



Dipartimento Sostenibilità dei Sistemi Produttivi e Territoriali

Cantiere della sostenibilità
Position Paper n. 7

Prodotti e Sistemi Innovativi per la Salute

Iscritti al tavolo

Francesca Antonelli¹, Giuseppe Aprea², Mauro Atrigna¹¹, Maria Balduzzi³, Barbara Benassi³, Mauro Benvenuto², Annamaria Bevivino⁶, Francesco Buonocore⁵, Cristina Capodicasa², Fiorella Carnevali¹, Arianna Casciati¹, Vincenzo Cesi³, Claudia Consales³, Eugenia Cordelli³, Luigi De Rosa⁸, Ermelinda Di Benedetto¹⁴, Paolo Di Lorenzo⁷, Giuseppe Di Sanzo⁹, Marcello Donini², Patrizia Eleuteri³, Mauro Falconieri¹², Paola Franconi¹, Rosanna Gatti⁶, Debora Giorgi², Maria Giuseppa Grollino³, Simona Leonardi¹, Chiara Lico², Vanni Lopresto¹, Sergio Lucretti², Maria grazia Maglione¹⁰, Maria Martino⁹, Silvia Massa², Francesca Mazzanti¹³, Caterina Merla¹, Carla Minarini¹⁰, Daniele Mirabile Gattia⁵, Mauro Nardi², Anna Negroni¹, Flavia Novelli¹, Valentina Palma³, Domenico Palumbo⁷, Emanuela Pasquali¹, Clarice Patrono³, Simonetta Pazzaglia¹, Marzia Pentimalli⁵, Luciano Pilloni⁵, Rosanna Pinto¹, Luigi Quercia⁷, Antonio Rinaldi⁵, Loredana Tammaro¹⁴, Barbara Tanno¹, Mirella Tanori¹, Antonella Testa³, Stephen Andrew van der Esch¹, Francesca Varsano⁵, Walter Vastarella⁴, Maria Elena Villani², Paola Villani³, Giuseppina Vitali¹

Gruppo di redazione

Caterina Arcangeli⁵, Selene Baschieri², Mariangela Bellusci⁵, Giorgio Leter³, Mariateresa Mancuso¹, Sonia Manzo¹⁵, Carla Marusic², Luciana Mirengi¹⁴, Piero Morales⁵, Rocco Pentassuglia¹⁶, Claudio Pioli¹, Carlo Rosati⁹

Rapporteur

Claudio Pioli

Referente Dipartimento

Carmela Marino

Affiliazioni

¹SSPT-TECS-TEB; ²SSPT-BIOAG-BIOTEC; ³SSPT-TECS-BIORISC; ⁴SSPT-PROTER-BIOGEOC; ⁵SSPT-PROMAS-MATPRO; ⁶SSPT-BIOAG-SOQUAS; ⁷SSPT-USER-SITEC; ⁸SSPT-PROTER-BIOGEOC; ⁹SSPT-BIOAG-PROBIO; ¹⁰SSPT-PROMAS-NANO; ¹¹DTE-FSN-FOSG; ¹²FSN-TECFIS; ¹³SSPT-PROMAS-TEMAF; ¹⁴SSPT-PROMAS-MATAS; ¹⁵SSPT-PROTER-BES; ¹⁶SSPT-USER-RISE.

Parole chiave

Medicina di precisione; Teranostica; Biomateriali; Biofarmaci; Dispositivi medici; Drug delivery; Ingegneria tessutale.

Sommario

<i>EXECUTIVE SUMMARY</i>	123
1. <i>Introduzione</i>	124
2. <i>Quadro nazionale e internazionale</i>	125
3. <i>Competenze, infrastrutture e risorse ENEA</i>	126
4. <i>Proposta ENEA</i>	128
4.1. <i>Biofarmaci</i>	129
4.2. <i>Materiali e dispositivi</i>	129
4.3. <i>Modellistica in silico e bioinformatica</i>	130
4.4. <i>Terapie complementari con prodotti naturali</i>	130
4.5. <i>Valutazione in silico della biosicurezza di nuove molecole terapeutiche e di biocompatibilità di nuovi materiali ibridi</i>	130
4.6. <i>Valutazione in vitro della biosicurezza e dell'efficacia di nuove molecole terapeutiche</i>	131
4.7. <i>Valutazione in vivo della biosicurezza e dell'efficacia di nuove molecole terapeutiche</i>	131
4.8. <i>Interazioni con il sistema produttivo</i>	131
5. <i>Posizionamento ENEA nei confronti dei competitori nazionali ed internazionali</i>	132
6. <i>Potenziali fonti di finanziamento</i>	134

EXECUTIVE SUMMARY

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità mostrano che a livello globale le malattie infettive rappresentano la principale causa di morte. Cionondimeno, il rapporto sullo stato di salute del nostro Paese riporta che, come negli altri paesi occidentali (zzati), è l'incidenza delle patologie cronico-degenerative (cardiache, neoplastiche, neurodegenerative, infiammatorie e del metabolismo) ad essere in aumento. Queste malattie oltre a ridurre drasticamente la qualità di vita delle persone, rappresentano un problema sociale e un aggravio economico per il Paese. Eppure, la salute richiedendo soluzioni innovative e sostenibili, non è solo un valore in sé ma rappresenta un motore per la crescita economica e sociale.

Le capacità di trasferimento tecnologico e di interazione con il tessuto produttivo, proprie del sistema di ricerca dell'ENEA, sono il paradigma necessario per individuare soluzioni sostenibili per il Paese. Integrando la peculiare combinazione di competenze presenti nel Dipartimento SSPT, quali le biotecnologie, le tecnologie dei materiali, le scienze omiche e la biomedicina proponiamo un approccio metodologico circolare per la Salute. Il modello circolare che si propone, si basa su un processo che, a partire dall'identificazione di nuovi bersagli terapeutici, disegna e sviluppa molecole e dispositivi che saranno validati in modelli cellulari in vitro e pre-clinici. Questo modello prevede non solo la generazione di prodotti interamente realizzati in ENEA ma anche, laddove i risultati lo sostengano, il loro trasferimento al sistema produttivo attraverso progetti in collaborazione con aziende di settore (farmaceutico, biotec, benessere). Inoltre, la costituzione di un Centro di Competenze ENEA per la Salute potrà fornire alle aziende attività di supporto e servizi di ricerca avanzati per l'innovazione del sistema produttivo.

