farmaco è la comprensione del meccanismo molecolare della malattia e dell'azione del farmaco e non la semplice sperimentazione di un principio attivo come per il passato. La possibilità quindi di ottenere farmaci più efficaci o mirati (su misura) è ora più concreta. È ben noto che i farmaci tradizionali hanno sempre anche effetti collaterali non desiderati, anche se l'effetto terapeutico o benefico è preponderante. Infine, la recente analisi dell'intero genoma umano fa prevedere la possibilità di studiare e sviluppare farmaci in funzione del corredo genetico di un individuo. Infatti, appare realistico pensare che in futuro i trattamenti farmacologici saranno più specifici ed individuali.

La mappatura del genoma umano ha aperto nuove prospettive per lo sviluppo di farmaci innovativi? L'analisi del genoma umano del 2003 costituisce una pietra miliare nella storia della scienza e dell'umanità. È un fatto che ha una rilevanza paragonabile a quella della scoperta dell'America o dell'uomo sulla Luna. La scienza biologica e medica verrà rivoluzionata dalla conoscenza di tre miliardi di mattoncini denominati A, T, C e G che costituiscono il genoma umano, una lunghissima frase costituita da parole, unite tra loro e derivanti da quattro lettere, che si ripetono e si combinano. Per leggere la frase del nostro genoma (A, T, T, C, G, A, T…) occorrono circa 10 anni con una velocità di lettura normale. La conoscenza dei geni e della loro espressione, regolazione e funzione porterà ad identificare proteine implicate in importanti funzioni fisiologiche in cellule sane e patologiche. La scienza medica e farmaceutica trarrà enorme vantaggio dalla conoscenza del genoma umano. Nel contempo, attualmente alcune centinaia di altri genomi di batteri, funghi e piante sono stati analizzati e pertanto queste conoscenze avranno un impatto fondamentale in molti settori della ricerca, ad esempio per il miglioramento delle piante coltivate, per ridurre l'inquinamento utilizzando batteri ingegnerizzati e per lo sviluppo di processi industriali più economici ed ecocompatibili.

Genomica, post-genomica, proteomica: Talvolta non è chiaro il significato di questi termini. Gli studi volti all'identificazione, scoperta ed analisi sequenziale dei geni sono inquadrati nell'ambito della genomica. I risultati di questi studi hanno portato alla definizione della sequenza del genoma umano, cioè di tutti i geni delle nostre cellule. D'altra parte queste informazioni fondamentali sui geni devono essere correlate con la struttura e funzione delle proteine espresse dai geni e solo in tal modo si potrà disporre delle informazioni fondamentali per poter comprendere la biochimica e fisiologia di una cellula sana o malata. E' comprensibile quindi il fatto che attualmente la ricerca si stia focalizzando sulla post-genomica o meglio proteomica, un nuovo termine coniato per indicare gli studi sulle molte proteine prodotte da una cellula o da un organismo in certe condizioni sperimentali. Le proteine sono macromolecole che svolgono un ruolo fondamentale per la vita cellulare e pertanto è chiaro che l'analisi di tutte le proteine di una cellula sana o malata in termini di struttura chimica e tridimensionale, di funzione biologica, nonché

di regolazione ed interazioni, fornirà gli strumenti per conoscere i meccanismi molecolari di molti processi cellulari, inclusi quelli patologici. Nei prossimi anni la comprensione dei meccanismi della vita cellulare sarà drammaticamente migliorata ed approfondita e pertanto in un futuro non lontano la conoscenza dei meccanismi molecolari delle malattie permetterà lo sviluppo di nuove e migliori strategie terapeutiche. La proteomica rappresenta quindi la nuova frontiera della ricerca biotecnologica e permetterà di sviluppare e produrre nuovi e migliori farmaci.

