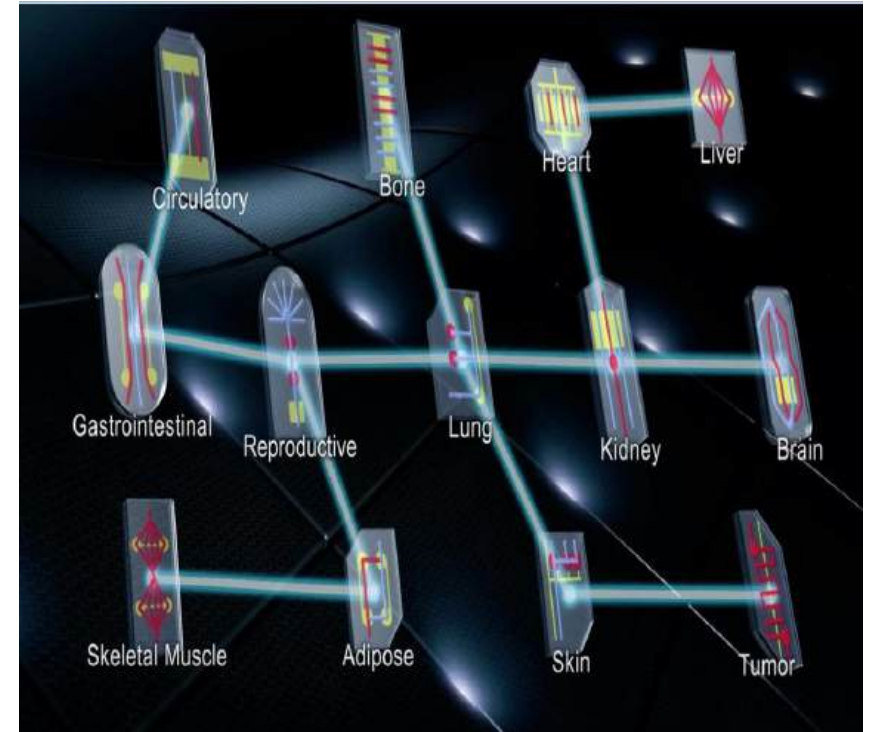


# CONTRIBUTO DELLE BIOTECNOLOGIE INNOVATIVE HUMAN-BASED ALLA SOSTENIBILITA' DEL SSN

---

- ***DOTT.SSA GABRIELLA ERRICO***
- ***PEDIATRA***
- ***SOCIA ISDE***
- ***VICEPRESIDENTE O.S.A.***  
( *Oltre la Sperimentazione Animale* )
- **[gabriella.errico@oltrelasperimentazioneanimale.eu](mailto:gabriella.errico@oltrelasperimentazioneanimale.eu)**



# Criticità emergenti con il cambiamento demografico della Società Italiana

- 1) Contrazione delle Nascite  
*(Politiche sociali)*
- 2) Perdita sensibile della Forza Lavoro con conseguente decremento del gettito fiscale  
*(Politiche lavoro e sviluppo economico)*
- 3) Invecchiamento della Popolazione con maggior richiesta di Servizi Sanitari  
*(Politiche della salute e socio-sanitarie)*