Attraverso l'approccio integrato descritto, l'ENEA potrà fornire soluzioni innovative per molteplici aspetti della salute, trasformando i risultati della ricerca in un fattore di crescita per il sistema produttivo e di miglioramento della qualità di vita per i cittadini.

1. Introduzione

Le **malattie ad elevato impatto socio-economico**, cronico-degenerative (neoplastiche, cardiovascolari, neurologiche, metaboliche), infettive (ri-)emergenti, rare e neglette, sono state identificate come una priorità globale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nonostante lo sforzo della cosiddetta "medicina sociale" volto a promuovere stili di vita sani come strumento di prevenzione e di terapia complementare, la prevalenza di queste patologie mantiene prioritaria la necessità di una migliore comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che le caratterizzano, al fine di: (i) individuare nuovi biomarcatori (diagnostici e prognostici) e nuovi bersagli terapeutici, (ii) definire strategie di prevenzione adeguate, (iii) attuare diagnosi e terapie sempre più efficaci attraverso lo sviluppo di molecole e/o dispositivi innovativi.

Nei paesi occidentali (zzati), Italia inclusa, a causa dell'invecchiamento della popolazione, di stili di vita non salutari, di fattori genetici, e delle mutate condizioni ambientali, si osserva un aumento dell'incidenza delle patologie cronico-degenerative. Tali malattie, oltre a ridurre drasticamente la qualità di vita dei pazienti, rappresentano, a causa dell'aumento della loro prevalenza, un problema sociale ed economico rilevante sia per l'aumento di morbosità e mortalità che per i costi difficilmente sostenibili per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Secondo l'OMS, infatti, le malattie croniche provocano almeno l'86% dei decessi ed il 77% del carico di malattia in Europa, rappresentando il problema di gran lunga più rilevante per la Sanità Pubblica. Un ulteriore ambito di grande rilevanza è quello delle malattie infettive che rappresentano la più importante causa di morte per il genere umano. Nonostante i progressi conseguiti nel campo della loro prevenzione, tali malattie continuano a rappresentare una **priorità** nell'ambito della **Sanità Pubblica** proprio in virtù della loro caratteristica di trasmissibilità. Le mutate condizioni sociali, epidemiologiche e ambientali, il notevole incremento dei viaggi internazionali in aree tropicali, il potenziale rischio bioterrorismo, possono favorire la riaccensione di patologie infettive in via di eradicazione, la diffusione di malattie non presenti sul territorio o la comparsa di patologie fino ad oggi sconosciute. Una delle priorità in questo ambito è quella di sviluppare nuove strategie per rendere sempre più sicura ed efficace la somministrazione dei vaccini per profilassi e per terapia.

Nel nostro Paese nonostante la crisi economica internazionale, negli ultimi anni, il valore della produzione farmaceutica è aumentato più della media dell'Unione Europea (EU) contribuendo a un terzo della crescita dell'export manifatturiero nel periodo 2008-2013. Tuttavia, l'Italia dal 5° posto nel mercato farmaceutico mondiale nel 2005 è prevista scendere al 7° nel 2017, generando una forte domanda di **soluzioni innovative e sostenibili** proveniente anche dal sistema produttivo.

Esiste quindi una forte richiesta di soluzioni per la salute innovative e sostenibili, sia in termini economici che ambientali. Questa domanda può (e deve) essere un motore per rilanciare l'attività di ricerca e sviluppo e la crescita del sistema produttivo, costituendo una filiera in un'ottica di **open innovation**. Lo sviluppo di queste soluzioni richiede l'integrazione di numerose competenze, una ricerca biomedica dotata di cultura del trasferimento tecnologico e l'interazione tra mondo della ricerca e sistema produttivo.

L'ENEA, mettendo a sistema le diverse competenze in biotecnologie, biomedicina, materiali e calcolo per le quali risulta competitiva, intende rispondere, anche attraverso una forte interazione con il **sistema produttivo** e con il territorio, alla crescente domanda di nuove soluzioni per la salute, in particolare per quelle patologie che hanno un elevato e crescente impatto socio-economico.

2. Quadro nazionale e internazionale

La ricerca nel settore della salute e la sua traduzione in soluzioni innovative sono di fondamentale importanza per il progresso scientifico e tecnologico del Paese, per il miglioramento della qualità di vita dei cittadini e per lo sviluppo dell'industria farmaceutica, biotecnologica e biomedicale. Per l'area tematica "Salute", proprio questi aspetti sono ritenuti prioritari all'interno della **Strategia Nazionale di Specializzazione Intelligente (SNSI)**, promossa da MiSE e MIUR quale strumento per individuare le priorità cui destinare le risorse previste dalle politiche di coesione EU. Obiettivo della SNSI è la promozione nel Paese di una filiera dell'innovazione capace di trasformare i risultati della ricerca in un vantaggio competitivo per il sistema produttivo e in un aumento del benessere dei cittadini. Come riportato nel documento per l'azione triennale *Health for Growth 2014-2020* redatto dalla Commissione Europea, la salute, infatti, non è solo un grande e indiscutibile valore in sé, ma può trainare sviluppo, innovazione e crescita economica sostenibile.