L'opinione pubblica sembra avere qualche difficoltà nell'accettare le biotecnologie. Indubbiamente le potenzialità applicative della biotecnologia sono enormi in vari settori del mondo produttivo. Questo può portare al timore di perdere il controllo sullo strapotere della tecnologia. Innanzitutto si temono i rischi delle attività biotecnologiche. Esistono però organismi nazionali ed internazionali che sono preposti alla sicurezza ed è fermamente richiesto che le attività di ricerca biotecnologica siano condotte con una sicurezza ed uno scrupolo che di norma non si riscontrano in altri settori di ricerca. Inoltre, anche la biotecnologia è soggetta a regole ed a norme morali e giuridiche. Infatti, la nascita della nuova disciplina denominata bioetica deriva dall'esigenza di definire quello che è lecito consentire agli scienziati e che cosa va assolutamente loro impedito. Il progresso biotecnologico quindi appare ben regolamentato.

La biotecnologia è sicura? Questa domanda è ricorrente e si riferisce al fatto che la biotecnologia può sollevare preoccupazioni. Innanzitutto merita ricordare che tutte le attività umane possono avere eventualmente dei rischi. Il chirurgo opera il malato, ma il suo intervento può comportare un certo grado di rischio. Tutti i farmaci hanno anche effetti collaterali, anche se l’azione benefica è preponderante. Bisogna operare in condizioni di poter sfruttare al meglio ed al massimo sia le conoscenze scientifiche che le tecnologie e strumenti correlati. Merita ricordare che l'uomo da sempre ha utilizzato la biotecnologia, solo che in passato le tecniche biotecnologiche erano casuali e non avanzate come quelle attuali. Quale la differenza tra ieri e oggi? Da millenni l'uomo ha migliorato animali e piante favorendo l'incrocio tra specie selvatiche con altre più produttive e selezionando quindi le più adatte ed utili per i suoi scopi. In tal modo ha favorito lo scambio spontaneo e casuale di parte del patrimonio genetico ed ereditario fra esseri viventi. I prodotti transgenici sono da sempre esistiti e sono essi stessi naturali. La moderna biotecnologia similmente può spostare i geni da un organismo all'altro, ma lo fa in modo mirato, con efficienza altissima e con la possibilità di un preciso controllo di tutto il processo di trasferimento genico.

Le biotecnologie possono cambiare e migliorare la nostra vita. La biotecnologia è già una realtà consolidata ed è già entrata in farmacia e nell'ospedale. Farmaci biotecnologici per la cura di gravi malattie sono disponibili e molti processi diagnostici si basano su metodiche derivate dalla ricerca biotecnologica. Attualmente solo il 30% di tutte le malattie conosciute sono curabili. Lo sviluppo ed i risultati della ricerca biologica porteranno alla conoscenza a livello molecolare di importanti funzioni fisiologiche nell'organismo sano e malato. Su queste basi, sarà possibile individuare nuovi bersagli farmacologici e sviluppare quindi nuovi e migliori farmaci.

Ma i farmaci biotecnologici sono troppo costosi. Indubbiamente lo sviluppo di un farmaco richiede un processo lungo e molto costoso, cioè 10-12 anni per la

ricerca e sviluppo e costi dell'ordine di mille milioni di euro. Questi tempi e costi si applicano sia ai farmaci di origine sintetica che biotecnologica. Si può comprendere quindi il fatto che a livello mondiale siano registrati solo 30-40 nuovi farmaci per anno ed anche i costi elevatissimi dei farmaci proteici attualmente in uso. Per fortuna sono in scadenza i brevetti di una decina di biofarmaci di largo uso e quindi c'è la possibilità che i costi possano essere significativamente ridotti tramite l'immissione nel mercato di biofarmaci generici o biosimilari. Si prevede che varie industrie entreranno nel mercato dei farmaci biosimilari, che richiederanno minori investimenti e tempi ben più rapidi per la loro commercializzazione, considerando il fatto che gli studi di efficacia, sicurezza e sperimentazione clinica del farmaco biosimilare sono stati già condotti con il biofarmaco di prima generazione. In verità la produzione dei farmaci proteici implica procedimenti molto complessi e talvolta difficili da riprodurre. Non si tratta di produrre un farmaco generico come l'aspirina, ma una molecola molto complessa, di alto peso molecolare, instabile, difficile da formulare e da somministrare.

