



INTESA SANPAOLO
INNOVATION CENTER

RNA
& GENETHERAPY

INDUSTRY TRENDS REPORT HEALTHCARE, BIOTECH AND PHARMA *RNA TECHNOLOGIES*



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

RNA
& GENETHERAPY



I dati e i commenti riportati nella presente pubblicazione sono stati elaborati e forniti in massima parte da Frost & Sullivan.

L'elaborazione è basata su informazioni proprietarie e su una serie di fonti terze, incluse le aziende, le organizzazioni e le istituzioni accademiche citate nel testo.

Tutti i diritti riservati. Sono vietati la riproduzione, l'uso, la distribuzione, la pubblicazione, la trasmissione, la modifica o la vendita, con qualsiasi mezzo e a qualsiasi titolo, di tutto o parte del presente documento.

INDICE

EXECUTIVE SUMMARY

4

TERAPIE A RNA

7

VACCINI A RNA

26

**STABILIZZAZIONE E SOMMINISTRAZIONE
DELL'RNA**

38

**DIAGNOSTICA DI ACCOMPAGNAMENTO E
MEDICINA DI PRECISIONE**

51

PRINCIPALI ABBREVIAZIONI

58



EXECUTIVE SUMMARY

Le **terapie a RNA**, o a base di acido ribonucleico, stanno rapidamente emergendo come una nuova classe di farmaci. Esse offrono un approccio semplice e una serie di vantaggi rispetto alle soluzioni convenzionali, con una crescita stimolata dallo sviluppo di politiche di rimborso per accrescerne l'accessibilità.

Dal *lato della domanda*, le terapie a RNA sono già utilizzate per trattare diverse condizioni mediche, con le malattie rare e i tumori che rientreranno nelle future aree di impiego. Dal *lato dell'offerta*, gli stakeholder si stanno impegnando a condividere le best practice e a intraprendere approcci di co-sviluppo che supportino una bioinformatica avanzata.

Nel complesso, il mercato globale delle terapie a RNA è stato valutato 5,2 miliardi di dollari (Mrd) nel 2023 e si prevede che raggiungerà 17,2 miliardi di dollari entro il 2027, con un tasso di crescita composto del 35%.

Esistono tre principali tipologie di tecnologia: gli oligonucleotidi antisense dell'RNA (RNA ASO) sono attualmente i più impiegati (80%), ma stanno perdendo terreno a favore sia dell'interferenza dell'RNA (RNAi) che dell'RNA messaggero (mRNA).

Gli *RNA ASO* sono acidi nucleici brevi a singolo filamento che legano l'RNA bersaglio attraverso l'accoppiamento di basi e offrono risultati promettenti nella lotta contro le malattie neurodegenerative. La traduzione degli ASO nelle applicazioni cliniche comporta però anche delle sfide, come la mancanza di attività biologica sufficiente. Ionis Pharmaceuticals (USA) sta impiegando gli ASO per trattare l'atrofia muscolare spinale.

L'*RNAi* è un meccanismo fisiologico che blocca l'invasione degli agenti patogeni esterni e che, a sua volta, si suddivide in tre gruppi: l'RNA attivante breve, che migliora l'espressione genica, l'RNA interferente breve, uno strumento diffuso per l'inibizione genica, e il micro RNA, che è ancora in fase di sviluppo clinico. Alnylam Pharmaceuticals (USA) sta impiegando l'RNAi per combattere malattie cardiometaboliche, del sistema nervoso centrale e infettive.

L'*mRNA* svolge un ruolo chiave in quello che è il principio alla base della biologia molecolare, con le sue proteine terapeutiche che vengono impiegate per trattare i disturbi monogenici. Serve inoltre da nuovo modo per fornire brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari (CRISPR/Cas9), uno strumento fondamentale di editing genetico. Translate Bio (USA), acquisita da Sanofi, sta utilizzando l'mRNA per trattare una serie di malattie polmonari.

Oltre a RNA ASO, RNAi e mRNA, gli *aptameri dell'RNA* stanno emergendo come una soluzione a RNA alternativa con un potenziale terapeutico molto significativo e l'opportunità di competere nel mercato degli anticorpi. TME Pharma, precedentemente nota come Noxxon Pharma (Germania), ha lanciato una tecnologia per generare aptameri e perseguirne lo sviluppo futuro.