A livello internazionale, negli ultimi anni lo sviluppo di nuovi farmaci è stato condotto da realtà industriali diverse, spesso al di fuori dei laboratori di ricerca delle cosiddette *big pharma* (Relazione Assemblea Assobiotec 2015; Stevens NEJM, 2011). Nella maggior parte dei casi, l'innovazione si sviluppa in rete, in linea con quel modello di **open innovation** che spinge Enti di Ricerca, Accademia e Industria a condividere le rispettive capacità e il proprio know-how (Stevens, idem; *IMARC Group, Global Biopharmaceutical Market Report & Forecast*). Dal punto di vista industriale, il settore delle biotecnologie biomediche è caratterizzato dalla presenza di Piccole e Medie Imprese (PMI) di recente costituzione (*start up*) e caratterizzate da forte innovazione e da *spin off* nati spesso dall'interazione pubblico-privato. Per dimensioni e struttura, questi modelli sarebbero adatti alle caratteristiche del nostro Paese e del settore sia dal punto di vista scientifico che industriale.

In Italia, in controtendenza rispetto ad altri settori, il valore della produzione farmaceutica è aumentato più della media EU contribuendo per un terzo all'aumento dell'*export* (Farindustria "L'industria del farmaco in Italia, un'eccellenza europea"). Tuttavia, l'analisi presente nel Piano Nazionale di Ricerca evidenzia un ritardo nello sviluppo di nuovi prodotti/terapie e nel processo di trasferimento dei risultati della ricerca che determineranno in futuro un arretramento del Paese nel mercato farmaceutico mondiale (Farindustria, idem). Tra le cause di tale ritardo vengono indicate la carenza di infrastrutture di ricerca biomedica dotate di cultura del trasferimento tecnologico e la mancanza di interazioni organiche tra il mondo della ricerca e quello produttivo (PNR 2015-2020). Come evidenziato dall'analisi del **Cluster Tecnologico Nazionale ALISEI**, di cui ENEA fa parte, la spinta verso una crescita economica sostenibile richiede l'interconnessione di sistemi scientifici, economici e produttivi territoriali, per assicurare quel trasferimento tecnologico che rende possibile la traduzione dei risultati della ricerca in prodotti innovativi. Ciò è tanto più necessario nel settore delle scienze della vita che, oltre a essere caratterizzato da particolari complessità di approccio al mercato, richiede un elevato livello di conoscenza scientifica e di intensità tecnologica (CTN ALISEI Piano strategico).

Riguardo il posizionamento su scala internazionale, utilizzando parametri obiettivi (ad es. citazioni, numero di scienziati *highly cited* ecc.), il Paese mantiene un buon livello di competitività in alcuni settori (biologia molecolare e cellulare, medicina clinica, immunologia), che possono fornire soluzioni innovative per le patologie ad alto impatto socio-economico, ivi incluse quelle cronico-degenerative e quelle dovute alla comparsa di malattie infettive nuove/riemergenti.

Il Paese presenta inoltre un'area di eccellenza nella vaccinologia, settore prioritario da promuovere e salvaguardare. Ancora, nel settore della diagnostica, ancorché dominato da poche imprese multinazionali, sono presenti spazi di sviluppo altamente specialistici, che integrano ricerca accademica e industriale. Infine, dal punto di vista quantitativo, il settore farmaceutico costituisce un elemento fondamentale rappresentando il 19% degli investimenti in ricerca e sviluppo. In quest'ultimo settore, viene identificata come linea di sviluppo prioritaria l'integrazione e l'approfondimento degli obiettivi di ricerca di Horizon 2020 e della piattaforma Innovative Medicine Initiative (IMI).

Il ridotto sviluppo nel Paese delle cosiddette scienze omiche (genomica, proteomica, metabolomica) e della biologia dei sistemi rappresenta un elemento di criticità. Questa e altre tecnologie hanno un impatto nei vari settori considerati prioritari, incluso: le biotecnologie, che vanno dal miglioramento delle piattaforme di produzione, alla realizzazione di nuove molecole per il *targeting* mirato, allo sviluppo di alimenti funzionali; lo studio del microbioma e dei suoi effetti sull'ospite; l'immunologia e le immunobiotecnologie.

Le **aree tematiche prioritarie** includono anche lo sviluppo di sistemi e modelli di predizione della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci, oncologia, patologie cronico-degenerative, patologie infiammatorie e immuno-mediate, malattie metaboliche, malattie rare.

La vitalità del Paese nelle nanotecnologie e nanoscienze è testimoniata da ottimi indicatori di performance scientifica (*citation index* e *impact factor*), oltre che dalla presenza di un'industria molto sviluppata al nord che opera nel settore. Anche in questo caso le criticità derivano da una scarsa capacità di trasferimento tecnologico. Il PNR opera delle scelte e limita i settori da sviluppare, privilegiando il potenziamento delle aree che hanno già dimostrato competitività internazionale e perseguendo settori particolarmente strategici tra cui: salute, diagnostica precoce e ad alta risoluzione sia *multifold* che per *imaging*, diagnostiche precoci genomiche e proteomiche, rilascio di medicinali controllato *in situ*, processi rigenerativi, cellule staminali, *scaffold technologies*.

Il *molecular design* e le scienze molecolari in senso generale sono uno dei cardini fondanti della ricerca italiana, per motivi diversi e complementari. La progettazione molecolare ha un ruolo fondamentale per il progresso tecnologico consentendo non solo di migliorare lo sviluppo di nuove molecole o di quelle già in uso con una migliore comprensione delle interazioni con i bersagli molecolari ma anche consentendo di selezionare *in silico* attraverso simulazioni, quale pre-screening alla sperimentazione *in vitro* ed *in vivo*, nonché nella selezione ed ottimizzazione di processi a basso impatto ambientale.

Considerando la necessità di mettere a sistema ricerca di base, ricerca traslazionale e sistema produttivo per sviluppare soluzioni innovative e sostenibili il **PNR 2015-2020** prevede azioni specifiche tra cui: "Valutare e sostenere in maniera selettiva le infrastrutture di ricerca, pilastro della ricerca internazionale, in particolare della ricerca di base" e "Rafforzare la collaborazione pubblico-privato per rafforzare la ricerca applicata, la capacità d'innovazione e il legame tra ricerca e sfide della società". L'ENEA che vanta un'esperienza peculiare nella capacità di promuovere la collaborazione pubblico-privato è pronta a raccogliere questa sfida anche per l'area tematica Salute.

