

# Università degli Studi del Molise

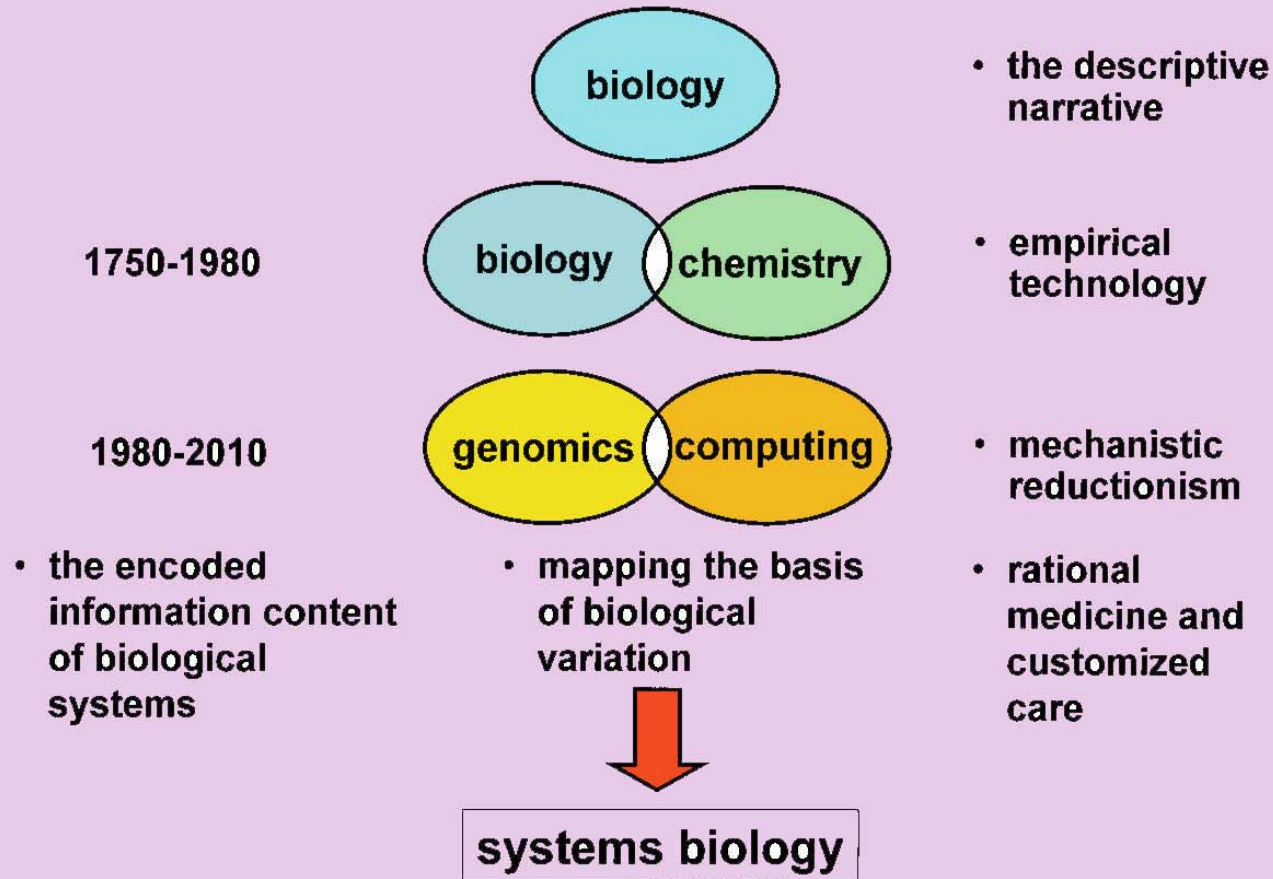
“Scienza, Salute e Benessere”

LEONARDO SANTI

“Predittività genetica delle patologie e cure personalizzate”

Campobasso 17 marzo 2005

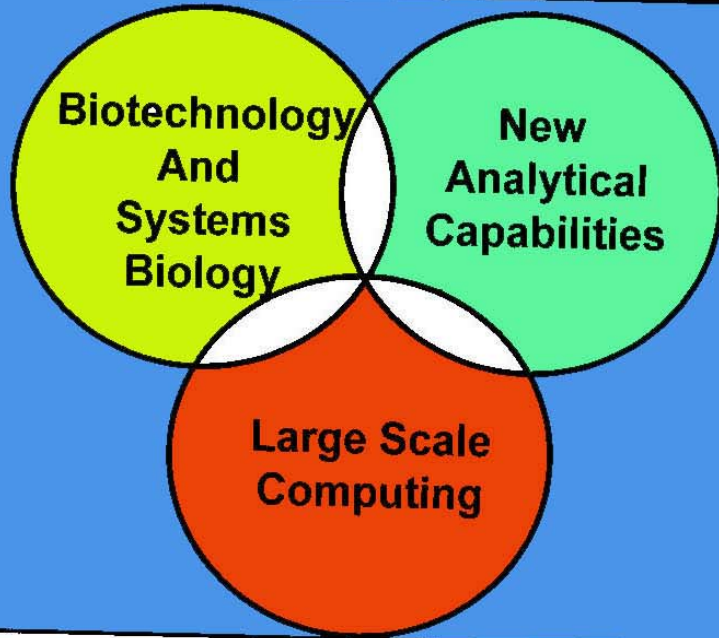
# The Analysis and Application of Principles of Biological Design



# 21<sup>st</sup> Century Biology and Medicine

**“SYSTEMS BIOLOGY”**

- the design principles of biological order and complexity
- mapping the information content of biopathways and networks