Oltre al suo successo in ambito terapeutico, i **vaccini a RNA** sono diventati una tecnologia chiave. Si differenziano dalle soluzioni convenzionali per il loro rapido ciclo di sviluppo clinico e la mancanza di immunità preesistente contro i vettori virali. I vaccini a RNA beneficiano inoltre della loro ampia applicabilità e del forte sostegno governativo internazionale, con un significativo slancio nel settore dato dall'enorme impulso registrato durante la recente pandemia globale.

Esistono tre tipi di vaccini a RNA e tra essi la tipologia a mRNA è quella più matura e l'unica soluzione attualmente con un livello di maturità tecnologica (TRL) pari a 9. L'*mRNA*, nello specifico, è stato un elemento chiave della risposta della sanità pubblica al COVID-19 e si è rapidamente evoluto da una piattaforma monovalente a una flessibile e polivalente. BioNTech (Germania) è prevalentemente conosciuta per il suo rivoluzionario vaccino a mRNA, ma opera anche negli ambiti dei trattamenti terapeutici, delle terapie cellulari e degli anticorpi. L'azienda è stata affiancata, tra i leader nel campo dell'*mRNA*, da Moderna (USA) e CureVac (Germania), che si concentra principalmente sulla prevenzione e sul trattamento delle malattie rare.

L'*RNA autoamplificante* rappresenta la nuova generazione dei vaccini a RNA, in grado di incrementare la protezione con dosaggi molto più bassi. In questo campo, VaxEquity (Regno Unito) è una delle numerose aziende che stanno sviluppando soluzioni innovative a livello globale.

Infine, la speranza è che i vaccini a *RNA circolare* riusciranno in futuro a superare le limitazioni insite in quelli a RNA lineare, accrescendo la stabilità e diminuendo la degradazione.

Nel frattempo, i produttori di tutte e tre queste tipologie si trovano ad affrontare una sfida comune, legata all'attuale mancanza di un processo di produzione ben sviluppato. Gli operatori del mercato stanno cercando di accelerare la produzione, migliorando i sistemi di purificazione, sfruttando i progetti vettoriali e utilizzando sistemi privi di cellule. Guardando al futuro, prevedono che la digitalizzazione della biotrasformazione avrà un valore inestimabile.

Oltre alla produzione, il freno tecnico più significativo alla crescita dei mercati delle terapie e dei vaccini a RNA risiede nella **stabilità e nella somministrazione dell'RNA**.

Si sta operando attivamente per migliorare la *stabilità* dell'RNA attraverso modifiche che utilizzano proteine leganti, enzimi modificanti e proteine cancellanti. A lungo termine, la circolarizzazione offrirà un altro approccio promettente, ma con un TRL pari solamente a 3 questa soluzione al momento risulta in gran parte di dominio della ricerca e delle start-up.

Gli sforzi per favorire la *somministrazione* di questa tecnologia si concentrano sull'introduzione di lipidi che si condensano con l'RNA per formare nanoparticelle. In questo contesto, la PEGilazione è il processo più comune tra una mezza dozzina di approcci diversi. Acuitas Therapeutics (Canada) e Arcturus Therapeutics (USA) stanno entrambe esplorando il potenziale dei vettori di somministrazione di acido nucleico. Le nanoparticelle lipidiche presentano però diverse limitazioni, in particolare sono caratterizzate da una breve durata di conservazione.

Di conseguenza, il mercato si sta innovando concentrandosi su esosomi, polimeri e peptidi, tutti emergenti come potenziali meccanismi di somministrazione dell'RNA. Gli *esosomi* offrono una tossicità ridotta e sono stati sperimentati, per esempio, da Evox Therapeutics (Regno Unito) mentre i *polimeri* costituiscono vettori non virali e vengono esplorati da Phosphorex (USA) e i *peptidi* mirano a nuovi tessuti aptici e sono in fase di sviluppo da Nanogenics (Regno Unito).

