

La Sicurezza nei laboratori di biotecnologie

INAIL



EUROPEAN BIOTECH WEEK



Dipartimento Innovazioni Tecnologiche e Sicurezza degli Impianti Prodotti e insediamenti Antropici

Progetto di Formazione e addestramento, per ispettori incaricati di controllare gli impianti e le attività autorizzati su territorio nazionale che prevedono l'utilizzazione di (MOGM), come previsto dal D.Lgs.206/01

Progetto CCM
ISS Creazione
di un Corpo
ispettori
MOGM

Ministero
della
Salute

Direttiva 2009/41/CE (Impiego confinato di MOGM per R&S e produzione, CTS, sez g)

Sicurezza per il lavoratore e per l'ambiente, dai laboratori, stabulari serre fino alle stanze di degenza per medicinali sperimentali per terapie avanzate

Partecipazione con il Ministero della Salute al **European Enforcement Project (EEP) sull'uso confinato di MOGM e il rilascio deliberato di OGM**

European
Enforcement
Project on
GMM and GMO

**INAIL
ISS**

MATTM

Direttiva 2001/18/CE (rilascio deliberato di OGM, per scopi sperimentali e messa in commercio)

Sicurezza d'uso di OGM e Valutazione del rischio ambientale per il personale medico e paramedico per medicinali sperimentali per terapie avanzate

Esperti per MATTM per la Valutazione del rischio relativo all'impiego delle **nuove tecniche** di biologia molecolare (gene drive etc.) per la costruzione di MOGM e OGM

