



Fondazione Biotechnopolo di Siena

**Documento di indirizzo strategico e
piano programmatico pluriennale
2022-2026**

"Making People's Health Safe"

Indice

Prefazione	3
Introduzione	4
I nostri valori	5
La nostra visione e missione	6
Attività di preparazione alle pandemie – “Preparedness”	7
Area di lavoro 2022 -2026:	8
Infrastruttura e Servizi	9
Struttura organizzativa	15
Risposta	19
Partnership	29
Allegati:	
I. Focus 2023 - Sintesi delle azioni per work package	33
II. Sintesi di budget 2022-2026	35
III. Organizzazione: i numeri	38
IV. Governance della Fondazione Biotecnopolo di Siena	39
V. Proposta di organigramma di Fondazione Biotecnopolo	40
VI. Modello operativo: La Matrice Agile	41
VII. Esempio di descrizione del ruolo di Riporto Diretto del Direttore Scientifico	42
VIII. Portfolio dei progetti scientifici della Fondazione TLS	44
IX. Comparazione dei Processi Tecnologici	57
X. Riferimenti	59

Prefazione

La storia recente della pandemia di Covid 19 ha dimostrato che i Paesi che sono stati colpiti da precedenti epidemie come SARS-CoV-1, MERS o influenza aviaria e hanno posto in essere strategie di gestione delle stesse, hanno saputo affrontare la pandemia di SARS-CoV-2 meglio di altri, perché più preparati a gestire malattie infettive emergenti e riemergenti. Tale preparazione richiede interventi non farmaceutici (come la quarantena, la distanza sociale, l'igiene, le maschere, ecc.) e interventi farmaceutici come la diagnostica, i vaccini, i monoclonali e i farmaci.

Con la creazione di un Centro Nazionale Anti Pandemico (CNAP), l'Italia intende dotarsi di una struttura che, attraverso un approccio integrato e sistematico allo sviluppo di vaccini, anticorpi monoclonali, farmaci e diagnostici, renda il Paese pronto ad affrontare le emergenze con l'obiettivo di proteggere la salute dei cittadini e limitare l'impatto economico e sociale di questi eventi.

In linea con questo obiettivo, ci proponiamo di condurre una ricerca innovativa, che sia capace di generare nuove conoscenze all'avanguardia in ambito scientifico e tecnologico volte a garantire una risposta tempestiva ed efficace alle emergenze epidemiche/pandemiche, tra cui la resistenza batterica agli antimicrobici (AMR), emergenza globale che rappresenta una seria minaccia capace di vanificare un secolo di progressi nel campo della salute.

A sostegno di questa ricerca innovativa, pianifichiamo di utilizzare tecniche computazionali come "Machine Learning" (ML) e Intelligenza Artificiale (IA), che possano integrare le discipline scientifiche "tradizionali", migliorando il modo in cui analizziamo i dati, la capacità di isolare un segnale tra la vasta quantità di rumore di fondo e la velocità nell'eseguire gli esperimenti ed interpretarne i risultati. L'intelligenza artificiale e la digitalizzazione diventeranno, quindi, lo strumento indispensabile per razionalizzare e ottimizzare i processi di scoperta dei farmaci.



Prof. Rino Rappuoli

La nostra filosofia consiste nel mettere le migliori competenze e capacità a servizio della scienza, attirando talenti nell'organizzazione e collaborando con iniziative nazionali e globali con l'obiettivo di rispondere in modo rapido ed efficace alle emergenze infettive.



Introduzione

Diversi fattori, come la crescita della popolazione mondiale, le modalità e la frequenza con cui si viaggia oggi, i cambiamenti climatici, l'uso massivo del suolo, la produzione alimentare su larga scala e il conseguente impatto sulla salute degli animali, stanno determinando l'aumento e la frequenza di agenti patogeni emergenti. L'influenza, l'Ebola e le epidemie di Zika sono solo alcuni esempi delle devastanti epidemie di malattie infettive che si sono verificate di recente. Ciononostante, le nazioni di tutto il mondo non erano sufficientemente preparate ad affrontare la pandemia COVID-19. La crisi COVID-19, più che mai, ha fornito una lezione significativa sulla preparazione a gestire epidemie e pandemie infettive emergenti, sottolineando l'importanza di una preparazione efficiente a livello nazionale, della cooperazione internazionale e di una risposta tempestiva e coordinata a livello globale.

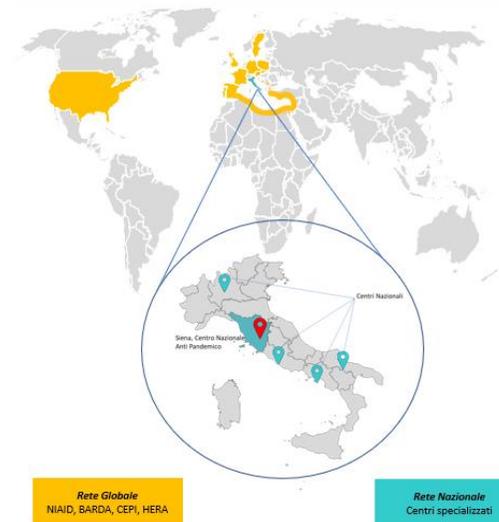
In Europa, l'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) è stata istituita per rafforzare la capacità dell'Europa di prevenire, individuare e rispondere rapidamente alle emergenze sanitarie transfrontaliere, assicurando lo sviluppo, la produzione, l'approvvigionamento e la gestione delle emergenze sanitarie.

Coerentemente con il piano di HERA, l'Italia, attraverso la creazione della Fondazione Biotecnopolo di Siena, Legge n. 234 del 2021, con la sua articolazione CNAP, intende migliorare la propria preparazione nazionale contro le emergenze dovute a malattie infettive con potenziale epidemico e pandemico, inclusa l'emergenza legata alla resistenza batterica agli antimicrobici (AMR). L'obiettivo generale della Fondazione è quello di proteggere la salute delle persone e limitare l'impatto economico e sociale di questi eventi, riducendo anche la dipendenza delle CMM dall'estero e minimizzando il rischio di carenza di attrezzature e terapie essenziali; inoltre l'ambito di applicazione potrebbe estendersi anche ad aree non pandemiche sempre nel campo delle scienze della vita, avvalendosi di

piattaforme tecnologiche implementate internamente o attraverso collaborazioni con i Centri Nazionali per lo "Sviluppo della terapia genica e dei farmaci con la tecnologia dell'RNA" e per la "Simulazione ad alte prestazioni, calcolo e analisi dei dati" (come da Investimento 1.4 della Missione 4 Componente 2 del Piano nazionale di ripresa e resilienza).

I Soci Fondatori della Fondazione sono il Ministero dell'Economia e delle Finanze, il Ministero dell'Università e della Ricerca, il Ministero della Salute e il Ministero dello Sviluppo Economico e, inoltre, Fondazione Toscana Life Sciences (F-TLS), una fondazione di ricerca toscana di natura privata senza scopo di lucro a prevalente partecipazione pubblica. In qualità di nuovo socio fondatore del Biotecnopolo, F-TLS mette a disposizione le proprie competenze nel campo delle scienze della vita, le infrastrutture fisiche e tecnologiche e i progetti di ricerca per affrontare le emergenze epidemiche/pandemiche. Grazie a ciò, F-TLS svolge un ruolo centrale nell'avviare le attività di preparazione del Biotecnopolo e del CNAP.

Il CNAP è il Centro Nazionale Anti Pandemico italiano con sede a Siena (Toscana), collegato a una rete di centri nazionali ed internazionali



I NOSTRI VALORI



INTEGRITA'



INNOVAZIONE

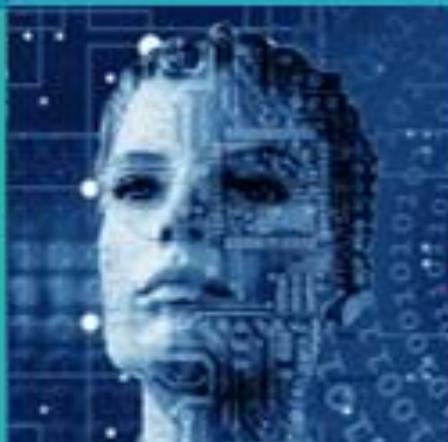


UNICITA' ED
INCLUSIVITA'

RESPONSABILITÀ
SOCIALE



COLLABORAZIONE



La nostra VISIONE

Utilizzare una scienza innovativa per prepararsi ad affrontare le emergenze legate alle malattie infettive, siano esse pandemie, epidemie o resistenze batteriche agli antimicrobici (AMR).

La Fondazione Biotechopolo e il CNAP attueranno questa visione entrando a far parte di una rete nazionale e internazionale, e agendo come catalizzatori di competenze, innovazione e condivisione delle conoscenze al fine di promuovere il raggiungimento di un livello sostenibile di pronta risposta, scienza innovativa, tecnologia all'avanguardia e alta produttività.

L'obiettivo finale è quello di raggiungere un livello di preparazione che nessun Paese potrebbe raggiungere da solo, senza duplicazioni di sforzi e senza concorrenza geografica.

La nostra MISSIONE

Creare un approccio "end to end" dall'idea al prodotto:

- condurre ricerche all'avanguardia, generando nuove conoscenze della scienza e della tecnologia per preparare una risposta tempestiva ed efficace alle emergenze epidemiche/pandemiche, tra cui l'AMR, spesso descritta come pandemia silenziosa
- tradurre idee di ricerca pionieristiche in prodotti in tempi realistici, costruendo un partenariato pubblico/privato con centri di eccellenza e aziende nazionali e internazionali
- implementare una metodologia di pronta risposta per affrontare in modo proattivo le emergenze

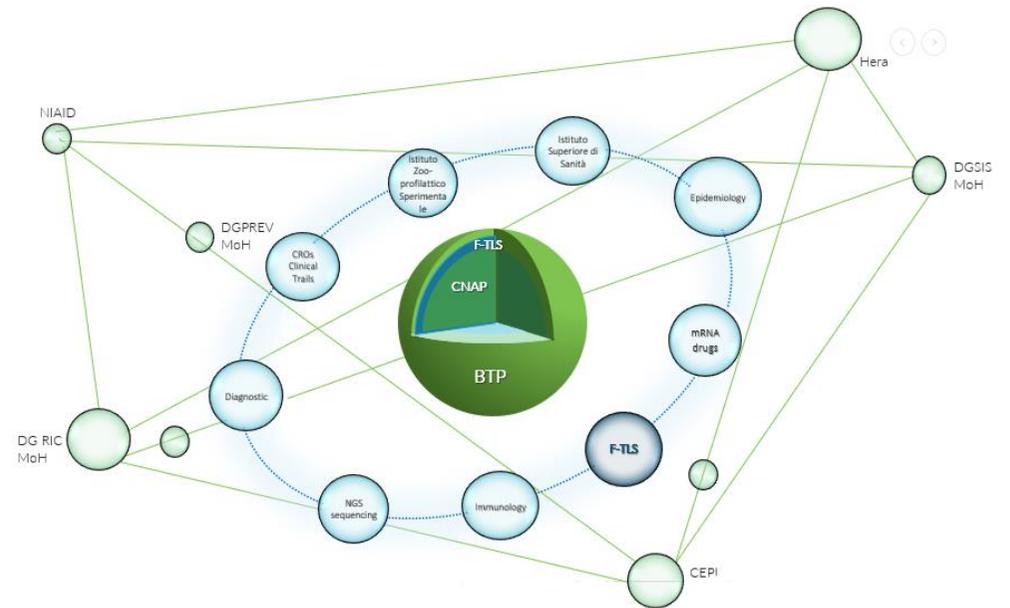


Fig.1 Sistema pandemico italiano

BTP - Fondazione Biotechopolo, l'involucro strutturale e organizzativo

CNAP - Centro Nazionale di Preparazione alle Pandemie - parte della Fondazione BTP

F-TLS - Fondazione Toscana Life Sciences: Co-fondatore di BTP, fornitore di servizi e incubatore di spin-off.

Anello di satelliti (azzurro) - Centri altamente specializzati che il CNAP sfrutterà per competenze specifiche in base alle esigenze individuate.

Regione periferica del sistema solare (verde chiaro) - Rete del CNAP di organizzazioni e iniziative nazionali e internazionali finalizzate alla preparazione alle emergenze infettive.

Attività di preparazione alle pandemie – “Preparedness”

Uno dei principali pilastri della risposta alle emergenze epidemiche/pandemiche è lo sviluppo rapido di contromisure mediche (CMM) agili, sicure, efficaci e accessibili, come diagnostici, vaccini e farmaci, oltre a contromisure non mediche, come quarantena, restrizioni di viaggio, allontanamento fisico, igiene e protezioni individuali.

Per attivare una risposta tempestiva ed efficace a un'emergenza epidemica, lo sviluppo di CMM deve essere rafforzato durante il periodo inter-epidemico, per essere in grado di incrementare il volume della produzione rapidamente non appena inizia l'emergenza.

In particolare, per rafforzare le attività di preparazione alle pandemie sono necessarie le seguenti attività:

1. Valutazione del rischio pandemico e raccolta di informazioni

- Rilevamento di un potenziale rischio pandemico: stabilire lo stato dell'arte, i dati e le informazioni in tempo reale su patogeni a potenziale pandemico, le contromisure e le tecnologie adeguate, attraverso la collaborazione con esperti pubblici e privati.
- Modelli di analisi del rischio pandemico: rafforzare l'analisi in tempo reale e sviluppare modelli accurati per prevedere il decorso di un'epidemia.
- Sorveglianza epidemica: rilevamento, identificazione e monitoraggio della circolazione di agenti potenzialmente in grado di causare malattie umane significative.

2. Sviluppo di CMM contro agenti patogeni nuovi, emergenti o riemergenti.

- Promozione di processi all'avanguardia nella ricerca e sviluppo di CMM
- Sviluppo di CMM (vaccini, terapie e diagnosi) che possano essere prontamente adattati e impiegati, ad esempio utilizzando agenti patogeni

prototipici, attraverso tecnologie aggiornate e piattaforme versatili, per essere rapidamente utilizzati per affrontare nuove minacce e a scala di produzione.