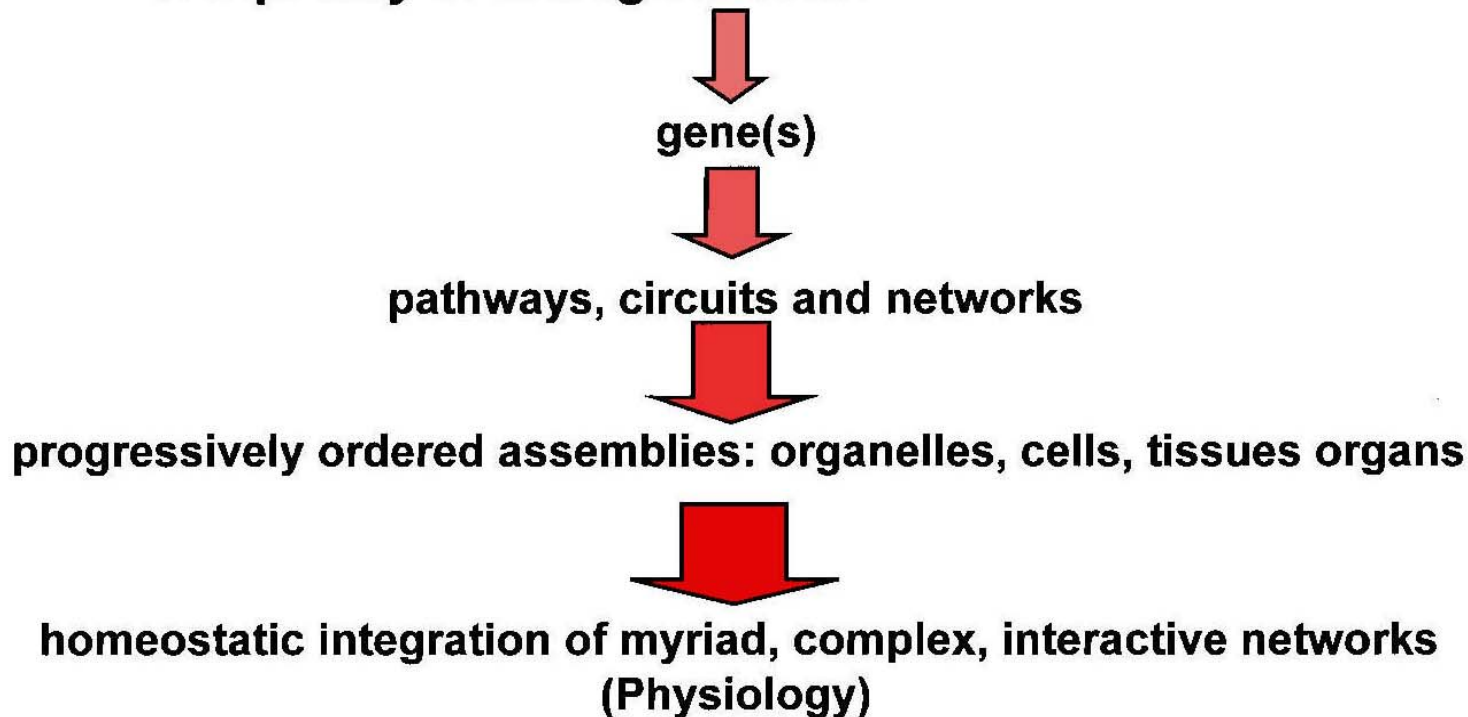


**“BIG BIOLOGY”**

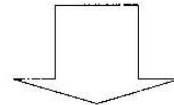
- interdisciplinary, massive datasets, information-based
- infrastructure, investment and education

# From Reductionism to Integrated Systems Biology

- understanding the information content encoded in biological networks
- mapping the design rules for progressively greater complexity of biological order

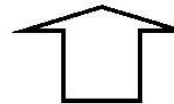


# Understanding The Information Content Of Biological Systems



**Predictive  
Biology**

**Rational  
Medicine**



- **INTER DISCIPLINARY RESEARCH**
- **CROSS-SECTOR INDUSTRIAL CONVERGENCE**

# On-Body: In-Body Sensors (OBIBs)

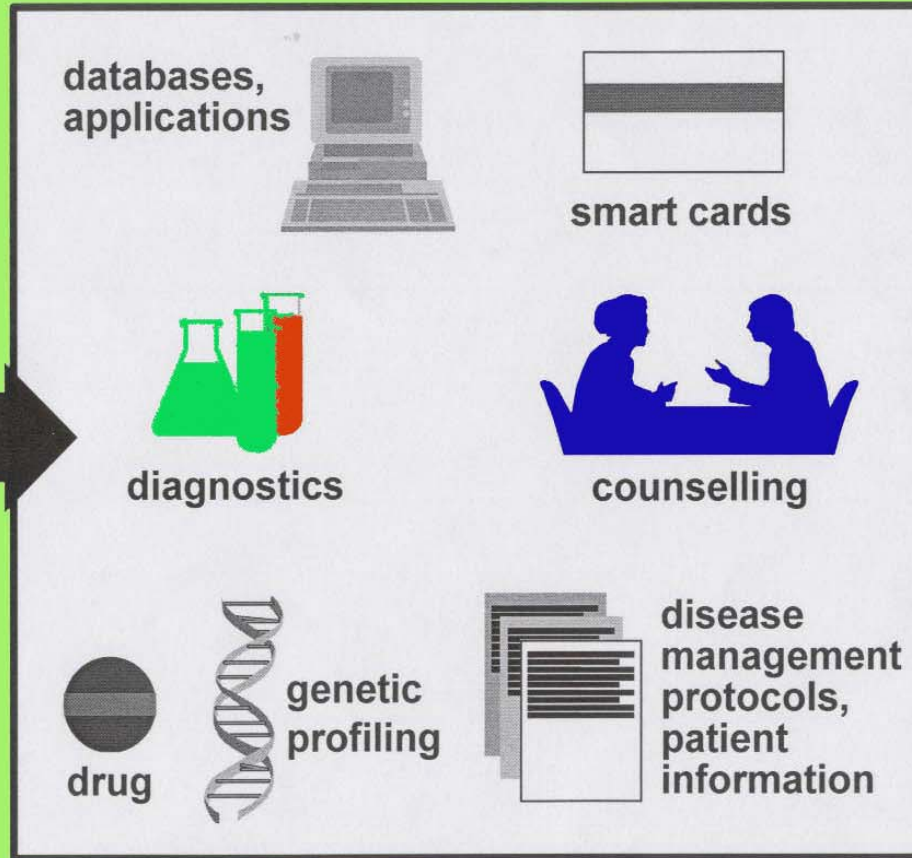
## Monitoring Our Health Status

- Miniaturized portable or implanted sensors with wireless links
- Smart devices/prostheses queried, adjusted and instructed from outside
- “remote” diagnosis and “early warning” of potential problems
- “intelligent” systems that dispense drugs to optimize drug levels, ensure compliance and reduce side-effects