EU Working
Group on New
Techniques

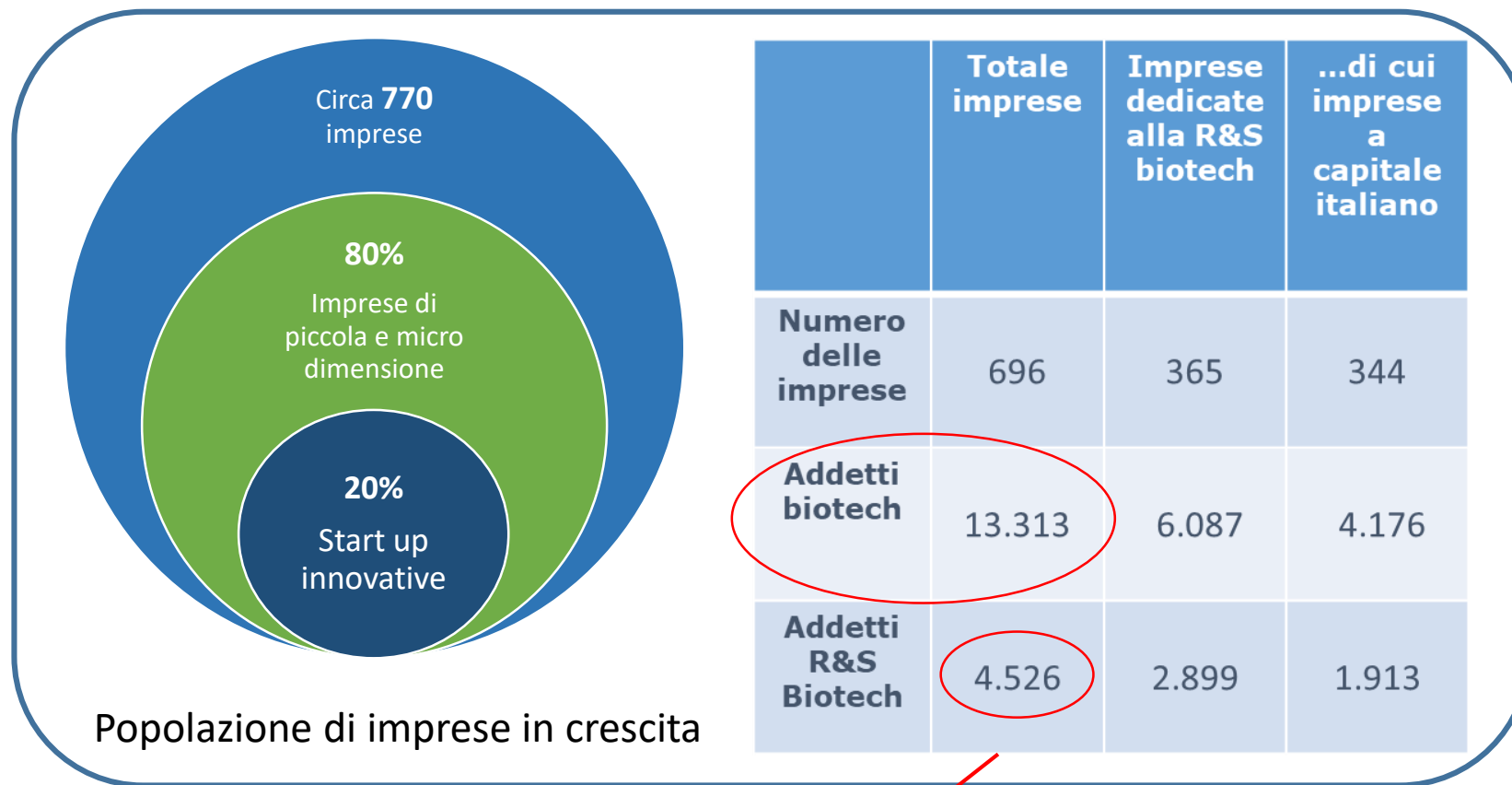
EFSA

Esperti per Ministero Salute del Scientific Network on Risk Assessment of GMOs

Discute con altri gli esperti della Comunità Europea gli aspetti inerenti la sicurezza d'uso di OGM rilasciati nell'ambiente

1. I numeri del Biotech in Italia

Il mondo del Biotech italiano è protagonista di uno straordinario sviluppo, riconducibile a diversi fattori tra i quali l'indiscussa eccellenza della nostra ricerca accademica e industriale, e la straordinaria capacità delle imprese di trasformare l'innovazione in prodotti di valore.

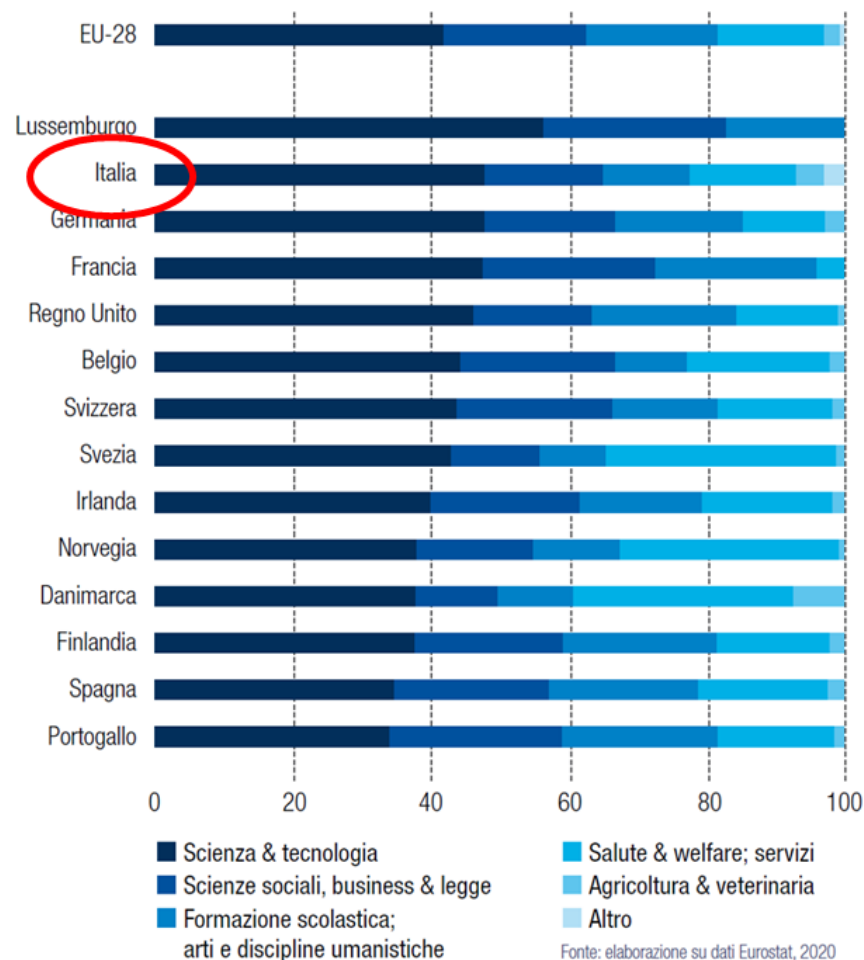


34%

Il mondo accademico: l'eccellenza della ricerca italiana



Percentuale degli studenti coinvolti
in un dottorato di ricerca



- Elevata percentuale di programmi di dottorato attivi nell'area Science & Technology ¹
- **Eccellenza dei ricercatori italiani**, tra i più produttivi al mondo in termini di pubblicazioni scientifiche ²
- La ricerca italiana risulta specializzata in numerose **aree biomediche**. I risultati scientifici sono eccellenti secondo Nature e contribuiscono alle scoperte scientifiche più citate al mondo.
- Nonostante il **sottodimensionamento del numero dei ricercatori italiani** ³

