

*Facoltà di Medicina e Chirurgia*

**La lotta nel mondo  
contro le malattie infettive.**

**Alain Mérieux**

**Laurea Honoris Causa  
in Medicina e Chirurgia**

*Parma, 4 ottobre 2004*

*Lectio doctoralis di Alain Mérieux  
in occasione del conferimento  
della laurea Honoris causa in Medicina e Chirurgia*

Prof. Gino Ferretti, Magnifico Rettore dell'Università,

Prof. Almerico Novarini, Preside della Facoltà di Medicina,

Prof. Carlo Chezzi, Pro Rettore dell'Università che ha voluto propormi per questo riconoscimento,

Chiarissimi Professori della Facoltà di Medicina dell'Università,

Autorità,

Signore e Signori,

l'accoglienza dell'Università di Parma in momenti per me difficili mi ha profondamente colpito.

Molti di Voi conoscono l'attaccamento che ho per l'Italia, la sua cultura e la sua arte di vivere.

La sensibilità, il calore e l'accoglienza di questo paese hanno indotto mia moglie a mettere radici a Venezia e a ritrovare un po' di serenità e di gioia di vivere.

Oggi nel concedermi questo titolo di Dottore in Medicina Honoris Causa, che mi onora moltissimo, comprenderete la mia emozione.

Ma, anche se questo riconoscimento è di natura personale, permettetemi di associare la mia famiglia a questo onore per numerose ragioni di natura affettiva.

Oggi il nostro incontro si colloca sotto il segno di un rapporto privilegiato tra la nostra famiglia e la vostra Università.

Ogni anno, infatti, dal 1997 la Vostra Università conferisce un Premio Rodolphe Mérieux a uno studente per lo sviluppo della Microbiologia alimentare.

Questo Premio ricorda la memoria di Rodolphe (Mérieux) che ha intuito le crescenti necessità del controllo microbiologico della catena alimentare e, sin dall'inizio, ha avuto una visione di questi bisogni su scala internazionale.

Questo Premio illustra, inoltre, la vocazione delle attività bio-industriali della nostra famiglia da quattro generazioni, al servizio della diagnosi e della prevenzione delle malattie infettive nell'uomo e l'animale in tutto il mondo.

Oggi vorrei ricordare il nostro impegno nella lotta contro le malattie infettive e ripercorrere alcune grandi tappe di questa avventura che ha sempre cercato di conciliare, a lungo termine, le esigenze del mondo industriale con gli imperativi della Sanità pubblica.

Essendo personalmente meno nostalgico del passato e più motivato dall'anticipazione del futuro, permettetemi di collocare questo discorso

nella prospettiva di una frase di Giovanni XXIII «La tradizione non è il nemico ma il supporto dell'audacia».

Prima di affrontare questa avventura nel mondo industriale, è interessante interrogarsi sulle origini della vaccinazione che, come constaterete, si inseriscono più che mai nell'attualità.

Secondo le attuali conoscenze, la storia della vaccinazione avrebbe 1000 anni come quella della vostra Università.

La Cina avrebbe infatti scoperto nel X secolo il vaccino contro il vaiolo.

Tuttavia si è dovuto attendere il XVIII secolo affinché un medico inglese Edward JENNER migliorasse e diffondesse il vaccino contro il vaiolo ; la fine del XIX secolo affinché Louis PASTEUR estendesse i principi del vaccino ad altri virus a cominciare dalla rabbia; e la fine del XX secolo affinché l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) dichiarasse l'eliminazione radicale del vaiolo su scala mondiale.

Questo millennio di storia del vaccino del vaiolo appare di rara attualità:

- Il successo di questa eliminazione è stato esteso alla poliomelite e ha indotto l'OMS, in associazione con partner privati e pubblici, a sviluppare programmi estesi di vaccinazione dei bambini in tutto il mondo,

- La Cina del X secolo s'è più che risvegliata oggi per imporsi come un grande mercato ed un partner di riferimento nella scienze di vita, cosa di cui posso testimoniare in virtù dei viaggi che da qualche anno vi compio e dello sviluppo di collaborazioni scientifiche.

Purtroppo questa storia non si è mai conclusa, e l'inizio del XXI secolo vede riemergere il rischio del vaiolo, con il bio terrorismo.

Dopo 1000 anni, un secolo familiare di avventura industriale appare, nonostante una reale fierezza, più modesto.