Insieme al miglioramento della stabilità e della somministrazione, gli operatori di mercato stanno anche cercando nuove formulazioni, come la liofilizzazione, per incrementare la longevità, mentre si spera che le nuove vie di somministrazione, come le soluzioni orali, senza ago e intranasali, aumenteranno l'impiego dei vaccini a RNA e dei vaccini in generale da parte del pubblico.

Guardando al futuro, l'RNA diventerà un fattore chiave per la **diagnostica di accompagnamento** che, a sua volta, aprirà la strada allo sviluppo di **farmaci di precisione**.

L'oncologia è un'area di interesse in cui l'RNA offre una maggiore comprensione della composizione tumorale. In questo ambito, serve anche come uno dei tanti nuovi biomarcatori emergenti che consentono ai medici di accelerare la diagnosi e tracciare la progressione. Strand Therapeutics (USA), per esempio, sta sviluppando terapie intelligenti a mRNA per un'azione mirata contro nuove cellule cancerose, mentre Arpeggio Biosciences (USA) sta sfruttando una piattaforma di trascrittomica basata sull'intelligenza artificiale per accelerare il processo di scoperta di farmaci oncologici.

L'RNA svolge anche un ruolo sempre più importante nella diagnosi delle **malattie neurologiche**, in particolare attraverso l'uso di approcci emergenti di "biopsia liquida", mentre le **malattie genetiche** trarranno beneficio dalle tecniche sofisticate di sequenziamento dell'RNA.

Il report esplora le **tecnologie a RNA** emergenti, che stanno rivoluzionando lo sviluppo di terapie e vaccini per una serie di malattie e condizioni cliniche, nonché il modo in cui queste nuove soluzioni vengono stabilizzate e somministrate. Prende inoltre in esame il potenziale globale a lungo termine dell'RNA per facilitare l'erogazione della diagnostica di accompagnamento e, quindi, favorire l'applicazione di farmaci realmente personalizzati e di precisione.



TERAPIE A RNA

Le terapie a base di acido ribonucleico (RNA) stanno rapidamente emergendo come nuova classe di farmaci

Negli ultimi anni, gli sviluppi nella tecnologia di sequenziamento genomico hanno facilitato l'identificazione di sequenze e varianti genetiche che causano malattie. Ciò ha portato all'avvento di una nuova classe di terapie a base di acido nucleico, sfruttando l'acido desossiribonucleico (DNA) e l'RNA. Di conseguenza, diversi farmaci a base di DNA sono già sul mercato e le aziende si stanno concentrando sempre più su altre molecole e sull'RNA come potenziali terapie per malattie per le quali i farmaci convenzionali non sono disponibili o non risultano efficaci.

Gli RNA hanno diverse modalità di azione.

L'RNA messaggero, per esempio, che verrà esaminato in maggior dettaglio più avanti in questo capitolo, funge da messaggero delle informazioni genetiche, dal DNA alla sintesi proteica, e da elemento regolatore essenziale per numerose espressioni geniche da parte di RNA non codificanti (ncRNA). La ricerca sugli ncRNA ha creato opportunità per sviluppare terapie per diverse malattie per le quali la regolazione genica può essere controllata utilizzando questo approccio emergente. I meccanismi correlati agli ncRNA sono tipicamente basati su piccole molecole di RNA.

Esse offrono un approccio semplice e una serie di vantaggi rispetto alle soluzioni convenzionali...

Farmaci a piccole molecole

L'industria farmaceutica è per lo più impegnata nello sviluppo di **farmaci a piccole molecole** che si legano alla regione specifica della proteina bersaglio, come recettori ed enzimi, e interferiscono con i processi biochimici. I farmaci a piccole molecole, generalmente, agiscono sulle vie a valle dei geni che causano la malattia, senza interagire con i meccanismi correlati alla malattia. Nonostante i loro diversi vantaggi, il successo dei farmaci

a piccole molecole si basa sulla ricerca di un sito di legame adatto, sulla polarità del farmaco, sulle affinità di legame e sulla potenziale reattività del bersaglio al farmaco.