3. Trasferimento tecnologico e produzione di CMM

- Mappatura e monitoraggio delle catene di approvvigionamento, delle capacità produttive e dei siti di produzione.
- Creazione di partnership industriali
- Garantire una stretta collaborazione con i partner globali per affrontare le criticità della catena di approvvigionamento internazionale e ampliare la capacità di produzione.

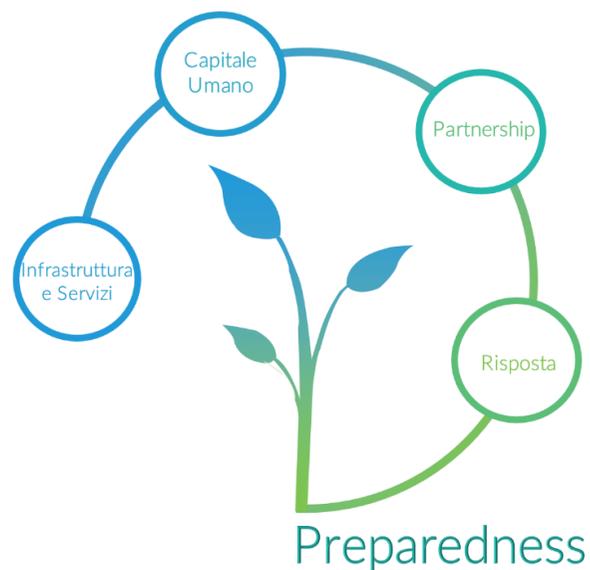
4. Rafforzamento delle conoscenze e delle competenze

- Organizzare programmi di formazione per diversi operatori sanitari a vari livelli, per migliorare le conoscenze e le competenze relative a tutti gli aspetti dell'emergenza epidemica.

5. Dimensione nazionale e internazionale

- Contribuire alla sorveglianza globale
- Stretta collaborazione con le organizzazioni internazionali e gli attori globali per garantire tutti gli sforzi possibili di preparazione alla pandemia.
- Fornire sostegno ai Paesi a basso e medio reddito per costruire competenze e sviluppare capacità locali di produzione e distribuzione di CMM rilevanti.

Aree di lavoro – 2022-2026



L'attività di preparazione alle pandemie si basa su quattro pilastri fondamentali che sono alla base della creazione e della sostenibilità di questo nuovo centro anti-pandemico:

- Costruire **INFRASTRUTTURE E SERVIZI** adattabili e sinergici.
- Attrarre e sviluppare **CAPITALE UMANO** dotato di elevata specializzazione e motivazione.
- Sviluppare e produrre CMM sicure, efficaci e accessibili, implementando un meccanismo "ready to use" per garantire una **RISPOSTA** pronta e operativamente sostenibile.
- Attuare strategie di protezione della proprietà intellettuale e politiche di trasferimento tecnologico, attraverso l'identificazione di una rete di **PARTNER** per garantire finanziamenti adeguati alla preparazione pandemica.

Lo scopo della Fondazione Biotecnopolo e della sua articolazione CNAP è quello di promuovere l'innovazione biotecnologica e una ricerca innovativa su farmaci biologici, per uso terapeutico e profilattico, con particolare attenzione al contrasto delle epidemie, delle pandemie e della resistenza batterica agli antimicrobici, e il loro sviluppo tecnico e clinico, fino alla dimostrazione della loro sicurezza ed efficacia iniziale. L'obiettivo è quello di coordinare, in tempo reale, il monitoraggio di microrganismi patogeni emergenti che rappresentano un rischio per la salute e hanno il potenziale di diffondersi e causare eventi epidemici, o di diventare resistenti al trattamento, come nel caso dei batteri. Il CNAP si concentrerà su tali microrganismi e svilupperà vaccini, anticorpi monoclonali e/o altri farmaci in grado di prevenire, trattare o contenere l'impatto di batteri, virus o altri agenti patogeni già noti o che potrebbero emergere in futuro.

I **vaccini** sono il mezzo più sicuro ed efficace per prevenire e contenere le malattie infettive. Con le tecnologie odierne, è possibile sviluppare rapidamente vaccini sicuri ed efficaci, utilizzando una varietà di piattaforme tecnologiche come RNA messaggero (mRNA), vettori virali, microrganismi uccisi, microrganismi vivi attenuati e proteine ricombinanti prodotte in diversi sistemi di espressione.

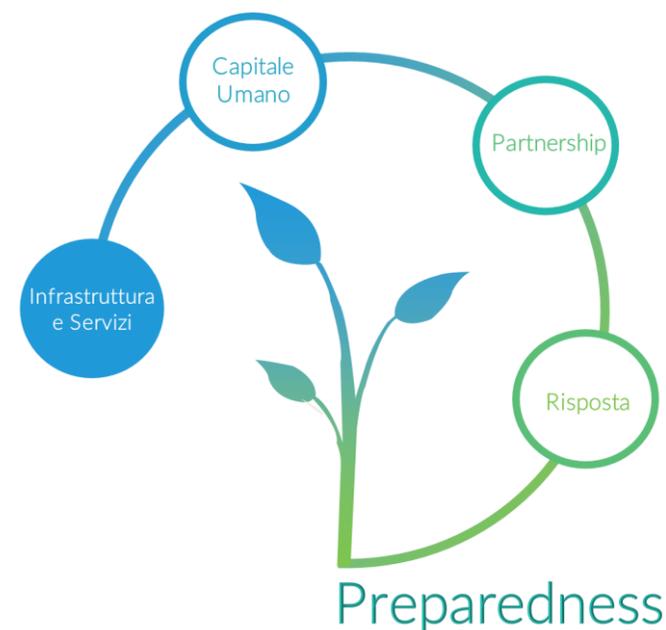
La tecnologia di punta del CNAP sarà l'**mRNA**. Tuttavia, molti vaccini richiedono antigeni che non possono essere sintetizzati utilizzando la piattaforma RNA, quindi il CNAP utilizzerà anche **altre tecnologie** come la glico-coniugazione, gli OMV e le proteine ricombinanti prodotte da batteri, cellule di mammifero o cellule vegetali.

Gli **anticorpi monoclonali** sono ormai una tecnologia consolidata, utilizzata per oltre cento prodotti registrati per il trattamento di malattie oncologiche, infiammatorie e dell'autoimmunità. Ad eccezione di un anticorpo contro il virus respiratorio sinciziale, registrato negli anni '90 per i neonati prematuri, in passato non sono stati sviluppati altri anticorpi monoclonali per le malattie infettive perché troppo costosi. Tuttavia, grazie ai progressi tecnologici degli ultimi anni, è ora possibile produrre anticorpi di seconda generazione

estremamente potenti a costi contenuti. Durante la pandemia di COVID-19, gli anticorpi monoclonali sono diventati una delle principali soluzioni terapeutiche in grado di prevenire l'aggravarsi della malattia e ridurre la mortalità se somministrati nella fase iniziale dell'infezione. Una delle loro caratteristiche è la velocità di sviluppo, che ha permesso di renderli disponibili per uso clinico prima che il primo farmaco anti-Covid-19 fosse disponibile.

Il Centro ha l'ambizione di diventare un'istituzione di eccellenza e di porsi come punto di riferimento per l'Europa e l'area mediterranea in risposta alle esigenze prioritarie di biosicurezza. A tal fine, il Centro si avvarrà di un impianto pilota polivalente cGMP in grado di produrre le dosi necessarie per gli studi clinici e per i primi interventi di emergenza e di personale altamente qualificato di livello nazionale e internazionale.

PILASTRO – INFRASTRUTTURA E SERVIZI



Costruire **INFRASTRUTTURE E SERVIZI** adattabili e sinergici

I nostri obiettivi generali 2022-26 nell'ambito del pilastro "Infrastrutture e servizi" sono:

1. Creare un centro che integri e automatizzi l'intera catena dei dati, dalla sorveglianza alla sperimentazione di prodotti e persone, attraverso la digitalizzazione e l'IA.

Le diverse aree disciplinari, le tecnologie e i modelli di qualità in cui opererà il CNAP condividono un elemento comune che, in qualsiasi momento, viene passato da un'entità all'altra del processo, il cui valore è rappresentato dai dati che generano.

Ogni attività del CNAP verrà effettuata in un ambiente digitalizzato, sostenuto da un modello di dati specifico per il dominio, altamente dinamico per le aree di scoperta e altamente controllato per le aree cliniche e di produzione. I diversi modelli di dati saranno integrati attraverso una struttura semantica in un "Master Data Backbone" che assicura il trasferimento continuo di informazioni tra i vari domini, garantendo una tracciabilità completa dalla sorveglianza alla scoperta, attraverso lo sviluppo tecnico e clinico fino alla produzione.

Ogni esperimento, o processo di raccolta dati in generale, genererà dei dati che verranno acquisiti automaticamente in un archivio dedicato, e che saranno accompagnati da un insieme ordinato di metadati che ne consentiranno la perfetta integrazione nell'ambiente globale e connesso.

Un livello unificato di interfacce pubbliche di programmazione delle applicazioni (API- Application Programming Interfaces) esporrà interfacce di dati controllate per i partner esterni (ad esempio, accordi di scambio di dati per la raccolta automatizzata di dati di sorveglianza) e per gli scambi interni (ad esempio, tra la raccolta di dati digitali nei laboratori di ricerca e la progettazione di studi clinici, o tra lo sviluppo tecnico e i processi di produzione) conformi a Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR), Standard for the Exchange of Nonclinical Data (SEND), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) e Identity Data Management Platform (IDMP). Le interfacce consentiranno inoltre l'interoperabilità tra l'hub centrale e i nodi locali, eliminando le barriere geografiche allo scambio di dati e accelerando la collaborazione.

Una libreria centralizzata di algoritmi, modelli di reti neurali e accesso centralizzato ai dati, supportata da una piattaforma intuitiva per la selezione e la tabulazione degli stessi, semplificherà notevolmente le complesse attività di

analisi, garantendo un'unica fonte di verità e automatizzando gran parte delle attività di gestione, pulizia e integrazione dei dati.

L'ambiente digitalizzato e lo spazio che ospiterà le tecnologie infrastrutturali associate (IT) saranno sviluppati in collaborazione con partner esterni, concentrando le risorse interne sulla progettazione adeguata dell'ambiente e sulla gestione del modello di dati master, che evolverà dinamicamente con le esigenze del CNAP.

2. Costruire laboratori di Ricerca e Sviluppo propri con un approccio Smart Lab che consenta un facile e veloce "scale up" dei processi e dei prodotti.

Nell'orizzonte 2050, il CNAP prevede la creazione di un campus scientifico con una superficie lorda di almeno 25.000 mq, di cui 5.000 mq netti per i laboratori, 2.700 mq per gli uffici e 2.700 mq per gli spazi comuni.

Il progetto si svilupperà in 3 fasi:

- La prima prevede la identificazione e costruzione della struttura cGMP e di spazi dedicati a laboratori di sviluppo e ricerca.
- La seconda fase vedrà una espansione dell'area dedicata a laboratori di ricerca, la creazione di un'area di parcheggio e di aree di convivialità.
- La terza fase si concluderà con la creazione di una sede centrale per funzioni amministrative e gestionali e di un'ulteriore area conviviale.

Concentrandosi sulla prima fase che durerà per i prossimi tre anni, il CNAP vedrà la creazione di una struttura per il processo "End to End" con laboratori di ricerca e sviluppo e area di produzione.

La prima fase del progetto dovrà essere completata a fine 2025/inizio 2026.

Organizzazione principale della struttura:

Laboratori di ricerca

L'area del centro dedicata ai laboratori di ricerca dovrà essere nella prima fase almeno di 1100mq ed avrà diversi livelli di biocontenimento a seconda delle attività e degli agenti patogeni così suddivisi:

- I. 150mq di biocontenimento di livello 3 (BSL3), dove potranno essere coltivati e studiati batteri e virus patogeni e/o resistenti agli antibiotici e manipolazioni cellulari
- II. 650mq di biocontenimento di livello 2 (BSL2) per le aree necessarie a clonare i geni, sequenziarli, esprimere proteine batteriche, virali e di altro tipo
- III. 300mq di laboratori di bioanalisi e biologia molecolare che non richiedono livelli di biocontenimento.

Laboratori di sviluppo

L'area del centro dedicata ai laboratori di sviluppo dovrà essere di ca 1000mq così suddivisi:

- I. 200mq di biocontenimento di livello 2 (BSL2) per le aree di fermentazione e manipolazione di microrganismi vivi
- II. 100mq di biocontenimento di livello 1 (BSL1) per il recupero primario
- III. 650/700mq di laboratori di analisi, purificazione e formulazione che non richiedono livelli di biocontenimento, con un'area dedicata alla produzione di materiale GLP per studi preclinici e tossicologici.