I – L'Istituto Mérieux ha iniziato le sue attività a Lione nel 1897. Fedele, sin dall'origine alla biologia applicata alle malattie infettive nell'uomo e nell'animale, l'Istituto Mérieux ha conosciuto tre tappe in tre generazioni: l'artigianale, l'industriale e l'internazionale.

Mio nonno, Marcel Mérieux, è stato il fondatore dell'Istituto denominato, al momento della sua creazione « IBM » (Institut Biologique Mérieux). Mio padre, il Dr. Charles Mérieux, qualificherà in seguito – non senza ammirazione e grande rispetto – questo istituto dell'immaginario. Ma le fondazioni di questo Istituto immaginario sarebbero servite da guida per più di un secolo.

Discepolo di Louis Pasteur, Marcel Mérieux sceglierà, - giovane chimico – di creare un Laboratorio di biologia dedicato all'analisi medica e alla produzione di sieri; un laboratorio che sarà, sin dall'origine, senza frontiere tra le due medicine umane e veterinaria.

La storia delle malattie infettive ci ha insegnato da sempre, che non esistono frontiere tra l'uomo e l'animale, e che alcune malattie infettive degli animali, le zoonosi, possono essere trasmesse all'uomo; e che la maggior parte dei virus hanno origine in diverse specie animali.

L'origine animale di malattie come l'AIDS e il morbo di Creutzfeldt-Jacob – attribuite oggi allo scimpanzé nel primo caso e ai bovini nel secondo – mostra che la barriera tra le specie non esiste. Lo scorso inverno, il virus dell'influenza aviaria ha causato il decesso di molte persone in Asia; per la maggior parte commercianti di pollame.

All'epoca di Marcel Mérieux, l'integralità delle manipolazioni basate sulla produzione di piastre di Roux, della tuberculina di Koch o delle tossine della difterite e del tetano, fino all'immunizzazione dei cavalli e il salasso, erano effettuate in modo artigianale. La tuberculina veniva prodotta all'ultimo piano della casa dove abitavano i miei nonni, la centrifuga nel seminterrato. Era un'epoca non senza rischi e Jean, il suo primogenito, morì nel 1926 di meningite tubercolosa, verosimilmente contratta in laboratorio.

Nella società attuale, contraddistinta dal principio di precauzione, questo incidente non dovrebbe più verificarsi. Penso tuttavia che questo principio non deve essere sempre applicato ciecamente alla biologia.

Marcel Mérieux aveva parallelamente la passione dell'organo; ha anche scritto due opere ma la sola musica che comprendiamo ancora è quella del suo Istituto immaginario. Le attività di analisi medica e di produzione dei vaccini dell'istituto hanno sempre le loro radici a Lione anche se hanno conquistato il primo posto a livello mondiale nel settore.

Mio padre, il Dottor Charles Mérieux –che chiamavamo affettuosamente il Dottore – eredita nel 1937 un Istituto ancora artigianale che conta meno di 50 persone. Trenta anni dopo, al momento del passaggio alla terza generazione che rappresento, l'Istituto Mérieux avrà acquisito, con più di 1000 persone, una vasta dimensione nel settore della ricerca applicata, e un grande potenziale nel settore industriale ; questa dimensione è molto spesso pioniera in materia di innovazioni delle tecnologie applicate ai vaccini umani e veterinari.

Lo sviluppo della biologia industriale è stato ispirato da un viaggio negli Stati Uniti alla fine della guerra. E questo sviluppo è stato facilitato all'epoca da un accesso alle innovazioni che non era limitato né dai brevetti né dalle regolamentazioni; un'epoca in cui era ancora possibile suggellare un accordo tra ricercatori del settore Pubblico – compresi

quelli stranieri – e imprenditori privati tramite una stretta di mano. Questo sviluppo industriale ha riguardato sia i sieri che i vaccini.

Nel settore dei vaccini, il Dottore sarà alla continua ricerca di esperti, attraverso il mondo, per portare a Lione le nuove tecnologie; e tutto ciò, sempre guidato dall'obiettivo di sviluppare vaccini accessibili a tutti. A questo titolo, si possono citare alcuni importanti esempi:

Dopo la fine della guerra, sarà l'applicazione della liofilizzazione scoperta durante un viaggio negli Stati Uniti che consentirà di conservare e garantire la stabilità dei sieri e dei vaccini

