



NEXT GENERATION PHARMA

Accelerazioni tecnologiche, centralità
della persona, governance: l'industria
farmaceutica a prova di futuro

Le pagine che seguono sono frutto di un'inchiesta su come l'innovazione – soprattutto ma non solo digitale – sta cambiando e potrebbe cambiare nel prossimo futuro l'industria farmaceutica. L'inchiesta è stata svolta da Fondazione Symbola per Farmaindustria, anche attraverso il confronto con 10 esperti che a vario titolo intersecano il campo d'indagine.

Sommario

Gli intervistati.....	4
Introduzione.....	6
1. Known unknowns, le incognite che conosciamo	9
Il paziente protagonista.....	9
Le platfirms	10
La salute da gestire come l’home banking.....	12
Attraverso i big data il digitale incontra le scienze della vita e genera nuove opportunità.....	12
Tra <i>real world evidence</i> e <i>privacy sartoriale</i>	13
Una questione di trasparenza e di benefici.....	15
La forbice è tra chi ha accesso alle informazioni e chi no.....	16
Le ‘4 P’ della medicina e i big data della salute.....	17
2. Unknowns, le variabili sconosciute dell’innovazione	20
A.I., quando l’intelligenza umana non basta	20
A.I. e industria 4.0.....	22
Una nuova luce sulle molecole.....	23
Il farmaco totale	24
Un nuovo paradigma regolatorio	26
CRISPR, il tuo gene è su misura.....	26
Le nuove frontiere delle staminali e del bioprinting	28
L’Italia ha dei limiti ma anche importanti chance di successo	30
Il tema del senso e le <i>solution companies</i>	32

Gli intervistati

Bill Brody, già presidente Salk Institute di San Diego (uno dei più prestigiosi istituti di ricerca scientifica in campo biomedico a livello mondiale), direttore Medtronic, nel board of directors di IBM

Luca De Biase, direttore di *Nòva24 – Il Sole24Ore*, inserto dedicato alle nuove tecnologie, attento osservatore del mondo digitale

Mauro Ferrari, presidente e ceo dello Houston Methodist Research Institute, tra i migliori ospedali negli Usa, dove sono in corso più di 800 studi clinici.

Luciano Floridi, professore di filosofia ed etica, docente di etica dell'informazione all'Università di Oxford

Fabrizio Landi, presidente Toscana Life Sciences, fondazione non profit che dal 2005 a supporto della ricerca biomedica, coordina un incubatore con 10 mila metri quadrati di laboratori

Alberto Leardini, responsabile della Linea di Ricerca Computer Assisted Medicine all'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, presidente di IDBN (Italian Digital Biomanufacturing Network)

Pietro Leo, chief scientist di IBM Italia

Angelo Lombardo, leader del gruppo sulla regolazione epigenetica e il genome-editing presso l'Ospedale San Raffaele di Milano

Carlo Ratti, direttore del MIT Senseable City Lab, che indaga come le tecnologie digitali stanno cambiando le città.

Silvano Spinelli, chairman dell'acceleratore BiovelocIta, protagonista nel 2013 della più grande exit italiana nel biotech con la sua Eos (venduta per 420 milioni di dollari all'americana Clovis)

Introduzione

Nella storia recente le grandi discontinuità tecnologiche hanno avuto origine da fenomeni di convergenza: tra discipline del sapere, tecnologie, sistemi produttivi e stili di vita. Questi processi oggi vivono un'accelerazione e una portata (un'ampiezza di settori e ambiti interessati) finora sconosciuta. Il digitale, dopo una prima fase tumultuosa, rappresenta sicuramente un enzima che facilita e che stimola trasformazione, ibridazione, riconfigurazione delle filiere produttive: la produzione si fa digitale, i prodotti si fondono coi servizi, le tecnologie incorporano la dimensione umana, la genomica sposa i big data, le piattaforme digitali guardano al mondo della salute delle persone. I bit, insomma, incontrano gli atomi e rimescolano le carte.

Facebook, proprietario del mass medium più popolare del mondo, non crea contenuti. Alibaba, il più grande venditore al dettaglio, non ha un inventario. E Airbnb, il più grande fornitore di strutture alberghiere, non ha alcun immobile di proprietà. Uber, la più grande compagnia di taxi al mondo, non possiede veicoli. Lo store digitale Amazon apre librerie 'fisiche', compra Whole Foods Market. Insomma il cambiamento è arrivato, e può essere, se colto, una grande opportunità.

La narrazione dominante vuole che i big del digitale colonizzino i settori nei quali si affacciano. Ma la realtà racconta anche una storia diversa. La convergenza può arrivare da due direzioni. Può essere il digitale che ridefinisce e ri-gerarchizza le filiere fisiche, oppure un attore del mondo produttivo non digitale che fa proprio l'approccio digitale.

Apple nasce come produttore di computer, poi ha sposato la convergenza vendendo musica con iTunes e l'iPod per ascoltarla: nel mondo della musica entrava un nuovo attore col quale le major e i consumatori avrebbero dovuto fare i conti. E oggi, nei fatti, è addirittura il più grande singolo fondo obbligazionario al mondo: convergenza.

Anche altre imprese, per esempio Lego, hanno saputo cavalcare l'innovazione digitale senza perdere la propria anima e senza diventare una preda: Lego ha introiettato filosofia e tecnologie digitali e ha cambiato paradigma offrendo oltre ai prodotti anche servizi collegati, dai cartoons alle app ai videogames.

Se, dunque, ‘convergenza’ è la parola d’ordine del futuro che ci aspetta, la partita di chi governerà questa convergenza nei diversi settori è aperta. E questo vale anche per il mondo farmaceutico: le imprese del farmaco in Italia hanno talenti ed energie per farcela, e sono già in campo.

Quel che è certo è che questi processi di convergenza producono un innalzamento del livello qualitativo del sistema, con benefici per tutti gli attori coinvolti.

C’è una caratteristica che differenzia la farmaceutica dagli altri settori: l’importanza della regolamentazione. Per questo il successo della transizione dipenderà anche da come le Istituzioni, senza intaccare le garanzie offerte – ad esempio in termini di sicurezza e qualità dei farmaci e di rispetto della privacy – sapranno accompagnare queste innovazioni.

Sono molti i segnali che indicano che anche nella farmaceutica siamo alla vigilia, se non già all’inizio, di una discontinuità epocale: gli investimenti in digitale per la salute nel 2015 hanno superato i 6,5 miliardi di dollari (più che raddoppiati rispetto al 2014). Di intelligenza artificiale si parla tra gli accademici già dagli anni ’50, arriva al grande pubblico il 10 febbraio 1996 – quando Kasparov viene battuto a scacchi da Deep Blue di IBM – ma solo oggi l’intelligenza artificiale aiuta BlackRock nella gestione di un decimo dei fondi nel suo portafoglio, solo oggi assiste i medici dell’Institute of Medical Science dell’Università di Tokyo o quelli del Memorial Sloan Kettering cancer center di New York a fare le loro diagnosi: l’era dell’A.I. (Artificial Intelligence) sembra ormai arrivata. E di e-health si occupano tutti i big delle nuove tecnologie. Come ha osservato Silvano Spinelli: “Sono Google & C. che oggi hanno il coraggio di affrontare la salute con idee nuove svincolate dalla ‘bocchetta’ di farmaco inquadrando la salute con un ‘tutto tondo’ che costringe anche le grandi farmaceutiche a rincorrerle”.

Se caliamo tutto questo in un contesto sociale e tecnologico in cui la rilevazione dei nostri dati biometrici e biomedici (grazie anche alla diffusione dei dispositivi *wearable*) e le confessioni sui social relative alla nostra salute contribuiscono a generare ogni giorno nel mondo 2,5 exabyte di dati (2,5 per 10^{18}); in un contesto medico-scientifico che fa progressi insperati nella conoscenza del genoma (si parla infatti di post-genomica e medicina di precisione) il cui sequenziamento costa oggi come uno smartphone di alta gamma e promette di scendere a 100 euro nei prossimi cinque anni (nel 2003 la prima mappatura completa costò 100 milioni di dollari); se caliamo tutto questo

in un contesto informatico in cui la potenza di calcolo – quella di un chip, seguendo la legge di Moore, raddoppia ogni 18 mesi – permette di dare a questa immensità di dati un senso; se lo facciamo, allora potremmo chiamare senza timidezza ‘rivoluzione’ l’accelerazione che caratterizza il cambiamento di cui siamo testimoni.