# Rx 2003



# Medicine 2013

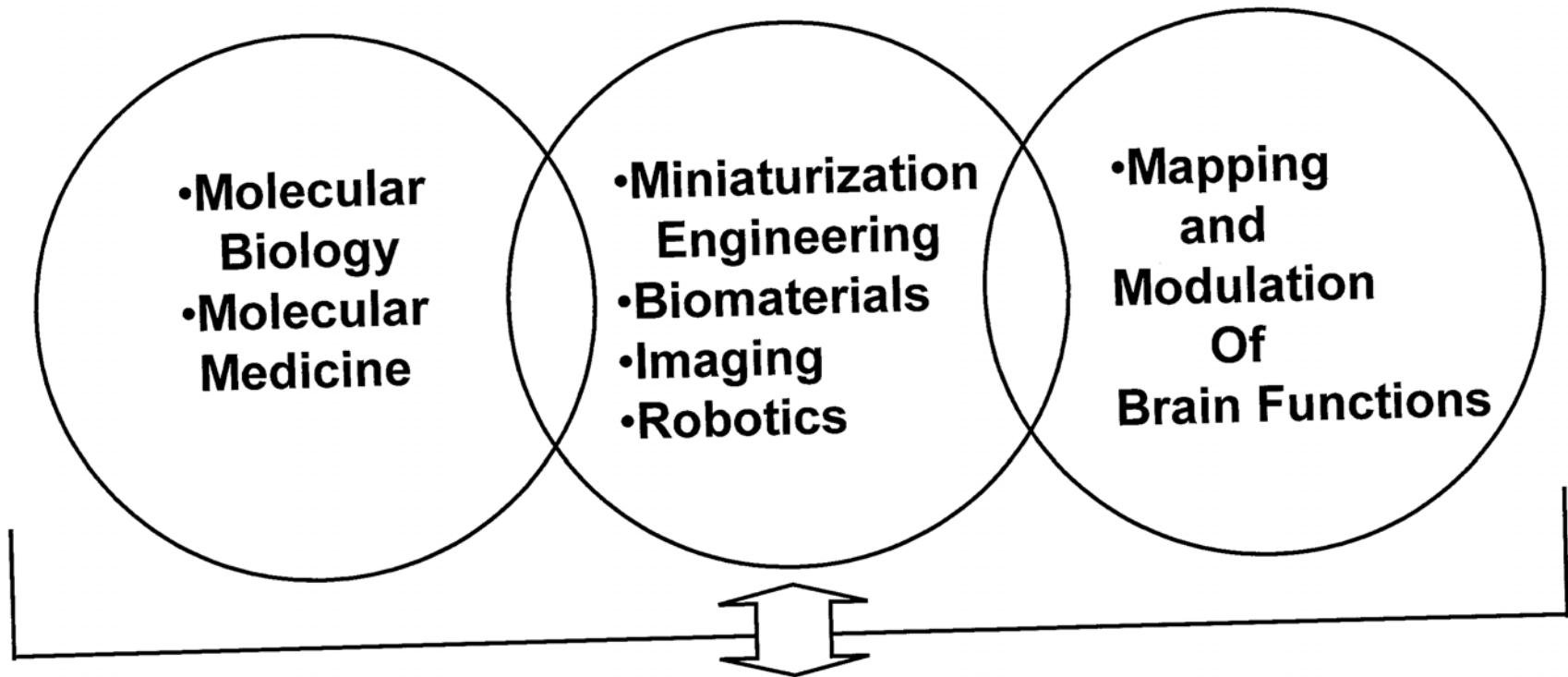


# Assembling The Supersmall and The Ultrasensitive

- Combining the structural diversity and self-assembling organizational prowess of biological systems  
with
- The electronic, magnetic and structural properties of inorganic compounds and diverse organic macromolecular/supramolecular complexes  
with
- Established microfabrication technologies and emergent nanoscale engineering



# Inter-Disciplinary Convergence In Biomedical R&D



## Advanced Computing and Knowledge Management

- massive dbases
- data mining

- brain-machine interfaces
- neural interface engineering

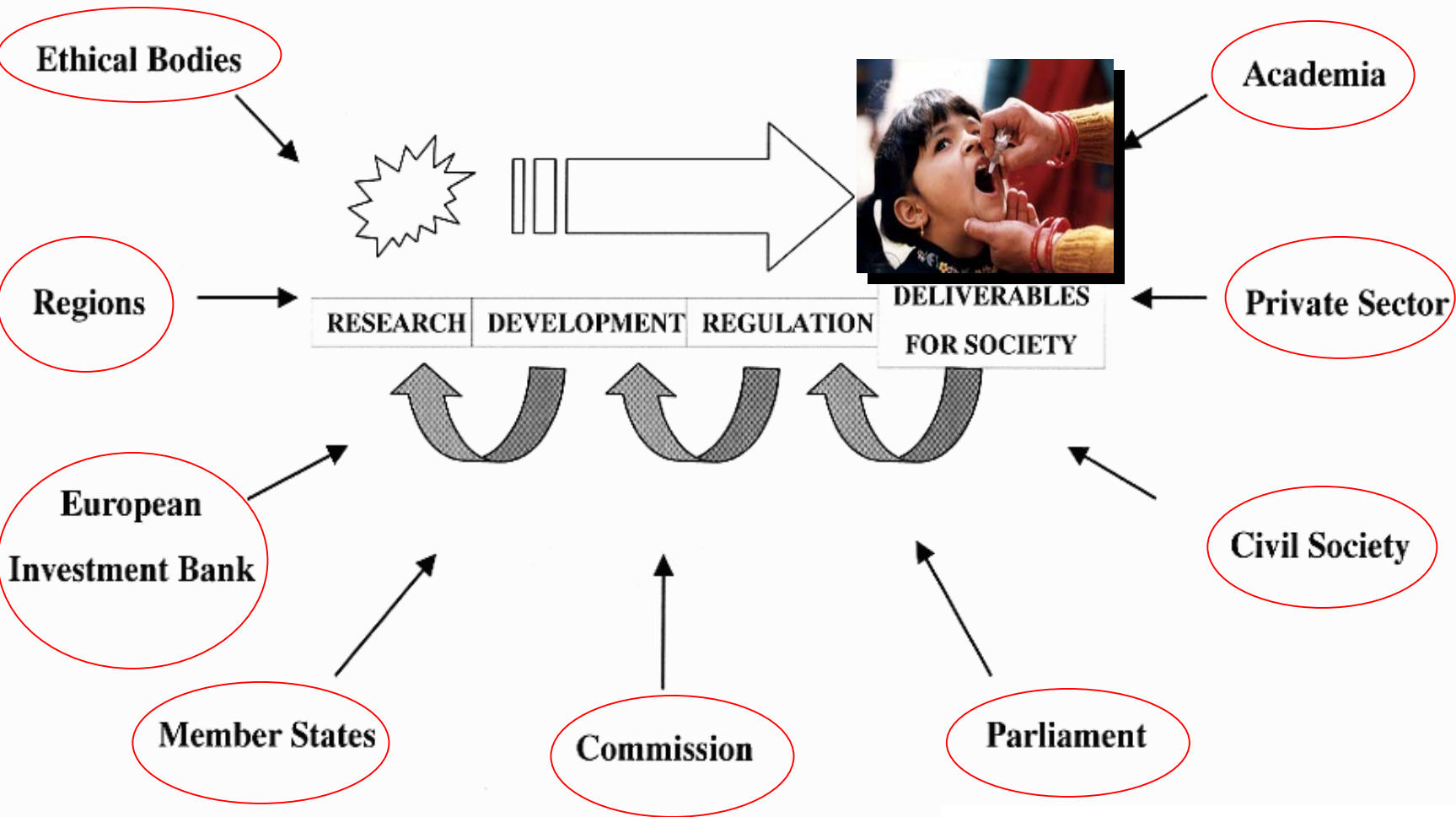
- on-body/in-body sensor technologies
- ‘smart’ devices

# Entering An Era of Dramatic Change

## The Quest for Innovative Technological Solutions

- Purposeful integration of diverse, and previously largely separate, constituencies
  - science, medicine, engineering, telecommunications, ethics, law, social sciences, economics, technical policy and law
- Increasing focus on bio-inspired solutions
  - mimicing biological design/processes
  - building systems on Nature's scale
- Moving from 20th Century physical sciences-based concepts/industries to new 21st Century bio-inspired approaches
- From reliance on resource-depleting industries to increasing embrace of renewable/regenerating systems