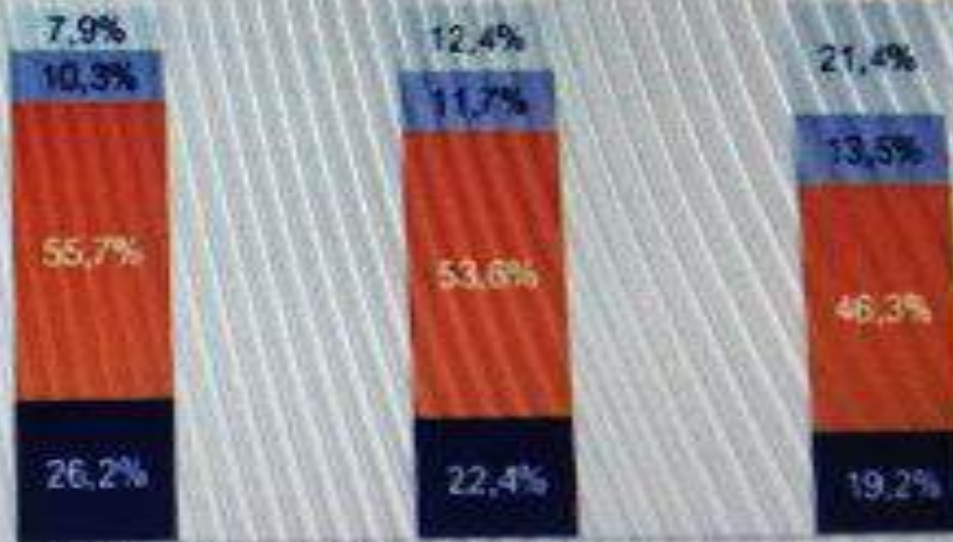
# Popolazione Italiana

Composizione della popolazione italiana per fascia d'età (% sul totale), 2000, 2023 e 2050e

Speranza di vita alla nascita (anni)

79,6

82,6



6,3 milioni di potenziali lavoratori in meno rispetto ad oggi

Impatto sulle finanze pubbliche

Tasso di fertilità di 1,24, lontano dalla soglia pari a 2,1 che permetterebbe di mantenere stabile la popolazione

Per circa 1 giovane su 3 la genitorialità non è una priorità

+ 10 anni di incremento dell'età media della popolazione dai primi anni Duemila (46,4 anni nel 2023)

Italia 1° in Europa per indice di dipendenza degli over-65 (su popolazione in età attiva)

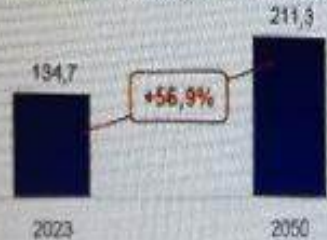
1 italiano su 3 vive da solo e 2 milioni di over-65 vivono in condizioni di isolamento

# INSOSTENIBILITA' SOCIOECONOMICA SSN

Scuola, lavoro e welfare

Dove stiamo andando.....  
Spesa Sanitaria secondo lo scenario di previsione di Meridiano Sanità 2023 (miliardi di euro)

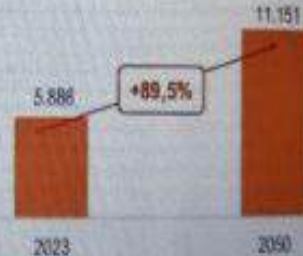
Spesa sanitaria secondo lo scenario previsionale di Meridiano Sanità 2023 (miliardi di euro), 2023 e 2050