Azioni 2023:

1. Progettazione di spazi a lungo termine dove collocare laboratori di Ricerca e Sviluppo, impianto pilota cGMP e aree ufficio
2. Identificazione ed affitto di spazi per ufficio e laboratori, e loro adeguamento per il breve periodo (2023-2025)

3. Definizione del processo di acquisto di beni e servizi

Indicatori 2023:

- 1.1. Approvazione piano immobiliare 2023-2026 (verbale CdA)
- 1.2. Stesura documento delle specifiche funzionali
- 1.3. Mappatura piattaforme tecnologiche
- 1.4. Mappatura piattaforme IT (incluso software gestionali)
- 1.5. Autorizzazione permesso di costruzione (pagamento oneri di urbanizzazione)
- 1.6. Avvio gare di appalto e selezione fornitori (bandi di gara)

- 2.1 Approvazione piano strategico della locazione a breve termine (verbale CdA)
- 2.2 Documentazione necessaria all'avvio delle attività (procedure di funzionamento ed accesso e spese correlate alla notifica MOGM)
- 2.3 Ordini d'acquisto per piattaforme tecnologiche (80% del budget Piattaforme Tech '23)
- 2.4 Ordini d'acquisto per infrastruttura IT e software gestionali (80% del budget Piattaforme IT '23)
- 2.5 Ordine d'acquisto per piattaforme tecnologiche esterne (80% del budget Piattaforme Tech esterne'23)

- 3.1. Selezione del responsabile dell'Ufficio Gare
- 3.2. Regolamento finalizzato ed approvato (1 documento e relativo verbale CdA di approvazione)
- 3.3. Selezione del software e/o piattaforma di gestione acquisti

3. **Progettare un impianto pilota cGMP flessibile per consentire la produzione clinica "End to End" per diverse piattaforme tecnologiche.**

Area dell'impianto pilota

L'impianto pilota cGMP dovrà avere una superficie di almeno 2000mq lordi e sarà dotato di una moderna infrastruttura tecnologica, con strumentazione di nuova generazione e un'organizzazione flessibile in termini di risorse, processi, produzione e tipo di servizio. (Si vedano i dettagli a pagina 16 di questo documento "Impianto per le attuali buone pratiche di fabbricazione (cGMP): L'impianto pilota")

4. **Stabilire una rete informatica dedicata che garantisca la sicurezza informatica**
5. **Identificare le migliori tecnologie di automazione che possano accelerare il processo produttivo e renderlo più sicuro ed efficiente, riducendo gli errori manuali.**

“Gravity Flow” – L’Approccio

Un “concept design” moderno rispondente ai più recenti requisiti regolatori

-  **Piano Secondo**
Area di produzione MCB, fermentazione, recupero primario
-  **Piano Primo**
Area di purificazione delle diverse piattaforme tecnologiche
-  **Piano Terra**
Area di Formulazione, Liofilizzazione, Infilamento. Stoccaggio intermedi e prodotto finito
-  **Basement**
Ingresso all’area GMP, Spogliatoi, Utilities EDS (Killer tank), Server Room



Multi uso

- 8 aree di produzione cGMP classe C
- HVAC indipendenti e dedicati a ciascuna area
- Flussi materiale sporco/pulito separati
- Attrezzature Single in Use

E2E

Step di processo:

- Produzione di Master/Working Cell Bank, pDNA template
- Fermentazione e recupero primario
- Purificazione
- Formulazione
- Liofilizzazione / Infilamento

Figura 4: Approccio di “Gravity Flow”

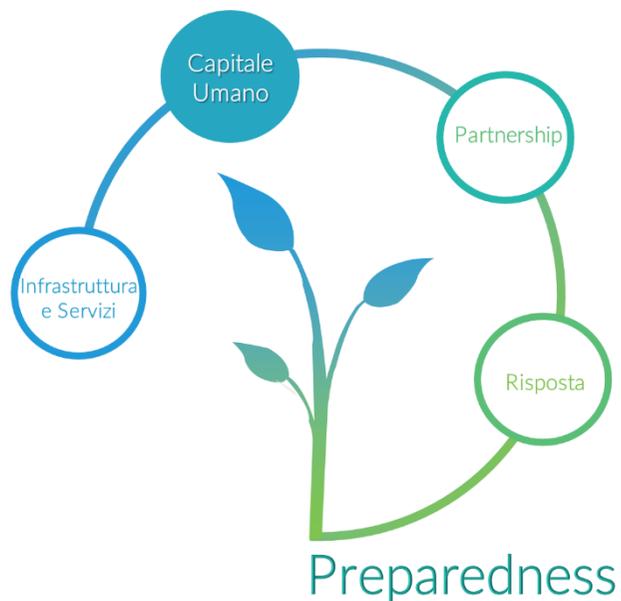
Il progetto per la struttura del CNAP si svolgerà secondo le seguenti tempistiche di alto livello:



Strategia a breve termine

I nuovi edifici del CNAP, secondo un programma di alto livello, saranno inaugurati entro la metà del 2025. Nel frattempo, per garantire le attività di ricerca, il CNAP prenderà in affitto spazi da dedicare alle attività di ricerca e le aree ufficio. Nel frattempo, l'impianto pilota e i laboratori di sviluppo saranno completati, le attività di scale up e GMP saranno esternalizzate a CMO selezionate, in base alle esigenze.

PILASTRO – STRUTTURA ORGANIZZATIVA



Attrarre e sviluppare **CAPITALE UMANO** dotato di alta specializzazione e motivazione.

La Fondazione Biotechopolo riconosce il contributo essenziale del capitale umano al raggiungimento dei suoi obiettivi strategici a lungo termine e si impegna a creare un ambiente di lavoro e una cultura che attraggano, trattengano e alimentino i migliori talenti a livello mondiale.

Il pilastro Capitale umano si regge sui seguenti obiettivi generali per il periodo 2022-26:

1. **Progettare e sviluppare una struttura organizzativa che faccia leva sulle "best practice" internazionali, persegua la semplificazione e promuova**

l'eccellenza operativa.

La scelta della giusta struttura è una decisione fondamentale per qualsiasi organizzazione di nuova creazione; infatti, la struttura organizzativa allinea e mette in relazione tutte le parti di un'organizzazione in modo che questa sia ben equipaggiata per raggiungere la sua massima performance e possa portare a termine con successo la sua strategia e i suoi obiettivi.

Data la natura scientifica delle sue attività istituzionali, la Fondazione Biotechopolo richiede una struttura organizzativa in grado di supportare l'esecuzione delle sue priorità e, allo stesso tempo, capace di fornire chiarezza su ruoli e responsabilità, promuovere la comunicazione e la collaborazione, facilitare il libero flusso di conoscenze e idee e tenere a bada la burocrazia non necessaria.

In questo contesto, una struttura organizzativa a matrice, potenziata attraverso i principi mutuati dalla metodologia agile, è considerata la struttura più appropriata in quanto fornisce:

- Il giusto livello di flessibilità per adattarsi alle mutevoli priorità e un'adeguata libertà di sperimentare nuove soluzioni man mano che l'organizzazione della Fondazione Biotechopolo si sviluppa.
- Un'elevata interdisciplinarietà in ogni gruppo di progetto e la possibilità per il personale scientifico di spostarsi da un gruppo all'altro in base alle esigenze progettuali.
- Una missione, una visione e uno scopo unificati, con tutti i membri dell'organizzazione che lavorano verso gli stessi obiettivi condivisi.

La Fondazione Biotechopolo opererà lungo i due assi della matrice, con un Ufficio dei responsabili di progetto posizionato sull'asse orizzontale e i dipartimenti, i laboratori di ricerca, le piattaforme di sviluppo tecnico e un impianto pilota sull'asse verticale. Questi dipartimenti, laboratori, piattaforme e l'impianto pilota forniranno conoscenze, competenze e supporto all'Ufficio dei responsabili di progetto, in modo che i progetti possano avanzare senza intoppi

e siano sempre dotati delle risorse (persone e “know-how”) necessarie in ogni fase del progetto.

Questa matrice è supportata operativamente e amministrativamente dalle funzioni amministrative della Fondazione Biotechopolo (ad esempio, Finanza, Capitale Umano, Legale, ecc.) che sono guidati da un Direttore Amministrativo e rappresentano il "motore operativo" anche dell'articolazione CNAP.

Dal punto di vista della gerarchia organizzativa, il Direttore scientifico è posizionato al vertice dell'organizzazione e ha la responsabilità generale su tutti i dipendenti e sulle operazioni dell'ecosistema Biotechopolo. Ha anche una responsabilità ultima sull'esecuzione del piano programmatico del CNAP approvato dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS).

Al livello successivo della struttura organizzativa si trovano i diretti riporti del Direttore scientifico, selezionati tra i leader di alto livello con una visione strategica, un'esperienza comprovata e qualifiche specialistiche nella loro rispettiva area di lavoro.

Essi lavoreranno al fianco del Direttore scientifico per realizzare gli obiettivi strategici dell'organizzazione, creare una cultura dell'eccellenza e della qualità e coltivare un ambiente di lavoro inclusivo in cui tutti siano rispettati, rappresentati e valorizzati.

Gli allegati IV, V e VI illustrano graficamente e rispettivamente la gerarchia organizzativa e l'organizzazione a matrice. L'allegato VII offre un esempio di descrizione delle mansioni di uno dei riporti del Direttore Scientifico.

Si noti che la struttura organizzativa potrebbe richiedere alcuni aggiustamenti al momento dell'effettiva costituzione, in base alle priorità identificate e ai requisiti della Fondazione Biotechopolo.

Azioni 2023:

1. Definizione ruoli e responsabilità dei livelli organizzativi N-1 e N-2 (dove N è il Direttore Scientifico)

2. Finalizzazione del piano di assunzione per l'anno 2023 organizzato per aree funzionali e livelli.

Indicatori 2023:

- 1.1. Descrizione di ciascun ruolo e ambito di responsabilità per il livello organizzativo N-1 (15 posizioni di lavoro = 100% completato)
- 1.2. Descrizione di ciascun ruolo e ambito di responsabilità per il livello organizzativo da N-2 in poi (49 su 98 posizioni di lavoro = 50% completato)
- 2.1. Definizione del piano di assunzioni su base quartile per ciascuna area funzionale, recante anche l'indicazione dei livelli contrattuali delle posizioni da ricoprire (Tabella riassuntiva con ruoli vs livelli di inquadramento)
2. **Rendere la Fondazione Biotechopolo il datore di lavoro di preferenza nel settore delle scienze della vita, in grado di attrarre e assumere i migliori talenti disponibili sul mercato del lavoro.**

Assumere il candidato giusto nella posizione giusta è fondamentale per la Fondazione Biotechopolo per raggiungere i suoi obiettivi ambiziosi e creare un ambiente di lavoro vibrante in cui i dipendenti siano motivati a lavorare fianco a fianco per affrontare alcune delle più grandi sfide in ambito della salute umana.

A tal fine, la Fondazione Biotechopolo metterà in atto un processo di selezione improntato al merito e ai principi di trasparenza, nonché progettato per garantire una portata globale e attrarre candidati di alto livello.

Il processo di selezione varierà a seconda della natura specifica della posizione e del tipo di contratto di lavoro, in modo da garantire il giusto livello di flessibilità, rapidità ed equità.

Tutte le posizioni saranno pubblicate sul sito web dedicato alle carriere del Biotechopolo, con una chiara indicazione dei requisiti e della scadenza per la

presentazione delle candidature. Per garantire che le opportunità di lavoro abbiano la giusta visibilità all'interno della comunità scientifica, si potrà fare leva sui social media e sui siti di annunci di lavoro specialistici.

Per le posizioni più senior, e in particolare per i riporti diretti del direttore scientifico, potrebbe essere costituito un comitato di reclutamento, composto da esperti in malattie infettive anche esterni alla Fondazione Biotechopolo, per sostenere le attività di selezione.

Per garantire la trasparenza, sarà mantenuto un documento riepilogativo di ogni processo di selezione e delle relative decisioni di assunzione.

Poiché la Fondazione Biotechopolo si impegna a creare un ambiente di lavoro internazionale e ad assumere i migliori candidati indipendentemente dal loro luogo di residenza, le attività di reclutamento saranno svolte a livello globale e prevederanno anche lo studio di eventuali iniziative che possano facilitare la "relocation" di candidati stranieri che si trasferiscono a Siena per lavorare presso il centro. Questa politica fornirà assistenza finanziaria e amministrativa ai candidati che si trasferiscono dall'estero per garantire che il loro trasferimento sia il più agevole possibile e che possano ambientarsi rapidamente nella nuova sede.

Dopo che un candidato qualificato è stato selezionato per una posizione, l'ufficio del capitale umano fornirà consulenza per l'inserimento e l'orientamento, in modo che il nuovo dipendente possa imparare a destreggiarsi con successo nella nuova organizzazione.

Azioni 2023

1. Definizione del processo di reclutamento e assunzione.
2. Avvio del processo di selezione e conseguente assunzione dei candidati selezionati.

Indicatori 2023

- 1.1. Regolamento finalizzato ed approvato (relativo verbale CdA di approvazione)
- 2.1. 85% delle procedure di selezione previste dal piano di assunzione per il livello N-1 per l'anno 2023 completate con la firma dell'impegnativa all'assunzione da parte dei candidati selezionati.
- 2.2. 60% delle procedure di selezione previste dal piano di assunzione per il livello N-2 per l'anno 2023 completate con la firma dell'impegnativa all'assunzione da parte dei candidati selezionati.
- 2.3. Selezione della piattaforma per la pubblicazione delle posizioni
3. **Favorire un ambiente di lavoro positivo e inclusivo che promuova l'uguaglianza, premi le prestazioni e i comportamenti positivi, consenta una crescita continua e sostenga l'equilibrio tra lavoro e vita privata.**

Per il successo della Fondazione Biotechopolo, assumere i migliori talenti non è sufficiente; le strategie di reclutamento devono essere accompagnate da politiche di sviluppo e di incentivazione solide ed eque, per assicurarsi che i talenti siano impegnati e motivati a rimanere all'interno dell'organizzazione. A sua volta, il CNAP può beneficiare di un forte impegno da parte dei dipendenti a dotarsi delle competenze e delle conoscenze essenziali per raggiungere i suoi obiettivi a lungo termine.

L'ufficio del capitale umano metterà in atto programmi di sviluppo per sostenere la crescita professionale dei dipendenti all'interno dell'organizzazione.

I programmi di formazione, specifici per le esigenze e le aspettative di carriera di ciascun dipendente, saranno progettati e implementati per garantire che la Fondazione Biotechopolo offra ai suoi dipendenti un'ampia gamma di opportunità di sviluppo.

Oltre alla formazione, potrebbero essere introdotti anche interventi come la “job rotation” e “job enrichment” per sostenere l'avanzamento di carriera dei dipendenti, aiutandoli ad acquisire ulteriori competenze e nuove conoscenze.

La Fondazione Biotechopolo metterà in atto percorsi di carriera per le due principali categorie di dipendenti (scientifici e amministrativi), al fine di garantire che ogni dipendente abbia ben chiara la possibile progressione di carriera - da ruoli specialistici fino a ruoli manageriali - e possa progredire in base alle proprie aspirazioni, capacità e prestazioni.

Per rimanere competitiva, La Fondazione Biotechopolo ha anche bisogno che i suoi dipendenti raggiungano costantemente gli obiettivi organizzativi e dimostrino una performance superiore. Per questo motivo, si potrebbe prendere in considerazione l'introduzione di un modello di retribuzione "pay-per-performance" per i dipendenti più senior, in cui lo stipendio base annuale è integrato da un elemento variabile dipendente dalla performance del singolo.

Questo modello, sebbene comune soprattutto nelle organizzazioni commerciali, può essere utilizzato con successo anche nelle organizzazioni non profit, soprattutto per i ruoli basati su progetti.

Il vantaggio principale di questo modello è che allinea gli obiettivi individuali con quelli organizzativi, in modo che i dipendenti siano motivati e incentivati a contribuire con il loro lavoro al raggiungimento degli obiettivi dell'organizzazione. La fattibilità dell'applicazione di tale modello sarà valutata in fase di definizione delle politiche retributive.