3. Competenze, infrastrutture e risorse ENEA

L'ENEA intende rispondere alla forte richiesta di soluzioni innovative e sostenibili per le patologie ad alto impatto socio-economico mettendo a sistema le **competenze multidisciplinari, facilities ed infrastrutture** dei suoi Centri di Ricerca.

Le infrastrutture, presenti nei diversi centri di ricerca, che costituiscono un concreto punto di forza dell'ENEA nell'ambito della tematica "Prodotti e Sistemi Innovativi per la Salute" sono:

- Il cluster di calcolo CRESCO (Centro computazionale di Ricerca sui Sistemi Complessi) che è la più importante infrastruttura di calcolo ad alte prestazioni (HPC, High Performance Computing) in Italia dopo il CINECA e ospita diversi codici di calcolo per la simulazione di sistemi biologici, materiali inorganici e sistemi ibridi e software per analisi bioinformatiche di sequenze e metaboliti;
- Lo stabulario che ospita diversi modelli murini per lo studio di varie tipologie di tumori, patologie cardiovascolari, neurodegenerative (morbo di Alzheimer) e a base infiammatoria e immuno-mediata (intestinali, sistemiche);
- Laboratori di biologia cellulare e molecolare, citologia analitica, istopatologia, analisi di immagine e morfometria, ed ecotossicologia;
- Impianti per irraggiamento di cellule e modelli murini: radiazioni ionizzanti (RX, γ , H+);
- Sistemi per l'esposizione in vitro e in vivo a radiazioni non ionizzanti (campi magnetici a frequenze estremamente basse; radiofrequenze, microonde);
- La serra a contenimento (classe P2) di circa 100 m² per l'allevamento di piante, che garantisce il contenimento del materiale biologico manipolato all'interno;
- Le piattaforme biotecnologiche per le scienze omiche (genomica, proteomica e metabolomica);
- Laboratori per la sintesi, la deposizione, l'elettrofilatura e la caratterizzazione di materiali da un punto di vista chimico, strutturale, spettroscopico, microscopico, morfologico e delle proprietà termiche. Apparecchiature per lo sviluppo e la caratterizzazione di sistemi dispersi;
- Facilities per produzione in campo di specie di frutti di bosco arricchiti in composti antiossidanti e Hall Tecnologica per la loro estrazione e liofilizzazione.

Queste infrastrutture sono supportate dalle competenze multidisciplinari di diverse decine di ricercatori nei seguenti settori:

- la **biomedicina**, per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e le valutazioni di efficacia dei prodotti mediante saggi in vitro e in modelli animali;
- i **biomateriali**, in particolare, nel settore della sintesi di sistemi per il rilascio di farmaci e della funzionalizzazione delle superfici per aumentarne la biocompatibilità e sviluppare strutture bio-inorganiche;
- le **biotecnologie** e le scienze dei materiali per quanto riguarda sia la progettazione che la produzione di molecole ad alto valore aggiunto, da singoli peptidi a strutture complesse (peptidi antimicrobici, anticorpi, immunocitochine, antigeni, *heat shock proteins*, *Virus Like Particles*, nanocontenitori per il trasporto di farmaci; integratori alimentari) per la prevenzione e/o terapia di molte patologie. Relativamente al settore biotecnologico vi sono competenze sulla produzione di composti biologici mediante diversi sistemi (piante, batteri, cellule animali).

Le competenze dell'ENEA consentono inoltre di esaminare un ampio spettro di biomarcatori di citotossicità, genotossicità e immunotossicità utili per la validazione dei metodi e dei materiali innovativi studiati e dei rischi associati alla salute nonché la valutazione dell'eventuale eco-tossicità delle nuove molecole oggetto di studio mediante un approccio *safe-by-design* che comprenda l'intero ciclo di produzione e di vita della molecola.

4. Proposta ENEA

La peculiare combinazione di competenze presente nel Dipartimento SSPT consente di rispondere in maniera incisiva e diversificata alla crescente domanda da parte della società civile e del sistema produttivo di nuove soluzioni per le patologie con elevato impatto socio-economico.

La messa a punto di soluzioni innovative per la salute sempre più efficaci e sostenibili richiede, infatti, l'integrazione delle conoscenze dei meccanismi alla base delle diverse patologie con la capacità di sviluppare nuovi approcci terapeutici (sostanze naturali, biofarmaci e sistemi di *delivery*) "*safe by design*". Mettendo a sistema le competenze scientifiche presenti nel Dipartimento SSPT, è possibile realizzare questo obiettivo mediante un **approccio metodologico circolare** (Figura 14) che permette di sostenere l'intero processo, dalla identificazione dei bersagli allo sviluppo e caratterizzazione in termini di tossicità/efficacia di nuovi strumenti terapeutici. Tale approccio consente di offrire sia prodotti interamente realizzati in ENEA che competenze a supporto del sistema industriale nazionale farmaceutico, parafarmaceutico e biotecnologico.

