

RICERCA E INNOVAZIONE BIOTECNOLOGICA: LE CERTEZZE DI OGGI PER IL PROGRESSO DI DOMANI

Paolo Zanirato

<http://ms.fci.unibo.it/~zanirato/>

Il giorno 8 aprile 2016, in concomitanza con l'Assemblea Nazionale ANBI, si è svolto presso la Scuola di Farmacia, Biotecnologie e Scienze Motorie dell'Università di Bologna un ciclo di conferenze intitolato "Ricerca ed innovazione biotecnologica: le certezze di oggi per il progresso di domani". L'evento organizzato dal Corso di Laurea in Biotecnologie con il patrocinio della Federazione Europea di Biotecnologie, dall'Associazione Nazionale Biotecnologi Italiani (ANBI) e di Assobiotec-Federchimica ha offerto un'opportunità d'informazione/formazione in un settore produttivo come la biotecnologia.



L'industria biotech è uno dei comparti a più elevata intensità di innovazione il cui fatturato complessivo supera i 7,7 miliardi di euro e gli investimenti in R&S ammontano a più di 1,5 miliardi di euro, mentre il numero degli addetti in R&S è prossimo alle 7.300 unità con un'incidenza media degli investimenti in R&S sul fatturato del 19%, che sale al 31% per le pure biotech italiane (i dati Assobiotec si riferiscono all'anno contabile 2013).

L'ANBI - un'associazione non profit nata nel 2001 con lo scopo di valorizzare la nascente figura del biotecnologo, di promuovere lo sviluppo innovativo della ricerca scientifica delle biotecnologie, incrementare il rapporto scienza e società e la volontà di affermarsi in ambito nazionale ed internazionale - fa parte delle imprese 'pure biotech' il cui core business rientra prevalentemente nell'utilizzo di "moderne tecniche biotecnologiche per lo sviluppo di prodotti e/o servizi per la cura dell'uomo, degli animali, la produttività agricola, le risorse rinnovabili, la produzione industriale e la tutela dell'ambiente" (definizione Ernst&Young).

Dal 2012, l'ANBI è Institutional Member della European Federation of Biotechnology, membro affiliato del Polo di Innovazione bioPmed, per rafforzare il proprio posizionamento a livello locale, nazionale ed internazionale in organismi di primo livello per la creazione di opportunità nel settore delle Scienze della Vita (Life Sciences).

L'evento, presentato da Daniele Colombo, presidente ANBI, è stato dedicato sia allo sviluppo innovativo delle biotecnologie, sia ai differenti temi etici e professionali che coinvolgono il biotecnologo, come le buone pratiche e gli strumenti adeguati alla corretta sperimentazione preclinica e clinica di nuovi approcci terapeutici di natura biotecnologica in contrapposizione con la frode scientifica.

'Fabbricazione, falsificazione e plagio: i tre peccati capitali della ricerca scientifica'

Enrico Bucci (BioDigitalValley srl)

Una frode scientifica può essere prodotta con esperimenti non effettuati e l'invenzione dei dati pubblicati (fabbricazione) o un esperimento effettuato con l'aggiustamento dei dati (falsificazione) o copiati da altri lavori (plagio). L'uso scorretto dei dati scientifici negli USA sono investigati dall'Office for Research Integrity (ORI) ed i casi sospetti - crescenti nel periodo 1980-2008 - mostrano avere come base la manipolazione di immagini scientifiche (N. Gilbert, *Nature*, 2009, doi:10.1038/news.2009.991), peraltro comune in altri settori non scientifici dell'informazione. Taluni casi clamorosi nelle biotecnologie sono particolarmente riprovevoli perché toccano la salute umana, come quello di H. Obokata e Y. Sasai che pubblicarono dati fabbricati e falsificati sulla produzione di cellule staminali in bagno acido da cellule differenziate della pelle. Esistono casi che riguardano anche la medicina (D. Polderman), la chimica (P. Chiranjeevi), la fisica (J.H. Schön) e l'economia (C. Reinhart e K. Rogoff). Spesso le cause di ciò sono da ricercarsi nel movente - maggiore è il numero delle pubblicazioni, più facile è la carriera e il reperimento dei fondi per la ricerca -, nell'opportunità - univocità nel controllo dati - e la razionalizzazione - la mia teoria è perfetta, ma sono errati i dati, altri lo proveranno. Le conseguenze economiche

