

# Farmaci biotecnologici “made in plants”: la rivoluzione del Plant Molecular Farming

La crescente domanda globale di farmaci biologici richiede piattaforme produttive più rapide, efficienti e sostenibili rispetto alle tradizionali colture cellulari animali. La produzione in pianta rappresenta una delle alternative più promettenti: un sistema capace di generare proteine terapeutiche e diagnostiche con elevati standard qualitativi. Un settore in cui l'ENEA è stato pioniere, costruendo in oltre trent'anni un know-how riconosciuto a livello internazionale.

DOI 10.12910/EAI2025-068

di Selene Baschieri, Cristina Capodicasa, Marcello Catellani, Marcello Donini, Chiara Lico, Carla Marusic, Maria Elena Villani- Dipartimento Sostenibilità, circolarità e adattamento al cambiamento climatico dei Sistemi Produttivi e Territoriali, Divisione Biotecnologie, Laboratorio Biotecnologie Green - ENEA

**L**a recente emergenza pandemica ha messo in evidenza l'importanza di investire in ricerca e sviluppo nell'ambito delle biotecnologie farmaceutiche, con particolare riferimento alla produzione di farmaci biologici. Il mercato di questa tipologia di farmaci è cresciuto moltissimo negli ultimi anni ed è stimato in 412,68 miliardi di dollari nel 2025<sup>[1]</sup>.

Per loro natura e complessità, i farmaci biologici non possono essere prodotti per sintesi chimica ma richiedono l'uso di cellule animali coltivate in biofermentatori, strumenti complessi e costosi. Il *Plant Molecular Farming* (PMF) rappresenta una piattaforma di produzione alternativa, basata sull'impiego delle piante (Figura 1A).

L'impiego di questa metodologia presenta numerosi vantaggi ed in particolare:

- significativa riduzione dei tempi di produzione (circa 40 giorni dalla semina alla purificazione del biofarmaco)

- ridotti costi e flessibilità del sistema per incrementare rapidamente la scala di produzione
- biosicurezza
- possibilità di rendere “circolare” il sistema grazie al riutilizzo delle risorse necessarie alla coltivazione delle piante.

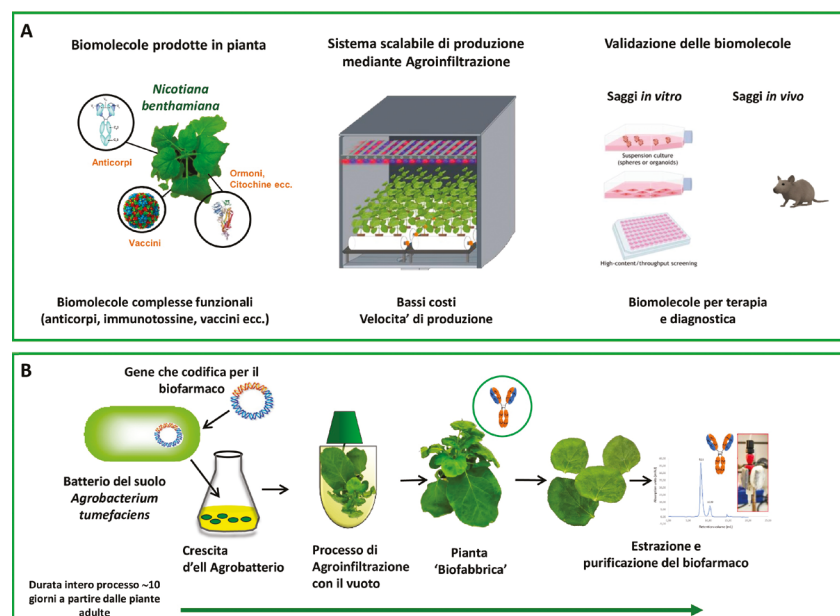


Figura 1 - Pianta biofabbrica. Pannello A: Descrizione schematica del processo di produzione e validazione di farmaci biologici prodotti nelle piante. Pannello B: Rappresentazione schematica delle fasi sperimentali della piattaforma produttiva “Plant Molecular Farming”.

Ad oggi la tecnica più utilizzata per la produzione di farmaci biologici nei tessuti vegetali è l'agroinfiltrazione, che sfrutta la naturale capacità di un batterio del suolo, l'*Agrobacterio*, di trasferire l'informazione genetica all'interno della cellula vegetale in modo rapido e transitorio (Figura 1B). La piattaforma produttiva prevede l'utilizzo di piante di *Nicotiana benthamiana*. Si tratta di una specie di tabacco selvatico che in breve tempo (circa 40 giorni dalla semina) sviluppa abbondante biomassa (20-30 g di foglie/pianta) e che può essere facilmente allevata in piccoli spazi.