Per cercare di capire quali sono i trend e le innovazioni con i quali il settore farmaceutico avrà a che fare nei prossimi anni, Fondazione Symbola ha condotto con dieci esperti un’indagine per Farmindustria: le pagine che seguono ne sono la sintesi.

1. Known unknowns, le incognite che conosciamo

“Ci sono cose che sappiamo di non sapere e altre che non sappiamo di non sapere. E sono quelle che tendono a essere le più problematiche” spiegò Donald Rumsfeld quando era Segretario della Difesa USA. Prima di arrivare alle incognite più problematiche, quelle “unknown” – che avranno uno sviluppo nel lungo periodo con esiti imprevedibili – iniziamo l’analisi dai “known-unknowns” le incognite conosciute, ovvero quelle innovazioni, ne abbiamo identificate sette, che sono già nel radar del settore: dal nuovo ruolo dei pazienti abilitati dal digitale, all’accesso e all’interpretazione dei big data, dalle piattaforme web e dalle nuove questioni inerenti la privacy all’ibridazione prodotto-servizio alla medicina predittiva.

Alcune di queste, benché sul mercato già oggi, hanno dato solo un assaggio delle loro potenzialità e promettono di generare le innovazioni più dirompenti solo in un prossimo futuro, quando verranno gestite con logiche e sinergie che oggi, probabilmente, non abbiamo ancora immaginato: sono innovazioni che si collocano a cavallo tra *known-unknowns* e incognite *unknown*.

Il paziente protagonista

Parag Khanna, già consigliere per la politica estera di Barack Obama, in *Come si governa il mondo*, ha spiegato che la globalizzazione ha visto in essere due diverse fasi. Nella prima il cittadino del mondo si è sentito troppo piccolo e ininfluenza. Oggi invece, nella seconda fase, anche grazie al digitale il cittadino ha iniziato ad assumere un nuovo protagonismo, tornando ad essere un soggetto attivo che può scegliere e orientare le scelte degli altri attori della globalizzazione. Questo vale anche per la farmaceutica.

Il digitale e l’aumentata richiesta di connettività e di informazione rivoluziona, prima di tutto, il ruolo dei consumatori, che finora nel mondo della salute sono stati piuttosto attori passivi che veri protagonisti: è una mutazione che sta aumentando il senso di *empowerment* con una crescente richiesta da parte di consumatori e pazienti di poter gestire direttamente i processi e le scelte che li riguardano. Una mutazione che inciderà profondamente su come molti servizi legati alla salute sono organizzati e sul ruolo di diversi attori, non escluso quello farmaceutico. E che pone, con urgenza, una questione di design delle relazioni: se vogliamo che queste inedite relazioni che

vedono i pazienti al centro non siano distorte, inefficaci, frustranti, è necessaria una fase progettuale altrettanto inedita che le definisca e ne identifichi i caratteri e le esigenze.

Altra mutazione in corso – su cui torneremo – è quella che apre una nuova era nella gestione dei dati sui consumatori-pazienti e sugli effetti dei farmaci: e anche in questo caso i pazienti avranno un ruolo decisivo. Su questo fronte sono già scesi in campo player di grande successo ed esperienza nel raccogliere ed elaborare i dati degli utenti come Google ed Apple, ma anche Alibaba. Aziende costruite intorno all'esperienza degli utenti, alla raccolta dei loro dati e alla loro profilazione: attori ingombranti che prendono posto nella filiera del farmaco e della salute.

Le platfirms

Queste esperienze ci dicono che il progresso della tecnologia digitale non è dovuto soltanto alla produzione di elettronica sempre più potente ma anche al design di nuove strutture architettoniche per la gestione dell'informazione, mutate dalla convergenza di informatica e scienza delle reti. La struttura della piattaforma nell'architettura tecnologica sta creando nuovi modelli di business, la cui straordinaria efficacia attira risorse e moltiplica ulteriormente il progresso. “All'epoca dei personal computer – spiega Luca De Biase – Microsoft era riuscita a conquistare una posizione da piattaforma, perché i suoi sistemi operativi abilitavano il funzionamento di ogni altro software. Allo stesso modo si può immaginare che *Illumina*, in quanto prima azienda piattaforma in posizione dominante nel campo della genetica, possa conquistare una posizione altrettanto strategica per far funzionare tutte le tecnologie che si occupano di salute, in quanto possiede dati su tutto ciò che serve a personalizzare le analisi e ad abilitare le cure conseguenti. Un po' come Google è diventata indispensabile per qualunque attività che richieda di organizzare l'informazione registrata sul web, Illumina potrebbe essere necessaria ogni volta che si debba organizzare l'informazione registrata nel DNA”.

Illumina è l'azienda leader nella tecnologia per il sequenziamento del genoma a basso costo (anche grazie a un'aggressiva politica di protezione dei suoi brevetti: una gran parte dell'attività di sequenziamento dei dati genetici è svolta su macchine dell'azienda di San Diego). “A gennaio

2017 – dice De Biase – ha introdotto *NovaSeq* un’architettura che punta ad arrivare a una tale efficienza da consentire il sequenziamento del genoma di un individuo per 100 dollari. Costava centinaia di milioni qualche anno fa. Questa architettura è pensata per consentire agli utenti di generare da una parte ricerca e analisi personalizzata delle malattie e, dall’altra, soluzioni e applicazioni innovative e altrettanto personalizzate per la cura. Le varie società e attività di Illumina consentono all’azienda di registrare una quantità enorme di dati in materia di genetica, non solo per la farmaceutica umana ma anche per applicazioni che possono alimentare filiere di innovazioni nell’agricoltura e in tutte le scienze della vita. La tecnologia digitale applicata alla scienza sta portando a conoscenze e tecniche rivoluzionarie che a loro volta sono destinate ad accelerare ulteriormente l’innovazione tecnologica”.

Questi fenomeni sono un assaggio del crescente potere e impatto delle *platfirms* le “aziende piattaforma” come le chiamano Geoffrey G. Parker e Sangeet Paul Choudary, autori del fortunato *Platform Revolution: How Networked Markets Are Transforming the Economy*. “La struttura della piattaforma è sempre esistita ma internet ne ha facilitato la moltiplicazione e ha dato luogo a una vera e propria nuova dimensione del business che ha contribuito a ridefinire le ragioni di scambio e la distribuzione del valore in una quantità impressionante di settori. Il tradizionale design del business ha la forma di una tubatura nella quale il valore generato a monte viene acquistato e fluisce a valle, seguendo un percorso lineare, come spiega l’analista Choudary. Nel design del business che si basa sulla struttura della piattaforma, invece, il percorso del valore non è lineare ma fondato sulla convergenza: la piattaforma, in realtà, abilita l’incontro, la collaborazione, lo scambio tra i creatori e i fruitori del valore, compreso il co-design e la partecipazione di tutti alla creazione di un valore complessivo più ampio. Quando funziona e viene adottata da un crescente numero di utenti, la struttura abilitante della piattaforma, inoltre, consente di accumulare una posizione strategica in un mercato, di scolarlo in modo esponenziale con la crescita del numero degli utenti, di accrescere i profitti a un ritmo superiore alla crescita dei costi, di raccogliere una ricchezza di dati senza paragoni”.

Continua De Biase: “Amazon era partita come una struttura a ‘tubatura’ tentando di generare valore con una quota della filiera lineare di distribuzione di libri dai produttori ai consumatori: ma è esplosa quando è riuscita a ripensarsi in forma di piattaforma, sia per il business della cloud che per la distribuzione di libri digitali e per ogni altra forma di commercio”. Tutti i big player del digitale “puntano a modo loro a svolgere funzioni da piattaforma nel mercato: c’è spazio per la nascita di altre piattaforme. Illumina esemplifica questo design di business nelle life sciences”.

La salute da gestire come l'home banking

Siamo abituati a prenotare volo e hotel dal telefonino quando partiamo, a fare acquisti o bonifici dallo smartphone. Seguendo le regole delle innovazioni *disruptive* del web – utente al centro, servizi più efficienti, più semplici e più economici – non è difficile pronosticare che come per il turismo o lo shopping potrebbe nascere una generazione di servizi flat che, con la consulenza di un medico e in base alla nostra storia clinica (e magari al nostro DNA), ci ricordino quando e quali visite mediche fare, ci indichino dove sottoporci agli esami, ci notifichino quando assumere farmaci e ci rendano protagonisti attraverso consigli, del miglioramento dei nostri stili di vita. Su scala diversa qualcosa di simile esiste già: sono la miriade – se ne contano oltre 250 mila – di app che interessano la salute. Domani farmaci e terapie potrebbero essere uno dei servizi offerti.