Negli anni 50, sarà l'impiego della coltura in fermentatori del virus aftoso su cellule di epitelio linguale dei bovini. Questa tecnologia, portata dal Dr. Frenkel a Amsterdam, e concessa dagli Olandesi avrebbe permesso di produrre il vaccino anti-aftoso in milioni di dosi, di adattarlo ai virus aftosi esotici, di produrlo in Iran, in URSS, in Brasile, in Argentina, in Uruguay, in Irak, nel Botswana. Alla fine degli anni 50, l'Istituto Mérieux produrrà il suo primo vaccino contro la poliomielite di Pierre Lépine dell'Istituto Pasteur. E in seguito, l'Istituto Mérieux beneficerà della fiducia del Dottor Jonas Salk (nuovamente senza contratto né royalties) per produrre su larga scala il vaccino iniettabile contro la poliomielite secondo una tecnica molto avanzata per l'epoca, sviluppata dal Rijks Institute, di coltura su microbiglie di cellule Vero in bio reattori. Questo

vaccino Salk contribuirà alla campagna mondiale dell'eliminazione radicale della poliomielite.

Era l'epoca in cui i vaccini dell'Istituto Mérieux erano testati su tutti i bambini della famiglia. Era altresì l'epoca in cui gli istituti biologici, poco numerosi e a carattere familiare, lavoravano in perfetta collaborazione e non in competizione. Mi riferisco all'Istituto Sclavo a Siena, all'Istituto Behring a Marburg, alla Welcome Foundation a Londra, all'Istituto Sieroterapico Berna in Svizzera e a Pitman Moore e Lederle negli Stati Uniti. Era una cerchia di Istituti biologici, alla cui guida erano dirigenti essenzialmente motivati dalle esigenze di sanità pubblica attraverso il mondo.

Il dottor Jonas Salk e mio padre declineranno i concetti di vaccino, vaccinazione e vaccinologia : vaccino cioè i prodotti provenienti dalla R&D, vaccinazione ossia gli stessi prodotti adattati alle limitazioni imposte dall'amministrazione, per esempio combinando molteplici valenze e vaccinologia che integra l'insieme degli aspetti sociali, medici, economici, come l'epidemiologia e la formazione di personale sanitario sempre con l'obiettivo di rendere la medicina preventiva accessibile a tutti, compresi i paesi più poveri.

Ho personalmente avuto il privilegio di accompagnare il Dottor Jonas Salk sul campo, in Senegal, a Kolda, e in India e di capire, ammirare e

condividere la sua filosofia di offrire il vaccino ai paesi maggiormente colpiti dalla polio, senza tenere conto della situazione economica del paese.

A partire dal 1968 la terza tappa dell'avventura industriale dell'Istituto Mérieux , che ho avuto l'orgoglio di presiedere fino al 1994, è consistita nel consolidare l'opera delle due precedenti generazioni privilegiando l'espansione internazionale rafforzata da una politica di alleanze. Infatti, di fronte alla accelerazione dello sviluppo delle scienze della vita e delle sue implicazioni per i vaccini del futuro, era fondamentale ampliare la base delle nostre attività e della nostra capacità in R&D. Queste sfide biotecnologiche segnavano la fine dei laboratori nazionali e a conduzione familiare di produzione di vaccini.

E' a quest'epoca e con l'obiettivo di internazionalizzazione che risale la partecipazione di Rhône-Poulenc nell'Istituto Mérieux e l'entrata in Borsa. Nell'ambito della medicina veterinaria, abbiamo potuto raccogliere attorno all'Istituto Mérieux, le diverse filiali del gruppo Rhône-Poulenc, Specia e Bellon, per creare Rhône-Mérieux oggi Merial, co-posseduta al 50% con Merck. In medicina umana, è l'accostamento all'Istituto Pasteur e l'acquisizione dei Laboratori Connaught, che ci consentiranno di occupare il primo posto nel settore dei vaccini. Nel 1994, l'Istituto Mérieux ha integrato Rhône-Poulenc per diventare, dopo la fusione di

Rhône-Poulenc ed Hoechst, Aventis Pasteur che fa attualmente parte del gruppo Sanofi Aventis.

Parallelamente allo sviluppo dell'Istituto Mérieux, ho avuto la fortuna di creare nel 1963, al termine dei miei studi, bioMérieux nel settore della diagnostica in vitro. BioMérieux, a complemento di una crescita a livello internazionale (che rappresenta oggi più dell'80% delle vendite) ha inoltre sviluppato una politica di alleanze, principalmente in batteriologia: con le acquisizioni di API ®System, di VITEK® (filiale del produttore di aerei McDonnell Douglas, i sistemi VITEK erano stati concepiti nel contesto del programma «Apollo» della Nasa) e più recentemente di Organon Teknika. bioMérieux occupa attualmente, con più di 5300 collaboratori in tutto il mondo, una posizione di primo piano nel settore della diagnostica in vitro delle malattie infettive e del controllo microbiologico industriale.

