

Anticorpi a basso costo da sistemi vegetali

■ *Marcello Donini*

Gli anticorpi monoclonali (mAb) rappresentano una classe di molecole ampiamente utilizzata in medicina (nella diagnosi e terapia di diverse patologie) per la loro specificità di legame verso l'antigene e per le elevate caratteristiche di stabilità molecolare che li contraddistinguono. Attualmente sono in commercio più di venti anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento di patologie oncologiche, autoimmuni ed infiammatorie. Per avere un'idea dell'importanza che tali molecole ricoprono sul mercato dei farmaci, basti pensare che tra i venti farmaci biotecnologici più venduti negli Stati Uniti otto sono rappresentati da anticorpi. Ad oggi, le colture cellulari animali rappresentano il sistema di elezione per la produzione dei mAb attualmente in commercio, anche se la crescente domanda ed i costi elevati di produzione incoraggiano lo sviluppo di piattaforme di espressione alternative. Tra i sistemi di espressione alternativi, le piante si presentano proprio come bioreattori ideali. Infatti, in maniera inaspettata, le cellule

vegetali hanno un apparato di sintesi che consente di produrre tali molecole in maniera molto efficiente, riducendo notevolmente i costi di produzione, e tutto lascia pensare che probabilmente saranno proprio gli anticorpi ad occupare una grossa fetta di mercato nella commercializzazione dei farmaci biotecnologici prodotti da pianta.

Negli ultimi decenni, anticorpi monoclonali diretti contro diversi tipi di cancro sono stati espressi in modo efficiente in sistemi vegetali. Uno dei primi esempi di produzione di un anticorpo ricombinante anti-cancro è rappresentato da un'immunoglobulina diretta contro il marker tumorale CEA (antigene carcino-embrionario) prodotta in tabacco. Altri esempi sono l'anticorpo TheraCIM specifico per il recettore del fattore di crescita (EGF-R) o un anticorpo per il trattamento del linfoma non-Hodgkin da utilizzare come vaccino 'idiotipico' personalizzato. Tra le applicazioni in terapia umana, gli anticorpi possono anche essere utilizzati per combattere le malattie infettive di origine virale, batterica o fungina, rappresentando una valida alternativa ai farmaci tradizionali. Negli ultimi anni, sono stati presentati diversi esempi di anticorpi prodotti in pianta dotati di un elevato

potenziale neutralizzante contro diversi agenti infettivi. Uno dei primi esempi è l'anticorpo secretorio IgG (Guy's 13) diretto contro una proteina (adesina) del batterio *Streptococcus mutans* agente causale della carie dentale. Tale molecola è stata trasformata da una società biotecnologica statunitense (Planet Biotechnology Inc.) in un prodotto biofarmaceutico dal nome CaroRX™, che ha recentemente ottenuto l'approvazione europea per l'impiego come dispositivo medico nella prevenzione della carie. Risultati promettenti sono stati anche ottenuti con un anticorpo in grado di neutralizzare il virus HIV che è stato prodotto in piante di tabacco. Questo anticorpo, sviluppato nell'ambito di un consorzio di laboratori denominato "Pharmaplanta" (Progetto integrato del 6° Programma Quadro, cui ha partecipato anche ENEA, che aveva lo scopo di creare una filiera di produzione di proteine farmaceutiche in pianta rispettando condizioni di "good manufacturing practices" -GMP-), ha raggiunto la fase di sperimentazione clinica umana. In questa specifica attività il laboratorio Biotecnologie di ENEA (UTBIORAD-FARM) ha recentemente messo a punto una piattaforma tecnologica per l'espressione di due

■ **Marcello Donini**

ENEA, Unità Tecnica Biologia delle Radiazioni e Salute dell'Uomo

anticorpi, uno diretto contro il marker tumorale tenascina-C ed uno ad attività anti-fungina, utilizzando un sistema di espressione di tipo "transiente". Questo sistema permette di ottenere elevati

livelli di anticorpi completi in tempi brevi senza la necessità di utilizzare piante geneticamente modificate. Il ciclo di produzione risulta inoltre confinato in serre a contenimento,

evitando qualsiasi contatto con l'ambiente esterno. I dati ottenuti sono stati da poco pubblicati su importanti riviste del settore delle biotecnologie vegetali.

Bibliografia

- [1] Lombardi R, Donini M, Villani ME, Brunetti P, Fujiyama K, Kajjura H, Paul M, Ma JK, Benvenuto E (2012). "Production of different glycosylation variants of the tumour-targeting mAb H10 in *Nicotiana benthamiana*: influence on expression yield and antibody degradation". *Transgenic Res.* 21:1005-1021.
- [2] Capodicasa C, Chiani P, Bromuro C, De Bernardis F, Catellani M, Palma AS, Liu Y, Feizi T, Cassone A, Benvenuto E, Torosantucci A (2011) "Plant production of anti- β -glucan antibodies for immunotherapy of fungal infections in humans". *Plant Biotechnol. J.* 9:776-87.
- [3] Villani ME, Morgun B, Brunetti P, Marusic C, Lombardi R, Pisoni I, Bacci C, Desiderio A, Benvenuto E, Donini M (2009). "Plant pharming of a full-sized, tumour-targeting antibody using different expression strategies". *Plant Biotechnol. J.* 7: 59-72.