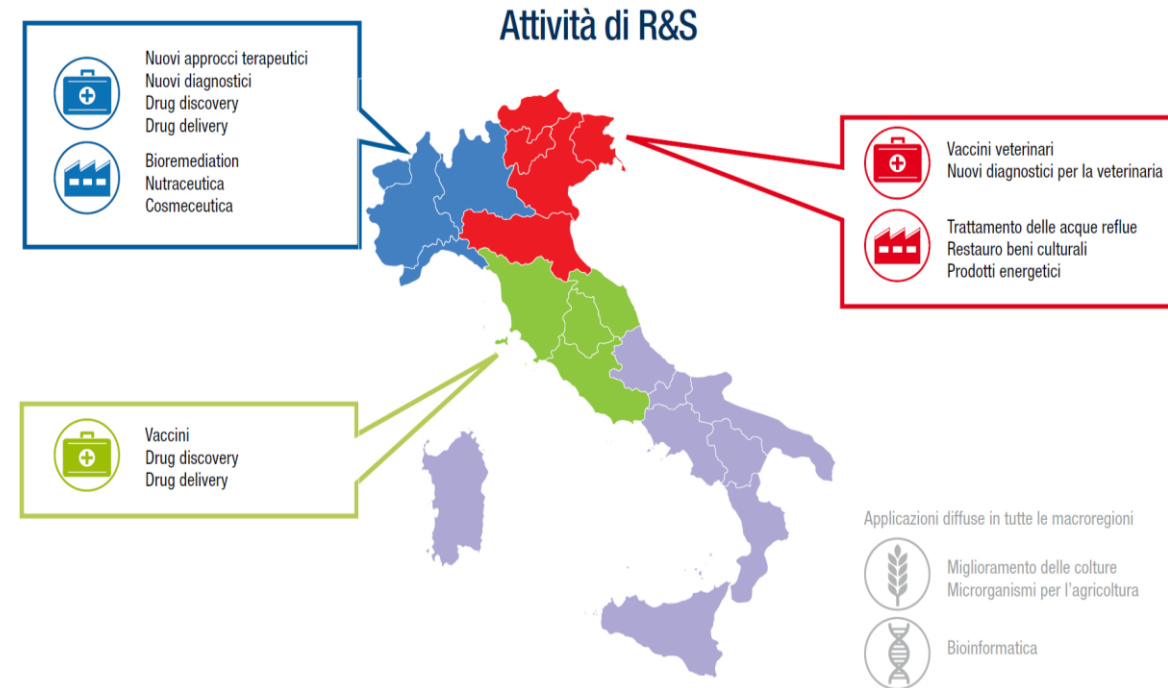
¹ Eurostat (online data code: educ_uoe_enrt03), dati aggiornati al 31.12.2019

² The European House - Ambrosetti, 2019

³ Eurostat (online data code: rd_p_persocc), dati aggiornati al 31.12.2019

Principali tecnologie incluse dall'OCSE nella definizione di biotecnologie e specializzazione territoriale.

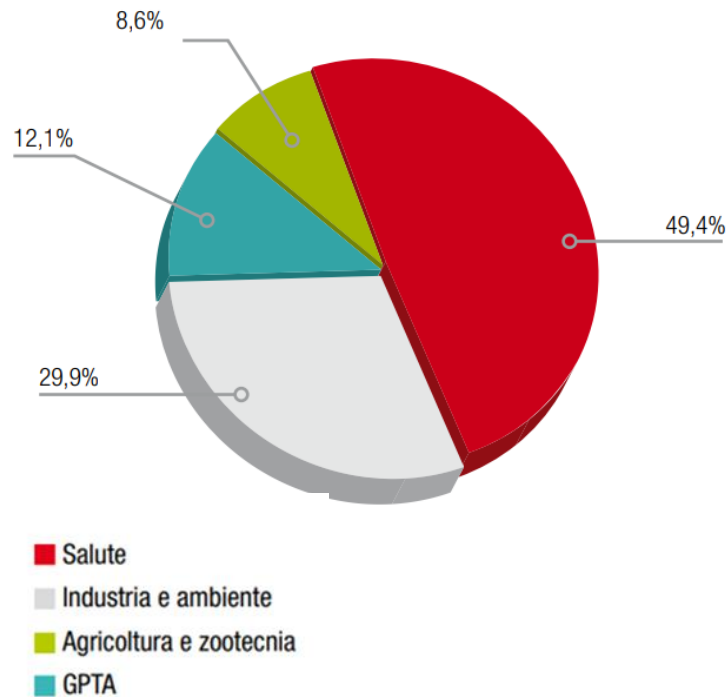
- 1. DNA/RNA:** genomica, farmacogenomica, sonde geniche, ingegneria genetica, sequenziamento/sintesi/amplificazione del DNA/RNA, profilo di espressione genica e utilizzo della tecnologia antisense, gene- and genome- editing, gene-drive.
- 2. Proteine e altre molecole:** sequenziamento/sintesi/ingegnerizzazione di proteine e peptidi (inclusi gli ormoni a grande molecola); nuovi metodi di somministrazione per farmaci a grande molecola; proteomica, isolamento e purificazione delle proteine, identificazione dei recettori/segnalatori cellulari.
- 3. Ingegneria e coltura cellulare e tissutale:** colture cellulari/tissutali, ingegneria dei tessuti (incluse le impalcature tissutali e l'ingegneria biomedica), fusione cellulare, vaccini/immunostimolanti, manipolazione embrionale, tecnologie di selezione assistita da marcatori, ingegneria metabolica, xenobiologia, biopharming.
- 4. Tecniche biotecnologiche di processo:** fermentazione per mezzo di bioreattori, bioraffinazione, biotrasformazione, biolisciviazione, biopulping, biobleaching, biodesolfurazione, biobonifica, biorilevamento, biofiltrazione, fitobonifica, acquacoltura molecolare.
- 5. Vettori genici e a RNA:** terapia genica, vettori virali.
- 6. Bioinformatica:** costruzione di database sul genoma, sequenze di proteine, modellizzazione informatica di processi biologici complessi, disegno computazionale.
- 7. Nanobiotecnologia:** Applicazione degli strumenti e dei processi di nano/microfabbricazione alla costruzione di dispositivi per lo studio dei biosistemi e applicazioni nella somministrazione di farmaci, diagnostica, ...
- 8. Metabolomica/metabonomica:** identificazione ed analisi di metaboliti e loro interazioni.
- 9. Biologia sintetica:** produzione di parti biologiche standard, protocellule, sintesi di DNA in vitro.
- 10. Altro.**