Mentre la gestione dei costi della sanità è ormai al centro delle preoccupazioni dei ministeri della salute della maggior parte dei paesi industrializzati, la diagnostica conosce un forte sviluppo nel monitoraggio della malattia e nella scelta di una terapia, e consente al clinico di effettuare più rapidamente delle scelte terapeutiche pertinenti e di seguire l'efficacia dei trattamenti.

Da alcuni anni, i nostri investimenti nella ricerca nel settore della biologia molecolare, permettono di sviluppare sistemi in grado di fornire i risultati in poche ore laddove i metodi classici richiedono più giorni, il che consentirà ai medici di prescrivere un trattamento specifico.

Nel corso degli ultimi dieci anni, le crisi alimentari hanno scosso il mondo intero. Per far fronte a queste crisi la bioMérieux ha diversificato la sua offerta e ha sviluppato un'attività industriale in Microbiologia per far fronte alla problematica dell'industria agro-alimentare di rilevare la presenza di eventuali agenti patogeni negli alimenti. L'anniversario dei 40 anni di bioMérieux è stato consacrato lo scorso luglio con l'entrata in borsa.

A complemento della bioMérieux, la nostra famiglia è presente nella società Silliker specializzata nel controllo microbiologico alimentare e in Transgène, specializzata nell'immunoterapia dei tumori e nella terapia genica oltre ad ABL negli Stati Uniti che è stata associata alla scoperta del retrovirus dell'AIDS. Queste attività sono attualmente al bivio tra la 3<sup>a</sup> e la 4<sup>a</sup> generazione : il Dr. Christophe Mérieux, Dottore in Medicina internista con una specializzazione in malattie infettive e oncologia, è dal 1998 Vice-Presidente della R&D in bioMérieux e Presidente della Transgène ; mentre Alexandre Mérieux, in seguito alla sua laurea presso l'HEC Montréal è alla direzione di Silliker.

Al di là delle attività industriali, la Fondazione Mérieux è associata al laboratorio Marcel Mérieux fondato da mio nonno che è diventato il primo laboratorio di analisi mediche di riferimento in Francia. Abbiamo creato la Fondazione Rodolphe Mérieux le cui attività sono orientate sul terreno, ad Haïti, in Cambogia e nel Mali, con progetti già operativi particolarmente nel settore della diagnosi delle malattie infettive, della carica virale dell'HIV, che consentono una migliore efficacia del trattamento tri-terapeutico. Altri progetti sono in corso, nel settore della formazione biologica e del micro-credito.

Queste Fondazioni ci aiutano a raccogliere le sfide della biologia per fare fronte a nuove malattie emergenti e rispondere alle crescenti esigenze della sanità pubblica.

L'incremento demografico mondiale è notevole. Nel 2025, saremo 8 miliardi di abitanti sulla terra ed i paesi in via di sviluppo daranno il maggiore contributo a questa crescita poiché già oggi, 7 nascite su 8 si verificano in questi paesi. Se nel 1900, 1 abitante su 4 viveva nell'Europa dei 25, domani, nel 2050, solo 1 abitante su 14 vivrà in questa Europa.

Ma i virus e i batteri non conoscono frontiere e colpiscono principalmente i paesi più sprovvisti e l'industria bio-farmaceutica si scontra con nuove costrizioni finanziarie e normative : tutti i paesi industrializzati hanno irrigidito le normative nel settore della sanità e la difesa dell'innovazione

attraverso i brevetti è divenuta una vera strategia concorrenziale. In questo contesto, le industrie sono costrette ad esercitare delle priorità nella scelta dei programmi di R&D, talvolta a discapito delle patologie che colpiscono i paesi meno abbienti.