Una tendenza evidente dalle parole di Bill Brody: “Recentemente – osserva– ho avuto una conversazione con il capo della ricerca e sviluppo di una grande società farmaceutica mondiale che mi ha detto: ‘Bill, non è sufficiente elaborare un nuovo trattamento per il diabete quando così tanti dei pazienti non vengono trattati in modo adeguato con quelli esistenti. Quindi per noi è importante sviluppare gli strumenti per gestire una malattia complessa come il diabete per migliorare i risultati quando introduciamo nuove terapie sul mercato’. Questo approccio potrebbe non essere applicabile a tutte le patologie, ma per patologie gravi come il cancro o croniche come il diabete e il Parkinson, probabilmente vedremo moltiplicarsi queste soluzioni verticalmente integrate”. Già oggi, e soprattutto in futuro, le imprese troveranno l'innovazione *beyond boundaries*, oltre il proprio perimetro, grazie alla convergenza con altri campi e altri attori: occuparsi di farmaci – questo spiega Brody – già oggi non basta più.

Attraverso i big data il digitale incontra le scienze della vita e genera nuove opportunità

All'esplosione del potere delle piattaforme va sommato un altro effetto indotto dalla tecnologia, la crescente importanza e abbondanza di big data, che si intrecciano sempre più con le scienze della vita e la medicina. Diversamente da altri settori come il manifatturiero o l'automotive, l'industria

farmaceutica oggi sfrutta solo in minima parte la messe di dati sulla salute generati ogni giorno: basti pensare a quelli prodotti da sensori e smartphone, dispositivi medici, cartelle cliniche, web forum e social network (quasi un paziente su tre discute sul web i propri problemi di salute), per non dire di quelli relativi ai genomi (4Gbyte a testa).

“Se la dimensione della piattaforma garantisce posizioni redditizie per chi la conquista in un mercato – sottolinea De Biase – l’accumulazione conseguente di grandi volumi di dati, in effetti, garantisce un futuro di applicazioni ulteriori. Anche perché è proprio sui cosiddetti big data che si fonda il successo recente dell’intelligenza artificiale e del machine learning: tecnologie che hanno sperimentato diverse false partenze ma che questa volta sembrano davvero decollare grazie alla disponibilità di dati che era impossibile prima di internet. Con il machine learning il riconoscimento automatico di modelli nei dati può condurre a tecniche di ‘manutenzione predittiva’ del corpo, oppure a personalizzare a tal punto le cure da ridurre gli effetti collaterali in modo drastico, oltre che contenerne il costo”.

Ma, come abbiamo detto, niente è scritto. “Anche in un momento in cui un’azienda sembra dominare incontrastata o quasi il suo mercato – spiega De Biase – c’è sempre qualcuno, da qualche parte, che sta pensando una soluzione alternativa e qualche volta riesce a trovare la strada per realizzarla. Per questo, le aziende che si occupano di life sciences non sono condannate a comportarsi come spettatori di questi sviluppi: possono diventarne protagonisti. In molti casi, conviene: o perché si arriva a trovare una soluzione molto rilevante, o almeno perché si è capaci di utilizzare criticamente le tecnologie fatte da altri e in questo modo mantenere una certa sovranità sul proprio percorso innovativo”.

Tra *real world evidence* e *privacy sartoriale*

Un esempio di innovazione abilitata dalla connettività sono le lenti a contatto per diabetici sviluppate dalla collaborazione tra Google, DexCon Novartis e Sanofi: misurano in continuo il livello di glucosio nelle lacrime, sono connesse ad un piccolo sensore che calcola i livelli di insulina e li invia nella cloud. Un monitoraggio continuo che permette al paziente di gestire il

proprio livello di insulina con un'app, riducendo il ricorso a prelievi sanguigni e dando ai medici informazioni di qualità senza precedenti perché prodotti da una rilevazione continua e non da una manciata di misurazioni durante la giornata. E producendo una mole di dati che rappresentano per la medicina quella che oggi viene indicata come *real world evidence*. Dati che possono riscrivere alcune delle leggi che regolano il mondo del farmaco: si sta già facendo strada, soprattutto oltreoceano, la proposta di pagamenti in base agli esiti delle cure (in questo campo l'Italia, coi *Registri dei farmaci* dell'Aifa, può essere considerata un esempio di avanguardia, con un meccanismo le cui potenzialità sono ancora tutte da sperimentare).

Questi grandi cambiamenti tecnologici e industriali impongono però anche un mutamento del concetto di privacy e richiedono una ridefinizione di come vengono gestiti i dati dei pazienti-utenti. L'Europa, con il suo Regolamento sulla protezione dei dati dei cittadini, e diversi Stati nazionali stanno già lavorando su questo settore ma prima che sul piano giuridico il digitale impone un'evoluzione su quello culturale ed etico. “La pervasività del digitale ha almeno tre grandi conseguenze”, osserva Luciano Floridi. “La prima è che ha innescato un grande mutamento comportamentale in tutti i suoi utenti. Gli stimoli che ci arrivano dall'ambiente digitale ci permettono di monitorare in tempo reale i nostri comportamenti e modificarli. Lo smartwatch che ho al polso, per esempio, mi dice quanti passi faccio. È un'informazione molto semplice e apparentemente neutrale, ma il solo fatto di conoscerla mi spinge a camminare di più. La combinazione di questi effetti su un piano più ampio crea il secondo effetto, il 'nudging', ovvero dei microincentivi che spingono persone, ma anche organizzazioni, verso comportamenti virtuosi. Il terzo cambiamento introdotto dal digitale è la trasparenza. Ora sappiamo e possiamo condividere con chi vogliamo quanto abbiamo dormito e come. La disponibilità condivisa di queste 'life-analytics' farà molta differenza nei prossimi anni”.

Questo porta ad una rivoluzione della privacy? Ci sono precedenti, come nel caso dell'Islanda che ha aperto la strada dando accesso ai dati sanitari della popolazione alla *Decode Genetics* che faceva drug discovery per la Roche, e più recentemente il caso del database nazionale estone o, oltre Atlantico, l'esperienza di *23andMe* di Google con le persone che formano comunità in base ai propri profili genetici. “Su questo fronte sono moderatamente ottimista – spiega Floridi – recentemente si è molto parlato di fine della privacy, ma questo non ha senso perché quella che è

in corso – come hanno sottolineato molte analisi internazionali – è una rinegoziazione della privacy, che è una cosa ben diversa dalla sua fine.

Ciò che sta avvenendo è, di fatto, una flessibilizzazione del concetto di privacy, simile a quanto avviene per il consumo delle informazioni. Un decennio fa la televisione trasmetteva per tutti gli stessi programmi a una determinata ora. Tutti i contenuti erano sincronizzati perché era impossibile gestire richieste individuali. Oggi invece assistiamo a un'individualizzazione della privacy che ha molte analogie con la personalizzazione dei palinsesti ed è molto più calzante per il singolo cittadino. Un teenager, per esempio, ha un senso della privacy relativo ai propri comportamenti sessuali estremamente diverso da quello di una persona anziana che ha abitudini radicate in un tempo diverso. Individualizzazione significa che, di fatto, esiste una soglia di privacy diversa per ciascuno di noi. Per qualcuno può arrivare fino alla diffusione di cosa mangia a pranzo, mentre per altri comprende anche la condivisione dei propri dati sanitari e clinici come ha mostrato, appunto, il caso di 23andMe, o come hanno fatto 500 mila britannici tra i 40 e i 69 anni alla *UK Biobank*, una non profit che mette a disposizione della comunità scientifica tutti i dati di queste persone per studiare gli effetti dell'ambiente. Questa sartorializzazione della privacy è un mutamento importante da comprendere e da rispettare a livello sia individuale sia collettivo. È giusto, infatti che la rinegoziazione avvenga a livello individuale, che non sia imposta dall'alto e in maniera univoca a tutti. Sapere e mantenere il controllo di cosa condividiamo e con chi è una responsabilità individuale che fa parte dell'era nella quale viviamo e che dobbiamo imparare a gestire”.