Le imprese di biotecnologie in Italia – BioItaly Report 2020



Settore di applicazione prevalente è quello legato alla **Salute**, il primo che ha dato impulso allo sviluppo delle tecnologie Biotech



Oltre 350 milioni di pazienti nel mondo hanno già beneficiato degli effetti delle terapie biotech; 20-30 milioni solo quelli affetti da malattie rare.

Il 50% per cento di tutti i nuovi farmaci e di tutte le terapie in fase di sviluppo sono biotech.

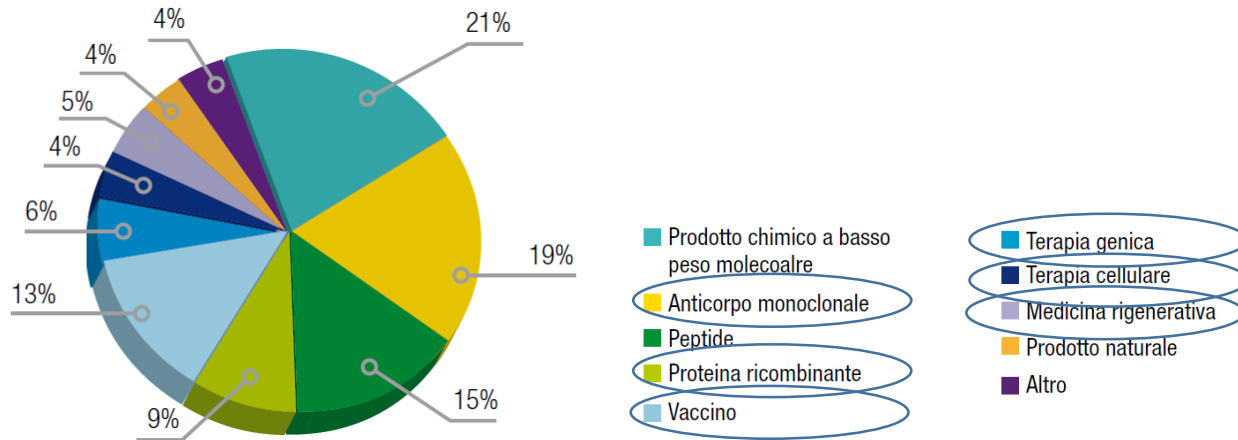
Percentuale in crescita nel caso di:

- ✓ **terapia cellulare, terapia genica e medicina rigenerativa.**
- ✓ **Vaccini**, anticorpi monoclonali per la cura del cancro e delle malattie infiammatorie.
- ✓ **Malattie infettive.**

*Davanti alla più grande **sfida sanitaria attuale**, quella contro il **Covid-19**, il contributo delle biotecnologie nella fase di mobilitazione collettiva è determinante: per il sequenziamento genico del virus, per l'identificazione del recettore responsabile della patologia, per la diagnostica, per lo sviluppo di vaccini che impediscano il contagio. Senza dimenticare la ricerca di una cura efficace attraverso farmaci antivirali e la sperimentazione di nuovi anticorpi monoclonali a scopo profilattico e terapeutico.*

I principali prodotti terapeutici in sviluppo riguardano le molecole classificate come

BIOFARMACI



La maggior parte dei prodotti terapeutici in sviluppo riguarda molecole classificate come **biofarmaci (56%)**, secondo la definizione che include anticorpi monoclonali, proteine ricombinanti, vaccini, **prodotti per Terapie Avanzate, tecnicamente chiamate ATMP** (Advanced Therapy Medicinal Product)