# Success will depend on mobilisation of all actors



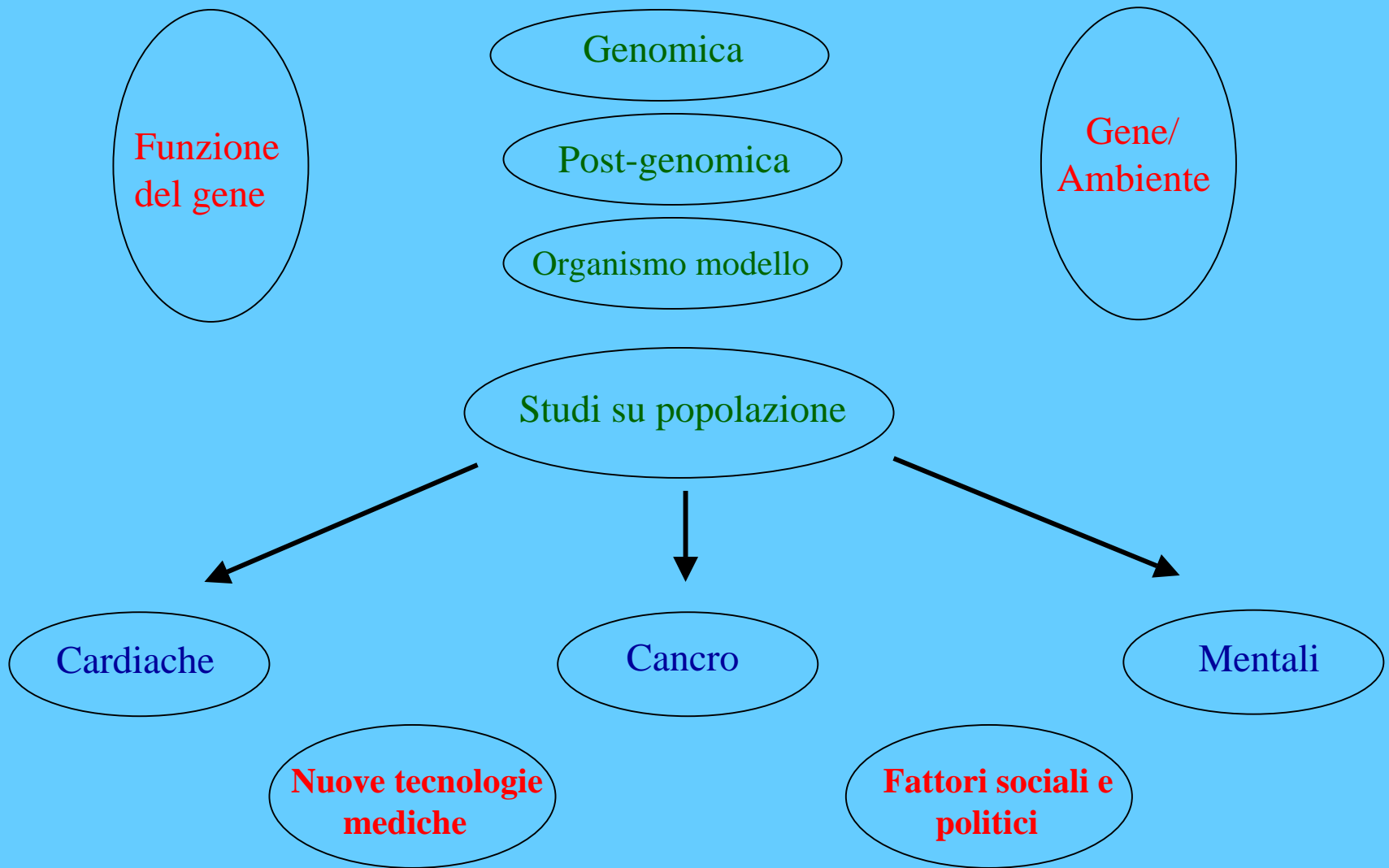
# The promises of the genomics

- Increase of the drug-discovery process
  - New targets (orphan receptors)
  - Medicines with more targeted activity
  - Drug design (molecular toxicology)
- Faster development process
  - Selections of patients
  - Reaction of the patients to the therapy
- More significant group of patients
- More expectation of success
- Reduction of the *time to market*
- More targeted marketing activity

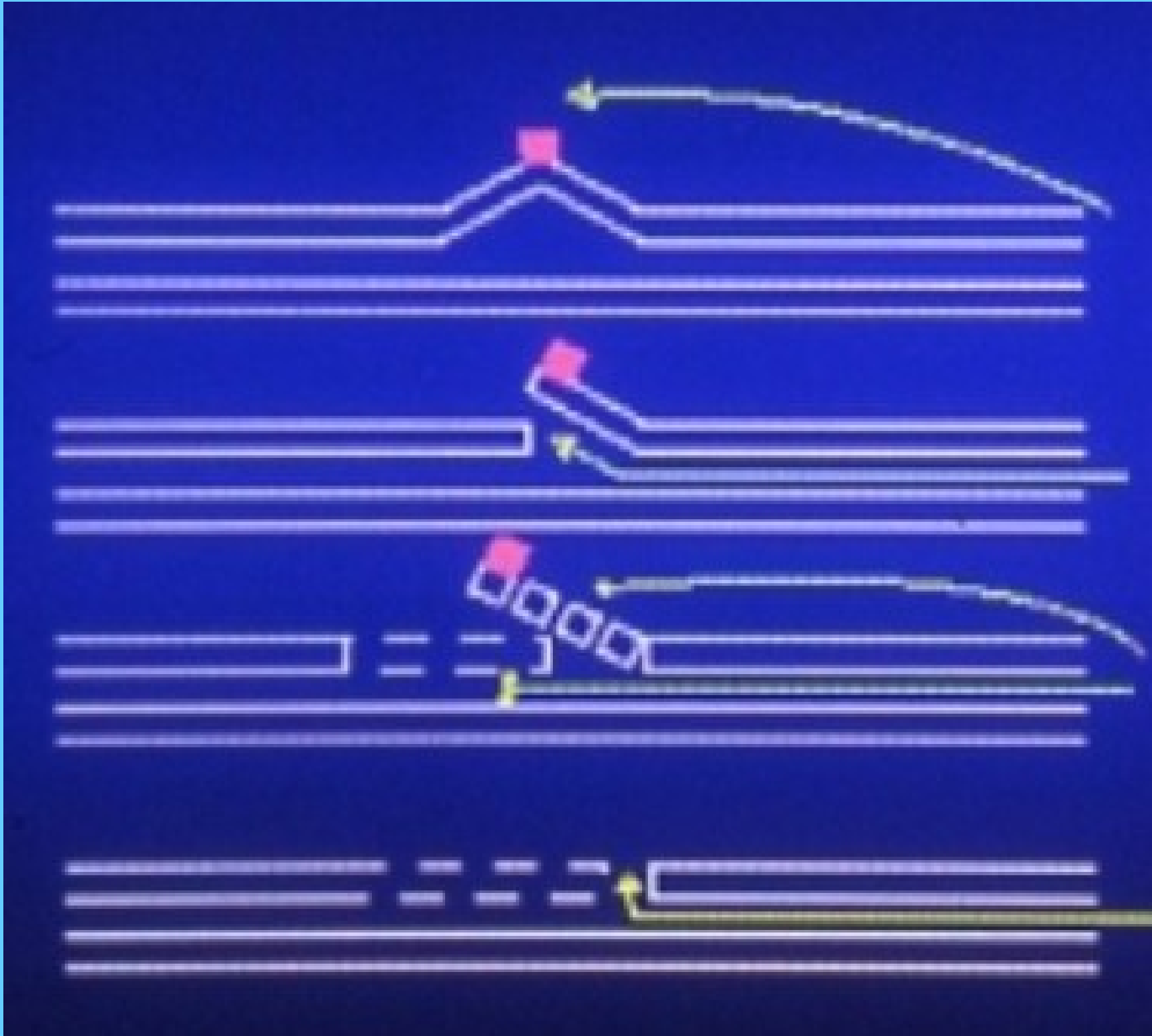
# Le sfide dell'attuale ricerca post-genomica

- **Genomica funzionale**: quanti sono, quali sono, a cosa servono e come funzionano i **geni**? Definizione delle basi molecolari dell'individualità biologica (**SNPS**) e delle differenze tra specie (**genomica comparata**).
- **Proteomica**: il catalogo delle **proteine** presenti in una singola cellula o in un singolo organismo.
- **Proteomica funzionale**: **rapporti struttura/funzione** delle proteine in correlazione con le sequenze geniche.