Occupati in Italia a parità di tasso di occupazione (milioni), 2023 e 2050

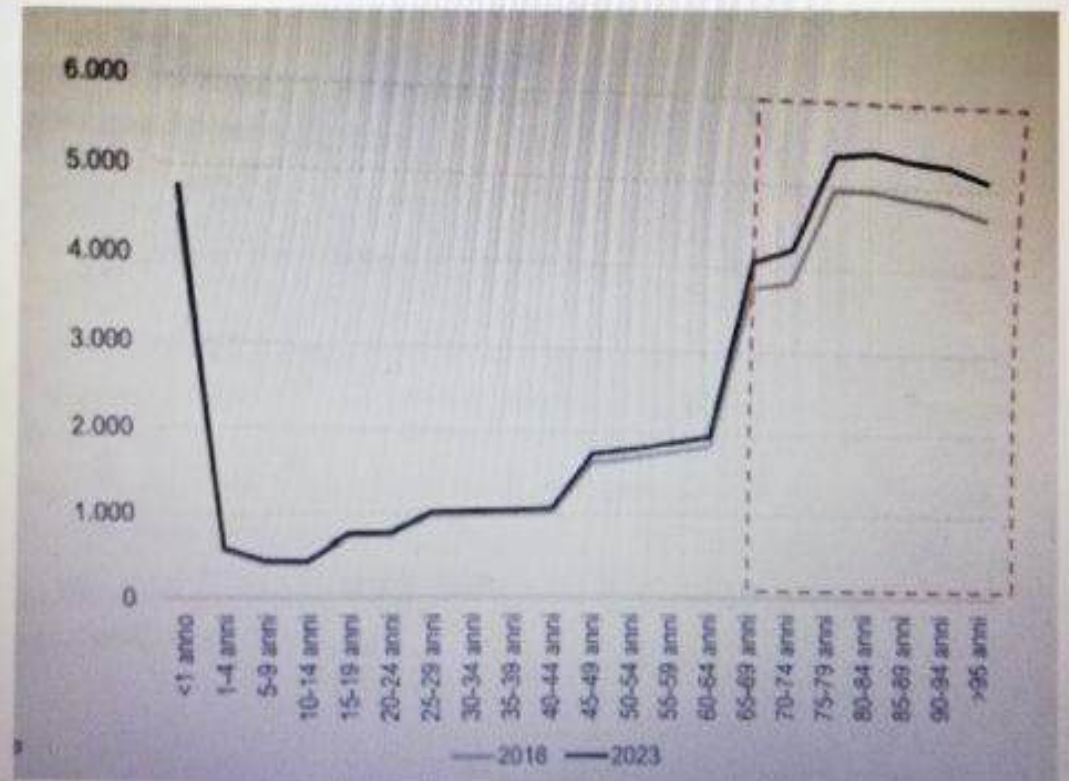


Contributo pro capite degli occupati alla spesa sanitaria (euro pro capite), 2023 e 2050



Scuola, lavoro e welfare

## Spesa sanitaria per fasce di età



# Checkpoint inibitori e terapie molecolari nelle principali malattie oncologiche in Italia

## • PREVALENZA (2022)

Carcinoma del Colon-Retto 513.500

Carcinoma del polmone 117.800

Carcinoma mammario 834.200

COSTI TEORICI DA SOSTENERE PER LA SOLA SPESA FARMACEUTICA PER TERAPIE MOLECOLARI E FARMACI INNOVATIVI

**Circa 110 miliardi di euro se il 50% dei casi (732.000 circa) dovesse andare in progressione**

### 3 possibili azioni strategiche per rendere il SSN più sostenibile

#### Azione politica 1:

Rivedere strutture del S.S.N. , missione e governance e creazione delle Reti per Patologia (Hub & Spoke)

#### Azione Politica 2:

Favorire la riduzione del “burden” di patologie e migliorare la gestione delle cronicità sul territorio.  
Promuovere la prevenzione a tutti i livelli .

#### Azione politica 3:

Implementare gli investimenti nella ricerca Scientifica

## **NEW APPROACH METHODOLOGIES: ORGAN ON CHIP ED ORGANOIDI**

**Gli Organoidi sfruttano la capacità di più popolazioni cellulari di auto-organizzarsi per costruire un ambiente simile a quello verso il quale sono state indirizzate nella loro differenziazione.**

