

APPROVATA LA PRIMA TERAPIA CHE UTILIZZA LA “FORBICE MOLECOLARE” CRISPR/CAS9: TEMPESTA BREVETTUALE IN VISTA?

Nell'ultimo mese Vertex Pharmaceuticals ha ottenuto l'autorizzazione da parte dell'autorità regolatoria del Regno Unito (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* – MHRA) e di quella statunitense (*Food and Drug Administration* – FDA) per l'immissione in commercio della prima terapia che utilizza la tecnologia CRISPR/Cas9, la cosiddetta “forbice molecolare”, in grado di tagliare in modo molto selettivo ed efficace il DNA per poter inibire l'espressione di un gene (*knock out*) oppure diminuirne i livelli di espressione (*knock down*) oppure per inserire un gene affinché esso venga poi espresso (*knock in*).

Come noto, la scoperta, nel 2012, del meccanismo CRISPR/Cas9 e delle sue enormi potenzialità nel campo delle biotecnologie ha valso a Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier l'assegnazione del Premio Nobel per la Chimica nel 2020.

La terapia creata da Vertex, contraddistinta dal marchio Casgevy, consente di trattare in modo efficace i pazienti affetti da anemia falciforme, una grave patologia genetica ed ereditaria (autosomica recessiva) che determina una dolorosa deformazione dei globuli rossi causata da una mutazione nel gene che controlla la produzione dell'emoglobina. In particolare, nel gene che codifica per la catena β dell'emoglobina un'adenina è sostituita da una timina (transversione A→T), e ciò porta alla sostituzione, nella posizione 6 dell'anzidetta proteina, dell'amminoacido acido glutammico (codificato dalla tripletta GAG) con l'amminoacido valina (codificato dalla tripletta GTG). Poiché l'acido glutammico e la valina hanno caratteristiche chimico-fisiche diverse (il primo è idrofilo, mentre il secondo è idrofobo) l'emoglobina mutata è meno solubile, sicché precipita formando fibrille nei globuli rossi e determinando l'assunzione da parte di questi ultimi della caratteristica forma a falce (dove il nome della patologia).

La particolarità della terapia messa a punto da Vertex risiede nel fatto che essa non interviene sul gene che codifica per la catena β mutata dell'emoglobina, ma riduce in modo molto significativo l'espressione di un gene (denominato *BCL11A*) che silenzia la produzione dell'emoglobina fetale. Quest'ultimo tipo di emoglobina è prodotta soltanto nel corso della vita intrauterina ed è in grado di proteggere i bambini affetti dalla mutazione E6V per alcuni mesi dopo la nascita, fino a quando non viene sostituita dalla versione “adulta”. Già a metà del secolo scorso si ipotizzò che la riattivazione della produzione dell'emoglobina fetale, anche negli adulti, consentisse di evitare la formazione dei globuli rossi falciformi e, in effetti, studi e ricerche durati oltre 60 anni hanno dimostrato la correttezza di questa ipotesi, la cui applicazione clinica è ora stata finalmente conseguita.

Sino ad oggi non era disponibile una terapia davvero efficace per l'anemia falciforme, ragion per cui Casgevy dà speranza alle migliaia di persone affette da questa patologia, molto dolorosa e che può determinare un sensibile abbassamento della speranza di vita.

Curiosamente, pur essendo stata Vertex a mettere a punto il primo trattamento che impiega la tecnologia CRISPR/Cas9, negli Stati Uniti i brevetti che la proteggono sono di titolarità del Broad Institute del MIT e di Harvard e da quest'ente concessi in licenza a Editas Medicine (una società farmaceutica che ha in corso di sperimentazione anche un proprio trattamento per l'anemia falciforme).

La storia dei brevetti inerenti alla CRISPR/Cas9 è molto complicata, essendo essi stati sinora oggetto di innumerevoli contenziosi e dispute su entrambe le sponde dell'Oceano Atlantico.