Una questione di trasparenza e di benefici

Il tema della privacy, intesa soprattutto come controllo dei nostri dati e capacità di gestire le informazioni che ci riguardano e ci descrivono investe tutte le fasce di popolazione, e alcuni hanno proposto incentivi economici o condivisione di benefici per chi condivide i propri dati. “Non credo possiamo ridurre il tutto a un ritorno economico o di nuovi servizi – osserva Ratti – il discorso che va fatto agli utenti, giovani e meno giovani, deve essere improntato alla massima trasparenza, e

allo stesso tempo concentrarsi sugli effettivi benefici che si possono ottenere in termini di migliore salute o benessere personale nel momento in cui i nostri dati sono usati in maniera intelligente – e onesta. Immagino un futuro in cui i dati non siano oggetto di baratto come oggi (tu usi Facebook gratuitamente e io monetizzo la mia conoscenza di te), bensì una moneta da usare in modo trasparente.

Al momento, viviamo una asimmetria informativa: solo poche aziende sanno molto di noi, mentre noi sappiamo pochissimo di loro. È necessario trovare delle soluzioni su come evitare il pericolo del monopolio di dati o un loro cattivo utilizzo. Verso questo obiettivo, ad esempio, abbiamo lanciato qualche anno fa al MIT l’iniziativa chiamata ‘Engaging Data’, coinvolgendo personalità di spicco del governo, di gruppi in difesa della privacy, accademici e realtà di business”.

Visto che avere cittadini più sani è un beneficio per tutti (meno costi per il sistema sanitario nazionale ma anche migliore qualità della vita), una delle discussioni ricorrenti a livello internazionale è chi debba, o possa, promuovere queste applicazioni dell’uso dei dati. “Non immagino una mano pubblica dall’alto che segua certi modelli paternalistici da Welfare State novecentesco”, prosegue Ratti. “Mi piace pensare invece che lo Stato possa usare semplici incentivi per spronare le persone a vivere in modo più sano, con un beneficio per tutti. Proprio grazie ai dati, ad esempio, possiamo monitorare l’attività fisica ed avere ad esempio un bonus dallo Stato se raggiungiamo certi livelli. È simile all’idea dell’ex-ministra francese dell’ecologia, Segolene Royale, che ha proposto per tutti quelli che decideranno di lasciare l’auto in garage e inforcare la bicicletta un indennizzo di 25 centesimi per ogni chilometro percorso”.

La forbice è tra chi ha accesso alle informazioni e chi no

“Oggi – dice Floridi – siamo in un mondo a due velocità tra chi ha accesso a più informazioni ed è perciò in grado di compiere scelte migliori e chi, invece, è ancora relegato in un mondo analogico. È un’asimmetria che vediamo anche in altri mercati, come ad esempio quello immobiliare, dove

chi oggi non fa ricerche online prima di acquistare una casa finisce per pagare di più. Questa asimmetria non è però solo colpa del sistema ma anche frutto di responsabilità individuali: perché chi si informa attivamente spinge il sistema a migliorare.”. Floridi ragiona sui pazienti-consumatori, ma il suo avvertimento vale anche per le imprese. Come vedremo l’intelligenza artificiale, la medicina personalizzata e predittiva, l’industria 4.0, sono tutte innovazioni che fondano i propri risultati sulla disponibilità di quantità sempre maggiori di dati. La possibilità di avere accesso a questi dati già oggi può fare la differenza, ma in futuro sarà l’innovazione stessa ad essere legata a questa disponibilità. Avere accesso ai dati – avere rapporti con chi li ricava e li gestisce – sarà uno degli asset cruciali per il mondo del farmaco, e le imprese farmaceutiche dovranno attrezzarsi a diventare anche imprese *data centric*.

“Dalla nostra prospettiva di progettisti dei flussi di informazione – osserva Carlo Ratti – l’approccio *data-driven* è particolarmente interessante perché ci consente di capire meglio l’ambiente in cui viviamo, il che è il primo passo per trasformarlo. Ma c’è un altro aspetto molto importante di questo approccio. I dati, se condivisi pubblicamente, possono innescare dinamiche molto interessanti di cambio di comportamento. big data significa capire meglio le conseguenze delle nostre azioni quotidiane, e di conseguenza generare nuovi stimoli per cambiarle”. Questo vale per la salute, ma non solo: “Un aneddoto fra tanti legato a TrashTrack, progetto connesso al tema dei rifiuti che abbiamo realizzato al MIT Senseable City Lab. Abbiamo tracciato 3000 rifiuti attraverso etichette elettroniche e ne abbiamo mappato il viaggio in giro per gli Stati Uniti. Abbiamo notato come alcuni volontari, una volta presa coscienza del percorso realizzato da una bottiglia di plastica, abbiano autonomamente deciso di aumentare l’uso del vetro a discapito della plastica”.

Le ‘4 P’ della medicina e i big data della salute

“Fino a pochi anni fa i farmaci erano uguali per tutti” osserva Fabrizio Landi. “L’intera industria farmaceutica, dal 1600 a oggi, si è sostanzialmente sviluppata su un principio: i farmaci sono uguali per tutti. Oggi sappiamo che il secolare paradigma ‘one drug fits for all’, che certamente ha

portato grandissimi benefici all'umanità, è vero solo in termini relativi, perché da un individuo all'altro ci possono essere anche grandissime differenze. La post-genomica, grazie alle nuove tecnologie di sequenziamento, consentirà di attuare in tempi brevi una medicina predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa (la medicina delle 4P) che consentirà di mettere a punto strategie di prevenzione e identificare il miglior percorso terapeutico per ogni singolo individuo. La genetica, da sola, non basta a definire il profilo di un paziente, perché le nostre abitudini e l'ambiente nel quale viviamo hanno un'influenza enorme sulla nostra salute. Questo lo vediamo molto chiaramente in campo oncologico ed è per questo che già da anni si lavora per offrire ai pazienti trattamenti terapeutici disegnati su misura. Non si tratta di una velleità scientifica, ma di fare la differenza tra la vita e la morte per milioni di persone. Ormai è appurato che trattamenti non personalizzati possono non solo non portare benefici, ma provocare anche danni per la salute. È altrettanto vero, inoltre, che promuovere la medicina personalizzata significherà anche contenere i costi della sanità; costi che aumenteranno del 25-35% nei prossimi 10 anni a causa dell'invecchiamento della popolazione, in particolare italiana”.

“È ormai evidente, in questo contesto, che le società che saranno capaci di adattarsi al cambiamento saranno quelle in grado di cogliere le enormi opportunità create dalla tecnologia”, continua Landi. “Si stima che in breve tempo sarà possibile sequenziare un intero genoma umano al costo di 100 \$ e si potranno sequenziare cento/mille genomi al giorno. Se teniamo conto che il singolo genoma di una persona occupa oltre 4GByte di memoria capiamo bene perché i big data trovano nelle Scienze della Vita la più significativa applicazione. Grazie alla generazione di una massa enorme di dati e a nuove tecniche di data mining, le informazioni genetiche saranno correlabili alle malattie”. Questo è perciò il territorio dei big data della salute nel quale diventano indispensabili nuovi strumenti come la capacità di calcolo e strumenti di intelligenza artificiale e machine learning, tradizionalmente estranea alla farmaceutica, ma anche nuovi profili come i bioinformatici che sappiano dare senso a queste enormi moli di dati. “Ci vogliono quindi strumenti come il supercomputer Watson di IBM – sottolinea Landi – ma anche centri di competenza come lo Human Technopole che si sta immaginando a Milano e al quale Toscana Life Sciences intende collegarsi attivamente”.

“C'è poi – va avanti Landi – un altro fronte che è quello dei dati sulle nostre attività quotidiane, su come ci muoviamo, comportiamo e alimentiamo. Questa è un'area nella quale le grandi aziende

piattaforma del digitale come Google e Apple non sembrano avere rivali, ma non mi preoccupa. Credo che da queste piattaforme possano arrivare contributi molto interessanti per monitorare l'effetto dei farmaci nei pazienti e quindi spingere ancor più sulla strada della personalizzazione dei trattamenti adattando in tempo reale la cura alle mie esigenze e ai miei progressi. In realtà su questo fronte io vedo delle ottime possibilità di investimento industriale e di collaborazione”.