Quali orizzonti e prospettive in campo industriale? I farmaci biotecnologici sono sul mercato solo da pochi anni, ma l'evoluzione dei loro fatturati indica un enorme potenziale nell'immediato futuro. Attualmente farmaci proteici come eritropoietina, interferone e ormone della crescita hanno ciascuno fatturati di migliaia di milioni di euro all'anno. Nel contempo si assiste ad un rapido sviluppo dell'industria biotecnologica, determinato dallo studio, sviluppo e commercializzazione di un crescente numero di farmaci biotecnologici. Attualmente centinaia di farmaci proteici sono in fase di sperimentazione clinica avanzata (fase III) e circa la metà di tutti i nuovi farmaci registrati per anno sono di origine biotecnologica, cioè sono proteine invece che tradizionali farmaci di sintesi. Non c'è dubbio quindi che la biotecnologia determinerà un rapido e notevole sviluppo dell'industria biofarmaceutica. Merita ricordare che un fatturato di un migliaio di milioni di euro si ottiene commercializzando qualche chilogrammo di un tipico farmaco proteico come l'ormone della crescita o l'interferone. Quante migliaia di tonnellate di petrolio bisogna trasportare, distillare, immagazzinare e distribuire per realizzare un simile fatturato? Quante centinaia di ettari occupa un moderno impianto petrolchimico e con quale impatto sul territorio e sull'ambiente? Le opportunità industriali della biotecnologia sono pertanto enormi, essenziali e non eludibili per un paese avanzato. L'industria biotecnologica comporta un altissimo valore aggiunto dei prodotti, non necessita di materie prime, ma richiede personale con alta e avanzata qualificazione scientifica. La biotecnologia può portare ad attività industriali basate sulla scienza e conoscenza più che sulla materia. I francesi esprimono con *dematerialization* questo concetto.

La biotecnologia può migliorare l'economia e le possibilità di occupazione. La biotecnologia può svolgere un ruolo fondamentale anche per lo sviluppo dell'economia nazionale ed europea in termini di crescita economica, protezione ambientale e salute pubblica. Le maggiori aspettative però riguardano il settore della salute tramite lo sviluppo di farmaci innovativi prodotti mediante le tecniche del DNA ricombinate e di processi diagnostici basati su sistemi biologici. Il processo di scoperta, caratterizzazione strutturale e funzionale, produzione, stabilizzazione, formulazione e direzionamento di un farmaco proteico è particolarmente complesso, richiede l'apporto di molte competenze scientifiche e metodologiche e pertanto implica nuove e molto sofisticate professionalità. Lo sviluppo della biotecnologia richiede quindi nuovi processi formativi a livello

accademico per l'ottenimento di nuove figure professionali. Dobbiamo ricordare che il Consiglio Europeo a Lisbona nel 2000 ha definito che lo sviluppo di un'economia competitiva e dinamica a livello europeo deve essere basata sulla conoscenza (*knowledge-based economy*) ed ha indicato l'esigenza di stimolare fortemente la ricerca e l'innovazione. A livello industriale il competere semplicemente in termini di efficienza produttiva e ridotti costi di produzione e quindi di costo del lavoro appare una strategia perdente, considerando l'enorme differenza dei salari tra paesi avanzati e paesi come Cina e India. La complessità scientifica e metodologica della biotecnologia implica uno sforzo educativo del tutto particolare per produrre nuove professionalità di altissima specializzazione. La biotecnologia può svolgere quindi un ruolo chiave per raggiungere gli obiettivi della strategia definita a Lisbona.