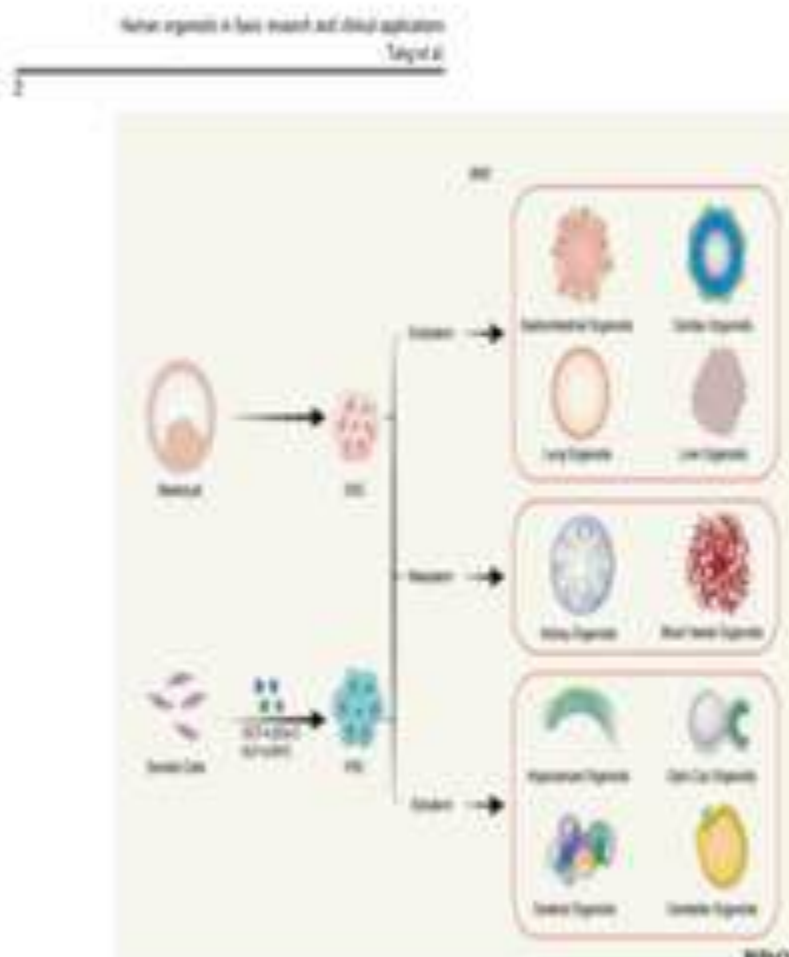
**Negli OOC l'organizzazione biologica si ottiene inserendo le colture cellulari in un ambiente artificiale pensando al sistema o apparato che si vuole rappresentare.**

**E' possibile inserire organoidi su chip ed utilizzare una configurazione ibrida**

# ORGANOIDI UMANI

## TECNICA DEGLI ORGANOIDI:

a partire dal 2009, grazie agli studi dei Ricercatori H. Clevers e T. Sato e del premio Nobel giapponese S. Yamanaka, è diventato possibile riprodurre in laboratorio, partendo da cellule staminali adulte pluripotenti indotte (iPS) ed impiegando sistemi di stampa 3D, diversi tessuti cellulari di origine umana che sono in grado di produrre versioni in miniatura (circa 10000 volte più piccole del tessuto originale) di tessuto epatico, polmonare, intestinale, cerebrale, pancreatico, retinico, renale, cardiaco, vescicale, cutaneo e tessuti specifici di orecchio interno, lingua, denti, mammelle, ipofisi, tiroide e prostata. Tali versioni miniaturizzate degli organi originali prendono il nome di organoidi e sono in grado di ricapitolare la funzione e la struttura citoarchitettonica dell'organo originale.