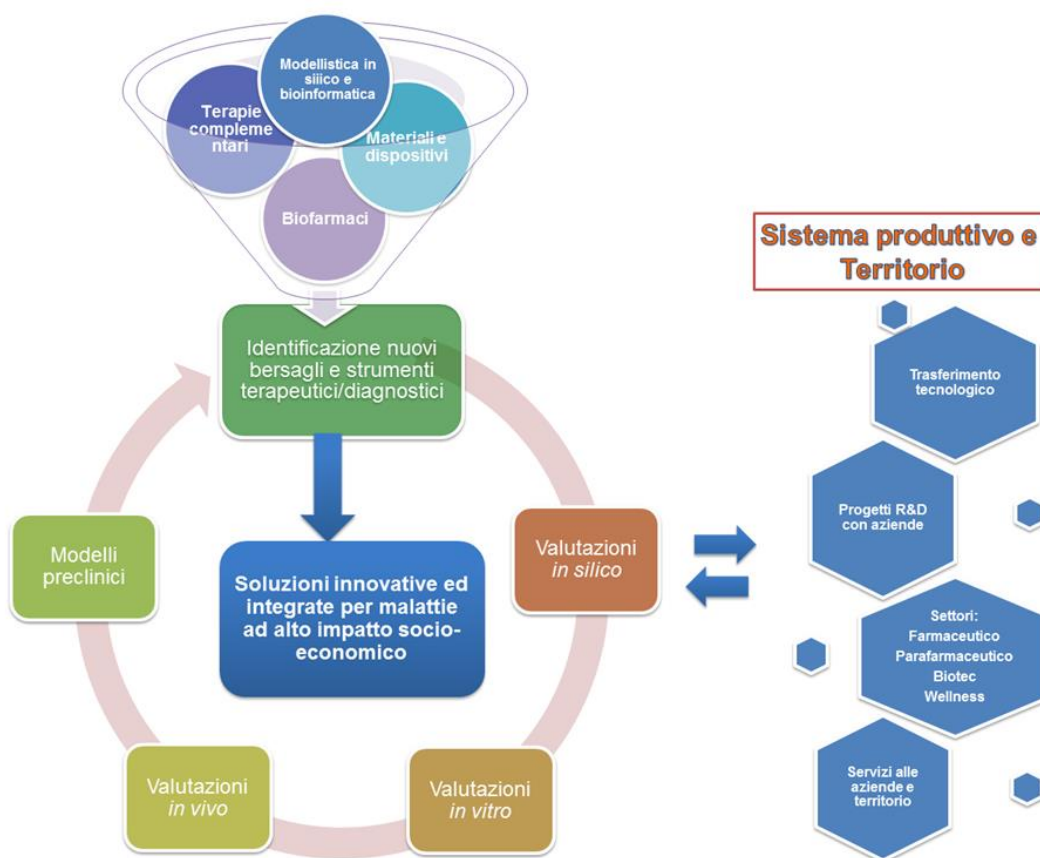


Figura 14 - Approccio metodologico circolare

4.1. Biofarmaci

La disponibilità di opportuni modelli sperimentali (sia *in vitro* che *in vivo*), le conoscenze in ambito virologico, microbiologico e immunologico integrate dalla disponibilità delle cosiddette piattaforme “omiche” (genomica, trascrittomica e proteomica) consentono di identificare **bersagli molecolari** di interesse terapeutico e di definire **nuovi biomarcatori** diagnostici (e/o prognostici). Ad esempio, sulla base degli studi di genomica/trascrittomica si disegnano sia acidi nucleici non codificanti da introdurre nelle cellule per ottenere il silenziamento mirato di specifici geni che sequenze di DNA codificanti per una o più proteine antigeniche che una volta iniettate nell’organismo vengono tradotte e stimolano la risposta immunitaria (vaccini a DNA). Inoltre i ricercatori del Dipartimento SSPT hanno competenza nella messa a punto e nella progettazione di vari tipi di biofarmaci ricombinanti che vengono successivamente prodotti utilizzando piante “biofabbrica”, una piattaforma innovativa e sostenibile. In particolare sono stati sviluppati: i) anticorpi monoclonali per la diagnosi e/o la terapia di diverse patologie; ii) immunocitochine, molecole ibride in cui la fusione di una specifica citochina ad un anticorpo ne potenzia l’efficacia terapeutica; iii) subunità antigeniche per formulazioni vaccinali “potenziate” nella loro intrinseca capacità di stimolare il sistema immunitario.

4.2. Materiali e dispositivi

E' oggi possibile, all'interno dell'ENEA, progettare, sintetizzare e caratterizzare strutture sopramolecolari di materiali inorganici, organici, biologici e ibridi che permettano la **veicolazione precisa di farmaci** (*drug delivery*), minimizzando molti problemi associati alla loro somministrazione (scarsa solubilità e/o stabilità, inomogeneità delle concentrazioni nel tempo, effetti collaterali etc.). Al contempo è possibile realizzare prototipi/prodotti utilizzabili come **dispositivi biomedicali** in risposta a vari settori di interesse per le malattie ad alto impatto sociale (ad es. sensori chimici diagnostici, protesi artificiali per impianti di tessuti, valvole, vasi o organi, diagnostica di precisione, terapie farmacologiche personalizzate).

Il Dipartimento SSPT è in grado di:

- sintetizzare e caratterizzare particelle biocompatibili di varia natura (anche magnetiche) da utilizzare come agenti teranostici di tipo stimolo-responsivi (stimoli chimici o fisici) per la diagnosi ed il trattamento terapeutico mirato su un sito bersaglio (es. rilascio di farmaco e/o di calore);
- sviluppare e caratterizzare (chimicamente, strutturalmente e morfologicamente) materiali biocompatibili organici, inorganici, biologici ed ibridi (anche complessi e aventi struttura composta del tipo matrice/ospite), da utilizzare come substrati per dispositivi biomedici ad alto valore aggiunto;
- sviluppare e caratterizzare sistemi di emulsione/microemulsione e nano-sospensioni in studi preliminari alla realizzazione delle formulazioni farmaceutiche;
- progettare e auto-assemblare strutture di acidi nucleici utilizzabili sia come vettori molecolari di farmaci che come impalcature di organizzazione molecolare su substrato (realizzazione di biosensori, o di "nanorobot" con funzioni teranostiche);
- produrre, utilizzando le piante come “biofabbrica”, particelle virali vegetali da utilizzare come nano-contenitori per veicolare farmaci o come “nano-impalcature” di supporto per peptidi di interesse diagnostico nelle messa a punto di saggi diagnostici o di vaccini di nuova generazione.