Farmaci anticorpali

I farmaci biologici, come i **farmaci anticorpali**, offrono diversi vantaggi rispetto ai farmaci a piccole molecole, tra cui un incremento dell'emivita, target più estesi, possibilità ingegneristiche più ampie e tossicità inferiori. Tuttavia, gli anticorpi presentano anche delle limitazioni, quali profili farmacologici complessi, costi di produzione più elevati e vie di somministrazione limitate.

Farmaci a base di acido nucleico

Analogamente agli anticorpi, i **farmaci a base di acido nucleico**, tra cui DNA e RNA, stanno diventando sempre più popolari nel settore farmaceutico. Le terapie con acido nucleico sono vantaggiose rispetto agli anticorpi perché sono in grado di penetrare nella cellula e quindi di interferire direttamente con l'espressione delle proteine. Ciò fornisce agli utenti una migliore risposta al farmaco.

RNA come farmaco

L'uso dell'RNA come farmaco offre diversi vantaggi rispetto ai farmaci convenzionali a piccole molecole e ad altre soluzioni, come anticorpi e DNA o RNA. Le terapie a RNA funzionano quantomeno in modo altrettanto efficace rispetto ad altri tipi di farmaci e hanno un campo di applicazione potenzialmente molto più ampio. Gli RNA lavorano direttamente sui geni bersaglio e il loro sviluppo e produzione sono relativamente economici. Lo sviluppo



di massa delle terapie a RNA è realizzabile e, a differenza delle terapie basate sul DNA, gli RNA non rischiano l'integrazione genomica e la loro somministrazione è, in linea di principio, molto più semplice.

... con una crescita stimolata dallo sviluppo di politiche di rimborso per accrescerne l'accessibilità

Il lancio di nuovi sistemi di rimborso per ampliare l'accessibilità dei farmaci ad alto costo in Paesi come il Canada e il Regno Unito sta promuovendo l'adozione delle terapie a RNA. Spinraza, per esempio, un farmaco utilizzato nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA), è uno dei trattamenti più cari disponibili, con un costo di oltre 750.000 dollari per paziente. Una maggiore copertura per questo farmaco da parte dei contribuenti pubblici, nei Paesi sviluppati e in via di sviluppo, potrebbe incrementare la sua diffusione e quella di altre nuove terapie, incluso l'RNA.

Dal lato della domanda, le terapie a RNA sono già utilizzate per trattare diverse condizioni mediche, con le malattie rare e i tumori che rientreranno nelle future aree di impiego

La pipeline delle terapie a RNA non si limita a poche malattie, in quanto le aziende biofarmaceutiche si concentrano su varie condizioni mediche. I principali operatori di mercato, come BioNTech, Moderna e CureVac, hanno un focus diversificato, che include malattie muscolo-scheletriche, immuno-oncologia e malattie metaboliche.

I tumori e le malattie rare rappresentano aree terapeutiche di estremo interesse. Il cancro, il melanoma, il cancro al seno, il cancro al fegato e il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) sono le principali aree di esplorazione e investimento, mentre la fibrosi cistica e la malattia di Huntington sono gli obiettivi principali nell'ambito delle malattie rare.

Nel corso del tempo, le principali condizioni mediche a cui è stata applicata la terapia a RNA sono state:

- **2004-2013:** degenerazione maculare legata all'età e ipercolesterolemia familiare
- **2014-2018:** atrofia muscolare spinale, distrofia muscolare di Duchenne, amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina e polineuropatia amiloide familiare
- **2019-2022:** porfiria epatica acuta, sindrome da chilomicronemia familiare, iperossaluria primaria di tipo 1 e ipercolesterolemia familiare eterozigote

Oltre al cancro e alle malattie rare, la speranza è che l'RNA offra un percorso futuro per il trattamento di malattie infettive, disturbi neurologici, malattie respiratorie, disturbi metabolici, malattie cardiovascolari e disturbi muscolo-scheletrici.

Dal lato dell'offerta, gli stakeholder si stanno impegnando a condividere le best practice e a intraprendere approcci di co-sviluppo che supportino una bioinformatica avanzata

Questo approccio sta portando a un migliore accesso ai dati di sequenziamento con collaborazioni che accelerano lo sviluppo delle terapie a RNA e semplificano l'accesso alle piccole molecole.