per ogni articolo ritrattato, secondo una ricerca pubblicata nel 2014 su 149 articoli (A.M. Stern *et al.*, *Financial costs and personal consequences of research misconduct resulting in retracted publications*, *eLife* 3, 2014: e02956), è mediamente di 239.381 dollari con un massimo di 3.600.000 dollari. In Italia il valore medio per articolo ritrattato è di 103.000 euro a partire da 1980, solo nel 2014 sono 92 gli articoli ritrattati (frodi accertate), 565 i sospetti (frodi denunciate) (dati PubMed) e il 5% di articoli manipolati (frodi da scoprire, dati BioDigitalValley). I dati USA indicano che i lavori sottoposti a pubblicazione su riviste scientifiche soggette a 'peer review' nel 2014 sono stati 30.000.000 e M. Oksvold (Science and Engineering Ethics, R.E. Spier, S.J. Bird (Eds.), 2015) afferma che ca. il 25% degli articoli dedicati ai tumori sono falsi: "There is an obvious need for reforms in the peer reviewing and erratum/retraction system, If no action is taken it seems clear that over time, the public confidence in science and research could entirely erode away."

'Stato delle biotecnologie in Italia'

Rita Fucci (Assobiotec-Federchimica)

La costante crescita delle biotecnologie in Italia - sono 384 le imprese attive nei diversi settori, salute (Red Biotech), agroalimentare (Green Biotech) e industriale (White Biotech) di cui 251 sono Pure Biotech (225 a capitale italiano; Dati AIRI, IX ed. 2016) - trova riscontro con specifico riferimento allo strumento PMI in Horizon 2020, che si posiziona al primo posto per numero di proposte inviate, tra i primi tre posti, assieme a Spagna e Regno Unito per numero di proposte finanziate dalla Comunità Europea, e terzi nel mondo per numero di giovani ricercatori finanziati dall'ERC (36); anche se più della metà lavora presso istituzioni straniere.

L'eccellenza della ricerca in Italia è confermata dagli articoli scientifici: ha prodotto il 3,8% degli articoli scientifici del mondo con l'1,1% dei ricercatori e l'1,5% della spesa di ricerca globale, ed è in prima posizione con una percentuale di citazioni sei volte superiore alla media. Con la frammentazione tra attribuzioni e le attività necessarie per lo sviluppo applicativo e con la catena dell'innovazione polarizzata agli estremi tra ricerca di base e quella industriale, tuttavia, si perde la funzionalità e non si garantisce l'alimentazione di tecnologie innovative al sistema imprenditoriale per superare 'la valle della morte'. I dati WIPO Statistics Database (Marzo 2013), infatti, ci vedono al settimo posto nel Mondo ed i redditi generati da IP per unità di GERD (Gross Domestic Expenditure on R&D) nel periodo 2008-2011 ci vedono al sesto posto.

Sono tre le Pure Biotech italiane, frutto della ricerca biotech, ad ottenere l'autorizzazione all'immissione in



ProTon Europe Ann. Survey Reports e Ass. of Univ. Tech. Managers STATT Database

iii) nel 2015 Holoclar® di Holostem Terapie Avanzate, terapia avanzata per la cura di pazienti con gravi ustioni della cornea, è in assoluto il primo prodotto di TA, a base di cellule staminali autologhe, approvato e formalmente registrato nel mondo occidentale.

