



Identificativo: SS970310001GAA
Data: 10-03-1997
Testata: IL SOLE 24 ORE
Riferimenti: PRIMA PAGINA

RICERCA - In Italia il primo si' a un mammifero transgenico: un topo modificato per studiare il cancro al fegato

Nasce l'animale brevettato

Gianfranco Dragotti

L'Italia si avventura sulle nuove frontiere dell'ingegneria genetica. E offre un presidio giuridico a una delle conquiste piu' avanzate (sul piano della ricerca scientifica) e, al tempo stesso, piu' dirompenti (su quella della coscienza etica). L'Ufficio brevetti e marchi del ministero dell'Industria ha per la prima volta dato via libera a un <modello transgenico>, riconoscendo lo status di invenzione industriale, con tutti i diritti di tutela brevettuale che ne conseguono, a un mammifero non umano modificato geneticamente. Protagonista di questa svolta e' un 'onco-topo', un roditore predestinato da un intervento di ingegneria genetica a un'elevata probabilita' di sviluppare un tumore al fegato. E, quindi, a rappresentare un eccezionale punto di osservazione per studiare l'intera sequenza di eventi che contraddistingue la genesi di un cancro.

Il brevetto per invenzione industriale, concesso all'Istituto di ricerche di biologia molecolare Angeletti Spa di Pomezia, porta il titolo: <Mammiferi transgenici non umani con un oncogene sotto il controllo di un promotore inducibile fegato-specifico>.

A livello mondiale esiste un unico precedente negli Usa, dove nel 1988 e' stato rilasciato all'universita' di Harvard un brevetto per un animale non umano transgenico le cui cellule germinali e somatiche contengono una sequenza oncogenica introdotta nell'animale stesso o in un suo predecessore allo stadio embrionale.

Una corrispondente domanda presentata all'Ufficio brevetti europeo sta vivendo una vicenda tormentata. Infatti, contro la concessione accordata nel maggio '92 si e' scatenata la fortissima opposizione ecologista.

Gianfranco Dragotti

(continua a pag. 2)

ALTRI SERVIZI A PAG. 2

(continua da pag. 1)

Protagonisti di questa levata di scudi sono stati, tra gli altri, la Lega antivivisezione inglese, alcuni partiti tedeschi di matrice ecologista, l'Unione delle chiese evangeliche di Colonia e il Land di Hessen. A distanza di quasi cinque anni la procedura e' ancora aperta e non e' improbabile che la decisione finale dell'Ufficio brevetti europeo sia stata procrastinata anche in funzione della proposta di direttiva che e' tornata all'esame del Parlamento di Strasburgo dopo che una prima formulazione era stata respinta durante una seduta molto agitata.

A livello europeo non esistono altri casi di brevetti per la produzione di animali transgenici, ad eccezione della Francia dove nel 1991 l'Inpi (Institut national de la proprie'te' industrielle) ha rilasciato un brevetto per la preparazione di 'linee cellulari stabili' al fine di innestare tumori in animali transgenici e selezionarne i discendenti.

Alla luce di questa situazione, il brevetto italiano rappresenta quindi un evento speciale. Da una parte, perche' testimonia l'impegno di ricerca avanzata di un'industria italiana. Dall'altra, per il fatto che, in considerazione delle proverbiali prudenza e oculatezza dell'amministrazione italiana (in questo caso l'Ufficio brevetti e

marchi), la concessione deve essere avvenuta dopo che sono state accuratamente controllate e approfondite le ragioni di natura legislativa che potevano militare pro e contro la concessione del titolo brevettuale.



Il Sole 24 ORE S.p.a. - © Tutti i diritti riservati



Identificativo: SS970310002CAA
Data: 10-03-1997
Testata: IL SOLE 24 ORE
Riferimenti: CRONACHE

LA NORMATIVA UE - Una nuova proposta di direttiva dopo lo stop del Parlamento

La tutela giuridica divide l'Europa

A cura di Gianfranco Dragotti

Poiche' la situazione italiana non puo' prescindere da quella europea (tanto e' vero che negli anni recenti le modifiche importanti delle leggi italiane in materia di proprieta' intellettuale e industriale sono intervenute a seguito di corrispondenti direttive) conviene tener presente quali siano gli attuali orientamenti legislativi a livello Ue. Presso il Consiglio dell'Unione europea e' in discussione una proposta di direttiva sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche impostata nel semestre a presidenza italiana. Un progetto di direttiva comunitaria era stato messo a punto dalla Commissione europea (con un impegno durato ben sette anni) ma con voto a sorpresa dell'1 marzo 1995 era stato bocciato dal Parlamento europeo.