Con il termine di **Terapie Avanzate**, si indicano quelle terapie o farmaci innovativi che si differenziano dai farmaci più "classici" perché non si basano su molecole prodotte per sintesi chimica bensì su DNA o RNA, cellule e tessuti. Le **ATMP** sono un **settore emergente della biomedicina**, frutto degli enormi progressi fatti negli ultimi venti anni nel campo delle biotecnologie, e offrono nuove opportunità per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento di gravi patologie che hanno opzioni terapeutiche limitate o assenti, quali malattie genetiche, malattie croniche e tumori.

- Nuove tecnologie per trasferire ed editare i geni (**Terapia genica**)
- Strategie efficaci per isolare e trapiantare cellule staminali (**Terapie cellulari**)
- Sfruttamento delle armi biologiche dell'immunità (**Immunoterapia**)

*La grande sfida delle ATMP è che sono **medicine viventi**, che si mantengono nell'organismo, possono avere effetti a lungo termine benefici ma potrebbero avere anche potenzialmente effetti avversi, quindi vanno monitorati nel tempo.*

Una farmacologia in continua evoluzione



Con i **geni** introduciamo un farmaco biologico con il suo software di espressione, il gene, che porta le informazioni per fare quel farmaco dove serve, quando serve e quanto serve; quindi siamo molto più mirati o addirittura possiamo usare delle **cellule**, il farmaco cellulare che abbiamo modificato e che in qualche modo viene prodotto per il paziente stesso; un farmaco altamente personalizzato e molto potente.

Questa Nuova Medicina è una rivoluzione, le terapie che ne derivano sono una vera rivoluzione, non soltanto per le patologie rare ma anche per patologie come il cancro e le malattie cardiologiche.

Il nostro Paese rappresenta **un'eccellenza nel settore delle terapie avanzate**, essendo stato uno tra i primi Paesi ad aver contribuito all'immissione europea di un alto numero di prodotti sul mercato europeo.

	Terapia cellulare	Terapia genica	Medicina rigenerativa	Totale
Discovery	3	5	0	8
Preclinica	6	9	12	27
Fase I	0	5	0	5
Fase II	4	1	0	5
Totale	13	20	12	45

Nasce l'esigenza di supportare l'eccellenza della ricerca italiana.

Designazione orfana	Numero progetti
EMA	8
FDA	2
EMA + FDA	4
Totale	14

Si parla di una storia di successo ma anche di molti fallimenti. Tali tecnologie sono molto complesse e il **percorso regolatorio è molto complicato**. Questi farmaci infatti non sono molecole inerti come i farmaci tradizionali ma sono farmaci viventi, (cellule o geni) quindi la **sfida nasce dal trasformare questa materia vivente in un farmaco**.

*Il percorso regolatorio richiede diversi step, che vanno da quelli del laboratorio, del manifatturiero, di come viene industrializzato il farmaco, e di come viene testato sui pazienti, percorso lungo anni e che prevede un notevole investimento economico, ma tale lungo percorso è necessario al fine di **validare questi prodotti**.*

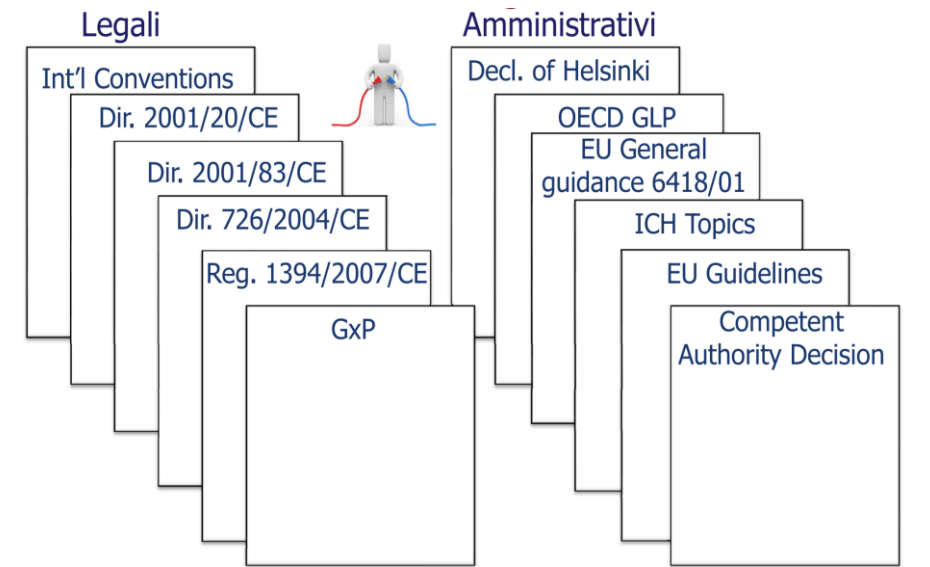
Gli strumenti regolatori

I medicinali per terapie avanzate rappresentano un campo dove la ricerca italiana ha raggiunto risultati di assoluta eccellenza.