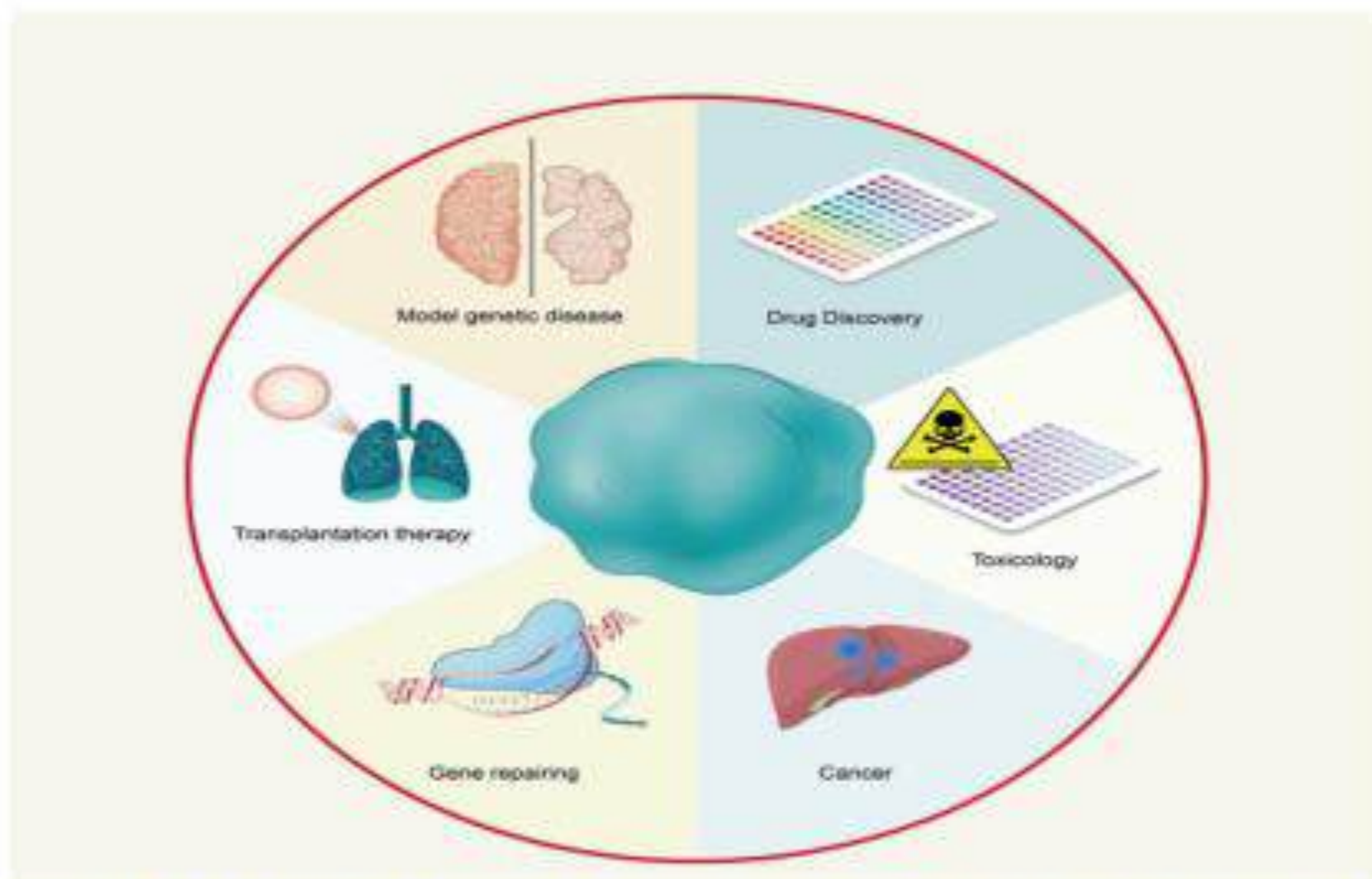


PROF. SHINYA YAMANAKA



PROF. HANS CLEVERS





**Fig. 5** Various applications of organoid technology. Schematic depiction of various applications of organoid technology based on the studies mentioned above. Organoid technology provides ideal models mimicking human genetic diseases caused by induced mutations. By using gene editing techniques such as CRISPR/Cas9, researchers could investigate some diseases associated with genetic defects. Organoid technology has also provided a potential tool for high-throughput drug discovery and enables accurate toxicity testing and preclinical studies. Recent advances in cancer research within organoids are opening the way for promising organoid transplantation therapy in the future

# Impact of organ-on-a-chip technology on pharmaceutical R&D costs

[Drug Discovery Today Volume 24, Issue 9, September 2019, Pages 1720-1724](#)

- **Healthcare systems are faced with the challenge of providing innovative treatments, while shouldering high drug costs that pharmaceutical companies justify by the high costs of R&D( in order of billions of dollars). An emergent technology that could transform R&D efficiency is organ-on-a-chip. The technology bridges the gap between preclinical testing and human trials through better predictive models, significantly impacting R&D costs. Here, we present an expert survey on the future role of organ-on-a-chip in drug discovery and its potential quantitative impact. We find that the technology has the potential to reduce R&D costs significantly, driven by changes in direct costs, success rates and the length of the R&D process.....**
- **Experts estimate the potential of organ-on-a-chip to reduce R&D costs by 10–26%.**