Al giorno d'oggi, è anche estremamente importante per un'organizzazione promuovere l'equilibrio tra lavoro e vita personale attraverso una politica di welfare completa che possa rispondere alle diverse esigenze di tutti i dipendenti e consentire loro di raggiungere un adeguato equilibrio tra lavoro, impegni personali e familiari. Inoltre, la Fondazione Biotechopolo potrebbe lanciare un piano per l'uguaglianza di genere subito dopo la sua istituzione, con politiche e interventi in materia di uguaglianza di genere, diversità e inclusione, per favorire

la creazione di un ambiente di lavoro inclusivo in cui tutti siano rispettati e valorizzati.

4. L'Ufficio per il Capitale Umano agisce come un vero e proprio partner per il leadership team della Fondazione del Biotechopolo, fornendo un elevato livello di qualità nei servizi offerti.

La gestione dei dipendenti della Fondazione del Biotechopolo durante l'intero percorso lavorativo, dall'assunzione al pensionamento, sarà di competenza dell'ufficio capitale umano, che sarà collocato nell'ambito organizzativo dell'entità legale Biotechopolo. L'Ufficio del capitale umano, come tutte le altre funzioni amministrative (ad esempio, Finanza, Acquisti, Comunicazioni, ecc.), fornirà servizi e supporto sia al Biotechopolo che alla sua articolazione CNAP e lavorerà in modo allineato, armonizzato e coerente per facilitare l'esecuzione delle rispettive agende strategiche.

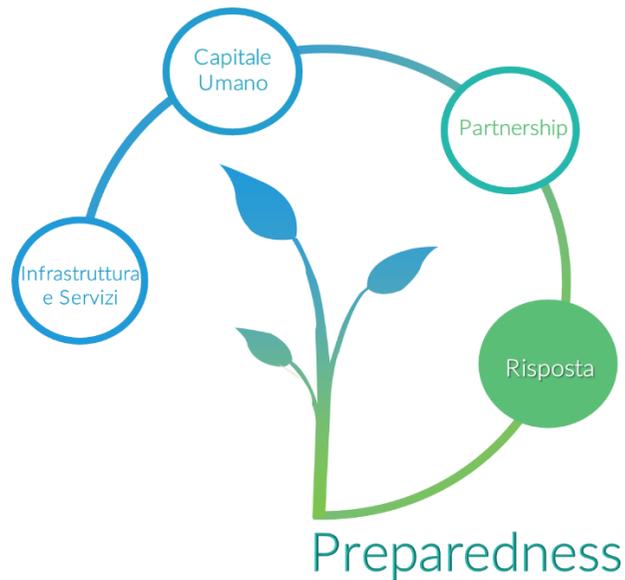
Azioni 2023

1. Redazione del regolamento di gestione delle risorse umane

Indicatori 2023

- 1.1. Regolamento finalizzato ed approvato (relativo verbale CdA di approvazione)
- 1.2. Selezione del software e/o piattaforma di gestione risorse umane

PILASTRO: PREPARAZIONE ALLA RISPOSTA PANDEMICA



Sviluppare e produrre CMM sicure, efficaci e accessibili, implementando un meccanismo “ready to use” per garantire una **RISPOSTA** pronta e operativamente sostenibile.

I nostri obiettivi generali per il periodo 2022-26 nell'ambito della risposta alle pandemie sono:

1. Valutazione delle minacce e raccolta di informazioni

Aumentare gli studi epidemiologici, la sorveglianza e le analisi genomiche per identificare le minacce prima che emergano è una delle priorità.

L'epidemiologia, la sorveglianza e la genomica ci permettono di identificare, caratterizzare e intervenire rapidamente 1) sugli agenti patogeni emergenti e riemergenti nei serbatoi zoonotici e nelle regioni geografiche in cui è probabile che si verifichino epidemie, 2) sui batteri che sono diventati resistenti a specifici antibiotici. Le attività epidemiologiche e di sorveglianza saranno svolte attraverso collaborazioni con gli organismi ufficialmente preposti a tali attività (come l'Ufficio Prevenzione del Ministero della Salute, l'ISS etc.).

Il CNAP collaborerà con le agenzie nazionali e i partner mondiali per sostenere una maggiore sorveglianza globale, attraverso un'analisi di sequenziamento genetico, studi epidemiologici e la scoperta di nuovi virus o varianti virali e di batteri patogeni resistenti agli antibiotici. Questo coordinamento aiuterà a dare priorità allo sviluppo di diagnostici, reagenti e CMM.

Il CNAP farà leva sulla rete nazionale e globale di centri di ricerca per studiare come e quando i virus e altri agenti patogeni emergono dalla fauna selvatica e si diffondono all'uomo e per rafforzare la conoscenza delle basi biologiche della resistenza dei batteri agli antimicrobici.

Saranno istituiti in tempo reale partenariati per la raccolta di dati sanitari per migliorare l'intelligence operativa e consentire un rapido sviluppo e dispiegamento di CMM.

L'uso dell'intelligenza artificiale (IA), come le soluzioni di “machine learning” e “deep learning”, può semplificare compiti quali il monitoraggio, la verifica e la protezione delle informazioni sanitarie personali, consentendo l'analisi di dati ampi, eterogenei e complessi in tempi brevi e soddisfacendo i requisiti dell'AIFA o di qualsiasi altro ente regolatorio.

2. Caratterizzare sistematicamente gli agenti patogeni di interesse e incrementare la ricerca di base.

L'acquisizione di conoscenze approfondite e lo sviluppo di CMM per i prototipi di agenti patogeni è una strategia efficace per prepararsi a futuri focolai, in quanto non solo fornisce soluzioni potenziali pronte, ma anche una base di

partenza per una rapida risposta di ricerca e sviluppo di farmaci contro altri agenti patogeni nel caso in cui si verifichi un focolaio.

Il CNAP condurrà ricerche specifiche su agenti **patogeni prioritari** noti o potenzialmente emergenti identificati come rischiosi per la salute pubblica. È essenziale che il centro costruisca un solido “portfolio” di ricerca di base e promuova la scienza traslazionale su questi patogeni. Oltre ai rischi noti, un'efficace preparazione alle pandemie deve prendere in considerazione anche le minacce emergenti inaspettate, comunemente definite agenti **patogeni X**. Per ridurre i rischi associati a questi agenti patogeni ancora sconosciuti, il CNAP darà priorità alla ricerca su agenti patogeni prototipo, ossia agenti patogeni selezionati identificati da famiglie virali note per infettare l'uomo.

I virus sono organizzati tassonomicamente in famiglie sulla base di somiglianze strutturali e funzionali condivise. Per questo motivo, i vaccini candidati sviluppati contro un prototipo di patogeno di una famiglia possono funzionare in modo simile contro altri membri della stessa famiglia. Attraverso la ricerca di base e applicata su questi prototipi di patogeni di ciascuna famiglia virale di interesse, l'acquisizione di una solida base di conoscenze e di contromisure mediche (CMM), come terapie, vaccini e anticorpi monoclonali (mAbs), consentirà di rispondere rapidamente all'emergere del patogeno X appartenente a una qualsiasi delle famiglie virali di interesse. Questo approccio anticipatorio aumenterà esponenzialmente il “portfolio” di preparazione e risposta e consentirà un rapido passaggio dei CMM candidati alla sperimentazione clinica.

Una delle priorità di ricerca è comprendere le basi biologiche della patogenesi batterica e la loro capacità di eludere il sistema immunitario al fine di per sviluppare vaccini che mirino a questi meccanismi e superare la sfida della resistenza batterica agli antimicrobici. Per lo sviluppo dei vaccini verranno applicate diverse tecnologie e il CNAP intende dotarsi di un'ampia gamma di piattaforme, da quelle consolidate a quelle più innovative:

la maggior parte dei vaccini moderni è composta da proteine ricombinanti. Le proteine sono prodotte da cellule di batteri, lieviti, mammiferi, piante o insetti,

in cui è stato inserito il gene che codifica la proteina stessa. Dopo una fase di fermentazione, le proteine vengono purificate e spesso formulate con adiuvanti che ne potenziano l'efficacia. Questa tecnologia è tipicamente utilizzata per vaccini contro virus (ad esempio, virus dell'epatite B, papillomavirus, virus dell'herpes zoster), batteri (ad esempio, *B. pertussis*, *N. meningitidis*) e plasmidi (ad esempio, malaria).

Tra le tecnologie consolidate vi sono anche la glico-coniugazione e le vescicole della membrana esterna, applicabili allo sviluppo di vaccini contro batteri resistenti agli antimicrobici ed altri patogeni: ad esempio, i polisaccaridi presenti nelle capsule batteriche sono solitamente coniugati a grandi proteine chiamate "carrier" per consentire ai linfociti T del sistema immunitario di riconoscerli. Nel caso della tecnologia Outer Membrane Vesicles (OMV), i batteri vengono modificati per rilasciare OMV ingegnerizzati, riducendo così la loro reattogenicità ed esponendo in modo ottimale le molecole del vaccino. Le OMV possono essere utilizzate per qualsiasi tipo di molecola, ma sono particolarmente importanti per i vaccini che richiedono proteine e lipopolisaccaridi, parti integranti delle membrane batteriche, che perderebbero la loro forma ed efficacia se separate dalle membrane lipidiche stesse. Le OMV sono rapide da produrre, a basso costo e i volumi di produzione possono essere facilmente incrementati. Sono particolarmente adatti per i batteri resistenti agli antimicrobici, ma possono essere utilizzati anche per molti altri obiettivi vaccinali.

I vaccini a mRNA più innovativi, sviluppati durante la pandemia Covid-19 nel tempo record di dieci mesi, sono completamente sintetici, il che li rende di gran lunga i più veloci da sviluppare e produrre. Il CEPI si è posto l'ambizioso obiettivo di svilupparli in soli 100 giorni. Il gene che codifica la proteina del vaccino viene sintetizzato in vitro e utilizzato come modello per l'RNA polimerasi che produce l'mRNA. Una volta purificato, l'mRNA viene formulato in nanoparticelle lipidiche. La progettazione del gene sintetico, ottenuta utilizzando l'intelligenza artificiale e l'apprendimento automatico, richiede la conoscenza a monte della sequenza e della struttura molecolare dell'antigene sia da solo che in complesso con gli

anticorpi protettivi (mediante cristallografia a raggi X, crioelettromicroscopia o risonanza magnetica nucleare (NMR)).

Un altro aspetto che non è stato ancora utilizzato nel caso di Covid-19, ma che potrebbe essere un pilastro per il futuro, è il possibile sviluppo di anticorpi monoclonali ad ampio spettro, che riconoscano non solo i virus e i batteri circolanti durante la pandemia, ma anche le varianti che potrebbero causare eventi epidemici in futuro. È quindi parte integrante della strategia del CNAP isolare, progettare e sviluppare anticorpi monoclonali contro potenziali malattie infettive emergenti e riemergenti, in modo da avere una serie di anticorpi pronti per essere prodotti in quantità massicce alla prima comparsa di una nuova malattia infettiva. Gli anticorpi monoclonali possono essere sviluppati contro virus emergenti e riemergenti con potenziale pandemico (ad esempio, influenza e coronavirus), contro parassiti (ad esempio, malaria) e contro batteri resistenti agli antimicrobici (AMR). Il CNAP inizierà le sue attività di ricerca basandosi sul lavoro che i gruppi esistenti in F-TLS di ricerca e di scienza dei dati (*Monoclonal Antibody Discovery Laboratory e Data Science for Health Laboratory*) hanno svolto finora e continuano a svolgere.

L'attuale "portfolio" comprende le seguenti linee di ricerca:

Piattaforma sulla resistenza antimicrobica (AMR): *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Shigella spp.*

Piattaforma virale con potenziale pandemico: SARS-CoV-2, Monkeypox

Piattaforma a RNA: Sviluppo di anticorpi monoclonali codificati con mRNA umano, estremamente potenti contro patogeni virali e batterici.

Per i dettagli e una migliore comprensione della sezione obiettivi si rimanda all'Allegato VIII del presente documento.

Azioni 2023:

1. Definire i criteri ed il processo di selezione dei patogeni che entreranno a far parte del "portfolio" (sia virali che batterici)
2. Allestire la piattaforma virale a potenziale pandemico per lo sviluppo

di anticorpi monoclonali ad ampio spettro, che riconoscano varianti dei patogeni pandemici in grado di causare eventi epidemici futuri (*prototipo selezionato: COVID-19*)

3. Allestire la piattaforma per la produzione di RNA per vaccini e anticorpi monoclonali
4. Allestire la piattaforma sulla resistenza antimicrobica (AMR) partendo da quei patogeni identificati come prioritari da WHO allo scopo di identificare anticorpi monoclonali ad elevata capacità neutralizzante da poter testare in fase clinica

Indicatori 2023:

- 1.1. Identificazione del processo decisionale (1 linea guida)
- 1.2. Riunione di confronto con organizzazioni nazionali ed internazionali (verbale di incontro)
- 1.3. Identificazione dei criteri di selezione dei patogeni (1 linea guida)
- 1.4. Identificazione dei progetti del portfolio di CNAP (Lista)

- 2.1. Identificazione di centri ospedalieri, coordinandosi con il Ministero della Salute, da cui ottenere PBMC (cellule mononucleari da sangue periferico umano) di soggetti infettati da SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 e/o vaccinati. (2 centri – accordo sottoscritto previa autorizzazione dei relativi CE)

- 3.1. Identificazione degli spazi per il laboratorio. (Layout)
- 3.2. Identificazione degli strumenti per allestire la piattaforma su piccola scala. (Lista)
- 3.3. Set up saggi biologici per valutare espressione e la funzionalità di RNA mAbs (almeno 2- report di attività)

- 4.1. Identificazione di anticorpi monoclonali protettivi in vitro ed in vivo (almeno 1- rapporto delle attività, sottomissione di 1 articolo scientifico)
- 4.2. Sviluppo di saggi funzionali (1 – rapporto delle attività)

3. Creare una rete integrata di competenze e capacità per garantire un processo E2E, a partire dal sequenziamento del patogeno fino all'approvazione del candidato, sia esso un vaccino o un anticorpo monoclonale.