Gli obiettivi che tale linea di ricerca intende perseguire in futuro sono, certamente, il consolidamento e il perfezionamento delle attività già in corso, ma anche ulteriori e più forti legami con il settore imprenditoriale Nazionale e locale del Paese (considerando che i laboratori di R&D dei vari Centri ENEA sono dislocati geograficamente su tutto il territorio) e rispondere alle sfide internazionali di questo settore.

4.3. Modellistica in silico e bioinformatica

Nell'ambito delle tematiche di questa traiettoria, le metodologie *in silico* rappresentano uno strumento molto potente non solo per la comprensione e l'interpretazione a livello microscopico dei fenomeni associati alle malattie ad alto impatto socio-economico ma anche per la loro capacità di fungere da strumenti predittivi e complementari alle metodologie sperimentali per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Le esperienze maturate in ENEA nel campo della **modellistica molecolare** permettono sia di disegnare in maniera razionale molecole innovative (anticorpi, antigeni, immunoconiugati, nanoparticelle di origine virale), che di ottenere informazioni utili per la comprensione dei processi alla base del riconoscimento ed interazione molecolare di sistemi ibridi (biosensori, dispositivi medicali e materiali innovativi) la cui realizzazione necessita una regolazione fine delle interazioni all'interfaccia tra biomolecola e materiale inorganico. Le competenze bioinformatiche e le esperienze sperimentali nel campo delle scienze "omiche" maturate in ENEA consentono di effettuare numerose analisi di dati (assemblaggio *de novo* di genoma e trascrittoma, trascrittomica differenziale, rilevazione di varianti geniche, filogenetica e genetica comparata) necessarie per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

4.4. Terapie complementari con prodotti naturali

L'impiego di **prodotti naturali** ad alto valore aggiunto può costituire un valido trattamento integrativo nel contenimento dei processi immuno-infiammatori comuni a molte patologie cronico-degenerative. Lo scopo è la prevenzione e/o la limitazione degli effetti delle patologie, riducendo al contempo l'uso di farmaci con maggiori effetti collaterali e dai costi superiori. In ENEA esistono attività di ricerca e sperimentazione per la valutazione e lo sviluppo di nuovi prodotti di origine vegetale (varietà e nuovi genotipi di frutti di bosco e prodotti derivati, estratti di neem e ipericum, e altri) e animale (krill e altri), ricchi in composti bioattivi con proprietà anti-ossidanti, metaboliti secondari, polifenoli e acidi grassi omega 3. I prodotti naturali di tipo alimentare potranno essere impiegati in modelli sperimentali per valutare gli effetti sul microbioma intestinale, le cui alterazioni sono alla base dei **processi infiammatori** e delle **patologie immuno-mediate** ad essi collegate. Le molteplici possibilità di somministrazione (tal quali, sotto forma di liofilizzati o di estratti) rappresentano un ulteriore campo di investigazione. I preparati per uso topico potranno invece essere impiegati per il controllo dei processi infiammatori e delle infezioni antibiotico-resistenti, associati a lesioni cutanee di diversa origine.

4.5. Valutazione in silico della biosicurezza di nuove molecole terapeutiche e di biocompatibilità di nuovi materiali ibridi

La possibilità di effettuare valutazioni *in silico* di tossicologia/biosicurezza per nuove molecole terapeutiche e valutazioni di biocompatibilità di materiali innovativi inorganici o ibridi, anche mediante sviluppo di strumenti predittivi basati su relazioni struttura-attività (QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) rappresenta un valore aggiunto. Le valutazioni *in silico* in alcuni casi precederanno, in altri affiancheranno quelle sperimentali *in vitro* e *in vivo* per ottenere una completa valutazione della biosicurezza ed efficacia delle nuove molecole terapeutiche.

4.6. Valutazione in vitro della biosicurezza e dell'efficacia di nuove molecole terapeutiche

L'indagine tossicologica *in vitro* rappresenta uno strumento necessario per la valutazione dei rischi per la salute derivanti dall'utilizzo di nuove molecole, materiali e dispositivi da utilizzare in diagnostica o terapia. Le tecnologie analitiche presenti e le esperienze sperimentali maturate consentono di esaminare un ampio spettro di biomarcatori di cito-, geno- e immuno-tossicità utili per la validazione dei metodi e dei materiali innovativi studiati e dei rischi associati per la salute.

I test di funzionalità *in vitro* rappresentano, inoltre, un passaggio indispensabile per la validazione di nuove molecole, propedeutico al loro impiego in modelli preclinici. La vasta gamma di saggi disponibili consente di caratterizzare, in maniera specifica secondo la patologia di interesse (tumoriale, cardiovascolare, neurodegenerativa, immuno-infiammatoria), gli effetti *in vitro* delle nuove molecole e/o dispositivi, potendone inoltre definire i meccanismi di azione. Oltre all'utilizzo di colture cellulari bidimensionali, sono disponibili competenze volte a **sviluppare colture cellulari tridimensionali** capaci di riprodurre *in vitro* il microambiente necessario all'organizzazione cellulare che simuli quella di un tessuto o di un organo offrendo il vantaggio di poter effettuare analisi molecolari sempre più approfondite e propedeutiche alla validazione nei modelli *in vivo*.