## The end of the Lab rat? ( R. Nuwer, Sci Am 20/08/2024)

- **Moderna** in uno studio del 2022 ha utilizzato il *liver on chip* di Emulate per esaminare 35 candidati farmaci.
- Tale biotecnologia innovativa ha permesso di completare lo screening farmacologico riguardante l'epatotossicità nell' Uomo in 1,5 anni al costo di 325000\$
- Se l'azienda farmaceutica avesse eseguito il medesimo screening su Primati non umani la procedura sarebbe costata 5 milioni di \$, sarebbero state menomate ed uccise creature senzienti e sarebbero stati necessari 5 anni per completarla.

# CONTRIBUTI SIGNIFICATIVI OTTENUTI DAI METODI INNOVATIVI HUMAN-BASED IN AMBITO CLINICO

## APPLICAZIONI ATTUALI e FUTURE IN MACROAREE MEDICHE

- IDENTIFICAZIONE DEI MECCANISMI PATOGENETICI *FINI* DELLE PATOLOGIE UMANE E PERFEZIONAMENTO del MODELLING DISEASE ( MICROAMBIENTE TUMORALE, INFIAMMAZIONE, PATOLOGIE INFETTIVE, PATOLOGIE IMMUNITARIE, PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE, TOSSICODIPENDENZE e alterazione BARRIERA EMATOENCEFALICA)
- MIGLIORAMENTO / AFFINAMENTO nello SVILUPPO DI NUOVI FARMACI e/o TRATTAMENTI TERAPEUTICI COMPLESSI anche PERSONALIZZATI
- VALUTAZIONE DI TOSSICITA' PER FARMACI ONCOLOGICI, CONTAMINANTI AMBIENTALI e VACCINI
- MICRODOSING e STUDI DI FARMACOCINETICA e FARMACODINAMICA UMANA
- TESTING BIOMATERIALI
- ASPETTI REGOLATORI