Altre sei sono in attesa di approvazione AIC da EMA (European Medicines Agency) quali i) un farmaco per il trattamento dell'ADA-scid, frutto della ricerca Telethon, ii) un vaccino contro Ebola di Okairo, iii) una terapia cellulare basata su cellule geneticamente modificate *ex vivo* per la terapia delle leucemie acute, iv) la produzione

commercio (AIC) dalla Commissione Europea:

i) nel 2013 Defibrotide (Defitelio®) di Gentium è un prodotto salvavita per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica grave;

ii) nel 2015 Safinamide (Xadago®) di Newron Phamraceutical, terapia aggiuntiva alla sola L-dopa o in combinazione con altre terapie per la malattia di Parkinson, in pazienti affetti dalla patologia in stadio medio-avanzato;



di acido levulinico, intermedio chimico per usi in farmaceutici, cosmetici e come additivo alimentare, v) la riconversione di alcuni impianti alla produzione di acido levulinico per la produzione d'interni e accessori per le automobili, vi) l'utilizzazione di enzimi per la trasformazione di sostanze indesiderate e/o per bonifiche ambientali (la rimozione del calcare e la deposizione delle uova delle zanzare).

'Time to talk Research4Life'

Giuliano Grignaschi (IRCCS Istituto Mario Negri, Segretario Generale R4L)

Research4Life è un forum che raccoglie i principali enti e realtà della ricerca biomedica italiana con lo scopo di promuovere la sperimentazione clinica e divulgarla possibilmente con una sola voce. La sperimentazione animale di tipo biomedico ha lo scopo di migliorare la conoscenza di malattie e disturbi degli esseri umani e approntarne una cura, ma solleva anche una serie d'importanti quesiti morali. Come in tutti i Paesi europei anche in Italia esistono due decreti legge - D.L. 01/1992, n° 116 e D.L. 03/2014, n. 26 che si rifà alla Direttiva 2010/63/EU sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici - che limitano, non su animali importati dall'estero, di fatto questo tipo di sperimentazione ai casi di:

1. ricerca di base
2. ricerca applicata o traslazionale
3. sviluppo di dispositivi medici
4. test di qualità, efficacia e sicurezza di farmaci e alimenti
5. protezione dell'ambiente
6. conservazione della specie
7. alta formazione e addestramento
8. indagini forensi.

I pregiudizi e la disinformazione sono spesso dominanti su questa materia e quando informati gli intervistati cambiano certamente opinione riguardo al livello di accettabilità della sperimentazione scientifica sugli animali (dal 33% passano al 56%).

'Studi preclinici e ricerca traslazionale in ortopedia e traumatologia'

Milena Fini, (Resp. Studi Preclinici e Chirurgici dell'Ist. Ortopedico Rizzoli, Bologna)

La ricerca preclinica traslazionale in ortopedia e traumatologia ha l'obiettivo di trasferire alla clinica approcci diagnostici e terapeutici innovativi per patologie acute, degenerative, infiammatorie ed oncologiche che non trovano ancora adeguato trattamento. In collaborazione con imprese del settore, sono stati sviluppati modelli sperimentali avanzati 3D e 4D in vitro e modelli *in vivo* per la valutazione di sicurezza ed efficacia preclinica di nuovi biomateriali, scaffold, dispositivi medici e terapie cellulari. Un esempio di successo nella ricerca traslazionale è stato lo studio - in collaborazione con il Centro Grandi Ustionati, Banca Regionale della Cute dell'Ospedale Bufalini di Cesena e l'Università di Bologna - di una tecnica di decellularizzazione per l'impiego di derma umano da donatore nel trattamento delle lesioni tendinee della cuffia del rotatorio, che - dopo validazione con studi biologici e biomeccanici - è stato portato all'applicazione clinica.