# Dai Geni alla Salute



# Danno e Riparo del DNA



# ATTIVAZIONE NON VIRALE DEI PROTOONCOGENI CELLULARI

## PER MUTAZIONE PUNTFORME

CELLULA NORMALE



CELLULA NEOPLASTICA

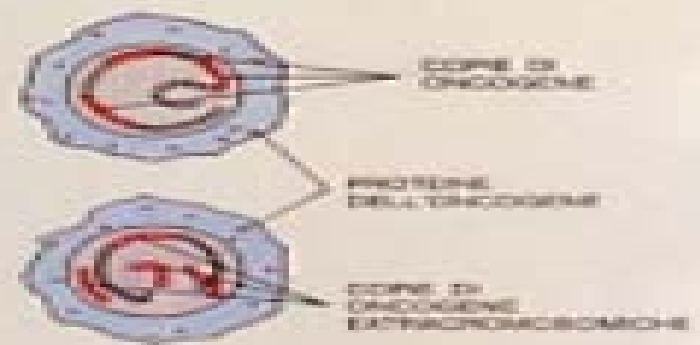


## PER AMPLIFICAZIONE GENICA

CELLULA NORMALE



CELLULE NEOPLASTICHE



## PER TRASPOSIZIONE

CELLULA NORMALE



CELLULA NEOPLASTICA



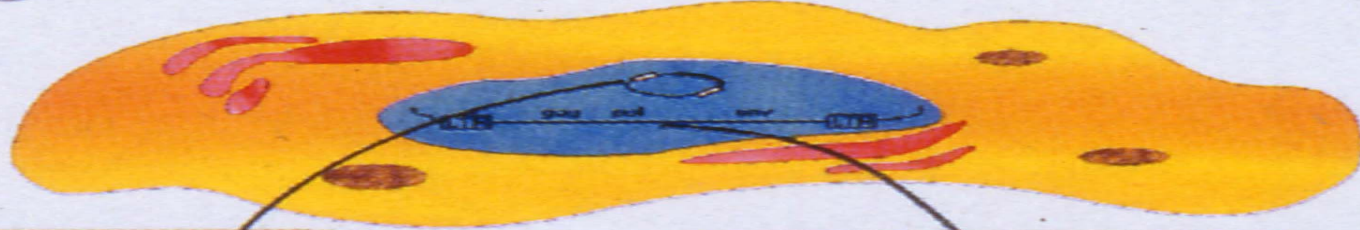




Sostituzione di parte del genoma virale con il gene eterologo



Trasfezione in cellule "packaging"



Provirus ricombinante

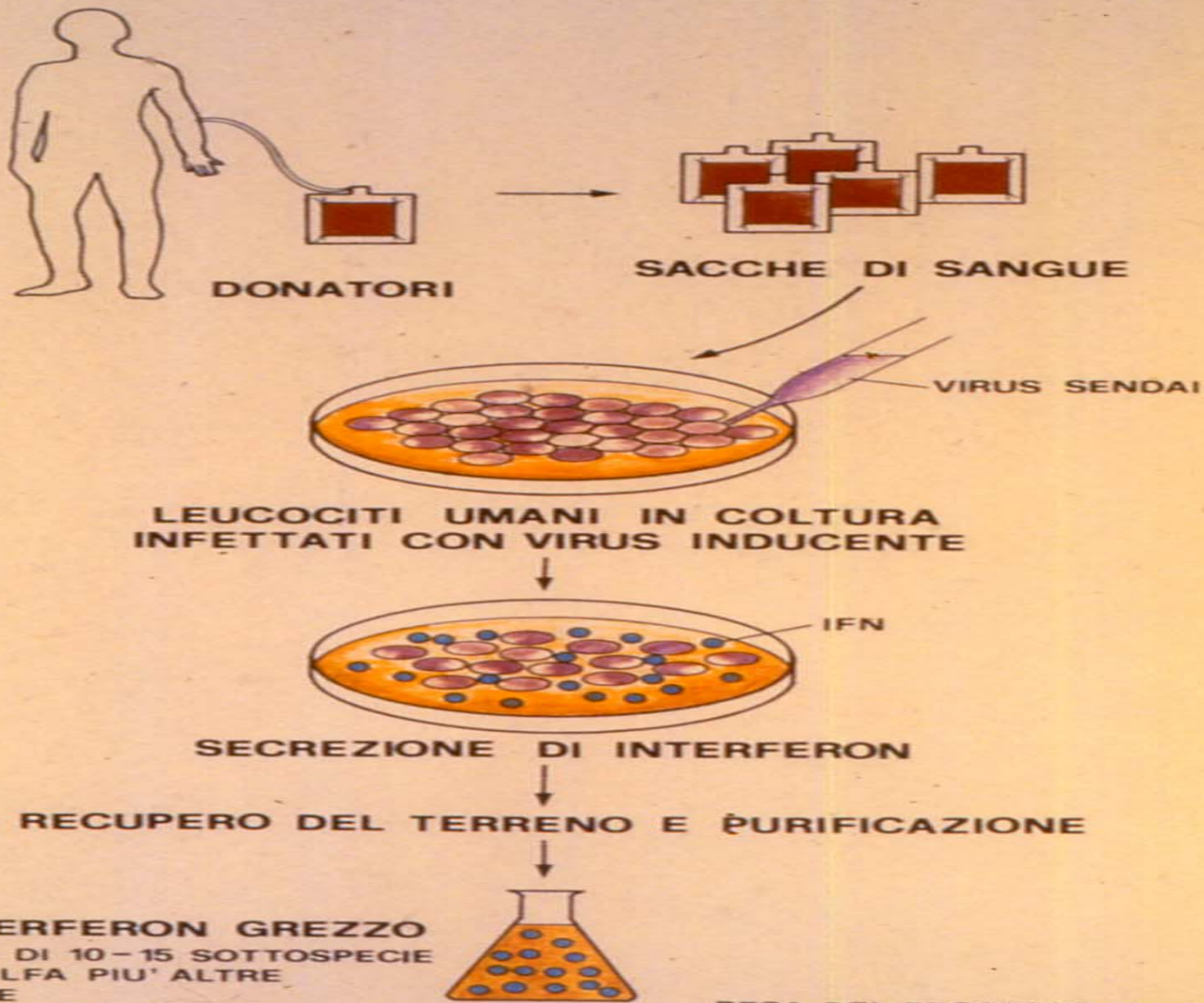
Viene trascritto in RNA virale ricombinante

Provirus integrato "helper", replicazione-difettivo a causa della mutazione  $\psi$

Permette la produzione di proteine virali e l'assemblaggio dei virioni



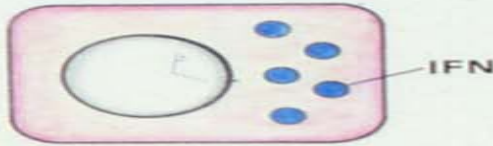
# INTERFERON ALFA NATURALE



RESA DEL PROCESSO:  $2 \times 10^4$  U/ml SANGUE  
COSTO NEL 1970: 22 USD per  $10^6$  U  
PUREZZA: 1% ;  $1-3 \times 10^6$  U/mg proteine

# INTERFERON ALFA RICOMBINANTE

CELLULA UMANA



CELLULA DI E. COLI



GENE UMANO  
PER L'IFN- $\alpha$ 2a



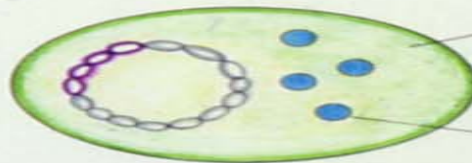
PLASMIDE



PLASMIDE  
RICOMBINANTE



CELLULA BATTERICA  
PRODUTTRICE DI  
IFN -  $\alpha$ 2a UMANO



IFN -  $\alpha$ 2a

COLTURA IN MASSA  
DELLE CELLULE BATTERICHE



IFN -  $\alpha$ 2a

RECUPERO E PURIFICAZIONE  
DELL'IFN CON A. MONOCLONALI

INTERFERON  $\alpha$ 2a PURO  
(r IFN -  $\alpha$ 2a)