L'obiettivo del CNAP è quello di implementare un meccanismo "pronto all'uso" per rispondere tempestivamente ad un'emergenza, partendo dalla ricerca di prototipi e di agenti patogeni prioritari attraverso tecnologie aggiornate e piattaforme versatili, da adattare rapidamente per affrontare nuovi rischi e da produrre in volumi massivi rapidamente. Il piano di preparazione alle pandemie sosterrà studi determinanti per comprendere la biologia e la struttura dei prototipi e degli agenti patogeni prioritari, le risposte immunitarie dell'ospite, i meccanismi di evasione immunitaria, la patogenesi della malattia e gli studi per sviluppare saggi e modelli animali di malattia. La ricerca e lo sviluppo comprenderanno attività precliniche e traslazionali e includeranno la conduzione di studi clinici di fase iniziale per valutare la sicurezza e l'immunogenicità della contromisura candidata o le caratteristiche del profilo farmacologico. Le sperimentazioni cliniche di CMM promettenti includeranno un'equa rappresentanza di partecipanti provenienti da gruppi sottorappresentati, da entrambi i sessi e da individui di tutte le età.

Laboratori di ricerca

Il CNAP sarà dotato di laboratori in grado di

- Coltivare, studiare e manipolare batteri resistenti agli antibiotici o potenzialmente pandemici.
- Coltivare, studiare e manipolare virus emergenti e riemergenti con potenziale epidemico.
- Coltivare e ingegnerizzare cellule eucariotiche per la produzione di monoclonali e virus.
- Clonare ed esprimere antigeni, sulla base delle più recenti piattaforme tecnologiche, e sviluppare test in vitro per studiare la patogenesi e la capacità dei vaccini di esercitare un'azione sulle fasi più importanti della virulenza.
- Produzione e purificazione di antigeni, progettazione di antigeni più stabili

e immunogenici attraverso la vaccinologia strutturale.

- Studio della risposta immunologica dopo l'infezione attraverso lo sviluppo di correlati di protezione e modelli animali in vivo tesi allo studio della risposta immunitaria indotta dalla vaccinazione.
- Bioanalisi/Bioinformatica.
- Visualizzazione virtuale dei dati per la modellazione computazionale di strutture molecolari e sistemi biologici.
- Calcolo ad alte prestazioni per la bioinformatica, la biologia computazionale e l'epidemiologia.

Particolare attenzione sarà dedicata al laboratorio RNA che, pur utilizzando le stesse tecnologie della biologia molecolare, sarà un laboratorio dedicato alla progettazione, alla sintesi e alla formulazione (incapsulamento liposomiale) di molecole di mRNA che possono essere utilizzate come vaccini o per esprimere altre molecole come gli anticorpi monoclonali. Questo laboratorio richiederà competenze in chimica e biochimica dell'RNA, sintesi, trascrizione e "capping" in vitro, l'uso di basi nucleotidiche standard e modificate, l'uso di tecnologie per analizzare la purezza, l'integrità e la potenza dell'RNA. La formulazione all'interno di nanoparticelle lipidiche ("encapsulation") richiede conoscenze di chimica e ingegneri chimici in grado di utilizzare tecnologie microfluidiche.

Scienze computazionali

All'interno del CNAP, un gruppo specializzato sarà dedicato alle seguenti attività:

- Epidemiologia computazionale e genomica per la valutazione della minaccia epidemica, la raccolta di informazioni, la modellazione genomica della popolazione della diffusione e della variabilità degli agenti patogeni (ad esempio, modelli di diffusione basati su agenti estesi alle dinamiche genomiche degli agenti patogeni), la previsione e la valutazione dell'efficacia e della reattività incrociata (ad esempio, la simulazione di Montecarlo o l'interferenza di controlli sintetici) e la prioritizzazione strategica dei CMM.
- Analisi di sequenze genomiche, profili trascrittomici, spettri proteomici e letture monocellulari ad alta dimensionalità, interpretazione delle loro conseguenze per lo sviluppo di vaccini e monoclonali e utilizzo

dell'immunologia dei sistemi e delle reti topologiche per integrare le letture immunologiche in un quadro sistemico per identificare biomarcatori e predittori clinici di efficacia e sicurezza.

- Integrare le informazioni provenienti da raggi X, microscopia crioelettronica e NMR per determinare la struttura (fino a una risoluzione di circa 2 Armstrong) delle molecole e utilizzare reti neurali profonde, dinamica molecolare e simulazioni Montecarlo, compresi gli algoritmi alpha fold, Rosetta fold e ab-initio, per prevedere computazionalmente strutture e varianti con un'accuratezza paragonabile ai metodi sperimentali.
- Progettare molecole antigeniche che abbiano la struttura, la stabilità e le proprietà necessarie per indurre una risposta immunitaria appropriata, integrando le previsioni strutturali con simulazioni di farmacologia quantitativa dei sistemi (QSP) per accelerare esponenzialmente lo sviluppo preclinico e traslazionale.
- Utilizzo di reti neurali profonde per prevedere la specificità di potenti anticorpi isolati da soggetti umani, determinando la struttura del complesso antigene-anticorpo per caratterizzare l'ampiezza del legame, la capacità di progettazione basata sulla struttura per ottimizzare l'anticorpo stesso verso le varianti di interesse.
- Sviluppare saggi biologici e immunologici di nuova generazione attraverso l'analisi delle immagini ottenute dalla microscopia o da altri strumenti (ad esempio, Opera Phoenix), consentendo l'acquisizione di informazioni digitali ad alto contenuto con un elevato "throughput", per accelerare e automatizzare lo sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali.
- Supporto alla progettazione di esperimenti, all'analisi dei dati, alla modellazione e simulazione e all'analisi di esperimenti in vitro e in vivo per la scoperta di vaccini e anticorpi monoclonali.
- Biostatistica traslazionale per modellare, simulare, progettare e analizzare gli studi clinici traslazionali in contesti adattivi e modelli bayesiani, integrando le prove precliniche come priori e consentendo il "feedback-loop" in tempo reale tra le letture umane e precliniche per accelerare il completamento con successo degli studi sull'uomo fino alla Fase 2B.
- Sviluppare gemelli digitali dei processi di produzione da implementare nell'impianto pilota GMP, per consentire il controllo in tempo reale dei parametri di qualità critici attraverso soft-sensor ad alta densità ed eseguire

disegni sperimentali (DoE) per accelerare lo sviluppo e l'ottimizzazione dei processi.

Saggi di laboratorio

Lo sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali richiede una serie di saggi in vitro per determinarne composizione, purezza, integrità, tossicità, potenza e funzionalità. Ad esempio, per un vaccino o un anticorpo monoclonale è necessario verificare la sequenza, la struttura, le proprietà biochimiche della molecola, l'assenza di contaminanti, la capacità di indurre un'immunità protettiva in modelli animali misurando la capacità di neutralizzazione di virus o tossine, o di uccidere o opsonizzare i batteri in saggi in vitro.

La progettazione e lo sviluppo di saggi sierologici che possano fungere da strumenti utili per la valutazione delle CMM saranno oggetto di studio, compresa la valutazione dell'immunogenicità di vaccini promettenti e dell'efficacia di candidati terapeutici. Questi saggi possono anche identificare i correlati della protezione, individuare le risposte antigene-specifiche agli agenti patogeni e caratterizzare le risposte cross-reattive agli agenti patogeni.

Saranno sostenuti anche la progettazione e lo sviluppo di approcci e strumenti di ricerca per valutare e potenziare l'immunità cellulare e tissutale specifica nei confronti di specifici agenti patogeni e famiglie di agenti patogeni.

Il CNAP fornirà l'espansione di tecnologie specializzate relative alla citometria cellulare ad alto rendimento, ai saggi immunologici e al sequenziamento, e amplierà il sostegno all'esame genetico dei serbatoi zoonotici che potrebbero contribuire alle malattie infettive emergenti di importanza sanitaria globale.

Modelli animali

Lo sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali richiede modelli animali in grado di determinarne la sicurezza (tossicità) e la funzione biologica. Ad esempio, lo sviluppo di vaccini richiede la possibilità di immunizzare gli animali per verificare se, dopo la vaccinazione, gli animali hanno una risposta anticorpale o cellulo-mediata contro l'agente patogeno e se in vitro possono legare l'antigene bersaglio, neutralizzare il virus o la tossina, uccidere o opsonizzare i batteri. In alcuni casi, lo sviluppo di vaccini e anticorpi monoclonali richiede la prova della loro capacità di proteggere dall'infezione del microrganismo patogeno. In questi casi, gli esperimenti sugli animali devono essere condotti in laboratori di biocontenimento di tipo 3 (BSL3) e da personale appositamente formato per

eseguire tali esperimenti. Gli animali che possono essere utilizzati in questi esperimenti sono topi, sia normali che transgenici, criceti, cavie, conigli e primati. Il CNAP si avvarrà dello stabulario dell'F-TLS per gli esperimenti con piccoli animali, mentre per gli esperimenti con primati si avvarrà di strutture esterne dedicate, che potranno lavorare su base contrattuale o di collaborazione scientifica.

Reagenti e risorse

Il CNAP sosterrà e coordinerà lo sviluppo e la condivisione di reagenti e risorse per accelerare la ricerca fondamentale e lo sviluppo di vaccini, terapie, saggi immunologici e diagnostici. Lo sviluppo di reagenti e risorse includerà agenti patogeni ben caratterizzati, sieri di convalescenza e PBMC per sviluppare saggi, standard di proteine o acidi nucleici, mAbs e modelli animali. I reagenti saranno inseriti in un archivio supportato dal CNAP e messi a disposizione della comunità scientifica.

Piattaforme presso FBS e CNAP e/o in collegamento con piattaforme nazionali

Lo studio degli agenti patogeni emergenti richiede sempre più la capacità di sequenziare rapidamente il genoma di un numero di campioni, il più elevato possibile, di isolati clinici o ambientali. L'analisi del genoma del patogeno è essenziale per comprenderne l'epidemiologia, la variabilità e l'evoluzione, per progettare vaccini e monoclonali che siano al passo con l'evoluzione del patogeno stesso. Ciò richiede il collegamento con centri clinici in grado di isolare nuovi patogeni e centri in grado di sequenziare e analizzare i genomi su larga scala. Queste competenze non devono necessariamente far parte del CNAP, ma possono beneficiare dei servizi di altre strutture nazionali. Il CNAP deve avere la capacità di coordinare la raccolta dei campioni, dei dati e la loro analisi.

Ad esempio, il CNAP non costruirà competenze interne di cristallografia a raggi X, di microscopia crioelettronica (Cryo-EM) e di risonanza magnetica nucleare (NMR), che sono essenziali per lo studio delle strutture molecolari a livello atomico, ma lavorerà in coordinamento con strutture specializzate in Italia o all'estero.

Piattaforme tecnologiche del centro

- Citometria analitica a flusso e sorter per microfluidica

- Microscopia
- Screening non fluido
- Bioanalitica
- RNA

Piattaforme tecnologiche di provenienza esterna

- Sequenziamento di nuova generazione e analisi dei dati dei genomi dei patogeni
- Microscopia crioelettronica (Cryo-EM)
- Cristallografia a raggi X
- Risonanza magnetica nucleare (NMR)

Sperimentazioni cliniche e aspetti normativi

Il CNAP disporrà di un gruppo in grado di progettare, coordinare e supervisionare gli studi clinici di fase 1, 2 e 2B, ossia di stabilire la sicurezza e l'efficacia dei vaccini e degli anticorpi monoclonali sviluppati. Il centro disporrà inoltre di un Comitato Etico dedicato per consentire una valutazione tempestiva delle iniziative cliniche. Il gruppo clinico lavorerà a stretto contatto con esperti di affari regolatori in grado di interagire con le autorità regolatorie (tipicamente AIFA ed EMA, ma potenzialmente anche FDA) e di coordinare la stesura dei protocolli e dei documenti necessari per ottenere l'autorizzazione all'uso dei vaccini e di anticorpi monoclonali nell'uomo. Le fasi di sviluppo clinico sono tipicamente suddivise in fase 1, quella in cui si valuta la sicurezza del nuovo preparato in un piccolo numero di volontari per determinarne la sicurezza e ottenere i primi dati sull'immunogenicità (per i vaccini) e sulla farmacocinetica (per i monoclonali). La fase 1 è seguita dalla fase 2, in cui la sicurezza è tipicamente confermata in un numero maggiore di soggetti (di solito più di cento) e si stabiliscono il dosaggio e la schedula necessari per un preparato sicuro ed efficace. In genere, la fase clinica 2 è seguita da una fase 3 in cui, per essere autorizzato all'immissione in commercio, il farmaco viene prodotto, nell'impianto industriale definitivo, con processi e metodi convalidati e la sicurezza e l'efficacia vengono valutate su ampia scala (in genere non meno di 3.000 sono richieste per la registrazione di un nuovo vaccino o farmaco). Una fase intermedia nello sviluppo di un farmaco è la fase clinica 2B, in cui l'efficacia e la sicurezza possono essere valutate su un campione di popolazione ridotto

utilizzando il farmaco prodotto in impianti pilota. Il ricorso alla fase 2B è tipico dello sviluppo di farmaci quali gli anticorpi monoclonali, i vaccini ed i farmaci per malattie emergenti o pandemie. Il CNAP si pone l'obiettivo di portare vaccini e mAbs fino alla fase clinica di sviluppo 2B e di ottenere l'approvazione per l'uso emergenziale. L'eventuale fase 3, necessaria per la registrazione per uso commerciale, sarà condotta da partner industriali, individuati caso per caso. Sebbene il processo classico di sviluppo di un prodotto farmaceutico preveda l'esecuzione sequenziale delle fasi cliniche 1-2-3, grazie a tecnologie innovative è oggi possibile utilizzare protocolli clinici più flessibili (studi clinici adattativi), che consentono di osservare i risultati secondo un calendario prestabilito e di modificare i parametri del protocollo di sperimentazione in base a tali osservazioni. Il processo adattivo continua durante la sperimentazione e consente di modificare il dosaggio, la dimensione del campione, il farmaco in sperimentazione, i criteri di selezione dei pazienti e la miscela del "cocktail", accelerando così notevolmente l'acquisizione dei dati, precedentemente raccolti in fasi cliniche sequenziali. Il CNAP utilizzerà protocolli che sfruttano tecnologie all'avanguardia per garantire lo sviluppo di monoclonali e vaccini nel minor tempo possibile, senza comprometterne la sicurezza e l'efficacia.