Esempi selezionati di partnership includono:

AZIENDA 1	AZIENDA 2	TIPO	IMPATTO
Remix Therapeutics	Janssen Pharmaceutica	<i>Collaborazione strategica</i>	Entrambe queste aziende mirano a sviluppare terapie a piccole molecole utilizzando la piattaforma di scoperta di farmaci REMaster di Remix. Remix riceverà royalty a più livelli per i prodotti risultanti, mentre Janssen otterrà i diritti esclusivi su tre obiettivi specifici in oncologia e immunologia.
Amgen	Arrakis Therapeutics	<i>Collaborazione nella ricerca</i>	Arrakis effettuerà ricerche e identificherà leganti a piccole molecole mirate all'RNA (rSM) per una serie di malattie target stabilite da Amgen.
Stoke Therapeutics	Acadia Pharmaceuticals	<i>Collaborazione</i>	Acadia incarica Stoke di sviluppare farmaci a RNA contro malattie genetiche rare e gravi dello sviluppo neurologico del sistema nervoso centrale (SNC).



A full-page background image with a blue tint. It depicts a laboratory scene where a person in a white lab coat, hood, and gloves is working. They are using a pipette to transfer liquid into a rack of test tubes. Various laboratory glassware, including bottles and beakers, are visible in the background.

PRINCIPALI ABBREVIAZIONI

8-oxoG	<i>8-oxo-7,8-dihydroguanosina</i>	CRISPR	<i>Clustered regularly interspaced short palindromic repeats - Brevi ripetizioni palindrome raggruppate e separate a intervalli regolari</i>
ac4C	<i>N4-acetilcitidina</i>	LCS	<i>Liquido cerebrospinale</i>
AD	<i>Alzheimer disease - Malattia di Alzheimer</i>	CTC	<i>Circulating tumour cell - Cellula tumorale circolante</i>
ADPKD	<i>Autosomal dominant polycystic kidney disease - Malattia renale policistica autosomica dominante</i>	ctDNA	<i>Circulating Tumour DNA - DNA tumorale circolante</i>
IA	<i>Intelligenza artificiale</i>	DMD	<i>Duchenne muscular dystrophy - Distrofia muscolare di Duchenne</i>
AMD	<i>Age-related macular degeneration - Degenerazione maculare legata all'età</i>	DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid - Acido desossiribonucleico</i>
Mrd	<i>Miliardo</i>	eRNA	<i>Enhancer RNA - RNA enhancer</i>
BEE	<i>Barriera emato-encefalica</i>	EV	<i>Extracellular vesicle - Vescicola extracellulare</i>
BM-MSC	<i>Bone marrow-mesenchymal stromal cell - Cellule stromali mesenchimali del midollo osseo</i>	m5C	<i>5-metilcitidina</i>
°C	<i>Grado Celsius</i>	m6A	<i>N6-metiladenosina</i>
FC	<i>Fibrosi cistica</i>	m6Am	<i>N6,2'-O-dimetiladenosina</i>
cfRNA	<i>Cell-free RNA - RNA libero da cellule</i>	miRNA	<i>Micro-RNA</i>
circRNA	<i>Circular nucleic acid - Acido nucleico circolare</i>	mRNA	<i>RNA messenger - RNA messaggero</i>
SNC	<i>Sistema nervoso centrale</i>	MSI	<i>Microsatellite instability - Instabilità dei microsatelliti</i>
CNV	<i>Copy number variant - Variante nel numero di copie</i>	ncRNA	<i>Non-coding RNAs - RNA non codificanti</i>