RESA DEL PROCESSO:  $1,8 \times 10^7$  U/1 CO  
COSTO NEL 1986: 13.000 lire per  $10^6$   
PUREZZA: 98%;  $2 \times 10^8$  U/mg protei

# EPIDEMIOLOGIA TRADIZIONALE

ESPOSIZIONE > [ ] > MALATTIA



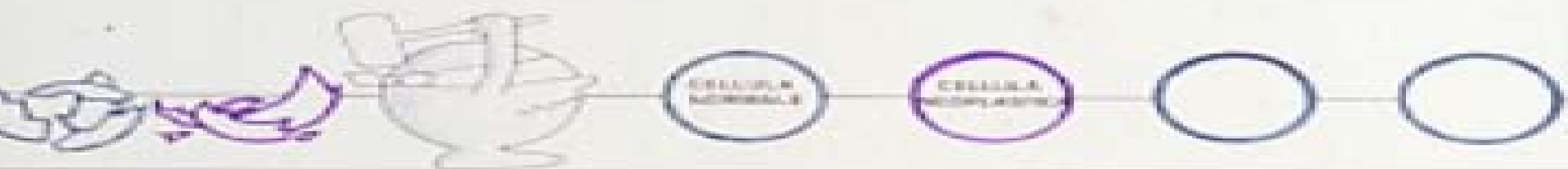
# EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE

marker di esposizione

marker di malattia



# IL FARMACO ANTINEOPLASTICO NON È SELETTIVO



# L'ANTICORPO MONOCLONALE VEICOLA IL FARMACO AL TUMORE



AMERICAN  
ASSOCIATION FOR THE  
ADVANCEMENT OF  
SCIENCE

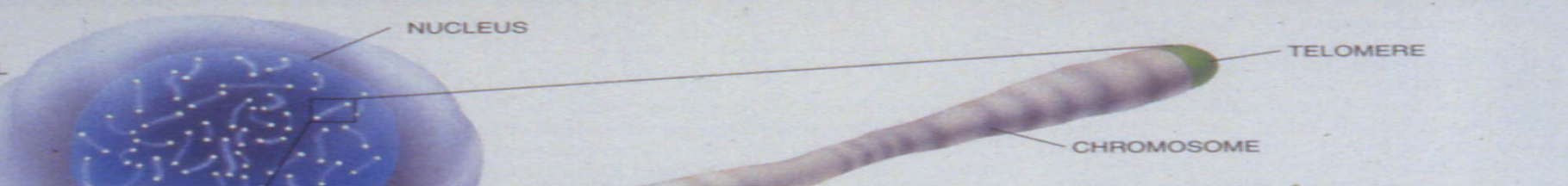
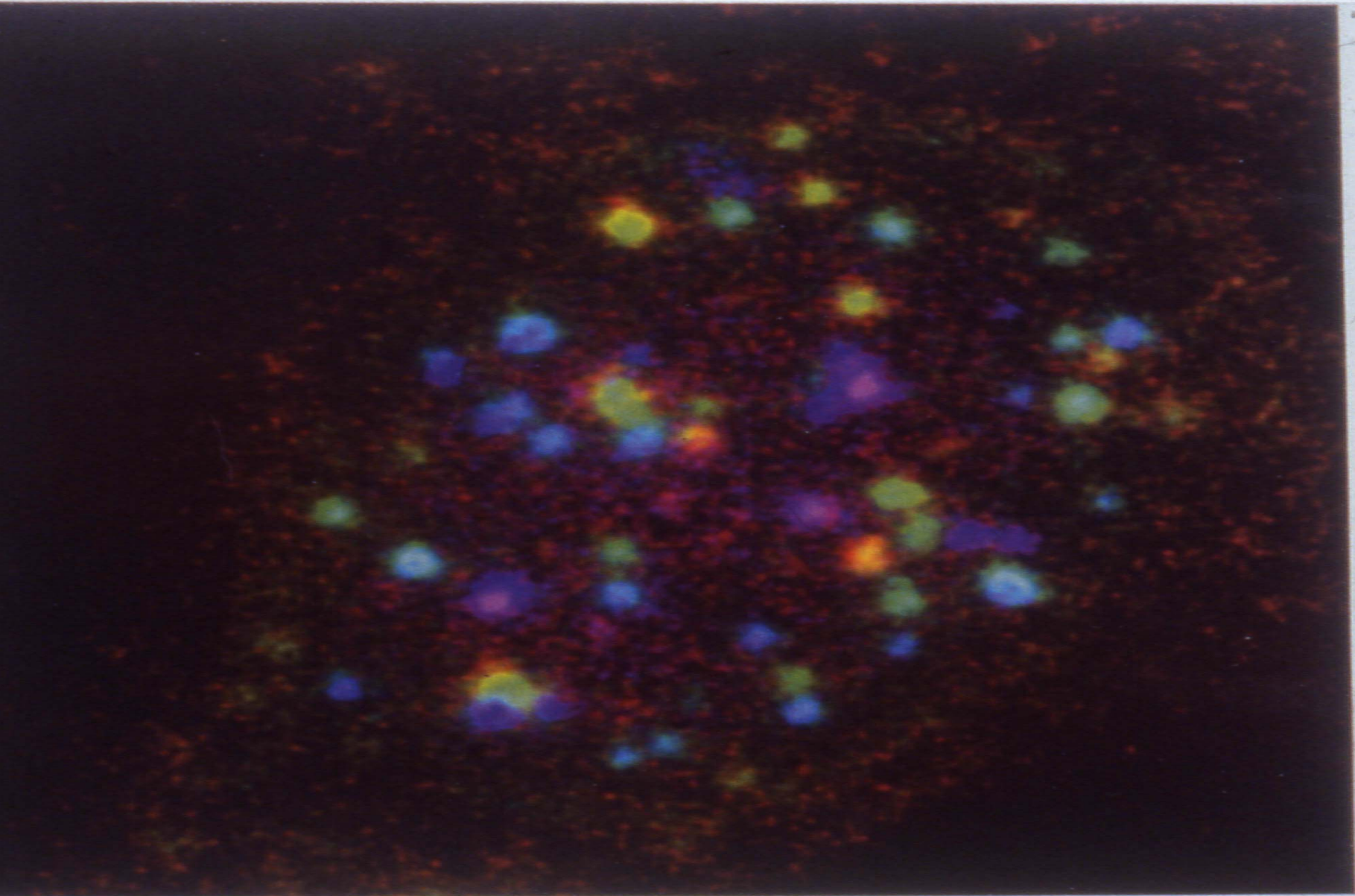
# SCIENCE