Tutto l'iter precedente della proposta aveva avuto principalmente di mira una chiara determinazione dei limiti di possibili interventi di terapia genica sull'uomo. Infatti chiara era stata la presa di posizione del gruppo dei consiglieri per l'etica della biotecnologia della Commissione europea: <Considerata l'importanza e il carattere controverso delle questioni senza precedenti sollevate dalla terapia genica germinale e alla luce delle attuali conoscenze scientifiche, la terapia genica germinale sull'uomo non e' attualmente accettabile dal punto di vista etico>. Parimenti chiara e' stata la posizione al riguardo delle delegazioni tedesca, austriaca e italiana che hanno ribadito che a loro giudizio ogni intervento sul genoma umano e' inaccettabile dal punto di vista etico.

In sostanza, i punti principali che caratterizzavano questo progetto erano i seguenti:

- * il 'materiale biologico' (inteso come materiale contenente una informazione genetica e capace di riprodurre o essere riprodotto in un sistema biologico) e' in linea di principio brevettabile;
- * il corpo umano e sue parti non sono brevettabili come tali, in quanto cio' sarebbe contrario alla morale e all'ordine pubblico;
- * mentre sono brevettabili nuove piante e animali e loro parti nonche' loro impieghi, possono essere non brevettabili processi per modificare l'identita' genetica di animali e gli animali risultanti, quando l'animale debba soffrire irragionevolmente o ne derivi una menomazione permanente;
- * la protezione brevettuale per materiale genetico avente caratteristiche specifiche si estende a materiale simile ottenuto da esso mediante moltiplicazione o propagazione;
- * il deposito dei microorganismi gia' previsto dalla Convenzione sul brevetto europeo viene reso possibile per qualsiasi materiale biologico.

Il nuovo progetto di direttiva ha ora ripreso sostanzialmente i contenuti di quella precedente, cercando di introdurre modifiche tali da rassicurare i critici e in particolare volte a eliminare possibili ambiguita' di interpretazione.

Resta il fatto, in conclusione, che appare discutibile legare la brevettabilita' o meno delle invenzioni biotecnologiche e in particolare quelle di ingegneria genetica a ragioni etiche o di morale nel senso che non e' corretto e giustificato affidare a un organo tecnico, quale l'Ufficio italiano brevetti e marchi, l'esercizio di un'azione censoria che e' propria di altri organi

dello Stato.

Gia' in passato, proprio nel campo dei farmaci, il divieto di brevettabilita' inserito nella normativa brevettuale, ma conseguente a considerazioni estranee al campo strettamente tecnico (divieto rimasto in vigore in Italia fino al 1978), ha nuociuto gravemente a una seria ricerca scientifica nazionale. E' augurabile che cio' non si ripeta per le biotecnologie e in particolare per l'ingegneria genetica.

a cura di

Gianfranco Dragotti



Il Sole 24 ORE S.p.a. - © Tutti i diritti riservati



Identificativo: SS970310002BAA
Data: 10-03-1997
Testata: IL SOLE 24 ORE
Riferimenti: CRONACHE

LA LEGGE ITALIANA - Le biotecnologie spiazzano i vecchi divieti
L'evoluzione dei brevetti
A cura di Gianfranco Dragotti

A pari di tutti gli altri campi tecnologici avanzati, anche nel caso delle biotecnologie e più specificamente delle invenzioni biotecnologiche di ingegneria genetica esistono risvolti attenti alla proprietà industriale, cioè alla tutela brevettuale dei risultati delle ricerche. Conviene quindi esaminare brevemente quale sia il quadro legislativo in cui si possono e devono inquadrare queste invenzioni.

La legge italiana è stata oggetto di una revisione nel 1979 per armonizzarla con la Convenzione sul brevetto europeo (così come del resto hanno fatto tutti gli altri Paesi). Tuttavia, i principi che nella Convenzione e quindi nelle leggi nazionali sanciscono alcune esclusioni alla brevettabilità sono di carattere generale e mutevole nel tempo e nei differenti costumi dei Paesi europei aderenti alla predetta Convenzione, per cui le interpretazioni a livello nazionale possono differire in misura rilevante.

Gli articoli 12 e 13 delle disposizioni legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali, (Rd 29 giugno 1939, n. 1127, con le successive modificazioni tra le quali principalmente quelle dovute al Dpr 22 giugno 1979, n. 338), stabiliscono che cosa sia escluso dalla brevettabilità e più specificamente:

- 1) all'articolo 12 vengono esclusi tra l'altro i metodi per il trattamento chirurgico terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano e animale;
- 2) l'articolo 13 dispone al comma 1 l'esclusione dalla brevettabilità delle invenzioni <... la cui attuazione sarebbe contraria all'ordine pubblico o al buoncostume> e al comma 2 quella delle <... razze animali e i procedimenti essenzialmente biologici per l'ottenimento delle stesse ...>, accettando tuttavia la brevettabilità dei <... procedimenti microbiologici e dei prodotti ottenuti mediante questi procedimenti>.