Tra i biofarmaci che meglio si adattano alla produzione in pianta, gli anticorpi monoclonali occupano un posto di elezione. Con il PMF è infatti possibile ottenere un prodotto funzionalmente equivalente a quello che si ottiene utilizzando cellule di origine umana. Gli studi preclinici e clinici dimostrano che l'immunoterapia basata su anticorpi ricombinanti prodotti in pianta può essere adottata con sicurezza e indubbi vantaggi anche in termini di rapidità di produzione e costi [2],[3].

Le piante biofabbrica si sono dimostrate una piattaforma efficace anche per la produzione di antigeni per scopi vaccinali, compresi quelli dotati della capacità di auto-assemblarsi a formare particelle simil-virali (*Virus Like Particles*, VLP). Un esempio di vaccino prodotto in piante di *N. benthamiana* attualmente in commercio è quello contro SARS-CoV-2 (con il nome commerciale di Covifenz) da parte della ditta canadese Medicargo Inc. (oggi Aramis Biotechnologies) e da Glaxo Smith Kline, il cui utilizzo è stato approvato nel 2022 dalle autorità Canadesi [4].

L'ENEA ha consolidato un'esperienza ultraventennale nell'uso del PMF [5], [6] e nell'ambito del laboratorio BIO-



**Sistema semi-automatizzato di Agroinfiltrazione**

**Impianto di vertical farming con illuminazione LED**



Figura 2 - Laboratorio PharmaGREEN del Centro ENEA Casaccia per la produzione di farmaci biotecnologici nelle piante.

TEC-GREEN sono state sviluppate competenze relative alla realizzazione di piante "biofabbrica" per la produzione di anticorpi/vaccini/farmaci/nanomateriali per applicazioni diagnostiche e prevenzione/trattamento di malattie (infettive e cronico-degenerative) umane e veterinarie.

#### La Piattaforma PMF in ENEA: l'impianto PharmaGREEN

Recentemente in ENEA, grazie al progetto PAN-HUB<sup>1</sup> finanziato dal Ministero della Salute<sup>1</sup>, è stato realizzato l'impianto 'PharmaGREEN' per la produzione di proteine ricombinanti

con tecnologia PMF. Il progetto, che si inquadra nell'ambito della strategia nazionale ed europea sulla *pandemic preparedness* attraverso la ricerca e l'innovazione, ha lo scopo di realizzare un'infrastruttura strategica di ricerca e sviluppo per il contrasto alle pandemie e alle emergenze legate all'antibiotico resistenza. Nell'ambito del progetto, a cui partecipano 18 partner tra privati ed enti pubblici, l'ENEA è responsabile della messa a punto di una piattaforma innovativa su piccola-media scala per la produzione di biofarmaci in pianta. Le attività ENEA coinvolgono diversi laboratori affe-

<sup>1</sup> [https://opencoesione.gov.it/it/dati/progetti/2msaldg05\\_68502\\_t4-an-07\\_11/](https://opencoesione.gov.it/it/dati/progetti/2msaldg05_68502_t4-an-07_11/)

renti anche a differenti Dipartimenti, unendo competenze multidisciplinari che vanno dalle biotecnologie vegetali, alla microbiologia, alla chimica fino ai processi di automazione e di economia circolare, con particolare attenzione all'ottimizzazione delle risorse e circolarità del processo produttivo. L'ampliamento della piattaforma di PMF da scala di laboratorio a scala pilota permetterà la produzione di biofarmaci in quantità sufficiente (grammi) per la valutazione in studi preclinici/clinici in tempi ridotti rispetto ai sistemi di produzione tradizionali basati sulle cellule di mammifero.

L'aspetto innovativo della facility PharmaGREEN consiste nell'aver ideato un sistema semi-automatizzato di agroinfiltrazione che consentirà di trattare un numero elevato di piante in tempi sensibilmente ridotti (Figura 2).