6 AUGUST 1991  
VOL. 263 • PAGES 593-708



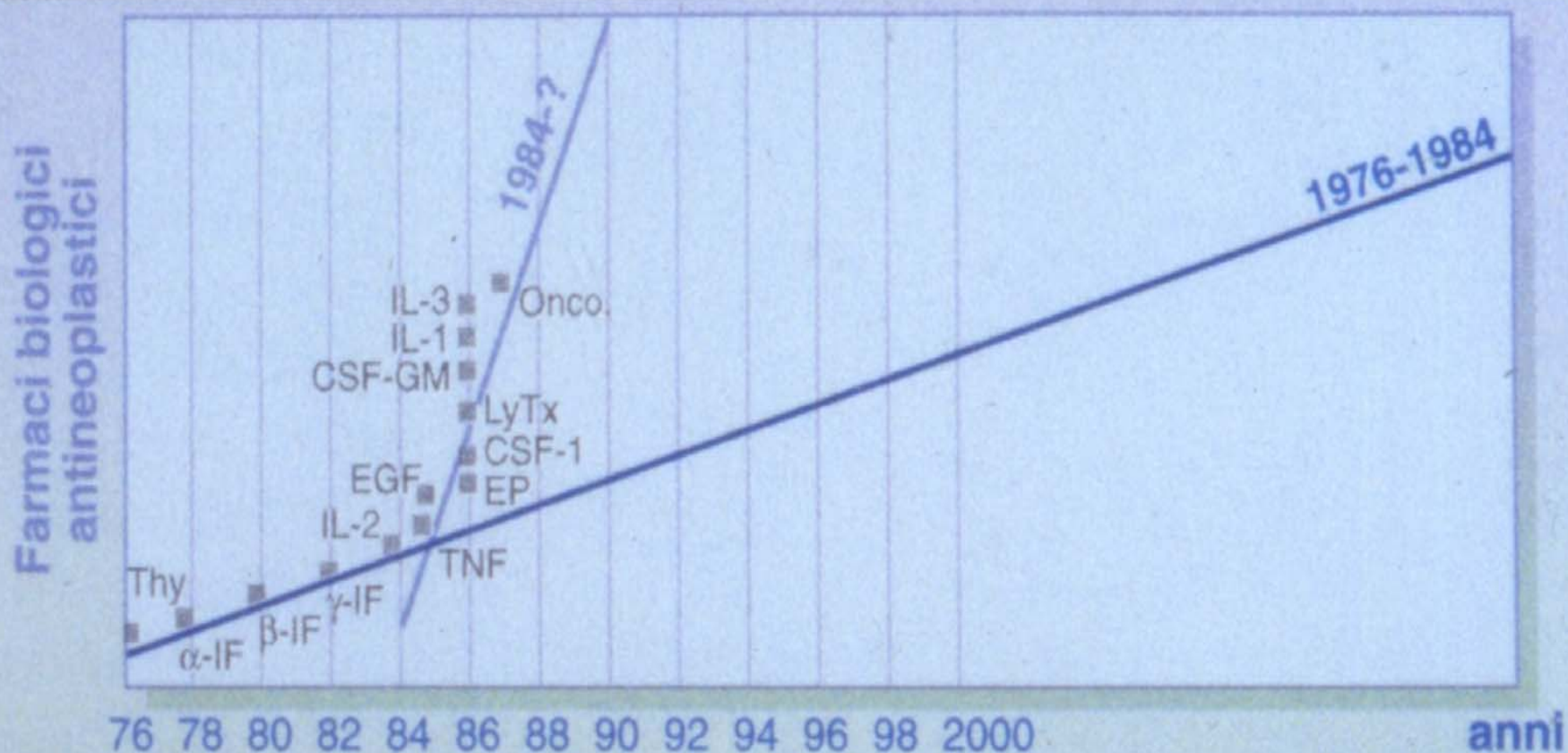
○ No mutation    ■ G→A transition    ● G→T transversion    ▲ G→C transversion







# Sviluppo dei farmaci "biologici"



**Thy**=Timosina,  **$\alpha$ IF**=Interferone alfa,  **$\beta$ IF**=Interferone beta,  **$\gamma$ IF**=Interferone gamma, **IL-2**=Interleuchina-2, **TNF**=Tumor necrosis factor, **EGF**=Epidermal growth factor, **EP**=Eritropoietina, **CSF-1**=Colony stimulating factor, **LyTx**=Linfotossina, **CSF-GM**=Colony stimulating factor-granulocita macrofago, **IL-1**=Interleuchina-1, **IL-3**=Interleuchina-3, **Onco.**=Oncostatina



# Test genetici

Individuali: predittivi  
diagnostici

Collettivi: di popolazione

Forensi: banca DNA criminalità organizzata -  
terrorismo

# Quanti farmaci biotecnologici sono in commercio

## Sviluppo delle ricerche sui farmaci:

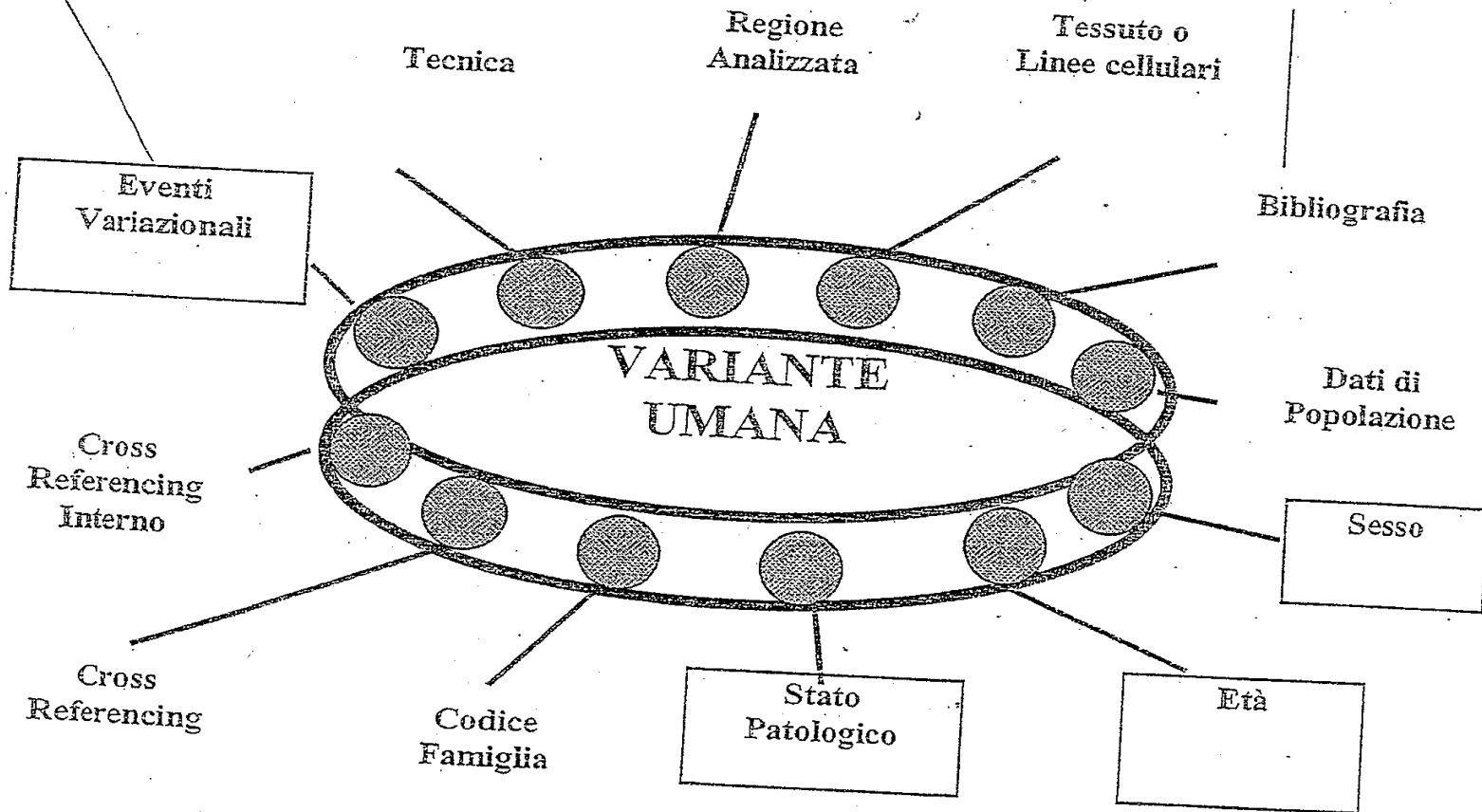
Farmacogenetica: studio nella variabilità nelle risposte individuali ai farmaci per fattori genetici

Farmacogenomica: applicazione delle informazioni farmacogenetiche allo sviluppo di nuove entità farmacologiche.  
Genotipizzazione individuale-Carta d'identità genetica?