Il problema semmai, per l'Italia, è quello della massa critica e delle competenze. Prosegue infatti Landi: “Abbiamo progetti troppo frammentati e pochi giovani specializzati in branche emergenti, come appunto la bioinformatica. Oggi credo che nelle Asl italiane non sia neppure possibile assumere figure di questo tipo perché non c'è di fatto una posizione per questi profili. C'è ancora tanta strada da fare ma la direzione è tracciata e se l'Italia vuole stare al passo con il mondo deve adeguarsi rapidamente ai cambiamenti”.

2. Unknowns, le variabili sconosciute dell'innovazione

Dopo le incognite conosciute, il cui impatto è già in parte misurabile o intuibile, arriviamo alle “unknown”: quelle magari già presenti nei laboratori di ricerca e che mostrano un potenziale enorme, ma che avranno uno sviluppo nel lungo periodo e conseguenze imprevedibili sulla vita delle persone – e sulla filiera farmaceutica. Ne abbiamo individuate sette, per le quali non esiste ancora una prospettiva industriale definita: parliamo della ricerca sull'intelligenza artificiale, dei sistemi cognitivi che implementano l'industria 4.0, della luce al sincrotrone applicata ai farmaci, parliamo di scoperte scientifiche nel campo del gene editing o delle nanotecnologie, di cellule staminali e bioprinting.

A.I., quando l'intelligenza umana non basta

“In Sanità, come negli altri settori, la digitalizzazione delle attività e dei dati sta trasformando il modo di lavorare dei professionisti e l'interazione con i pazienti” osserva Pietro Leo: “Non solo, l'utilizzo di dispositivi mobili e di app personalizzate consente di accedere tempestivamente ai dati rilevanti e di condividerli, ovunque. Un articolo di Forbes sostiene che entro il 2020, saranno generate circa 1,7 MB di nuove informazioni al secondo per ogni essere umano. Un potenziale incredibile, una miniera di informazioni, per cui diventa fondamentale la capacità di analisi. E per questo oggi abbiamo a disposizione le tecniche più evolute di Intelligenza Artificiale”.

Con essa, spiega Leo, si intendono “tutti quei sistemi, algoritmi ed approcci che simulano capacità percettive e cognitive classicamente appannaggio degli esseri viventi. Attraverso l'addestramento (machine learning) questi algoritmi riescono a raccogliere stimoli in input e imparano dai risultati e dalla loro interazione con l'uomo. Noi preferiamo chiamarli Sistemi Cognitivi, in quanto sono in grado di apprendere e suggerire ipotesi fino a interagire con l'essere umano nel modo a lui più naturale, il linguaggio”. Tra i metodi più innovativi c'è il *generative adversarial network* (GAN), che prevede due network neurali in competizione che affinano progressivamente le proprie capacità.

Praticamente tutti i grandi player del digitale stanno lavorando su questo fronte: da Google con *Deep Mind* a Intel che ha acquisito nel 2015 la start up del *cognitive computing Saffron*, a IBM con Watson.

Il sistema *Watson for Drug Discovery* è una soluzione cognitiva che analizza la conoscenza scientifica ed i dati farmacologici per scoprire informazioni e correlazioni nascoste che possono aumentare la probabilità di successo nel percorso di sviluppo e progettazione di nuovi farmaci. Il sistema sfrutta un enorme database che contiene più di 700 mila articoli scientifici, più di 90 mila casi patologici, 25 milioni di abstract di Medline, oltre 150 libri di medicina, 200 riviste del settore, più di 4 milioni di brevetti, dati su 10 mila farmaci e informazioni biologiche relative a oltre 35 mila geni.

“Grazie a Watson – sottolinea Leo – il ricercatore di un’azienda farmaceutica è in grado di visualizzare e analizzare nuove correlazioni tra molecole e farmaci e quindi velocizzare il tempo necessario a identificare il successo o fallimento della ricerca, risparmiando così risorse umane e monetarie. Questo è solo un esempio di come le tecnologie cognitive possono contribuire ad aiutare l’uomo a far fronte alla complessità, alla moltitudine e alla variabilità delle informazioni e della conoscenza”.

Tra gli altri Leo ricorda “l’utilizzo di algoritmi cognitivi a supporto del riconoscimento dei vetrini, l’analisi di fascicoli sanitari per assistere il medico nell’identificazione della migliore cura e trattamento dei tumori, il supporto all’individuazione di potenziali pazienti da coinvolgere in sperimentazioni cliniche, l’analisi di rapporti e letteratura scientifica sanitaria per evidenziare eventi avversi ai fini della farmacovigilanza. Tutte queste tecnologie possono contribuire ad aiutare medici, aziende e ricercatori a raggiungere obiettivi decisivi per la salute di tutti: prevenzione e personalizzazione delle cure e dei trattamenti”.

A.I. e industria 4.0

Di industria 4.0 si parla già oggi, ma quelli che vediamo in campo sono solo i suoi primi passi. Uno dei grandi vantaggi nell'utilizzo di sistemi di intelligenza artificiale nell'analisi di big data sta, infatti, proprio nella capacità di valutare velocemente nuove configurazioni produttive o cambi di piani di produzione o di scoprire nuove correlazioni tra i dati, al fine di incrementare la flessibilità produttiva di un'azienda. I big data infatti riguardano anche la produzione, nella quale il digitale avrà un impatto che oggi cominciamo solamente ad intuire.

La sanità e l'industria farmaceutica sono tra i settori che più di altri potrebbero sfruttare a pieno i vantaggi legati alla digitalizzazione a 360° e lungo l'intera catena del valore.

Parallelamente, la compressione dei costi del sistema sanitario nazionale e l'identificazione di nuovi modelli di sostenibilità di lungo periodo hanno sottoposto le imprese farmaceutiche di tutto il mondo a forti pressioni per la riduzione dei costi e l'efficientamento dei processi produttivi e della supply chain.

“A questo contesto – osserva Leo – si aggiunge il paradosso che sempre più dati strutturati e non strutturati vengono generati ogni anno e solo una minima parte viene analizzata, compresa ed integrata. Basti pensare ai dati generati da macchine e linee produttive, catene distributive, sensori e smartphone, dispositivi medici, social network, video e web forum, ed in generale ai dati generati da progetti Internet of Things o Fabbrica 4.0”.

La connessione tra Intelligenza Artificiale e big data, “oltre a coinvolgere diversi attori della catena del valore, permette anche l'introduzione di nuovi sistemi in grado di elaborare velocemente ed in tempo reale una moltitudine di dati strutturati e non strutturati al fine di migliorare prodotti, servizi e processo manifatturiero. Ad esempio, il sistema *IBM Prescriptive Quality*, grazie all'integrazione di dati provenienti dai sistemi produttivi, consente di identificare ed anticipare problemi di qualità e/o di non aderenza ai requisiti degli enti regolatori dell'industria farmaceutica”. Oppure, ancora, il *Cognitive Manufacturing* di IBM: basato su sistemi cognitivi per l'auto-diagnosi degli asset produttivi, per l'analisi dei flussi di produzione a supporto della pianificazione di produzione, per l'ottimizzazione delle risorse produttive umane ed il consumo energetico.

A tutto ciò, si possono aggiungere scenari in cui gli strumenti digitali vengono utilizzati per interagire con i pazienti che partecipano alle sperimentazioni cliniche e ridurre così i tempi ed i

costi delle varie fasi pre-commerciali, oppure scenari in cui dispositivi indossabili consentono alle aziende di raccogliere ed analizzare un'enorme quantità di dati.

Una nuova luce sulle molecole

Una nuova luce potrebbe cambiare il modo in cui oggi produciamo i farmaci. Se finora un principio attivo è stato identificato principalmente, anche se non esclusivamente, per la sua composizione, una accresciuta capacità di guardare dentro la struttura cristallina del composto, di valutarne e valorizzarne i diversi polimorfi (differenti appunto solo per come gli atomi sono distribuiti nello spazio) potrebbe cambiare le carte in tavola. Oggi questa capacità, sviluppata nei centri di ricerca, si è fatta impresa e muove i primi passi sul mercato. Parliamo della luce al sincrotrone applicata ai farmaci.

Il sincrotrone produce raggi X e altri fasci di luce miliardi di volte più forte rispetto alla luce solare, e permette un'analisi molecolare sui materiali con una sensibilità mille volte superiore a quella degli strumenti tradizionalmente impiegati.