'Internazionalizzazione della laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche: presente e possibilità future'

Giovanna Cenacchi, (Dip.to Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna)

Definire il successo di una carriera per un biotecnologo è sicuramente rappresentato dalla capacità di riunire idee innovative e formazione adeguata per la costruzione di un'impresa che sia in grado di portare sul mercato il prodotto del proprio ingegno. La creatività è il motore del successo e va quindi incentivata e "educata" con modalità didattiche diverse che aiutino i giovani laureati anche ad incrementare le capacità imprenditoriali e le cosiddette capacità trasversali, o soft skills come il problem solving, il team working, cioè riuscire a creare reti di conoscenze. Tale tipo di formazione si ottiene dalla relazione con aziende biotech, nell'ambito delle red biotech, per integrare il percorso formativo e favorire un placement adeguato alle aspettative dei nostri laureati. A tale scopo nell'Alma Mater sono attive da anni sia una Summer School ad indirizzo manageriale e di bio-business, sia un percorso internazionale di laurea in Biotecnologie Mediche a doppio titolo italo-spagnolo, in cui è previsto un curriculum di "Management in Medical Biotechnology". Ciò fornisce agli studenti gli elementi formativi di base

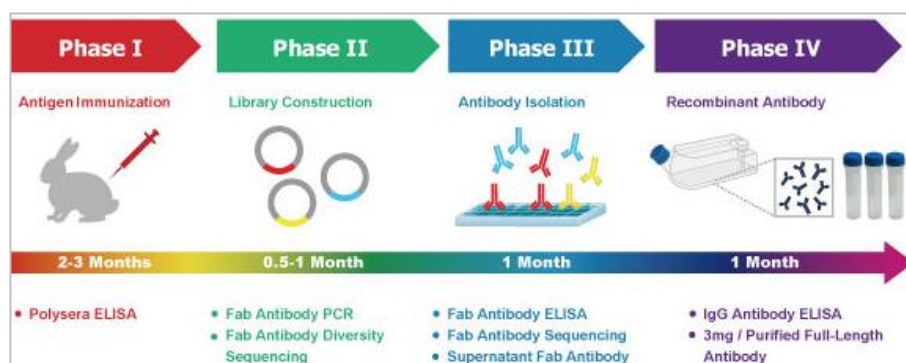
necessari alla comprensione di un linguaggio che permetta loro un confronto sia con il mondo della produzione, sia a una moderna preparazione scientifica e metodologica.

‘La ricerca clinica: un esempio dal mondo del trapianto di cellule staminali emopoietiche?’

Francesca Bonifazi, (Presidente del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo e medico dell’Ospedale Sant’Orsola di Bologna, Università di Bologna)

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche, da donatore HLA compatibile, è una terapia salvavita per molte malattie ematologiche, tra le quali la leucemia acuta. Il donatore può essere reperito in famiglia, nel Registro internazionale o nelle banche di cordone ombelicale. Il trapianto guarisce tramite la chemioterapia e tramite i linfociti del donatore, che nell’organismo del paziente possono riconoscerlo come estraneo; se ad essere

riconosciute estranee sono le cellule leucemiche residue, sopravvissute alla chemioterapia, si ha l’effetto voluto (*graft versus leukemia effect*), tuttavia se questa reazione coinvolge gli organi e i tessuti del paziente si ha la malattia del trapianto contro l’ospite (*graft versus host disease, GVHD*) che è una complicanza la quale può incidere sia sulla mortalità sia sulla



morbilità del paziente. Si è cercato di ridurre la complicanza senza però ridurre l’effetto antileucemico del paziente aggiungendo alla profilassi standard della GVHD un siero policlonale di coniglio (ATG: globulina anti linfocitaria con potere immunosoppressivo) immunizzato contro una linea cellulare, la ‘Jurkat cell line’. Per verificarne la reale funzionalità, riducendo la GVHD senza però aumentare le infezioni e l’effetto antileucemico del trapianto, è stato eseguito uno studio randomizzato, prospettico, multicentrico su 160 pazienti. Lo studio ha dimostrato che tale profilassi della GVHD dà risultati compatibili con una qualità di vita migliore (riduzione dal 68 al 32%) senza perdere in efficacia perciò cambia la pratica clinica.

Nel corso dell’evento è stata presentata la nuova versione di Biotech Job (<http://jobs.newscientist.com/jobs/biotechnology/europe/>); il portale del lavoro biotech italiano cui l’ANBI ha lavorato in questi ultimi mesi per rendere il servizio più fruibile ed attento alle nuove dinamiche del mondo del lavoro.