Sviluppo tecnico, scale up e trasferimento tecnologico dei processi

Per accedere alle aree di produzione cGMP, la fase di sviluppo di un farmaco biologico prevede, in stretta collaborazione con i gruppi di ricerca, di

- mettere a punto i processi produttivi della molecola e del prodotto finito
- incrementare la scala produttiva dei processi – da quella di laboratorio a quella di produzione
- sviluppare metodi analitici per definire la qualità del processo e del prodotto
- supportare la progettazione e la conduzione di studi preclinici per definire la sicurezza e l'efficacia preliminare del farmaco biologico.

Le piattaforme tecnologiche all'interno dell'area di sviluppo sono le stesse utilizzate in ricerca e consentiranno la definizione di un processo/prodotto sia per vaccini (mRNA, ricombinanti con adiuvanti e glicoconiugati, a OMV) che per anticorpi monoclonali da cellule eucariotiche e/o mRNA.

La strumentazione delle aree di sviluppo replicherà su media scala quella presente nell'impianto di produzione, per facilitarne il trasferimento tecnico.

Piattaforma analitica

Per ottimizzare i processi al fine di aumentare la resa e ridurre i tempi di produzione, i laboratori di sviluppo definiranno i metodi analitici da applicare ai sistemi di espressione, fermentazione e purificazione appropriate alla fase clinica in corso, e alla caratterizzazione chimico-fisica del prodotto in termini di identità, purezza, potenza e sicurezza. Inoltre, i laboratori analitici supporteranno la produzione attraverso analisi eseguite in tempo reale.

In termini di strumentazione, i laboratori saranno dotati di:

- Mappatura dei peptidi
- Saggi ELISA/ELISpot
- UPLC, HPLC e SEC-MALS
- Profilo proteico (SDS-PAGE, WB, IEF)
- Karl Fischer
- Diffusione dinamica della luce (DLS)
- Test biologici di livello 2 e 3 (test di inattivazione, test di purezza, test di contaminazione, ecc.)

Piattaforma produzione primaria: Fermentazione e purificazione

Al fine di creare flessibilità, il laboratorio di sviluppo disporrà di piattaforme per soddisfare le diverse esigenze, a partire da volumi su piccola scala (meno di 1 litro) fino a scale intermedie di 10-50 litri. La scala di produzione in fase di sviluppo sarà adattata al processo e all'antigene o al mAbs, per definire le condizioni migliori per la sua crescita.

Una volta definito il processo di fermentazione, la fase di purificazione sarà messa a punto per preparare il prodotto alla fase di formulazione finale.

Il laboratorio di sviluppo sarà la funzione di collegamento tra la ricerca e la produzione all'interno del CNAP e supporterà eventuali trasferimenti di tecnologia da e verso le organizzazioni di produzione a contratto (CMO).

In termini di strumentazione, i laboratori saranno dotati di:

- Bioreattori a diverse scale
- Cromatografi

- Filtrazione a flusso tangenziale (TFF)/filtro a nanofibre (NFF)
- Centrifughe (batch e continue)
- Omogeneizzatori
- Chimica e coniugazione dei polisaccaridi
- Piattaforma dei prodotti finiti (formulazione)
- Piattaforma dei prodotti farmaceutici: Formulazione

Lo scopo della piattaforma di formulazione è quello di definire e ottimizzare il processo di formulazione più appropriato per l'antigene in esame.

In termini di strumenti, i laboratori saranno dotati di:

- Liofilizzazione
- Capacità di congelamento/scongelo di massa
- Elettroforesi capillare e granulometria

Impianto per le buone pratiche di fabbricazione (cGMP): L'impianto pilota

L'impianto pilota cGMP dovrà essere un edificio polifunzionale con una superficie totale di circa 2.000 m², con aree di produzione cGMP indipendenti equipaggiate con piattaforme tecnologiche innovative; dovrà essere dotato di strumenti monouso (Single in Use), ove applicabile, in modo da garantire la flessibilità dell'area di produzione e del processo, limitando il rischio di contaminazione crociata. L'edificio dovrà prevedere una moderna infrastruttura tecnologica, strumentazione di nuova generazione ed un'organizzazione flessibile in termini di risorse, processi, produzione e tipologia di servizio.

L'impianto dovrà soddisfare i requisiti degli standard di alta qualità secondo l'Allegato 1 cGMP revisione 2022 e dovrà avere la possibilità di produrre simultaneamente fino a tre diverse piattaforme tecnologiche, grazie alla presenza di aree di produzione cGMP "classe C" con HVAC indipendenti dedicati a ciascuna area e flussi di materiale sporco/pulito separati.

Aree tecniche e di supporto come le aree di stoccaggio delle materie prime e dei prodotti finiti, le aree di preparazione dei terreni, le camere fredde e gli ultracongelatori completeranno la struttura. L'edificio dovrà includere una

biobanca che garantisca la capacità di stoccaggio di campioni biologici tra -156°C e -196°C.

Le piattaforme tecnologiche all'interno dell'impianto pilota per la produzione di vaccini e anticorpi monoclonali saranno:

- mRNA da modelli di pDNA provenienti da cellule batteriche (es. *E. coli*)
- proteine ricombinanti, glicoconiugati e vescicole della membrana esterna da cellule batteriche (es. *E. coli*, *Neisserie*, *Streptococci*)
- anticorpi monoclonali da cellule eucariotiche (es. ovaio di criceto cinese)

Le fasi del processo eseguite all'interno della struttura saranno:

- Produzione di banche cellulari/pDNA
- Fermentazione e recupero primario
- Purificazione di antigeni/anticorpi monoclonali
- Incapsulamento di mRNA in vescicole liposomiali
- Formulazione con o senza adiuvanti
- Liofilizzazione/infiamento di fiale e/o fiale-siringhe

L'impianto sarà dotato di fermentatori di diversi volumi, da 50Lt a 1000Lt a seconda della piattaforma tecnologica, da fermentatori monouso a fermentatori in acciaio per la crescita dei batteri. La macchina di infialamento sarà basata su tecnologia robotica che consentirà un processo completamente automatizzato senza intervento umano.

L'impianto dovrà essere approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la produzione di lotti clinici fino alla fase 2B e per l'uso emergenziale.

Il reparto dell'Impianto Pilota sarà inoltre responsabile della stesura delle Procedure Operative Standard (SOP), dei documenti dei lotti, della compilazione dei moduli analitici di processo e della presenza di tutta la documentazione cGMP richiesta dall'Allegato 1 di EUDRALEX, oltre a supportare il gruppo degli affari regolatori nella stesura dei documenti tecnici e scientifici richiesti dalle agenzie regolatorie.

Produzione/infiamento di lotti per uso emergenziale

L'impianto è progettato per la produzione non solo di lotti clinici di fase 1-2B, ma anche per una prima fornitura di vaccini e anticorpi monoclonali per uso primario di emergenza.

Si prevede che l'impianto, dotato di fermentatori di diverso volume, sarà in grado di supportare richieste fino a ~1M di dosi per i vaccini a mRNA e fino a ~100.000 dosi per gli anticorpi monoclonali.

Sistema di qualità

Il dipartimento Quality Assurance (QA) è responsabile della creazione del sistema di qualità di CNAP (Quality Manual System - QMS) e del suo supporto in tutti i processi, facendo riferimento alle normative vigenti in termini di buone pratiche di fabbricazione (cGMP) descritte negli allegati Eudralex e nel Code of Federal Regulation (CFR).

Il reparto sarà quindi responsabile presso CNAP di tutte le attività svolte per garantire che i processi e i prodotti soddisfino i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti sperimentali secondo le normative vigenti.

Queste attività verranno svolte supervisionando e monitorando tutte le fasi coinvolte nella produzione di prodotti sperimentali, dall'approvvigionamento di materie prime e materiali al confezionamento del prodotto finito e alla sua distribuzione alle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO).

L'obiettivo del dipartimento QA è quindi quello di rilasciare, attraverso una Persona Qualificata (QP), prodotti sperimentali per uso umano, ottenuti attraverso la rigorosa applicazione delle cGMP garantendo un approccio: 1) "Fit for Purpose", secondo cui il prodotto deve raggiungere lo scopo per cui è stato creato, e 2) "Right first time", secondo cui gli eventuali errori commessi durante la produzione di un determinato prodotto devono essere prevenuti attraverso un'analisi dei rischi.

Il reparto QA avrà anche il compito di guidare i reparti di R&S in termini di regolamentazione delle attività di laboratorio, seguendo le linee guida descritte nelle attuali Buone Pratiche di Laboratorio (cGLP) e facendo riferimento ai principi ALCOA+ per l'integrità dei dati.

Trasferimento tecnico e produzione di CMM a terzi

Gli sforzi di preparazione alla pandemia richiedono competenze adeguate e capacità di sviluppo processi e produzione cGMP. Il CNAP si doterà di laboratori

di sviluppo e di un impianto pilota cGMP flessibile per accogliere diverse piattaforme tecnologiche. Laddove il CNAP non disponga di competenze e/o capacità interne, farà leva sulla rete nazionale e globale di siti di produzione e partner industriali, che dovranno essere identificati attraverso una precisa mappatura di competenze, capacità, catena di approvvigionamento e disponibilità. La creazione di partenariati industriali per l'espansione delle capacità e la collaborazione con partner globali, per affrontare le criticità della catena di approvvigionamento internazionale, sono priorità fondamentali per il CNAP.

Azioni 2023

1. Identificare e progettare la struttura portante del Sistema Qualità e selezionare i principali software di gestione qualità
2. Allestire il laboratorio interattivo di modellazione molecolare

Indicatori 2023

- 1.1 Selezione del responsabile del dipartimento di Qualità (QP)
- 1.2 Identificazione del sistema di qualità integrato (Ricerca-Sviluppo-Produzione) e dei programmi gestionali. (*criteri di selezione vs requisiti*)
- 1.3 Sottomissione della proposta al Consiglio della Fondazione per approvazione (*O.d.g. Consiglio*)
- 2.1 Interazione diretta con strutture molecolari per utenti biologici e simulazione in tempo reale. (Almeno 3 utenti trainati per interazione in tempo reale di complessi molecolari – training card)
- 2.2 Sviluppo di saggi biologici e immunologici di nuova generazione (1 - report di attività)
- 2.3 Identificazione in-silico di anticorpi ad aumentata potenza e/o cross-reattività (almeno 2 – report di attività)
4. **Ridurre il tempo che intercorre tra l'emergere di un patogeno o l'insorgere di un focolaio e l'autorizzazione/approvazione di CMM, come vaccini e**

monoclonali.

Coordinamento interno ed esterno

Viene istituito un gruppo centrale di Project management per coordinare le attività intramurali ed extramurali sia da una prospettiva scientifica che operativa per integrare tutte le fasi chiave dello sviluppo. In questo modo si colmeranno le lacune tra i gruppi interni e le organizzazioni esterne coinvolte nello sviluppo delle CMM e si ridurranno al minimo i tempi di inattività.

Una strategia di comunicazione efficace è essenziale per una preparazione rapida e proficua. Un flusso fluido di informazioni e idee è essenziale per il successo dei progetti e consente a tutte le persone coinvolte nella catena di preparazione di sentirsi parte della stessa squadra.

Nodi locali e partner globali per sfruttare le conoscenze e le competenze esistenti

Il CNAP utilizzerà una rete strutturata di collaborazioni, selezionando i centri da coinvolgere in base alle esigenze identificate e alle specializzazioni richieste.

A titolo esemplificativo, si riporta un elenco di centri che potrebbero essere coinvolti:

- Ospedali dedicati alle malattie infettive emergenti - dotati di letti BSL3 e laboratori di contenimento BSL4
- Centri per le sperimentazioni cliniche - basati sul modello dell'HIV Vaccine Trials Network (HTVN NIH)
- Centri di immunologia
- Centri di eccellenza per l'RNA - il CNAP farà parte del Centro Nazionale sui Farmaci a RNA, di cui sarà lo spoke per lo sviluppo di vaccini e monoclonali
- Centri per la biosintesi di antigeni e anticorpi in cellule vegetali
- Centri per lo sviluppo di diagnostici - Il CNAP non disporrà di competenze interne per lo sviluppo di diagnostici che richiedono conoscenze e tecnologie specialistiche, per cui collaborerà con i centri che verranno individuati in base alle necessità.
- Centri per lo sviluppo di farmaci - Il CNAP non disporrà di competenze interne per lo sviluppo di farmaci (i.e. antivirali) che richiedono conoscenze

e tecnologie specialistiche e pertanto collaborerà con centri che saranno individuati in base alle necessità.

- Enti privati interessati a partnership pubblico-privato per la ricerca e sviluppo e, successivamente, per il trasferimento tecnologico.

Il CNAP collaborerà anche con partenariati globali innovativi che lavorano per accelerare lo sviluppo di CMM contro le minacce epidemiche e pandemiche: sarà stabilita una stretta collaborazione con NIAID, HERA, BARDA e CEPI.

Accordi flessibili

Verranno stipulati accordi “ad hoc” con i centri specializzati nazionali (nodi territoriali) e con i principali centri di eccellenza internazionali per garantire la disponibilità di tutte le competenze necessarie. Per quanto riguarda le piattaforme nazionali, il CNAP potrà beneficiare dell'accordo gratuito una volta diventato ufficialmente un ente vigilato dal Ministero della Salute. L'approccio del CNAP sarà quello di selezionare, caso per caso, il centro nazionale o internazionale che meglio risponde alle esigenze e ai requisiti della piattaforma tecnologica e di prodotto in questione. Non verranno stipulati contratti a lungo termine, per avere flessibilità e poter selezionare il centro più avanzato, innovativo e performante.

Stretta collaborazione con le agenzie regolatorie (a livello nazionale e globale)

Il dipartimento di affari regolatori (RA) che sarà istituito all'interno del centro anti-pandemico fungerà da interfaccia tra l'autorità regolatoria e il gruppo di progetto e rappresenterà il canale di comunicazione con l'obiettivo di garantire che il piano di sviluppo del prodotto preveda correttamente ciò che l'autorità regolatoria richiederà prima di approvarlo. Sarà responsabilità della RA tenersi aggiornata sulla legislazione, sulle linee guida e su altre informazioni di carattere normativo. Tali norme e linee guida spesso consentono una certa flessibilità e le autorità regolatorie si aspettano che i destinatari si assumano la responsabilità

di decidere come interpretarle. Il reparto RA svolgerà un ruolo importante nel fornire consigli al gruppo di progetto su come interpretare al meglio le norme. Durante il processo di sviluppo sarà essenziale instaurare solide relazioni di lavoro con le autorità per discutere, ad esempio, di questioni quali la divergenza dalle linee guida, il programma di studi clinici e lo sviluppo della formulazione.