L'Italia è infatti leader in Europa per lo sviluppo di questa tipologia di farmaci che offrono nuove opportunità per il trattamento di patologie fino a oggi incurabili o invalidanti.

Tanto che la metà di quelle oggi utilizzate in Europa sono nate nel nostro Paese ed è italiano il primo farmaco a base di cellule staminali, la prima terapia genica e il primo farmaco di origine tissutale.

- ❑ Risulta **fondamentale** che i percorsi di sviluppo di questi farmaci siano condotti nel rispetto dei **requisiti normativi e regolatori**, che hanno reso disponibili nuove terapie destinate a compensare esigenze mediche ancora non soddisfatte.



2. Biotech ai tempi del COVID-19

Importante è il coinvolgimento del mondo accademico e delle imprese presenti sul nostro territorio, nella ricerca e nella produzione di soluzioni contro il virus con particolare riferimento all'area della **diagnostica** e della ricerca di **terapeutici**, e di un **vaccino**.

I vaccini a RNA e a vettore virale contro il Sars-Cov-2

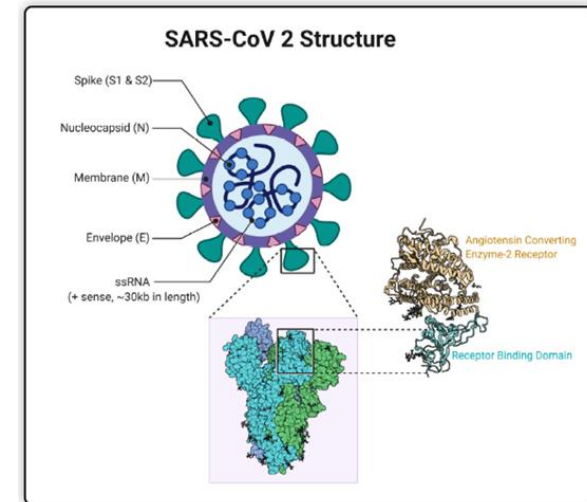
Nel mondo ce ne sono oltre 170 in studio, e **università e industria biotecnologica**, spesso **in sinergia**, sono impegnatissime in questa lotta contro il tempo.

Gli anticorpi monoclonali

Se i vaccini prevencono l'infezione, gli anticorpi monoclonali la curano, e vanno somministrati a individui già positivi, cioè ai pazienti Covid. Gli anticorpi monoclonali sono molecole altamente specifiche contro il virus e mimano l'attività degli anticorpi prodotti naturalmente dal sistema immunitario.

La diagnostica: i test sierologici

Se ne parla tanto, e giustamente, perché i test sierologici sono quelli che ci permettono di scattare la reale fotografia della presenza e del passaggio del nuovo coronavirus nella popolazione, oltre che negli individui. Ce ne sono decine in commercio, ma tutti, con metodiche differenti sono stati messi a punto per scovare nel sangue anticorpi specifici contro il Sars-cov-2: immunoglobuline M, o IgM e immunoglobuline G, o IgG, in particolare.



3. Il Contesto Regolatorio

- La **sicurezza** delle attività comportanti l'utilizzo di **materiale geneticamente modificato** è garantita in Italia dall'operatività di decreti che recepiscono il contenuto di precise Direttive Europee rivolte alla tutela dell'uomo, dell'ambiente e dell'ecosistema in generale.
- Queste disposizioni stabiliscono in particolare le **misure e le norme procedurali da ottemperare per chiunque voglia manipolare, produrre in laboratorio, utilizzare o rilasciare nell'ambiente esterno microrganismi o organismi geneticamente modificati (MOGM-OGM).**

*Con il **Decreto Legislativo 12 aprile 2001, n. 206**, viene data attuazione in Italia alla direttiva 98/81/CE, che modifica la precedente Direttiva 90/219/CE sull'impiego confinato di MOGM. Il presente Decreto stabilisce le misure per l'impiego confinato dei MOGM, volte a tutelare la salute umana dell'uomo e dell'ambiente.*

Direttiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 maggio 2009

4. I progetti di ricerca e formativi realizzati dal dit

sicurezza

Educare alla Sicurezza del Lavoro: le Biotecnologie e il percorso realizzato dai ricercatori Inail, dit

La nuova ricerca intende costituire un modello operativo estendibile a livello nazionale alle realtà universitaria e ospedaliera, attraverso la creazione di una Rete tra RSPP e ricercatori di tali ambiti e le Istituzioni, per accrescere la cultura e le competenze per la prevenzione e la tutela della salute e dell'ambiente presso gli Atenei Universitari e le Aziende Ospedaliere

a cura di Elena Sturchio, Priscilla Boccia, Miriam Zanellato
Inail, dit, laboratorio Biotecnologie

La parola chiave dell'attività, quindi, è la promozione della Sicurezza intesa come attuazione di un processo sistematico complesso che presupponga incrocio di competenze, tecniche e scientifiche, molto diversificate dal punto di vista disciplinare, ma con l'obiettivo comune e non rinunciabile di unire tutti gli sforzi finalizzati alla razionalizzazione ed al miglioramento degli ambienti di lavoro.