La luce al sincrotrone può evidenziare la forma cristallina dei principi attivi (una diversa forma cristallina può avere sullo stesso paziente effetti diversi o essere più o meno efficace, se non dannosa) in tutte le fasi di preparazione di un farmaco. Questo cambia le carte innanzitutto ai fini della protezione brevettuale: avendo a disposizione un'impronta digitale così accurata del farmaco si potrà tutelare più efficacemente la proprietà intellettuale. E forse anche la definizione di alcune categorie – come quella di bioequivalenza, di farmaco generico – potrebbe risentirne.

Cambia le carte, per le stesse ragioni, nelle procedure di anticontraffazione che tutelano chi produce un farmaco e chi lo utilizza. Ma soprattutto, risalendo la filiera, cambia le carte addirittura ai fini della produzione del farmaco, forse anche più su fino alla sperimentazione. Le potenzialità di miglioramento di questa tecnologia, dunque, investono tanto l'efficacia che la sicurezza di una molecola.

Il farmaco totale

Il marketing insegna che il contenitore è tutto, che agli occhi e al cuore del consumatore arriva prima l'involucro che non la qualità di quello che c'è dentro. Siamo abituati a pensare che l'efficacia di una pillola risieda nel suo contenuto, cioè nel principio attivo che contiene. E se invece il contenitore diventasse altrettanto importante? Se la consegna di un farmaco nel punto esatto in cui deve agire diventasse il segreto dei farmaci di domani?

La ricerca si occupa da anni della somministrazione mirata dei farmaci. Progettando pillole intelligenti che rilasciano il principio attivo solo in contesto specifico o in un preciso momento; oppure che, assunte una volta al mese, rilasciano ogni giorno la dose quotidiana di un medicinale. Nei laboratori si indagano anche le potenzialità dei vettori: che si tratti di nanostrutture di carbonio, come i fullereni, oppure di liposomi da indirizzare verso tessuti specifici, appare evidente che quando questi 'postini' verranno perfezionati e istruiti, chi dà loro vita avrà guadagnato nella filiera una posizione strategica. L'efficacia del farmaco – e magari anche la sua remunerazione – dipenderanno da questo.

“Per i nanofarmaci, come per i farmaci biologici – spiega Mauro Ferrari – la domanda fondamentale è infatti come perfezionare il trasporto dei farmaci nei tessuti, soprattutto quelli alterati da condizioni patologiche, perché è una condizione molto diversa da ciò che incontriamo in un paziente in piena salute. Personalmente penso che in futuro non si potrà prescindere da questo tipo di valutazione sul trasporto che andrà integrata nel concetto stesso di farmaco: perché è davvero poco utile identificare una molecola se non sappiamo come farla arrivare dove deve agire. Per questo penso che il termine farmaco dovrà presto abbracciare due azioni ben diverse: non semplicemente l'azione locale e l'interazione con il recettore, che sono le sue azioni terminali, ma anche la capacità di arrivare ai bersagli nei tessuti malati.”

I nanofarmaci non nascono oggi. “Se andiamo a vedere la data d'inizio della nanomedicina e in particolare la nanooncologia, i nanofarmaci sono una realtà clinica già da una decina d'anni”, sottolinea Ferrari. “Io stesso, nel 2005, ho coordinato il lancio del programma federale americano per la nanomedicina. A quell'epoca non esistevano farmaci 'nano', ma in pochi anni molti sono stati riclassificati in questa categoria come, per esempio, i liposomiali. Oggi dopo più di un

decennio, c'è ancora la percezione che il nano non sia ancora arrivato in clinica, ma si stima che fino al 10% dei prodotti utilizzati oggi siano già nanofarmaci. Questo è un successo perché un decennio è un tempo brevissimo se lo paragoniamo ad altre tecnologie *disruptive* come il DNA ricombinante”.

Questo non vuole però dire che non vi sia ancora molto da fare. Quelli che abbiamo visto arrivare così in fretta erano i ‘low-hanging fruits’, nanofarmaci a tutti gli effetti ma non trasformativi per funzioni e impatto. “Voglio essere molto chiaro su questo punto”, avverte Ferrari: “Quando si parla di malattie gravissime come i tumori, un farmaco che allunga la vita di un paziente di sei settimane o di tre mesi è già un successo ed è utilissimo, ma non credo che questi siano farmaci trasformativi e le aspettative sul fronte della nanomedicina erano e rimangono diverse perché curare e guarire sono due prospettive molto diverse”.

Su questo fronte ci sono però risultati incoraggianti. “Alcuni mesi fa il mio gruppo di ricerca ha pubblicato in copertina su Nature Biotechnology (la rivista più prestigiosa del settore), la dimostrazione di come un generatore di nanoparticelle iniettabile (iNGP - *injectable nanoparticle generator*), che non è altro che un disco di alcuni micrometri di diametro in grado di generare nanoparticelle nel microambiente del tumore, è in grado di aumentare l'arrivo di molecole chemioterapiche sulle cellule tumorali colpendo le metastasi polmonari. Spero che la sperimentazione sull'uomo per questo prodotto possa cominciare al più presto perché è già un esempio di quello che io chiamo ‘farmaco totale’, un sistema che, come dicevo, non comprende solo il principio attivo, ma anche il sistema per portarlo sul bersaglio corretto”.

Il salto di paradigma di questi nanofarmaci di nuova generazione rispetto al passato è enorme. “Grazie alle nanotecnologie stiamo pensando a un farmaco che è in grado di fare tutto. Stiamo parlando di una disruption nella farmaceutica su una scala simile a quella che si è avuta con il passaggio dalla chimica alla biologia. Ma d'altronde questo è frutto di un percorso che nel mio laboratorio dura da 25 anni nel corso dei quali ho raccolto oltre 111 milioni di dollari per queste ricerche sia come principal investigator che insieme ad altri colleghi. Adesso i tempi stanno accelerando e la copertina di Nature Biotechnology, insieme al fatto di avere già la produzione certificata GMP (Good Manufacturing Practices), ci ha aiutato a vincere un importante finanziamento a livello federale che servirà ad avviare la prima sperimentazione clinica a 12 mesi per questo farmaco. La nostra intenzione è di allargare lo spettro dei tumori che possiamo colpire

andando oltre le metastasi polmonari per attaccare anche il tumore al seno e l'osteosarcoma e i sarcomi dei tessuti molli. Sono molto orgoglioso di questo risultato non semplicemente perché viene dal mio laboratorio ma perché si tratta, di fatto, del primo farmaco progettato a tavolino da un punto di vista matematico, trovando le equazioni di campo fondamentali per farlo funzionare, perché tutto è basato sulla fisica del trasporto cellulare, microambientale e sistemico”.

Un nuovo paradigma regolatorio

Dopo un'accoglienza tiepida, “le cose sono cambiate quando abbiamo diffuso il comunicato stampa spiegando che eravamo già arrivati alla produzione Gmp”, osserva Ferrari. “Abbiamo immediatamente ricevuto molta attenzione e non solo dalle aziende specializzate nel pharma, ma anche da altri attori del mondo digitale, che per motivi di riservatezza non posso specificare. Quello che è importante capire, in questo caso, è che personalizzando il trasporto, posso costruire un farmaco a misura del singolo paziente e delle sue particolari lesioni. Questo crea un salto di paradigma anche da un punto di vista regolatorio e autorizzativo perché non dovrò più pormi il problema di omologare una molecola o un composto, ma di validare la commercializzazione di un sistema che non è più standard perché di volta in volta viene modificato. Il prossimo passo sarà portare il nostro iNGP in clinica con un consorzio non profit per renderlo accessibile al più grande numero di pazienti possibile”.

CRISPR, il tuo gene è su misura

Ad un livello *disruptive* ancora maggiore, benché anch'esso ancora in fase di maturazione, ci sono le applicazioni delle sequenze genetiche CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, brevi ripetizioni palindrome interspaziate in modo regolare – scoperte nel 1993 da Francisco Mojica. La tecnica di gene editing CRISPR-Cas9 è infatti la base di un kit di “taglia e cuci” delle sequenze genetiche per intervenire in maniera puntuale su un gene: tagliarlo

per renderlo inattivo (‘silenziarlo’, dicono i biologi), o modificarlo a piacimento, cambiando anche una singola lettera della sequenza delle basi azotate.