4.7. Valutazione in vivo della biosicurezza e dell'efficacia di nuove molecole terapeutiche

L'ultima fase nell'attività di ricerca volta allo sviluppo di farmaci innovativi da utilizzare in ambito diagnostico e terapeutico richiede che vengano comprovati gli effetti terapeutici (o la capacità diagnostica) e il margine di sicurezza della nuova molecola e/o dispositivo in modelli sperimentali di patologia. L'avvento di modelli animali, geneticamente modificati e non, che mimano le patologie umane rende sempre più mirato questo approccio garantendo riproducibilità, riduzione degli animali da utilizzare e maggior trasferibilità verso l'applicazione clinica. Le competenze disponibili permetteranno di valutare l'efficacia terapeutica e la biosicurezza delle nuove molecole e/o dispositivi in **modelli sperimentali di patologie** cardiovascolari, neurodegenerative, infiammatorie/immuno-mediate e tumorali. In quest'ultimi saranno valutati anche gli effetti di biofarmaci (anticorpi, immunocitochine, vaccini anti-tumoriali) volti a stimolare la risposta immunitaria anti-tumorale. Sarà inoltre caratterizzata la risposta immunitaria indotta da vaccini ricombinanti anti-infettivi. La profonda esperienza acquisita utilizzando questi modelli sperimentali di patologia umana è un elemento che caratterizza le attività, rappresentando il punto di inizio e di fine della filiera sperimentale.

4.8. Interazioni con il sistema produttivo

L'interazione con il sistema produttivo nei settori farmaceutico, biotecnologico, parafarmaceutico e del benessere, può avvenire quale completamento di un processo di ricerca e sviluppo avviato in ENEA e poi co-sviluppato con le imprese e/o trasferito, oppure per la fornitura di attività di ricerca commissionata altamente qualificata, secondo un **modello collaborativo** di *open innovation* tra **enti di ricerca pubblici e settore privato**.

Le soluzioni innovative che ENEA può proporre prevedono, come descritto, diverse fasi, da quelle più prossime alla ricerca di base per l'individuazione di nuovi bersagli e strumenti di intervento fino a quelle con un maggior livello di maturazione tecnologica che possono risultare nella realizzazione di prodotti. La

collaborazione con gli uffici ENEA preposti consentirà di valutare l'opportunità di presentare domande di **brevetto**, nell'ottica di proteggere la proprietà intellettuale ENEA e di favorire l'interazione con il mondo delle imprese in maniera appropriata. Il completamento delle fasi più avanzate di sviluppo, che potrà verificarsi per soluzioni (prodotti/strumenti/dispositivi) particolarmente promettenti, potrà essere realizzato in collaborazione con le aziende e/o valutando la cessione in licenza di eventuali brevetti ENEA.

Al contempo le capacità di ricerca altamente qualificate presenti in ENEA potranno essere messe a disposizione delle imprese per la realizzazione di quelle fasi che il mondo produttivo, per caratteristiche di dimensioni, di posizionamento, di procedure standardizzate, trova più difficile realizzare al proprio interno. In questo tipo di interazione sarà possibile fornire attività e/o trasferire alle aziende tecnologie/procedure/metodologie, sviluppate in ENEA anche su richiesta del mondo produttivo. Particolarmente importante potrà essere l'interazione, non solo con le grandi aziende, ma anche con le piccole e medie imprese che caratterizzano il settore *red biotech*. In questa ottica, l'ENEA può costituire un **Centro di Competenza** il cui ruolo principale sarà quello di favorire il **trasferimento tecnologico**.

La possibilità di sviluppare prodotti o categorie di prodotti con buone probabilità di successo o di fornire servizi di ricerca avanzati, potrà essere considerata anche come base per la realizzazione di specifici *spin off* ENEA o ENEA-imprese.

5. Posizionamento ENEA nei confronti dei competitori nazionali ed internazionali

Sulla base della proposta organizzativa e della potenziale offerta in tema di ricerca e sviluppo tecnologico descritta nel position paper si possono individuare dei punti di vantaggio e delle criticità sul possibile successo attuativo della proposta. Tra le prime possiamo includere l'alto livello di professionalità tecnico-scientifiche interne all'Agenzia, le infrastrutture quali strumentazioni complesse e potenti sistemi di calcolo e una logistica molto vasta e strutturata in grado di accogliere competenze multidisciplinari. Per contro servirebbero risorse aggiuntive per finanziare l'aggiornamento tecnologico e le risorse umane necessarie allo svolgimento della progettualità e la promozione di iniziative finalizzate al trasferimento tecnologico come la costituzione di spinoff.

L'ENEA nel corso del tempo ha sviluppato e consolidato importanti competenze nel contesto della salute umana sia per gli aspetti protezionistici che nella ricerca di base. A valle del suo ruolo istituzionale per la protezione e lo studio degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla salute umana e sull'ambiente, ha sviluppato competenze in diversi settori della ricerca biologica e biomedica in relazione a patologie connesse con l'esposizione ad agenti nocivi che possono essere causa di tumori e avere effetti sui sistemi riproduttivo e immunitario, e nello sviluppo di tecnologie di avanguardia nel campo della biologia vegetale. In altri settori della ricerca scientifica l'ENEA ha ricoperto un ruolo centrale tra gli attori nazionali e internazionali per quanto riguarda lo studio dei materiali sia per le caratteristiche fisiche che chimiche e finalizzati allo sviluppo tecnologico che interessa un largo spettro di applicazioni. Il **progresso tecnologico** nelle tematiche della salute ha registrato una forte integrazione delle conoscenze maturate nei due ambiti scientifici, quello biologico e quello della fisica e della chimica della materia, tanto che oggi la biomedicina può essere descritta come la summa di competenze multidisciplinari. La varietà, la qualità e l'alta specializzazione delle competenze necessarie per rispondere ai diversi aspetti del tema salute individuati dalla SNSI per i fondi per la politica di coesione (discussi nel paragrafo 2), sono ampiamente rappresentate nel dipartimento SSPT dell'ENEA. La sfida è quella di dare corso a nuove infrastrutture di ricerca, promosse dal dipartimento SSPT, "diffuse", ad alta specializzazione, e derivate dall'integrazione di discipline come la

Biologia, la Bioinformatica, la Fisica delle Radiazioni e la Scienza dei Materiali, per lo sviluppo di tecnologie innovative per diagnostica e terapia di quelle patologie che hanno un particolare impatto socio-economico. Un ulteriore aspetto esplicitato nella “vision” del documento è l’impostazione traslazionale delle azioni che si intendono perseguire rivolte alla collaborazione con quelle realtà imprenditoriali capaci di valorizzare il prodotto della ricerca sviluppato da ENEA. A questo proposito, un aspetto da tenere in considerazione, come punto di forza per l’ENEA e un’opportunità per il Paese, sarebbe la **condivisione del patrimonio logistico** disponibile nei centri ENEA con quelle realtà a carattere imprenditoriale pubblico/privato come *spinoff* e *startup* ormai considerate necessarie per il trasferimento tecnologico a larga scala industriale. La messa a sistema e la realizzazione di quanto evocato porta alla necessità di promuovere un’offerta formativa e occupazionale che faccia da cinghia di trasmissione per il medio e lungo termine delle conoscenze maturate in modo da garantirne uno sviluppo continuativo capace di attrarre risorse economiche e umane da destinare alla ricerca.