In sintesi, Feng Zhang, ricercatore del Broad Institute, ha rivendicato la paternità della scoperta della CRISPR e quindi di avere conseguito tale risultato prima di Jennifer Doudna (in forza all'University of California, Berkeley) e a Emmanuelle Charpentier (ora presso il Max Planck Institute, in Germania). Sebbene il Premio Nobel sia stato assegnato a Doudna e Charpentier, i giudici statunitensi hanno (almeno sinora) avvalorato la tesi di Zhang e hanno quindi (sempre per il momento) sostanzialmente attribuito la titolarità dei brevetti al Broad Institute. Questa statuizione non è ancora del tutto finale perché alcuni dei diversi appelli proposti contro di essa sono ancora pendenti.

Sul versante europeo la situazione è meno chiara, e i vari fronti coinvolti, tra i quali Broad Institute, da una parte, e la University of California, Berkeley, dall'altra, stanno ancora combattendo, e quindi nulla è ancora definito. Ed è sulla scorta dei diritti di brevetto in capo a Emmanuelle Charpentier e alla University of California, Berkeley in sede europea che Vertex, tramite una partnership con CRISPR Therapeutics (della quale Charpentier è socia), ha potuto sviluppare il Casgevy.

Se Editas e il Broad Institute intraprenderanno azioni a tutela dei loro diritti esclusivi di brevetto a seguito dell'inizio della commercializzazione del Casgevy da parte di Vertex negli USA è certamente possibile, ma allo stato è difficile prevederlo. Tramite queste azioni Editas e il Broad Institute cercherebbero di monetizzare – finalmente, dopo 11 anni dalla sua scoperta – la prima vera applicazione pratica e commerciale della tecnologia CRISPR/Cas9. E ciò avrebbe perfettamente senso, considerando che, secondo alcune stime iniziali, questa terapia potrebbe avere – almeno in via teorica – un mercato da circa 60 miliardi di dollari.

D'altro canto, azioni del genere potrebbero avere ripercussioni reputazionali negative per il Broad Institute (che è un ente no-profit): potrebbe essere ritenuto insensibile alle necessità delle molte persone affette da anemia falciforme e, quindi, essere tacciato di adottare un comportamento tale da ostacolare la fruibilità della terapia messa a punto da Vertex.

Le parti coinvolte potrebbero però anche raggiungere un accordo che preveda il pagamento da parte di Vertex e a favore Editas di una royalty a fronte della commercializzazione della terapia Casgevy. Ove si accordassero per una royalty anche piuttosto contenuta (per esempio, il 5% dei ricavi) si potrebbe comunque trattare di importi molto consistenti (stando all'esempio, 3 miliardi di dollari).

Non ci resta dunque che attendere e aspettare le mosse di Editas e le eventuali contromosse di Vertex, nonché gli ulteriori sviluppi di quella che è ormai divenuta la vera e propria saga dei brevetti CRISPR/Cas9.

L'approvazione della prima terapia che sfrutta la tecnologia CRISPR/Cas9, e le vicende sopra brevemente riassunte, fanno riemergere lo spinoso tema della ragionevolezza e accettabilità dal punto di vista etico delle esclusive brevettuali nel settore farmaceutico, soprattutto per quelle che hanno ad oggetto tecnologie dirimpenti e particolarmente innovative, in grado di avere un impatto molto significativo sulla capacità di curare malattie gravi e invalidanti e, quindi, in definitiva, sulla salute e sulla vita delle persone.

A questo proposito, già nel 2006 il Consiglio dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) aveva emesso alcune Raccomandazioni mediante le quali caldeggiava l'adozione di un sistema di licenze ampie e non discriminatorie (simili alle licenze FRAND) per le invenzioni biotecnologiche e le tecnologie genetiche fondamentali (tra le quali certamente la CRISPR/Cas9 rientra). Questo assetto per ora non è stato attuato da alcun governo, ma il settore è in continua evoluzione e, quindi, la situazione potrebbe anche mutare velocemente.

DISCLAIMER

Il presente *newsletter* ha il solo scopo di fornire informazioni di carattere generale. Di conseguenza, non costituisce un parere legale né può in alcun modo considerarsi come sostitutivo di una consulenza legale specifica.

Marco Blei, Counsel
Via Dante, 9
20123 Milano
Email: marco.blei@grplex.com