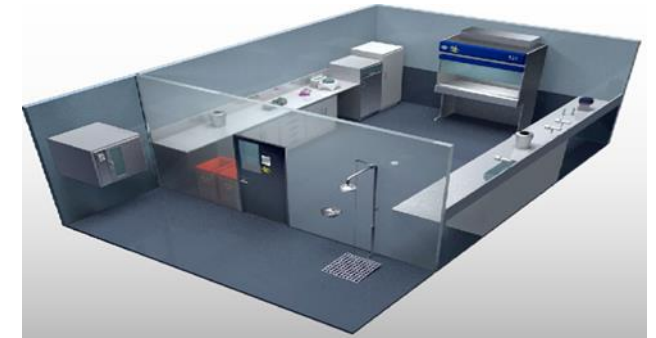
Da qui l'importanza di:

1. **connettere** molteplici competenze;
2. **creare** uno strumento che metta in rete le diverse competenze;
3. **verificare** e sviluppare strumenti e dispositivi innovativi al fine di ridurre l'esposizione del lavoratore, nel caso di carenze impiantistiche di strutture obsolete;
4. **formare e sensibilizzare** il lavoratore tenendo conto che il comportamento del lavoratore è il nodo cruciale del processo di sicurezza.

Progetto CCM 2009 "Promozione della sicurezza nei laboratori che fanno uso di microrganismi geneticamente modificati (MOGM)"



E' stato realizzato, dai ricercatori dell'INAIL ex ISPESL, un Cd-rom multimediale e interattivo corredato da un manuale relativo alla sicurezza nei laboratori che fanno uso di MOGM, il cui intento è quello di offrire agli operatori biotecnologici un valido strumento operativo che riassume in sé la formazione, l'informazione, la divulgazione fin dalle scuole superiori e l'interattività delle principali problematiche attinenti al settore delle biotecnologie. Il Cd-rom evidenzia in maniera chiara ed esaustiva i processi lavorativi e le misure di controllo atte ad evitare o minimizzare il rilascio di MOGM nei luoghi di lavoro e nell'ambiente ed espone dettagliatamente la procedura di valutazione dei rischi correlati con l'impiego confinato di MOGM in conformità alla Direttiva 2009/41/CE.

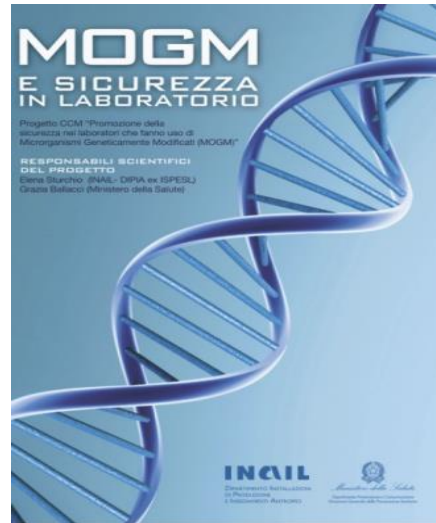


Livello di biosicurezza 2



Livello di biosicurezza 3

Progetto CCM 2009 "Promozione della sicurezza nei laboratori che fanno uso di microrganismi geneticamente modificati (MOGM)"



Il Manuale ed il CD multimediale sono oggetto di parte del programma del Corso di «*Biosicurezza e Comunicazione del Rischio*» della laurea triennale in **Biotechnologie dell'Università degli Studi di Pisa.**

WORKSHOP **"Biotechnologie, normativa e sicurezza"** *Università di Roma La Sapienza, Dipartimento Biotechnologie Cellulari ed Ematologia*

Roma 24 Ottobre 2012



Progetto CCM 2011

”Promozione della sicurezza nei laboratori che fanno uso di microrganismi geneticamente modificati (MOGM)”

- Progettazione degli aggiornamenti relativi al materiale già prodotto nell’ambito di questa tematica così dinamica, sia riguardo gli aspetti normativi che nelle sue applicazioni tecnologiche. È prevista l’elaborazione e divisione in diverse sezioni specifiche sui MOGM, composte da testi finalizzati all’informazione e formazione sulle normative; immagini; piante strutturali didattiche; filmati derivanti da immagini reali, animazioni e/o simulazioni in 3 D. Possibilità di interazione stile “videogame” all’interno di un laboratorio virtuale.
- Accordo di collaborazione con le Scuole il cui compito sarà quello di realizzare **prodotti multimediali o cortometraggi divulgativi** sull’argomento, i cui contenuti scientifici saranno forniti dai ragazzi di una delle scuole già formate da INAIL nel settore delle biotecnologie.