Le principali istituzioni impegnate sul fronte della ricerca sulla salute sono: gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), i Policlinici universitari, L’Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e l’Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) alle quali andrebbe aggiunto, una volta realizzato, il costruendo “Human Technopole”. In totale si contano 47 Irccs e un centinaio di strutture di ricerca, di varie dimensioni, afferenti agli enti pubblici.

Tra questi, L’ENEA in particolare, detiene al suo interno le professionalità e le infrastrutture di alto livello per candidarsi come polo tecnologico anche nel contesto della salute umana. La fisica della materia, l’ingegneria e la sintesi e la caratterizzazione dei materiali, i modelli computazionali di interazione molecolare insieme alla sperimentazione biologica sono gli elementi necessari per la costruzione di un terminale (*hub*) tecnologico di nuova concezione per lo studio, la realizzazione e il trasferimento di innovazioni tecnologiche sia per gli aspetti della prevenzione, della diagnostica e della terapia di importanti e diffuse patologie.

Per quanto riguarda il settore privato sono presenti sul mercato aziende di diverse dimensioni che nel settore farmaceutico vanno dalle “big pharma” a quelle di media e piccola dimensione. Nel settore non espressamente farmaceutico la realtà è molto variegata e a parte settori come e-health, del mobile-health dove aziende di peso come Apple, DuPont, General Electric, Google, IBM e Samsung stanno puntando fortemente sul settore delle scienze della vita.

Sempre nel settore biotecnologico e specialmente quello riferito alle “Red Biotec”, imprese per la maggior parte sono rappresentati da aziende di piccola e piccolissima dimensione comprese le startup di derivazione universitaria. Le imprese “Red Biotec” operanti in Italia e attive nel settore della salute sono circa 160 con un numero di addetti pari a 1175 e un fatturato annuo di circa 434 milioni di euro e investimenti per 140 milioni di cui circa il 40% finanziati con fondi pubblici (dati Assobiotec 2014).

Come esplicitato nel paragrafo 6. “Potenziali fonti di finanziamento”, il posizionamento della “Traiettorie 7” individua come principale fonte di reperimento dei finanziamenti le istituzioni nazionali, pertanto una disamina più estesa dei possibili competitori anche a livello internazionale oltre alle difficoltà e le complessità intrinseche risulterebbero di scarsa utilità.

6. Potenziali fonti di finanziamento

La metodologia proposta offre la possibilità di affrontare in **maniera flessibile ed integrata** diversi problemi di salute per i quali ENEA può fornire soluzioni innovative di tipo diagnostico e terapeutico ma anche di valutare gli effetti di potenziali fattori ambientali sulla salute.

Le tematiche considerate rientrano pienamente in quanto previsto dalla SNSI relativa ai fondi UE per la politica di coesione, con particolare riferimento a quanto indicato per il tema Salute, rispettano le priorità indicate nel PNR 2015-2020 recentemente pubblicato, e prevedono la traduzione dei risultati della ricerca in soluzioni per la salute attraverso l'interazione con il sistema produttivo. Conseguentemente, lo spettro di potenziali *stakeholders* e finanziatori è piuttosto vasto con opportunità sia a livello nazionale che internazionale. Ci sono più livelli di finanziamento da considerare:

un **livello di finanziamento macro** da perseguire nel contesto di accordi generali (AdP MiSE, MATTM e/o altre istituzioni e *stakeholders*, PON/POR) nei quali l'intero processo descritto nel position paper può trovare possibilità di svilupparsi fornendo al committente soluzioni integrate, ivi compreso il trasferimento tecnologico. Di particolare rilevanza può essere la creazione di un **coordinamento nazionale per il trasferimento tecnologico** che promuova e renda efficace l'interazione tra ENEA, associazioni di impresa (Assobiotec, Farindustria, ...), e accademia in un'ottica di *open innovation* virtuosa;

altri finanziamenti che possono coinvolgere parti delle competenze su **specifici progetti integrati** o di dimensioni minori secondo la committenza di riferimento. Quest'ultimi possono derivare da finanziamenti pubblici e/o privati per attività di ricerca e sviluppo nazionali ed internazionali. Secondo le dimensioni del finanziamento e delle tematiche, "moduli" diversi delle capacità ENEA descritte nel presente documento possono essere attivati per rispondere alle richieste provenienti, ad esempio, da Horizon2020, bandi nazionali, fondazioni.

al contempo la costituzione del **Centro di Competenze ENEA** per la Salute fornendo alle aziende attività di supporto e servizi di ricerca avanzati può costituire una possibile fonte di finanziamento. Inoltre, la possibilità di sviluppare prodotti o categorie di prodotti con buone probabilità di successo potrà essere considerata anche come base per la realizzazione di specifici *spin off* ENEA o ENEA-imprese.

L'ENEA, ente di ricerca dotato di cultura del trasferimento tecnologico, attraverso l'approccio integrato descritto, potrà fornire soluzioni innovative per molteplici aspetti della salute, trasformando i risultati della ricerca in un fattore di crescita per il sistema produttivo e di miglioramento della qualità di vita per i cittadini.