Queste disposizioni prendono origine dalla Convenzione sul brevetto europeo la quale a sua volta era basata anche su un precedente trattato (Convenzione di Strasburgo del 1963) cui aveva aderito anche l'Italia. Risalendo così addietro nel tempo è plausibile che l'esclusione delle razze animali dal novero delle invenzioni brevettabili fosse dovuta in parte a ragioni di carattere etico e in parte a motivazioni politiche contingenti che facevano ritenere inopportuna la concessione di monopoli brevettuali cui dovessero sottostare gli agricoltori e in particolare gli allevatori di bestiame. Inoltre, si riteneva che, nel caso di organismi superiori e quindi complessi, la grande variabilità da individuo a individuo non consentisse una riproduzione regolare e costante.

Da allora molte cose sono cambiate e soprattutto si sono enormemente affinate le tecniche di trattamento di embrioni e cellule germinali, che permettono di predeterminare in misura soddisfacente i caratteri degli animali nati. Per giunta al pari dei microorganismi, la possibilità di deposito presso centri e istituti specializzati di linee e colture cellulari consente di supplire alla mancanza di un procedimento ripetibile di riproduzione. Pertanto in relazione alla normativa italiana è verosimile che l'Ufficio italiano brevetti e marchi abbia giudicato l'invenzione di cui si parla negli altri articoli brevettabile in base all'articolo 13 della legge italiana alla stregua di un procedimento microbiologico di ottenimento di un

animale transgenico.



Il Sole 24 ORE S.p.a. - © Tutti i diritti riservati



Identificativo: SS970310002AAA
Data: 10-03-1997
Testata: IL SOLE 24 ORE
Riferimenti: CRONACHE

INGEGNERIA GENETICA - Via libera al topo transgenico concepito con l'obiettivo di studiare la genesi del cancro al fegato
Osservato speciale per capire i tumori
A cura di Gianfranco Dragotti

Il via libera, primo assoluto nella storia dell'Ufficio italiano brevetti e marchi, e' arrivato il 3 dicembre 1996. Destinatario del brevetto per invenzione industriale n. 1.265.794 e' l'Istituto di ricerche di biologia molecolare Angeletti Spa.

Oggetto della concessione - come si desume dal preambolo della descrizione del brevetto - e' un mammifero transgenico non umano, preferibilmente un roditore e piu' particolarmente un topo, le cui cellule germinali e somatiche contengono una <sequenza oncogenica attivata> - sotto il controllo di un promotore inducibile fegato specifico - introdotta nell'animale o in un suo antenato allo stato embrionale.

Per <sequenza oncogenica attivata> si intende un oncogene che, quando viene incorporato nel genoma dell'animale, aumenta le probabilita' di sviluppo di neoformazioni, in particolare tumori maligni, nell'animale stesso. Essendo necessari molti stadi perche' avvenga la trasformazione di una cellula sana in un tumore, la ricerca e' da molto tempo indirizzata a cercare di chiarire i fenomeni che portano alla comparsa dei tumori nei mammiferi.

Nell'ambito dei tentativi gia' fatti in precedenza rientrano quelli di utilizzare topi transgenici per investigare le condizioni di sviluppo di un tumore. A esempio, iniettando oncogeni attivati in uova fecondate di topo sono state chiarite le relazioni tra espressione (ovvero produzione) eccessiva di un dato oncogene e comparsa di tumori specifici. Un altro approccio e' stato quello di mettere a punto topi deficitari del soppressore tumorale, in quanto questi topi hanno manifestato un'elevata suscettibilita' allo sviluppo di tumori spontanei in vari tessuti.

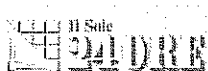
Attraverso l'invenzione a cui ora e' stato concesso il brevetto si ottiene in pratica un sistema vivente, in forma di mammifero non umano, utile per l'analisi della sequenza di eventi che ha luogo durante la cancerogenesi del fegato. L'invenzione ha comportato la realizzazione di:

- 1) quello che viene definito un 'costrutto genico', costituito da un oncogene attivato sotto il controllo di un promotore inducibile fegato-specifico, in particolare quello del gene umano che codifica per la proteina C-reattiva;
- 2) un plasmide contenente il costrutto genico;
- 3) topi transgenici mediante microiniezione del plasmide a livello di uovo.

In sostanza con questa invenzione le cellule del topo contengono tutte uno spezzone di Dna (plasmide). Questo plasmide e' costituito, da una parte, da una porzione che, in presenza di un attivatore come un agente infiammante, e' capace di dare origine a un carcinoma e dall'altra parte, da una porzione che consente tale generazione solamente alle cellule epatiche e non a quelle del resto dell'animale. Quindi, somministrando l'agente infiammante si attiva la generazione e la proliferazione del tumore epatico.

Con questa invenzione e' stata dimostrata in primo luogo una stretta correlazione tra induzione dei transgeni e comparsa di carcinomi epatocellulari. Inoltre, si e' trovato che in circa 30 giorni si riesce in tutti i casi a innescare lo sviluppo di tumori al fegato, per cui e' il primo caso in cui l'induzione di una forma tumorale

puo' essere programmata nel tempo in modo assolutamente controllato.



Il Sole 24 ORE S.p.a. - © Tutti i diritti riservati