Ricerca Scientifica INAIL 2020: Prevenzione e tutela della salute e dell'ambiente nei laboratori di Atenei e Aziende ospedaliere che utilizzano metodiche biotecnologiche avanzate e innovative per promuovere la crescita delle competenze e la cultura della sicurezza.

La parola chiave dell'attività, quindi, è la promozione della Sicurezza intesa come attuazione di un processo sistematico complesso che presupponga incrocio di competenze, tecniche e scientifiche, molto diversificate dal punto di vista disciplinare, ma con l'obiettivo comune e non rinunciabile di unire tutti gli sforzi finalizzati alla razionalizzazione ed al miglioramento degli ambienti di lavoro.

Da qui l'importanza di:

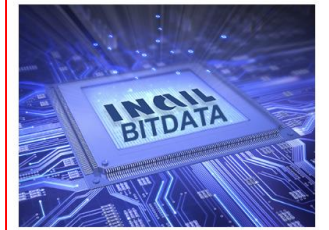
1. **connettere** molteplici competenze;
2. **creare** uno strumento che metta in rete le diverse competenze;
3. **verificare** e sviluppare strumenti e dispositivi innovativi al fine di ridurre l'esposizione del lavoratore, nel caso di carenze impiantistiche di strutture obsolete;
4. **formare e sensibilizzare** il lavoratore tenendo conto che il comportamento del lavoratore è il nodo cruciale del processo di sicurezza.



<https://youtu.be/7g2pdFBYAYg>

Il progetto pilota intende costituire un modello operativo replicabile da esportare in tutte le realtà degli Atenei e Aziende ospedaliere a livello nazionale, attraverso:

- ❑ la creazione di una **rete tra RSPP degli Atenei e delle Aziende ospedaliere** universitarie e Istituzioni.
- ❑ lo sviluppo e messa a disposizione della rete di RSPP di una **piattaforma digitale**.
- ❑ la produzione da parte degli esperti di protocolli di biosicurezza, preventivamente condivisi con l'Autorità Competente, **su tematiche emergenti** in tema di applicazioni biotecnologiche.
- ❑ la produzione di **materiale multimediale innovativo**, al fine di trasmettere messaggi prevenzionistici in maniera più semplice e chiara anche ai non esperti del settore (es: ai giovani che si alternano ciclicamente nei laboratori didattici).
- ❑ lo **sviluppo di specifici dispositivi ingegneristici adeguati a contenere e minimizzare l'esposizione** ad agenti biologici da utilizzare come utili misure di contenimento alternative nel caso di carenze impiantistiche di vecchie strutture, o per monitorare *in continuum* il benessere lavorativo (es.: biosensoristica, specifici sistemi di gestione...).
- ❑ **l'utilizzo e la rianalisi (meta-analisi) della nuova Banca dati molecolare INAIL (BiTdata)** che ha preso in esame Piattaforme Informatiche Internazionali, che mettono a disposizione dataset completi dei principali cambiamenti genomici in seguito ad esposizione occupazionale ad agenti fisici chimici e biologici, quale utile strumento a fini prevenzionistici e di aggiornamento professionale.



Stanziate 50mila ore di calcolo sul supercomputer Galileo.

Progetto Inail bioinformatico Elixir, dal titolo: "Transcriptomes profiling after xenobiotics exposure to identify early biomarkers for differential diagnosis in lung and mesothelial cancer", che si trova nella prima fase di attività, il supercomputer dedicato al calcolo scientifico e ingegneristico ospitato presso il Cineca.

L'impatto previsto più rilevante della proposta è, quindi, la **realizzazione del Primo Network Italiano, tra Istituzioni, Università, Enti di ricerca, Aziende ospedaliere, IRCCS e l'Autorità Competenti**, come piattaforma di scambio e di dialogo in tema di prevenzione e sicurezza nel settore biotecnologico.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Elena Sturchio
e.sturchio@inail.it



**ANCHE QUESTO
È INAIL.**

PARTNERSHIP

TECNOLOGIA

PROGETTAZIONE

INAIL

**LA RICERCA È IL PRIMO PASSO PER RENDERE
GLI AMBIENTI DI LAVORO PIÙ SICURI.**

Dalle necessità dei lavoratori prendono vita i progetti che Inail realizza con importanti enti e istituti di ricerca per prevenire il rischio di infortuni e malattie professionali nei luoghi di lavoro. Scopri di più su [Inail.it](https://www.inail.it).

INAIL, la persona al centro del nostro impegno

INAIL