### Il progetto europeo REPRODIVAC

Attualmente il gruppo ENEA è impegnato in veste di coordinatore nel progetto europeo REPRODIVAC<sup>2</sup>, un progetto finanziato dal Programma di ricerca e innovazione Horizon Europe dell'Unione Europea che coinvolge 16 partner tra istituzioni pubbliche e private distribuite in 7 diversi paesi (Figura 3). Lo scopo del progetto è quello di sviluppare e produrre vaccini di nuova generazione e saggi diagnostici per il controllo di quattro patogeni, tre di natura batterica ed un virus, che colpiscono il sistema riproduttivo di ovini e suini ma che possono essere

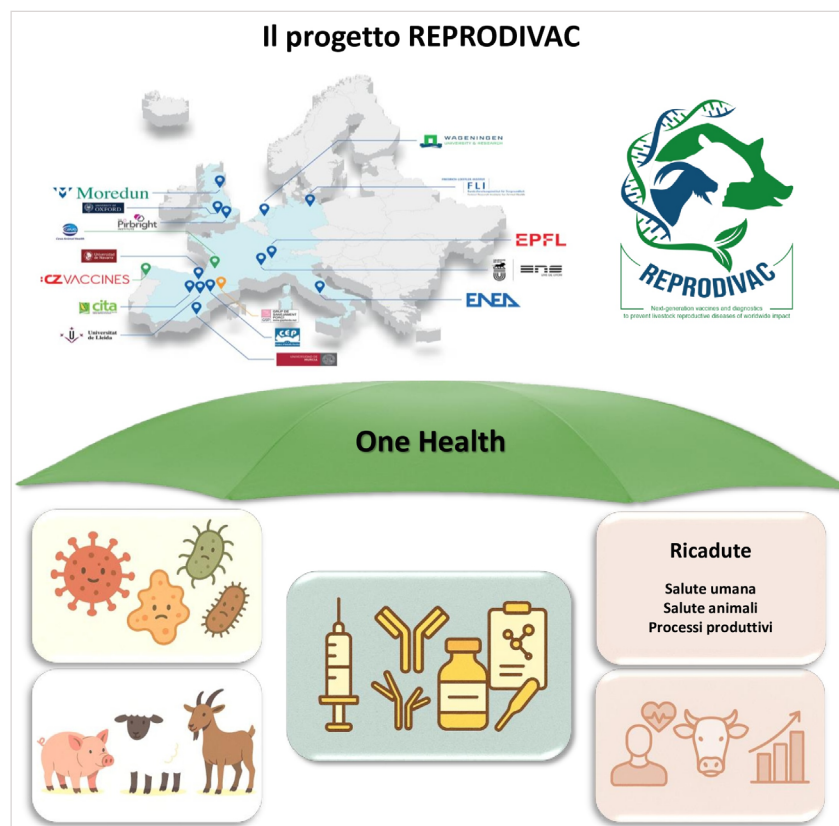


Figura 3 - Schema del Progetto REPRODIVAC.

infettivi anche per l'uomo. Nell'ambito del progetto le attività scientifiche del gruppo ENEA sono focalizzate sull'utilizzo della piattaforma PMF per lo sviluppo e la produzione in pianta di biofarmaceutici innovativi con l'intento di ridurne i costi e favorirne l'uso per scopi veterinari, contribuendo a ridurre l'uso degli antimicrobici. In conclusione, la piattaforma di produzione di biofarmaci in pianta rappresenta una grande opportunità non

solo per le grandi multinazionali del farmaco ma in generale anche per il nostro paese. Questa nuova tecnologia ha la possibilità di fornire soluzioni innovative per la produzione di biofarmaci a basso costo nelle piante contribuendo in prospettiva a migliorare l'efficienza del servizio sanitario e rappresentando uno stimolo per il sistema produttivo.

per info: [carla.marusic@enea.it](mailto:carla.marusic@enea.it)

### Bibliografia

1. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/biologics-market>
2. M. Donini et al., Biotechnol. Lett., vol.41, no. 3, pp. 335-346, Mar. 2019, doi: 10.1007/s10529-019-02651-z.
3. M. U. Nessa et al., Biomed. Res. Int., vol. 2020, Aug. 2020 doi: 10.1155/2020/3038564.
4. K. J. Hager, et al., N Engl J Med., vol. 386 no. 22, pp. 2084-2096, Jun. 2022 doi: 10.1056/NEJMoa2201300.
5. C. Lico, et al., Front. Plant Sci., vol.11 art. 609910, Dec. 2020 doi: 10.3389/fpls.2020.609910.
6. R. Frigerio et al., Front. Plant Sci., vol. 5; 13.: 36131799; PMID: PMC948432

<sup>2</sup> <https://www.reprodivac.eu/>