Altre tecniche sono in uso per l’editing genetico, ma questa presenta enormi vantaggi: è – come le innovazioni *disruptive* più classiche – più semplice, più efficace, più veloce, meno costosa. E infatti oggi la tecnica è ampiamente usata nei laboratori di biotecnologie di tutto il mondo. Le potenzialità del sistema CRISPR-Cas9 sono enormi e investono tutto il campo della medicina e uno spettro amplissimo di patologie. E il mercato per queste applicazioni non è limitato al cosiddetto “red-biotech”: gli scienziati dell’Università della California di Irvine, per esempio, hanno mostrato la possibilità di modificare con il sistema CRISPR-Cas9 il DNA della linea germinale della zanzara *Anopheles stephensi*, vettore del plasmodio della malaria, in modo da impedire la trasmissione della malattia. Questo apre alla possibilità di eradicare la malaria? “Le ragioni di attenzione sono semplici e fondate – osserva Angelo Lombardo – perché il sistema CRISPR/Cas è estremamente versatile ed è, finalmente, una tecnologia aperta a tutta la comunità scientifica”.

Prima dello sviluppo di questo sistema tra il 2012 e il 2013, va avanti Lombardo, “esistevano altre tecnologie di gene-editing già sottoposte a prove cliniche, ma erano tutte proprietarie come, per esempio, quelle messe a punto dalla Sangamo Biosciences”.

CRISPR/Cas cambia questo scenario perché invece di una sola azienda con la sua tecnologia proprietaria apre a tutti i laboratori, sia privati che pubblici, la possibilità di sperimentare nuovi approcci, favorendo competizione e innovazione. La tecnologia è open-source per la ricerca ma va ricordato che si è già innescata una battaglia molto accesa tra europei ed americani intorno al brevetto per lo sfruttamento industriale che è stato assegnato al Mit. I primi test clinici di terapie geniche basate su CRISPR/Cas per il trattamento dei tumori sono stati già approvati l’anno scorso sia in Usa (a Philadelphia) che in Cina (al Sichuan University’s West China Hospital di Chengdu) e credo che entro il 2020 potremmo vedere dei risultati molto interessanti sull’uomo. La sperimentazione sull’uomo di queste tecniche è già avviata. Junjiu Huang dell’Università Sun Yat-Sen di Guangzhou, in Cina, nel 2015 ha pubblicato il primo tentativo – non andato a buon fine, però – di correggere la mutazione che causa la beta-talassemia in embrioni malati. Il perfezionamento della tecnica è oggetto di ricerca in tutto il mondo.

“Nuovi vettori per la terapia genica vengono approvati continuamente – osserva Bill Brody – pertanto, le tecnologie basate su CRISPR per l’editing genico svolgeranno un ruolo molto importante nella terapia genica e il periodo di tempo sarà breve, da mesi ad anni e non decenni. È chiaro che, per la correzione di mutazioni genetiche che causano malattie, CRISPR darà risultati a breve termine”.

Se è vero che queste tecnologie di editing genetico sono davvero alla portata di tutti e che la francese Collectis che ha anche depositato una richiesta di brevetto sul CRISPR/Cas ha già partecipato a diversi trial clinici contro il cancro “è però vero – sottolinea Lombardo – che la maggior parte delle aziende che oggi si cimentano in questo campo sono startup statunitensi: perché, come la terapia genica tradizionale, si tratta di una partita ancora molto complessa. Per l’Italia il rischio è di arrivare tardi perché molte grandi multinazionali si sono già mosse sia sulle grandi patologie come Hiv e tumori, sia su alcune emoglobinopatie di grande impatto a livello mondiale come le talassemie e l’anemia falciforme. Restano le malattie rare, ma il mercato del gene-editing potrebbe ampliarsi ancora molto con la scoperta di nuovi target molecolari”.

Le nuove frontiere delle staminali e del bioprinting

E se potessimo fare un tagliando al nostro organismo sostituendo un organo malato con una nuovo di zecca, evitando così di dover far ricorso ai farmaci che lo tengono sotto controllo? È questa la frontiera potenziale aperta dalla staminali: “Che – nota ancora Brody – si stanno mostrando importantissime nel rivelare nuovi meccanismi di rigenerazione in vivo, di origine del cancro e di organogenesi ex-vivo. Per quanto ne so, fino ad oggi la grande industria farmaceutica non ha investito nello sviluppo di capacità avanzate per la rigenerazione dei tessuti basati sulla scienza delle cellule staminali. È per questo che le istituzioni accademiche saranno i motori di questa nuova tecnologia”.

La stessa ambizione è nutrita dalla tecnologia della stampa 3D, cioè la produzione di oggetti con tecnica additiva strato-per-strato, che ha fatto grandissimi passi avanti anche nel mondo della

salute, dopo le infinite applicazioni nella meccanica di precisione. “Oggi, questa tecnica consente di produrre singoli oggetti anche di altissima complessità morfologica partendo semplicemente da un file: se questo viene da una scansione e progettazione effettuate sul singolo soggetto, la soluzione sarà personalizzata, su misura del paziente” spiega Alberto Leardini.

Sono già tantissime le applicazioni della stampa 3D in medicina, seppur naturalmente con gradi di maturità molto differenti. Ci sono esperienze già importanti in ortopedia e traumatologia, odontoiatria e chirurgia maxillofaciale, neurochirurgia, chirurgia plastica, chirurgia generale e interna, ma anche medicina del lavoro, medicina fisica e riabilitativa oltre che nella medicina legale”. Molto ampia è anche la gamma di tipologie di prodotti: in ortopedia e riabilitazione si va per esempio da dispositivi ‘esterni’ al corpo quali tutori, ortesi (anche plantari), esoscheletri e protesi d’arto, a guide chirurgiche ed accessori per tecniche di impianto paziente-specifico, fino a dispositivi interni impiantabili, sia con materiali inerti che con biomateriali. “Al nostro Istituto Ortopedico Rizzoli – continua Leardini – ci sono esperienze in corso in ognuna di queste. Stiamo aiutando lo sviluppo di questa moderna disciplina soprattutto creando un network tra le tante istituzioni e i tantissimi professionisti coinvolti con la nostra associazione Idbn (Italian digital biomanufacturing network) che è impegnata anche nella formazione sulla stampa 3D in medicina e chirurgia”.

Nei prossimi anni, il punto centrale dello sviluppo della stampa 3D per la medicina sarà la produzione di massa di dispositivi customizzati. I medici e i bioingegneri hanno già dimostrato che soluzioni ad-hoc per il singolo paziente non sono solo possibili, ma anche clinicamente efficaci, sicure, ed in molti casi anche meno rischiose per il paziente e meno costose per i servizi sanitari.

Mentre sul medio periodo la grande scommessa del 3D è il “bioprinting” spingersi cioè oltre i materiali per utilizzare cellule viventi per ridare al paziente tessuti e organi perfettamente compatibili con il suo corpo. “Nel campo del bioprinting – spiega Leardini – proprio qui al Rizzoli la dottoressa Brunella Grigolo sta sviluppando, mediante bioplotter 3D, dispositivi in grado di produrre costrutti costituiti da materiali biomimetici (fosfati di calcio, collagene, ecc.) ed anche costrutti ‘misti’ ottenuti per esempio includendo cellule in gel biologici con inclusione di cellule mesenchimali umane. In questo campo, l’ingegneria tissutale, è possibile addirittura

una cellularizzazione che avvenga in maniera ‘magnetica’ quando gli scaffold, queste strutture di supporto, hanno morfologie caratteristiche dell’ordine del micron. Ciò darà una sicura svolta alla rigenerazione tissutale, potendo anche questa avere finalmente a disposizione dispositivi custom-made atti a sostituire o far rigenerare singoli tessuti deteriorati localmente”.

Oltre che la dimensione esatta della struttura, la progettazione personalizzata ottenuta con il supporto di immagini biomedicali consente infatti di realizzare scaffold 3D in differenti materiali ma soprattutto con parametri architettonici molto diversi e complessi, per la sostituzione di ossa, cartilagine ed altri tessuti. “Riuscire a stampare un organo intero – sottolinea Leardini – è da tempo nei sogni dei ricercatori, ma purtroppo siamo onestamente ancora un po’ lontani; allo stato attuale è possibile ottenere con tecnologia bioprinting solo strutture a bassa complessità anatomica o che fanno parte di strutture più evolute. Si parla in generale di pelle, osso, cartilagine, alcuni vasi, segmenti di trachea ecc. Per esempio all’Istituto Rizzoli abbiamo stampato recentemente un menisco cellularizzato. Ci sono tutte le condizioni per fare importanti progressi anche in questo campo, ma la certezza sulla efficacia finale richiederà molte e lunghe valutazioni. Non ultima, a questo proposito, è la questione della disponibilità di finanziamenti”.