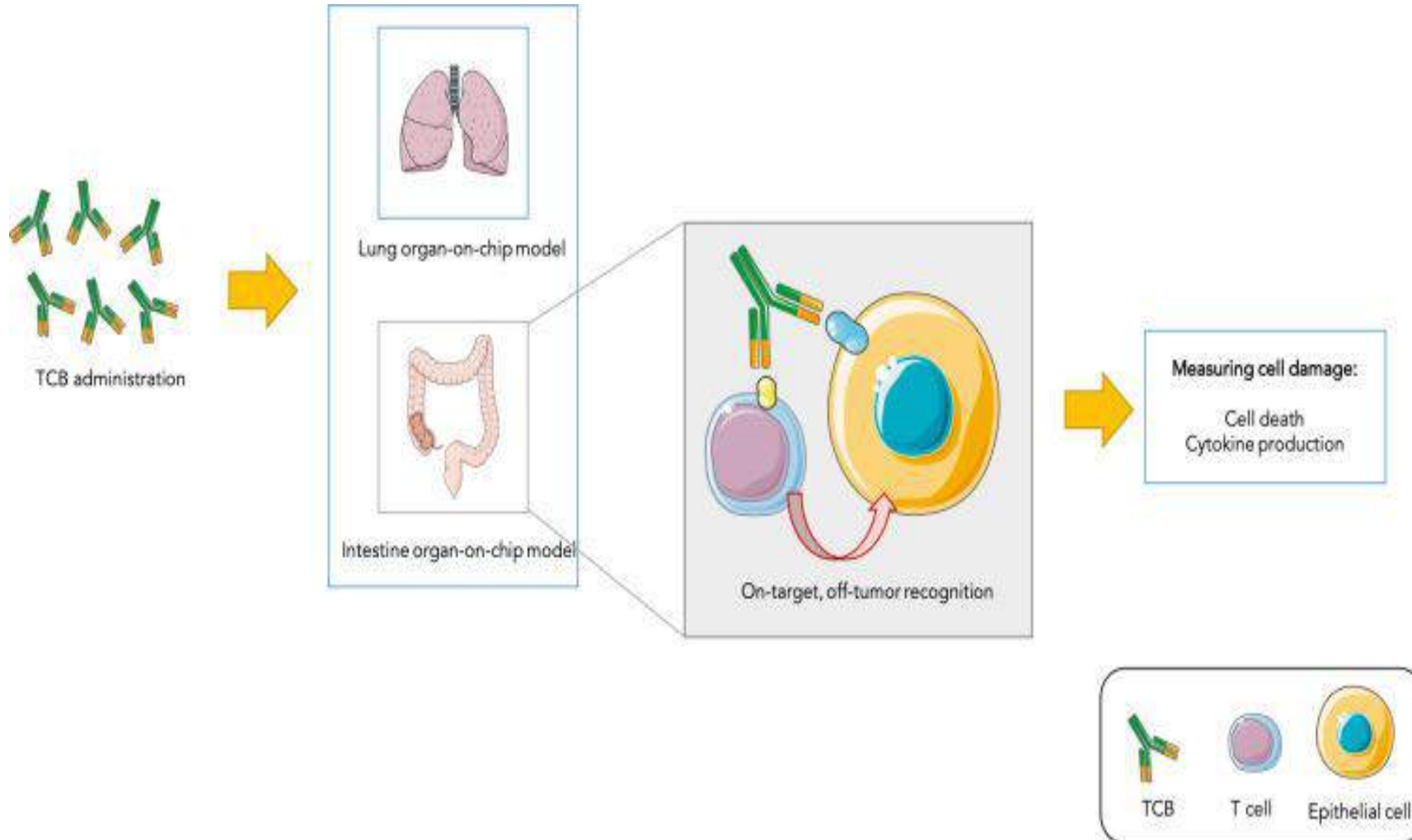
# TUMOROIDI PAZIENTE SPECIFICI e RICOSTRUZIONE MICROAMBIENTE TUMORALE dell'ADENOCARCINOMA DUTTALE del PANCREAS (PDAC)

**Cancers ( Basel)** Published online 2021 Sep 6. doi: [10.3390/cancers13174487](https://doi.org/10.3390/cancers13174487)

**The ultimate goal of microfluidic OOC devices is to create a complex multicellular model of human pancreatic cancer on a chip for drug testing and therapeutics.** PDAC is typically characterized by vascular collapse, hypoxia, and increased stiffness (desmoplachia) due to excessive dense matrix, all of which contribute to poor drug response. The future optimization of OOC devices will allow the incorporation of multiple biomechanical and biochemical factors, such as blood flow, stiffness, high interstitial pressure, and hypoxic microenvironment that influences the PDAC progression, drug delivery, and immunotherapy. OOC devices themselves do not require attending to the ethical concerns associated with animal testing, and their ability to be generated from specific patient cells can render them the superior method of individualized drug testing. ( Farmaco antiangiogenico Paclitaxel )

# IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA con TCBs ( Anticorpi monoclonali delle Cellule T bispecifiche)

A promising platform for predicting toxicity. Maria Ochoa de Olza eLife. 2021; 10: e73191.Sep 24. doi: 10.7554/eLife.73191 ( ROCHE)



**Testing  
drug  
toxicity  
using an  
organ-on-  
chip  
platform**

# IL PROGETTO EDC Mix Risk in ECOTOSSICOLOGIA

*Science 18/02/2022 Vol 375 issue 6582. DOI:*

*10.1126/science.abe8244*

**Data l'estensiva esposizione a contaminanti ambientali la cui azione biologica è in gran parte sconosciuta è essenziale valutare il rischio con metodiche che consentano di testare in ambito epidemiologico e sperimentale i mix di sostanze cui siamo di fatto esposti. Il progetto EDCMix Risk ha dato una risposta a questa esigenza. In una recente intervista Giuseppe Testa, professore di Biologia molecolare all'Università degli Studi di Milano, ha affermato: "Gli Organoidi cerebrali umani, hanno offerto, per la prima volta, l'opportunità di sondare direttamente gli effetti molecolari del mix di sostanze chimiche sul tessuto cerebrale umano, in fasi corrispondenti a quelle osservate durante la gravidanza. Abbiamo scoperto che, anche a concentrazioni basse, il mix interferisce direttamente sia con alcuni geni coinvolti nello sviluppo del cervello che con altri legati all'autismo".**