Il – A completamento delle grandi tappe di questa avventura industriale, consentitemi di condividere con voi alcuni importanti eventi che sottolineano l'interesse e la passione che nutriamo per la nostra professione:

La più straordinaria delle esperienze fu quella del Brasile dove, nel 1974, scoppiò un'epidemia di meningite africana di tipo A. L'Istituto Mérieux aveva dagli anni 60 (al di là di qualsiasi studio di un mercato che non esisteva) lavorato con il Général Médecin Lapeyssonnie allo sviluppo di un nuovo vaccino la cui efficacia sarà riconosciuta dall'OMS nel 1973. Su richiesta delle autorità brasiliane – ancora una volta senza contratto – l'Istituto Mérieux riusciva in 100 giorni in ciò che avrebbe probabilmente richiesto 10 anni di ricerca a produrre il vaccino per vaccinare, nel giro di poche settimane, 100 milioni di brasiliani. Era l'epoca in cui era possibile mobilitare il personale durante le vacanze estive per costruire, senza autorizzazione preventiva, un nuovo edificio e produrre i vaccini che sarebbero stati disponibili a partire dalla fine dell'anno; adesso, invece,

passano almeno 5 anni tra la decisione di investire e la commercializzazione del primo lotto!

E' con grande orgoglio che lo scorso 5 agosto a Rio, presso l'Istituto Oswaldo Cruz ho partecipato all'inaugurazione da parte del Presidente Lula da Silva del centro di fabbricazione brasiliano che, in memoria del vaccino contro la meningite, porta il nome di mio padre.

Più recentemente, la bioMérieux ha avuto l'onore di annunciare il primo biochip per il controllo degli alimenti sviluppato con Affymetrix. Questo 1° annuncio è forse il preludio di una potenziale rivoluzione in medicina dell'approccio terapeutico che assocerà sempre più la diagnosi dell'agente patogeno alla scelta e al monitoraggio dei trattamenti.

Nessuna di queste avventure sarebbe stata possibile senza una visione, un impegno a lungo termine ed una costante volontà di anticipare le nuove tecnologie collaborando con i migliori specialisti del mondo; né senza dotarsi, attraverso la crescita, potenziata dalle alleanze, di una adeguata capacità nel settore R&D.

III – Infine, quali sfide intravediamo per domani nelle nostre attività ? Anche se la risposta non può che essere incompleta e molto insoddisfacente, sembra che ci si debba, ora più che mai, preparare ad

affrontare rischi talvolta già identificati ma molto spesso ancora sconosciuti.

Mentre l'OMS dichiarava l'eliminazione radicale a livello mondiale del vaiolo nel 1980, a partire dal 1983 venne identificata l'epidemia dell'AIDS; e 20 anni dopo, il vaiolo riappariva sotto la minaccia del bio terrorismo mentre si ricerca ancora un vaccino efficace contro l'aids.

Con 8 miliardi di abitanti, la mescolanza delle popolazioni, i conflitti etnici, le guerre civili, l'urbanizzazione massiccia e non controllata e, paradossalmente, l'inquinamento delle acque, le malattie nosocomiali e le minacce bio terroristiche nei paesi ricchi, siamo più che mai tutti coinvolti con i rischi delle malattie infettive. Attualmente non si dispone ancora di vaccini efficaci contro grandi flagelli quali la malaria, l'aids e la tubercolosi e non avremo a breve termine un vaccino contro il possibile rischio di una pandemia di influenza (che ha provocato più di 20 milioni di decessi al mondo nel 1918, ossia un numero superiore al numero di militari e civili morti durante la 1<sup>a</sup> guerra mondiale); e ciò malgrado l'accelerazione delle conoscenze fondamentali in immunologia ed infettivologia, le nuove tecnologie vacciniche, la definizione delle sequenze del genoma umano e dei patogeni, ecc... In questo contesto, che ci riconduce ad una necessaria modestia, è necessario mobilitarsi senza frontiere tra il pubblico e il privato, senza frontiere tra i paesi,

senza frontiere tra gli istituti biologici e le Fondazioni Internazionali. All'alba di questo nuovo secolo, progressi unici sono stati già registrati con un inizio di reali risultati nella vaccinazione dei bambini dei paesi più poveri e per il finanziamento della ricerca di nuovi vaccini.

Ascoltavo, lo scorso settembre, in Italia, il professor Carlo Rubbia, Premio Nobel e il Professor Pier Giuseppe Pelicci, che facevano, alla sessione Ambrozetti, un vivo appello all'Italia, per riconsegnare alla ricerca tutto il suo spazio. Ho avuto il privilegio di incontrare il Presidente della commissione europea, José Manuel Barroso che è altresì convinto che il ritorno alla competitività europea passa per le nostre università e per la ricerca. Sarà necessario che le generazioni a venire mobilitino un numero sempre maggiore di risorse a favore della ricerca e che, nei nostri vecchi paesi, l'ottimismo della volontà abbia sempre la meglio sul pessimismo dell'intelligenza.