L’Italia ha dei limiti ma anche importanti chance di successo

In questo contesto di fortissima innovazione l’Italia, con la sua ricerca di base di alto livello e una capacità clinica invidiata da molti altri paesi sviluppati, può ambire a porsi come un grande laboratorio per la farmaceutica del futuro, a patto che sappia investire bene i prossimi anni. “Sono convinto che possiamo ancora giocarcela e molto bene per almeno due motivi”, spiega Fabrizio Landi: “Il primo è che il settore del biofarmaceutico non è mai stato in crisi e come produzione siamo ai livelli della Germania. Il secondo motivo è che oggi il tema non è più la produzione ma l’innovazione. Un’indagine condotta sui principali gruppi farmaceutici internazionali mostra come oggi, nell’80% dei casi, l’innovazione più efficiente nasce dall’acquisizione di progetti nati in piccole aziende biotech o centri di eccellenza. I nuovi prodotti biotech nascono da una profonda conoscenza del funzionamento dei processi biologici che si vogliono curare/correggere: un contesto in cui saranno più vincenti team di ricerca piccoli e focalizzati, in ideale parallelismo con

le botteghe degli artisti/artigiani del nostro Rinascimento. Io credo che in questo ‘mercato delle idee’ il sistema Italia possa avere grandi opportunità. I legami tra aziende farmaceutiche biomedicali, PMI biotech, centri pubblici e privati di eccellenza, sia nella ricerca di base sia in quella applicata, rappresentano il motore dell’innovazione nelle scienze della vita, sul quale investire per valorizzare le competenze già presenti nel Paese”. Questa, sottolinea Landi, “può essere la grande occasione per un Rinascimento del pharma italiano, perché abbiamo ottimi talenti e un eccellente track-record di aziende innovative. Rompere la frammentazione, creare nuove sinergie e dotarci di strutture abilitanti per creare ecosistemi dell’innovazione dove pubblico e privato lavorano insieme (vedi Human Technopole, ma anche TLS in piccolo): tutto questo potrà dare una grossa spinta al settore e al sistema paese”.

L’ottimismo di Landi non nasconde le criticità del sistema italiano che spesso non sa mettere a frutto i suoi stessi investimenti. “Per la ricerca di base il problema è la mancanza di fondi specializzati nel red biotech che riescano a traghettare questa ricerca verso le applicazioni industriali: da qui l’idea dell’incubatore BiovelocITA”, osserva Silvano Spinelli. Per la ricerca clinica, invece, “le problematiche sono molto differenti: gli aspetti burocratici e regolatori limitano molto lo ‘housing’ in Italia di studi significativi. La frammentazione delle Università che non hanno organismi collegiali salvo rari casi, la complessità della loro gestione della *intellectual property* giocano inoltre contro una crescita del settore. Ma non dobbiamo smettere di provare. Recentemente sono entrato in contatto con un’istituzione multinazionale che ha un centro di ricerca in Italia, lo ICGEB di Trieste. La dimostrazione vivente che in Italia si può lavorare bene all’avanguardia se ci si svincola dalle burocrazie carrieristiche delle università. Detto questo, non a caso quelli di ICGEB puntano molto sul gene editing. Anche secondo me è il futuro della ricerca innovativa”.

La presenza di forti talenti e la capacità di continuare a generarne è un leitmotiv che è sostenuto anche da chi ci osserva dall’estero, ma che potrebbe non bastare a fare la differenza in un momento estremamente competitivo come quello nel quale viviamo.

“Negli ultimi tre decenni – osserva Brody – l’investimento nelle università europee e centri di ricerca come il Max Planck tedesco, ma non solo, ha portato l’Europa allo sviluppo di capacità di classe mondiale in biomedicina, fisica e informatica. Ciò che invece è ancora all’inizio è un cambiamento nella cultura all’interno di queste organizzazioni per promuovere il trasferimento di

tecnologie e le società spinoff. Questa apertura deve anche essere una forza positiva per coltivare imprenditori. Ci sono due ingredienti necessari per creare imprese di successo e che sono ancora scarsi: venture capital e gestori aziendali (ad esempio, CEO per le startup). Il venture capital e le persone disposte a correre dei rischi e con la capacità di gestire una startup sono un fattore critico per l'Europa, ma ci vorrà ancora un po' di tempo perché si sviluppino”.

Il nostro Paese purtroppo convive ancora con alcuni handicap. “Credo che l'Italia abbia dei talenti straordinari come non smette di dimostrare sia nella ricerca che nell'imprenditoria, ma ha un grave problema di scala”, osserva Ferrari: “Investiamo pochissimo in ricerca [rispetto agli altri Paesi industrializzati, ndr], sia pubblica che privata. Quando io guardo a quei 111 milioni di dollari di fondi pubblici che sono riuscito a raccogliere per fare ricerca negli Usa, guardo anche al ritorno straordinario che stanno producendo sulla comunità e il nostro paese dovrebbe una volta per tutte rendersi conto che investire in ricerca significa assicurarsi un pezzo di futuro. Se non affrontiamo questo problema rischiamo la serie B”.

Soprattutto, se non vogliamo che quei talenti prendano la via dell'estero, e se vogliamo anzi attirare talenti dall'estero, un passaggio cruciale è la creazione di un ecosistema favorevole ai talenti, anche quando sono dentro piccole imprese. Un ecosistema fatto di agevolazioni, di competenze (come, ad esempio, gli avvocati esperti di tutela della proprietà intellettuale e di brevetti) e di imprese (che possano dare, ad esempio, consigli per presentarsi agli investitori e raccogliere fondi per la ricerca) che aiutino i talenti a passare dall'embrione dell'idea al progetto realizzato.

Il tema del senso e le *solution companies*

Gli economisti Akerlof, Kranton e Lowenstein, individuando i limiti di un approccio economico puramente utilitarista, hanno sostenuto che l'uomo è cercatore di senso prima che massimizzatore di utilità. L'uomo agisce lungo direttrici orientate non dalla pura utilità ma dal senso che sta dietro alle cose.

Una ricerca che osserva e descrive tecnologie, dunque, non può esimersi dall'osservare che prima di quelle tecnologie va posto il senso che le orienta; osservando un settore fatto di innovazione, dunque, è fondamentale domandarsi cosa orienta quell'innovazione.

Ognuna delle innovazioni raccontate finora è guidata da un proprio obiettivo, mentre manca ancora l'alveo di una comune direzione, di un senso condiviso da tutti gli attori del sistema. Quale può essere il senso che li tiene insieme e li guida? Questo senso può essere il miglioramento della qualità della vita: che è una combinazione di genetica, tecnologia, qualità del cibo, sostenibilità ambientale, relazioni. Questa può essere la cornice che tiene insieme tutto quanto abbiamo raccontato, che inquadra la missione di questo settore cominciando dalle singole fino ad arrivare a tutto l'ecosistema farmaceutico: ora che si avvia, grazie alle molteplici collaborazioni, a divenire un settore *beyond boundaries*, che opera ben oltre i propri confini; ora che inizia ad immaginarsi come composto non più da aziende basate sui prodotti, ma da *solution companies* che forniscono al proprio paziente-cliente non solo farmaci ma servizi che lo supportino durante tutto l'arco della vita e ne migliorino, appunto, la qualità. Con il beneficio non trascurabile di abbattere costi sociali e sanitari.

L'industria farmaceutica, se non potrà essere protagonista di tutte le innovazioni descritte, potrà però farsi promotrice e cavalcare l'era della convergenza allargando lo sguardo – come in parte sta già facendo – ai nuovi attori e ai nuovi campi: facendo dell'ibridazione una nuova strategia industriale, in una logica sempre meno orientata al solo prodotto e sempre più *human centred*.

Se questa può essere la direzione di marcia dell'intero ecosistema farmaceutico, il nostro Paese avrà una chance di protagonismo in più: il miglioramento della qualità della vita è un campo nuovo che si sta appena delineando ma nel quale l'Italia, col suo approccio umanistico all'innovazione (come ha dimostrato ad esempio nel design o nel food) ha esperienze e competenze ineguagliate.