Comitato Etico dedicato

Il ruolo dei comitati etici è essenziale per garantire la qualità della ricerca e la sua sostenibilità etica, elementi inscindibili e in parte interdipendenti. La valutazione degli studi è un processo complesso e multidisciplinare, che si riflette nella composizione del comitato e ha come obiettivo principale la tutela dei partecipanti alla ricerca. Nell'ambito del modello operativo nazionale per la preparazione alle pandemie, è prevista l'istituzione di un Comitato Etico dedicato, ai sensi della normativa sui comitati etici, per la valutazione delle sperimentazioni cliniche di CMM, siano esse vaccini o anticorpi monoclonali, al fine di snellire il processo di approvazione e accelerare l'avvio della fase di ricerca clinica.

Azioni 2023:

1. Istituire un comitato di valutazione interna che esamini e approvi le sperimentazioni cliniche in emergenza.

Indicatori 2023:

1.1. Kick off meeting e riunioni di coordinamento con gli enti. (2 riunioni)

PILASTRO – PARTNERSHIP



Implementazione di strategie di protezione della proprietà intellettuale e di politiche di trasferimento tecnologico, identificazione di **PARTNER** strategici per la creazione di network e garanzia di un finanziamento adeguato all'attuazione delle strategie di preparazione alle pandemie

I nostri obiettivi generali per il periodo 2022-26 nell'ambito del pilastro PARTNERSHIP sono:

1. Protezione della Proprietà Intellettuale (PI) e delle licenze del CNAP

Le attività di Trasferimento Tecnologico e Proprietà Intellettuale (PI) facilitano i rapporti di collaborazione tra il CNAP e la più ampia comunità scientifica e

industriale, supervisionando e gestendo gli accordi di licenza della proprietà intellettuale del CNAP, valutando il potenziale valore economico di tale PI e promuovendo la ricerca del CNAP.

Saranno perseguite le seguenti linee d'azione:

- Sviluppo di politiche, regolamenti e procedure integrate per la gestione e la valorizzazione della proprietà intellettuale.
- Valorizzazione dei risultati della ricerca per il loro trasferimento, anche attraverso lo sviluppo in collaborazione con il sistema produttivo.
- “Due diligence” brevettuale
- Mantenimento e gestione delle domande di brevetto e dei diritti di proprietà intellettuale.
- “Business Intelligence” e trasferimento tecnologico: clausole di accordi di licenza, gestione di brevetti in comproprietà con enti esterni.
- Redazione di contratti per il trasferimento tecnologico (accordi di confidenzialità, accordi di trasferimento, accordi di ricerca finanziata, accordi di collaborazione, accordi quadro).

Il CNAP intende contribuire alla sua missione trasferendo la proprietà intellettuale sia ad aziende consolidate che a start-up, trasformando così le nuove tecnologie in prodotti e servizi tangibili, in cambio di compensi per sostenere ulteriormente le sue linee di ricerca interne.

Azioni 2023:

1. Definire la politica organizzativa sulla protezione della proprietà intellettuale (PI) e sulle licenze

Indicatori 2023:

- 1.1. Linee Guida (4 documenti)
- 1.2. Regolamento sulla Proprietà intellettuale (2 documenti)
- 1.3. Policy (1 documento)

2. Costruzione di una rete flessibile e di valore, a livello nazionale e globale, per sfruttare le competenze e le capacità disponibili.

Lo scouting delle competenze e il potenziamento della rete di organizzazioni internazionali, operatori industriali e potenziali partner e la capacità di utilizzare efficacemente tali network sono fondamentali per garantire il futuro del CNAP. Tra il CNAP e l'Autorità europea per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie (HERA) verranno instaurate molteplici forme di collaborazione al fine di allineare le attività di previsione strategica, garantire il coordinamento internazionale e il finanziamento di progetti di Ricerca e Sviluppo relativi alle minacce pandemiche e resistenza batterica agli antimicrobici. La collaborazione comprenderà anche attività di formazione avanzata del personale e attività di preparazione alla produzione con azioni di supporto per l'impianto di produzione del CNAP.

Il CNAP realizza e mantiene le interazioni necessarie con i centri coinvolti nei settori di ricerca di interesse, con riferimento allo sviluppo di vaccini, terapie e diagnostica secondo il modello One-Health. Le interazioni con gli enti del Servizio Sanitario Nazionale, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Istituto Superiore di Sanità (ISS), Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS), e con il sistema universitario e gli altri istituti di istruzione superiore, nonché con gli enti di ricerca pubblici e privati, saranno adeguatamente valorizzati e contrattualizzati attraverso schemi contrattuali condivisi per tutelare le prerogative e i risultati della ricerca prodotta con e all'interno del CNAP. Il partenariato tra il CNAP e il settore privato sarà definito e concordato in anticipo per essere più efficace. Verranno preparati partenariati prenegoziati e/o protocolli d'intesa che definiscano in modo trasparente la natura e l'entità del coinvolgimento del settore privato. Per ogni partnership, nazionale e globale, il CNAP individuerà i migliori modelli di business potenziali.

Inoltre, il CNAP lavorerà in stretta collaborazione con le principali organizzazioni e associazioni di categoria che operano nel settore delle Scienze della Vita, sia a livello regionale, nazionale (ad esempio, Distretto Toscano Scienze della Vita,

Life Science Cluster ALISEI - Advanced Life Science in Italy, Farmindustria) che internazionale (ad esempio, European Federation of Pharmaceutical Industries Associations - EFPIA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association - IFPMA), per intercettare competenze, tecnologie, fornitori e produttori.

Infine, le potenzialità di ricerca e sviluppo del CNAP saranno sfruttate stabilendo solide relazioni con una rete di acceleratori e bio-incubatori per individuare rapidamente tecnologie innovative. Stabilire relazioni con un'ampia rete di acceleratori può ampliare notevolmente le possibilità di avere una visione critica e collegamenti diretti con partners innovativi nel settore attraverso i quali sviluppare tecnologie di nuova generazione per migliorare la sicurezza sanitaria. Allo stesso modo, il lancio di iniziative per coinvolgere imprenditori, investitori e leader nel settore in tutto il mondo può essere un ulteriore modo per identificare opportunità di innovazione in ambito di nuove CMM.

Azioni 2023:

- 1) Esplorare la rete di potenziali partner strategici per le attività di :
 - monitoraggio epidemiologico, allerta e allarme precoce
 - sorveglianza sanitaria e sistemi sentinella
 - raccolta di campioni biologici (centri clinici) esaminata, accordi formali sono siglati secondo la lista delle priorità più urgenti
- 2) Definire la rete strategica dei centri di eccellenza per opportunità di collaborazioni per la ricerca su agenti patogeni ad alto potenziale pandemico

Indicatori 2023:

- 1.1. Inserimento in organico del Responsabile Clinico e Regolatorio
- 1.2. Riunioni di confronto con il Ministero della Salute, le agenzie nazionali

- 2.1. Attivate le prime azioni di scouting tecnologico: interlocuzioni con soggetti pubblici e privati coinvolti in attività progettuali connesse all'attuazione degli interventi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e Piano nazionale per gli investimenti complementari al PNRR. (5 partenariati di interesse; 2 accordi di collaborazione relativi all'accesso a competenze e tecnologie abilitanti chiave)
- 2.2. Attivate le prime azioni di scouting tecnologico con le associazioni di impresa nel contesto nazionale ed europeo (interlocuzioni con 3 associazioni)

3. Rompere il ciclo di "*panic and neglect*": finanziare la preparazione alle epidemie coinvolgendo il settore privato.

Sebbene i diversi meccanismi esistenti forniscano fondi di emergenza per le operazioni di risposta globale, come il Fondo di emergenza per le emergenze dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il Fondo centrale di risposta alle emergenze delle Nazioni Unite e il Fondo di finanziamento per le emergenze pandemiche, questi fondi non sono generalmente disponibili per sostenere le attività di preparazione.

I governi nazionali dovrebbero continuare a essere incoraggiati ad aumentare e sostenere gli investimenti nella preparazione, ma è anche necessario esplorare la disponibilità di finanziamenti da fonti non governative.

Negli ultimi anni è stata riconosciuta la necessità di coinvolgere il settore privato nelle attività di preparazione alle epidemie. In un'ottica di prevenzione e responsabilità sociale, il settore privato dovrà svolgere un ruolo maggiore nella pianificazione e nella risposta a tali eventi.

Sempre più spesso vengono proposti partenariati pubblico-privato come modello per ampliare la disponibilità di risorse finanziarie per le attività di preparazione alle pandemie. Saranno adottate iniziative speciali per intercettare i finanziamenti privati, monitorando le opportunità e promuovendo la ricerca del CNAP.

4. Creare meccanismi di finanziamento sostenibili per finanziare la Ricerca e Sviluppo e meccanismi per affrontare i rischi finanziari e di responsabilità per le aziende coinvolte e per accelerare lo sviluppo.

La creazione di un “venture fund” è un approccio assolutamente nuovo per migliorare le attività di preparazione alle pandemie, e consiste nello stabilire relazioni con la comunità degli investitori privati e “non-profit partner” per la gestione del fondo che utilizzerà pratiche e metodi di “venture capital” e sosterrà le tecnologie innovative (modello BARDA: BARDA Venture Capital Program Dedicates Up To \$500M for Pandemic Preparedness | 360Dx).

I venture reinvestiranno i proventi tramite investimenti in altre aziende, dimostrando la sostenibilità del fondo. Pertanto, il fondo dovrebbe essere dedicato a investire e reinvestire in approcci trasformativi alla preparazione alle pandemie.

Sulla base di questo modello, il CNAP potrebbe partecipare, attraverso un partenariato pubblico-privato, alla costituzione di un fondo composto da capitale pubblico attraverso il coinvolgimento di agenzie pubbliche, fondi istituzionali e acceleratori (ad esempio, Invitalia, Cassa Depositi e Prestiti, Enea-tech) e capitale privato raccolto a livello nazionale. Un potenziale interlocutore per questa iniziativa potrebbe essere Italia Tech Alliance, un'associazione privata, indipendente e senza scopo di lucro.

5. Attrazione e gestione di finanziamenti esterni pubblici/privati da parte di fondazioni di ricerca

Tramite la partecipazione a “call” competitive, il CNAP persegue e acquisisce sovvenzioni pubbliche e private che promuovono la sua missione e i suoi valori fondamentali.

Verrà creato un ufficio dedicato per supportare in modo proattivo la comunità scientifica del CNAP nell'ottenere fondi competitivi a livello nazionale e internazionale per la ricerca e le attività legate al CNAP, nonché per gestire i finanziamenti esterni e di base dei ricercatori, in conformità con i termini e le

condizioni delle agenzie di finanziamento, offrendo un supporto professionale personalizzato durante l'intero ciclo di vita di ciascun progetto finanziato. Questo ufficio offrirà i seguenti servizi:

- Agire come snodo centrale di informazioni sulle principali agenzie, fondazioni e istituzioni nazionali e internazionali che sostengono la ricerca e assistere i ricercatori nell'identificazione di opportunità appropriate di finanziamento della ricerca.
- Fungere da collegamento tra la comunità del CNAP da un lato e le agenzie di finanziamento o gli sponsor/donatori dall'altro.
- Identificare e diffondere efficacemente le opportunità di finanziamento più adatte alla comunità CNAP
- Fornire un supporto completo nella preparazione e presentazione delle proposte e nell'accettazione delle sovvenzioni.
- Negoziare i termini e le condizioni di aggiudicazione delle proposte accolte e fornire supporto amministrativo alle borse di ricerca, compresi i finanziamenti, le allocazioni e i rendiconti finanziari.
- Gestire i budget e controllare i fondi competitivi ed esterni in conformità con le normative vigenti.
- Gestire i contratti di ricerca, redigendo, quando necessario, subcontratti o accordi consortili con le istituzioni che collaborano, e agire come punto di contatto amministrativo in progetti di ricerca che coinvolgono molteplici centri ed enti.
- Assicurare che le sovvenzioni e i contratti siano coerenti con gli standard del CNAP per la ricerca accademica e con i codici etici.
- Collaborare con il Dipartimento amministrativo per i conti di fine anno e i dati relativi alle entrate finanziarie.