NGS	<i>Next-generation sequencing - Sequenziamento di nuova generazione</i>	HPV	<i>Human papillomavirus - Papillomavirus umano</i>
NSCLC	<i>Non-small cell lung cancer - Tumore del polmone non a piccole cellule</i>	INDEL	<i>Insertion and deletion - Inserzione e delezione</i>
PBGD	<i>Porfobilinogeno deaminasi</i>	iNeST	<i>Individualized neoantigen specific immunotherapy - Immunoterapia neoantigene-specifica individualizzata</i>
PD	<i>Parkinson's disease - Malattia di Parkinson</i>	PI	<i>Proprietà intellettuale</i>
PEI	<i>Polietilenimina</i>	LICA	<i>Ligand-conjugated antisense - Antisense coniugato con ligando</i>
RISC	<i>RNA-inducing silencing complex</i>	lncRNA	<i>Long non-coding RNA - RNA lungo non codificante</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid - Acido ribonucleico</i>	LNP	<i>Lipid nanoparticle - Nanoparticella lipidica</i>
RNA ASO	<i>RNA antisense oligonucleotides - Oligonucleotidi antisense dell'RNA</i>	tRF	<i>tRNA-derived RNA fragments - Frammenti di RNA derivati da tRNA</i>
RNAi	<i>RNA interference - Interferenza dell'RNA</i>	TRL	<i>Technology readiness level - Livello di maturità tecnologica</i>
rSM	<i>RNA-targeted small molecule - Piccola molecola mirata all'RNA</i>	tRNA	<i>Transfer RNA - RNA di trasporto</i>
saRNA	<i>Self-amplifying RNA - RNA autoamplificante</i>	UK	<i>Regno Unito</i>
siRNA	<i>Small interfering RNA - RNA interferente breve</i>	USA	<i>Stati Uniti</i>
SMA	<i>Spinal muscular atrophy - Atrofia muscolare spinale</i>	UTR	<i>Untranslated region - Regione non tradotta</i>
SNV	<i>Single nucleotide variant - Variante a singolo nucleotide</i>	WES	<i>Whole-exome sequencing - Sequenziamento dell'intero esoma</i>
TEP	<i>Tumour-educated platelet - Piastrina addestrata dalle cellule tumorali</i>	WGS	<i>Whole-genome sequencing - Sequenziamento dell'intero genoma</i>
FCS	<i>Familial chylomicronaemia syndrome - Sindrome da chilomicroemia familiare</i>	Ψ	<i>Pseudouridina</i>
HPIV	<i>Human parainfluenza</i>		

INTESA SANPAOLO INNOVATION CENTER:

Intesa Sanpaolo Innovation Center è la società del Gruppo Intesa Sanpaolo dedicata all'innovazione che esplora e studia nuovi modelli di business e di ricerca e agisce da stimolo e motore per la new economy in Italia. La società investe in progetti di ricerca applicata e start-up ad alto potenziale, per favorire la competitività del Gruppo e dei suoi clienti e accelerare lo sviluppo dell'economia circolare in Italia.

Con sede nel grattacielo di Torino progettato da Renzo Piano e un network nazionale e internazionale di hub e laboratori, l'Innovation Center è un abilitatore di relazioni con gli altri stakeholder dell'ecosistema dell'innovazione - come imprese tech, start-up, incubatori, centri di ricerca e università - e promotore di nuove forme di imprenditorialità nell'accesso ai capitali di rischio. Le attività principali su cui si concentra il lavoro di Intesa Sanpaolo Innovation Center sono l'economia circolare, lo sviluppo delle start-up più promettenti, gli investimenti in capitale di rischio della società di gestione Neva SGR e la ricerca applicata.

Per ulteriori informazioni sui prodotti e i servizi di Intesa Sanpaolo Innovation Center, contattare

businessdevelopment@intesasnpaoloinnovationcenter.com

FROST & SULLIVAN:

Con oltre cinquant'anni di esperienza, Frost & Sullivan è conosciuta in tutto il mondo per i suoi servizi dedicati a investitori, dirigenti d'azienda e autorità pubbliche, aiutandoli a orientarsi nei cambiamenti economici e a riconoscere tecnologie rivoluzionarie, macrotrendenze, nuovi modelli di business e aziende promettenti, creando ininterrottamente opportunità di crescita per un futuro di successi.

Per ulteriori dettagli sull'ambito di attività e sui servizi offerti da Frost & Sullivan, contattare

LIVIO VANINETTI

Direttore Operativo Frost & Sullivan per l'Italia

livio.vaninetti@frost.com

Data di pubblicazione: giugno 2024