Codice della Variazione  
Posizione nucleotidica dell'evento rispetto alla  
sequenza di Anderson  
Gene coinvolto

Perdita o acquisto di un sito di  
restrizione

Cambiamento di AA



Sviluppo di nuovi farmaci

GENOTIPO  
del PAZIENTE

**VALIDAZIONE**

efficacia

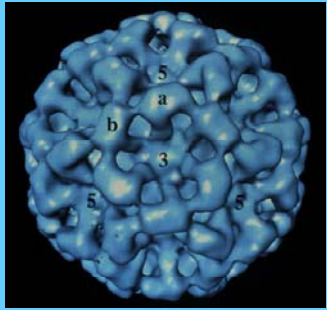
reazioni avverse



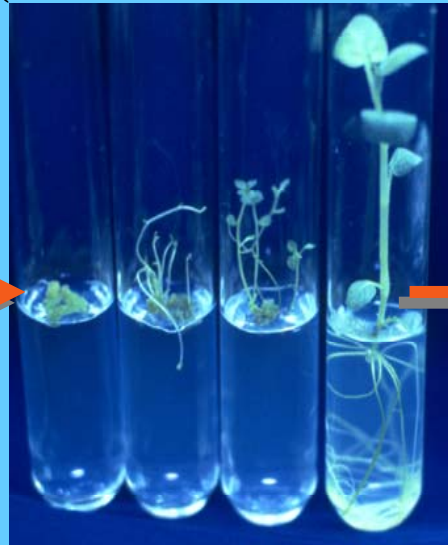
**"IL FARMACO PIU' ADATTO AL  
SINGOLO PAZIENTE/GRUPPO DI PAZIENTI**

# Plant made vaccines

1. Isolate gene from a pathogen (Ex: Norwalk virus)
2. Cause the gene to integrate into plant chromosome in the nucleus.
3. Regenerate plants with every cell containing the new gene
4. Test plant tissue for presence of immunogenic protein (candidate oral vaccine in pre-clinical trial)



Norwalk virus



Ha scritto Sir William Osler (1982): << Se non fosse per la grande variabilità tra le persone, la medicina sarebbe una “scienza” e non un’ ”arte”>>.

Man mano che il progresso si sposta dal laboratorio di ricerca alla corsia, si rendono disponibili nuovi strumenti di lettura delle”istruzioni” contenute nel DNA, che aiutano a predire i rischi di malattia e a prevenirli.

E’ questo il momento in cui “l’arte medica” incontra la “scienza”

L’ informazione genetica non solo è importante per la gestione del paziente, ma è anche un potenziale mezzo di discriminazione

La rivoluzione genetica ci sta preparando ad un futuro nel quale saremo in grado non solo di influenzare la qualità della vita, ma anche di decidere la nostra evoluzione



# BIOTECNOLOGIE

**Biotechnologie Rosse:** Proprieta' predittive, prevenzione, diagnosi e trattamenti delle malattie di esseri umani e animali, farmaci biotecnologici, biotecnologia per una miglior qualita' della vita.

**Biotechnologie Bianche:** Miglioramento della produzione industriale per l'ambiente e l'energia. Materiali e bioremediation compatibili con l'ambiente

**Biotechnologie Verdi:** Sviluppo dell' industria alimentare e dell' agricolture; miglioramento proprieta' nutritive, biofarmaci e biovaccini dalle piante.

*Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie*

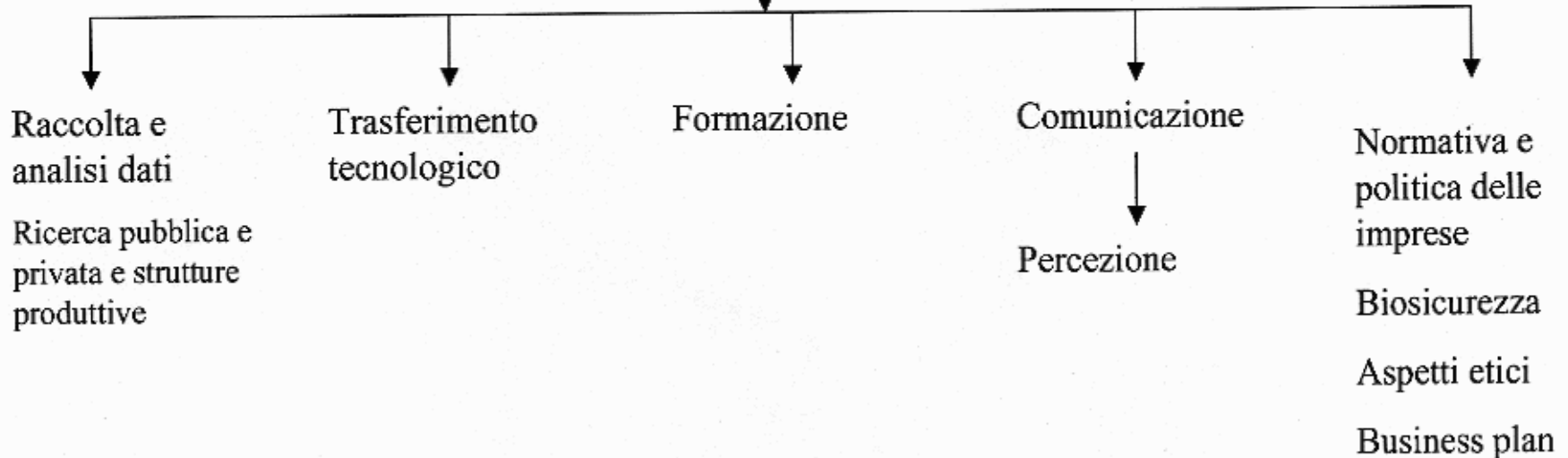
***Linee nazionali di sviluppo delle biotecnologie***

- Task force in ambito CNBB costituita con decreto PCM e composta da rappresentanti dello stesso Comitato, dei Ministeri, della Conferenza dei Presidenti delle Regioni, di Sviluppo Italia
- Priorità tematiche
- Nodo centrale, nodi territoriali e coordinamento in rete
- Interazione rete nazionale → rete europea
- Partecipazione Web europeo biotecnologie

# Presidenza del Consiglio dei Ministri

## Comitato Nazionale Biosicurezza e Biotecnologie

### Osservatorio Nazionale Scienze della Vita e Biotecnologie



*“La politica è l’arte del possibile, la scienza calcolata della sopravvivenza”.*

Prince Otto von Bismark

*“La sopravvivenza deve poco all’arte della politica, ma tutto all’applicazione calcolata della scienza”.*

Professor Rudolph Virchow

(in risposta)