# Microfluidic Platforms to Unravel Mysteries of Alzheimer's Disease: How Far Have We Come?

Life (Basel). 2021 Oct; 11(10): 1022. Sep 28. doi: [10.3390/life11101022](https://doi.org/10.3390/life11101022)

“..the mechanism of cognitive impairment and AD pathophysiology is poorly understood. Microfluidics multichambered devices can be used to grow cells and 3D tissues in vitro, analyze cell-to-cell communication, decipher the roles of neural cells such as microglia, and gain insights into AD pathophysiology. This review focuses on the applications and impact of microfluidics on AD research.”

Modelli murini insoddisfacenti; gli inibitori della colinesterasi donepezil, rivastigmina e galantamina, hanno mostrato debole efficacia in pazienti affetti da AD lieve-moderata, ma presentano cardiotoxicità. Attualmente in fase di valutazione l'anticorpo anti amiloide Aducanumab

MPS: Simulazione efficace dei depositi extracellulari di A $\beta$ 42, depositi intracellulari di proteina Tau iperfosforilata, neuroinfiammazione, disfunzione astrociti, connettività neuronale, interazioni glia/neuroni e BBB, signaling intercellulare, propagazione interneuronale delle proteine tau.”



# AUTISMO: SUCCESSO DEL TRATTAMENTO CON TERAPIA GENICA

*NATURE COMMUNICATIONS | (2022) 13:2387 | <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29942-w> | [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)*

**In uno studio pubblicato il 2 maggio 2022 su Nature Communications, i Ricercatori della San Diego School of Medicine dell'Università della California hanno utilizzato organoidi cerebrali umani per rivelare come una mutazione genetica associata a una forma profonda di autismo interrompa lo sviluppo neurale degli organoidi derivati dai pazienti. L'uso degli strumenti di terapia genica ( tecnica CRISP) per recuperare la funzione del gene E e del fattore di trascrizione TCF 4 ha ripristinato efficacemente la struttura e la funzione neurale negli organoidi trattati.**

# **Lymph Nodes-On-Chip: Promising Immune Platforms for Pharmacological and Toxicological Applications**

**Front Pharmacol. 2021; 12: 711307. doi: [10.3389/fphar.2021.711307](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711307)**

**“In this review, we describe existing biomimetic lymph nodes-on-chip, their design, and their physiological relevance to pharmacology and shed the light on future directions associated with lymph node-on-chip design and implementation in drug discovery and development...lymph node-on-chip platforms are quite promising and advantageous systems for developing novel vaccines.**

**Primary immune cells obtained from human donors can be loaded into the biomimetic in vitro lymph node systems along with novel vaccine formulations and their behavior and response accurately monitored. In specific, humoral immunity, antibody production and B cell-T cell interactions in response to vaccinations can be quantified..**

**platforms for personalized medicine...using lymph node-on-chip technology which allows for the direct incorporation of patient-derived cells in a physiologically relevant microenvironment and study of their specific cellular response to cancer therapy..”**

# CONCLUSIONI

- **Le innovative e recenti biotecnologie human-based risultano già oggi utili in ambito clinico.**
- **Essendo basate sulla specifica biologia umana sono in grado di svelare i meccanismi patogenetici *fini* relativi alla nostra specie e, quindi, possono essere efficacemente applicate in ambito di Medicina di precisione e Prevenzione primaria in tossicologia ambientale.**
- **Grazie a queste caratteristiche possono, infine, ottimizzare la tutela della nostra salute non solo in ambito terapeutico ma anche preventivo primario, contribuendo alla sostenibilità economica ed all'efficienza del nostro SSN**