Allegati

Allegato I. Focus 2023 - Sintesi delle azioni per Work package

1	Work Package 1: INFRASTRUTTURA E SERVIZI
1.1	Progettazione di spazi a lungo termine dove collocare laboratori di Ricerca e Sviluppo, l'impianto pilota cGMP e le aree ufficio
1.2	Identificazione ed affitto di spazi per uffici e laboratori e loro relativo adeguamento per il breve periodo (2023-2025)
1.3	Definizione del processo di acquisto di beni e servizi

2	Work Package 2: STRUTTURA ORGANIZZATIVA
2.0	Definizione ruoli e responsabilità dei livelli organizzativi N-1 e N-2 (dove N è il Direttore Scientifico)
2.1	Definizione del processo di reclutamento ed assunzione
2.2	Finalizzazione del piano di assunzioni 2023 organizzato per aree funzionali e livelli
2.3	Avvio del processo di selezione e conseguente assunzione dei candidati selezionati
2.4	Redazione del regolamento di gestione delle risorse umane

3	Work Package 3: ATTIVITA' DI PREPARAZIONE ALLA RISPOSTA PANDEMICA
3.0	Definizione dei criteri ed il processo di selezione dei patogeni che entreranno a far parte del "portfolio" (sia virali che batterici)
3.1	Identificazione e progettazione della struttura portante del Sistema Qualità e selezionare i principali software di gestione qualità
3.2	Allestimento del laboratorio interattivo di modellazione molecolare
3.3	Allestimento della piattaforma virale a potenziale pandemico per lo sviluppo di anticorpi monoclonali ad ampio spettro che riconoscano varianti dei patogeni pandemici in grado di causare eventi epidemici futuri (prototipo selezionato: COVID-19)
3.4	Allestimento della piattaforma per la produzione di RNA per vaccini e anticorpi monoclonali
3.5	Allestimento della piattaforma sulla resistenza antimicrobica (AMR) partendo da quei patogeni identificati come prioritari dall'WHO, allo scopo di identificare anticorpi monoclonali ad elevata capacità neutralizzante da poter testare in fase clinica
3.6	Istituzione di un comitato di valutazione interna che esamina e approva le sperimentazioni cliniche in emergenza
4	Work Package 4: PARTENERSHIP
4.0	Definizione della politica organizzativa sulla protezione della proprietà intellettuale (PI) e sulle licenze
4.1	Scouting di potenziali partner strategici per le attività di: monitoraggio epidemiologico, allerta e allarme precoce; sorveglianza sanitaria e sistemi sentinella; raccolta campioni biologici (centri clinici)
4.2	Definizione della rete strategica dei centri di eccellenza per opportunità di collaborazioni per la ricerca su agenti patogeni ad alto potenziale pandemico

Allegato II. Sintesi di budget 2022-2026 (versione 15/11/22)

	Fondazione Biotecnopolo					Total
	2022	2023	2024	2025	2026	
Beni immobili, convalida e manutenzione	4.785.000,00 €	11.460.000,00 €	13.940.000,00 €	19.018.500,00 €	18.929.355,00 €	68.132.855,00 €
Terreni, contratti di locazione, edifici	4.500.000,00 €	9.490.000,00 €	9.490.000,00 €	9.490.000,00 €	8.690.000,00 €	41.660.000,00 €
Costi di gestione (incluso il personale)	285.000,00 €	1.970.000,00 €	4.450.000,00 €	9.528.500,00 €	10.239.355,00 €	26.472.855,00 €
Ricerca BioTecnopolo e programmi di dottorato innovativi	252.165,67 €	4.502.333,33 €	6.132.256,00 €	6.829.079,68 €	7.408.008,07 €	25.123.842,75 €
Gestione, amministrazione e funzioni trasversali	69.999,67 €	3.758.333,33 €	5.368.250,00 €	5.954.297,50 €	6.382.926,43 €	21.533.806,93 €
Funzioni trasversali del personale	182.166,00 €	744.000,00 €	764.006,00 €	874.782,18 €	1.025.081,65 €	3.590.035,83 €
Organi, Spese operative, Servizi generali	660.000,00 €	45.837.538,33 €	70.234.351,33 €	93.829.671,39 €	104.948.865,13 €	315.510.426,19 €
Ricerca, sviluppo, impianto pilota	- €	5.101.671,67 €	11.541.525,33 €	15.400.274,58 €	18.264.286,41 €	50.307.757,99 €
Personale di base ("Core")	- €	546.666,67 €	1.350.900,00 €	2.735.853,03 €	3.492.928,62 €	8.126.348,32 €
Personale Trasversale	100.000,00 €	16.720.000,00 €	17.188.000,00 €	26.740.000,00 €	25.944.000,00 €	86.692.000,00 €
Piattaforme tecnologiche (comprese le piattaforme IT hardware e software)	560.000,00 €	23.469.200,00 €	40.153.926,00 €	48.953.543,78 €	57.247.650,09 €	170.384.319,87 €
Accordi e collaborazioni						
	5.697.165,67 €	61.799.871,67 €	90.306.607,33 €	119.677.251,07 €	131.286.228,20 €	408.767.123,94 €

Allegato II B – Focus 2023 – Budget di Spesa CNAP (versione 28/02/23)

BUDGET DI SPESA 2023	
Costo del personale (€)	6.903.000,00 €
Personale	6.255.000,00 €
Direttore Scientifico, Segreteria Organi e Struttura Audit interno	648.000,00 €
Costi per l'acquisizione di brevetti e licenze d'uso (€)	250.000,00 €
Tutela Proprietà Intellettuale (acquisizione brevetti)	50.000,00 €
Spese per l'accesso a piattaforme esterne per la gestione degli acquisti (licenze d'uso)	100.000,00 €
Spese per l'accesso a piattaforme esterne per la pubblicazione delle posizioni (licenze d'uso)	100.000,00 €
Altri costi di esercizio (€)	2.380.000,00 €
Costi per corsi di formazione	250.000,00 €
Materiali di consumo	1.600.000,00 €
Spese di funzionamento Organi Scientifici (*)	280.000,00 €
Spese per pratiche comunali	250.000,00 €
Piattaforme, impianti tecnologici ed edilizia (€)	22.680.000,00 €
Piattaforme Tech (strumenti, attrezzature)	10.800.000,00 €
Piattaforme IT	8.300.000,00 €
Piattaforme Tech esterne	2.500.000,00 €
Spese per adeguamento impianti degli spazi di locazione	130.000,00 €
Spese per l'implementazione della infrastruttura di rete	100.000,00 €
Spese di locazione spazi a breve termine (laboratorio ed ufficio)	850.000,00 €
Accordi e collaborazioni scientifiche (€)	15.200.000,00 €
Spese per attività di ricerca e sviluppo analitico esterna (inclusi modelli in vivo)	7.500.000,00 €
Spese per studi clinici	3.500.000,00 €
Spese per attività di sviluppo prodotto e produzione GMP esterna	4.200.000,00 €
Spese per servizi indispensabili all'avvio della Struttura (€)	3.380.000,00 €
Spese per servizi di ingegneria e progettazione	1.500.000,00 €
Spese per servizi per definizione e stesura delle specifiche funzionali per strategia a breve e lungo periodo	480.000,00 €
Servizio di prestazione professionali di agenzie di selezione e ricollocamento	1.000.000,00 €
Spese di prestazione professionale legate alla selezione del sistema di qualità (scouting e testing dei sistemi)	100.000,00 €
Spese di prestazione professionale per la definizione e l'implementazione del laboratorio di modellazione molecolare	300.000,00 €
Totale 2023 (€)	50.793.000,00 €

L'organizzazione: una proposta

La Fondazione sarà composta da >350 persone

132 > **Ricerca**
Laboratori: mRNA, mAb, batteriologia, virologia, test analitici in vitro, test in vivo e cyber security

4 > **Direzione**
Direttore scientifico, Direttore amministrativo, Chief of Staff, Assistente esecutivo

85 > **Sviluppo**
Sviluppo tecnico, clinica, regolamentazione, sviluppo QA e gestione di progetti

62 > **Funzioni trasversali**
Risorse Umane, Amministrazione e controllo, Servizi di supporto, Procurement, Legale, Ingegneria, ITC

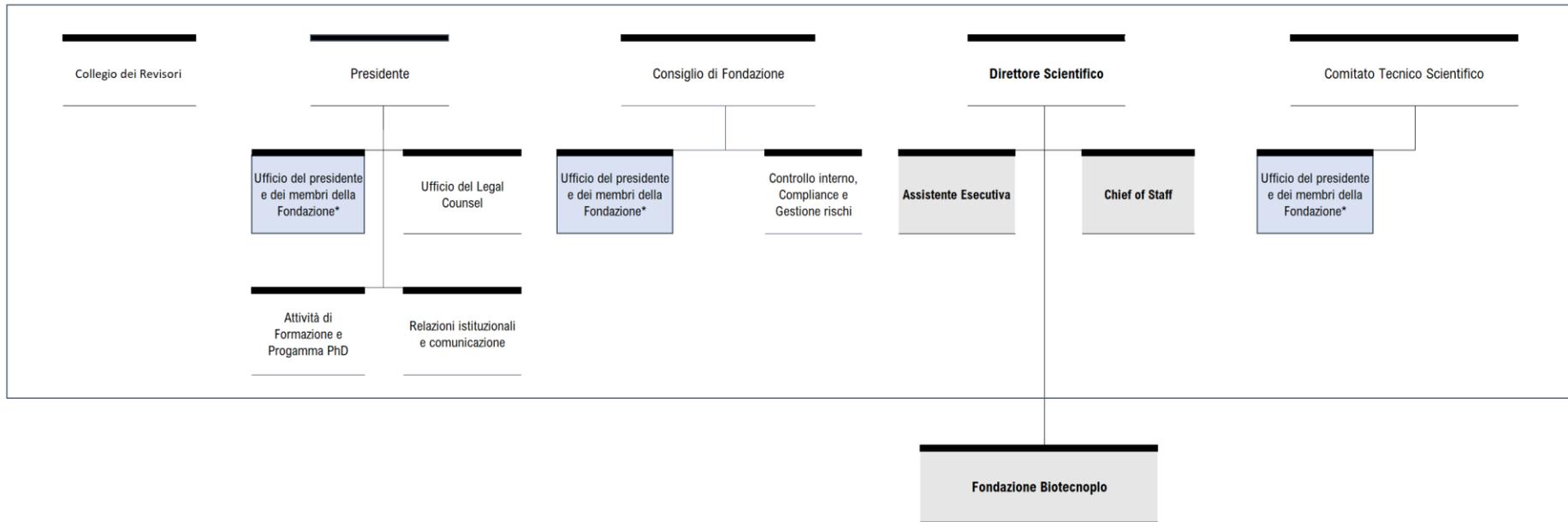
65 > **Produzione**
Impianto pilota, persona qualificata e servizi di supporto

9 > **Consiglio di fondazione**
Segretario del Consiglio, Revisione interna

N° persone in ogni quadrato

Allegato IV. Governance della Fondazione Biotechopolo di Siena, come da *DPCM del 4 luglio 2022*

Organi della Fondazione



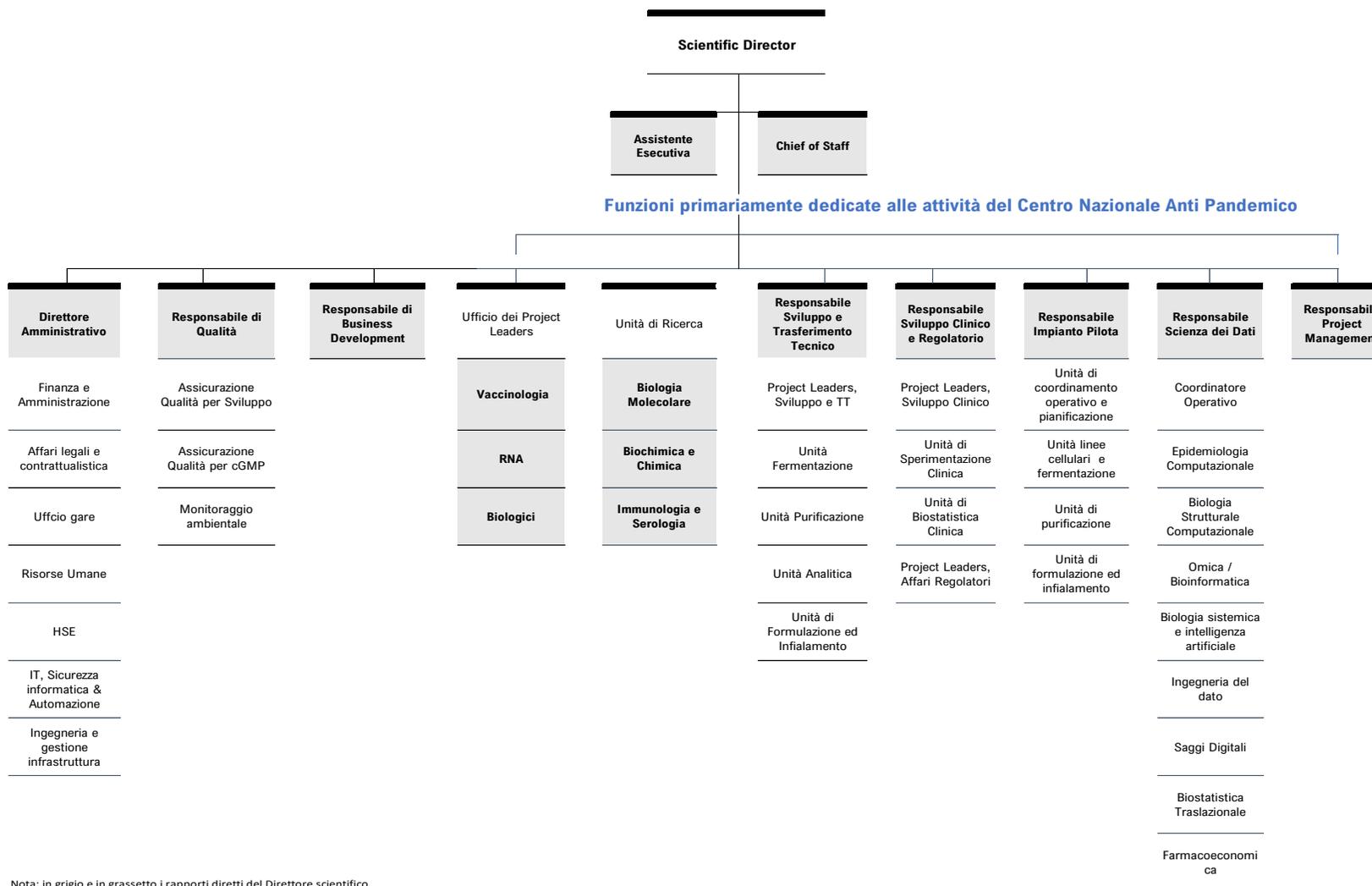
* L'ufficio di segreteria dei membri del consiglio di amministrazione è unico, ma supporta sia il consiglio di fondazione che il comitato tecnico scientifico.

Consiglio di fondazione del Biotechopolo – 5 membri
fondatori di cui 1 Presidente
MISE (1), MIUR (1), MEF (1), MS (1) – Nuovo
Fondatore (1)
Direttore scientifico
Organo decisionale

Comitato della Fondazione tecnico-scientifica
11 membri di cui 1 Presidente
membri nominati dal Consiglio di amministrazione: MS (5), MIUR (5)
+ Direttore scientifico
Organo consultivo non decisionale
(tranne che per l'approvazione del piano pluriennale del CNAP)

+ 5 membri ex officio del Consiglio (solo per il CNAP) :
Direttore generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
Direttore generale della prevenzione sanitaria della SM
Direttore generale della ricerca del MIUR
Direttore generale dell'AIFA
Presidente ISS
Organo consultivo non decisionale

Allegato V. Proposta di organigramma della Fondazione Biotecnopolo - In grassetto i riporti diretti del Direttore Scientifico

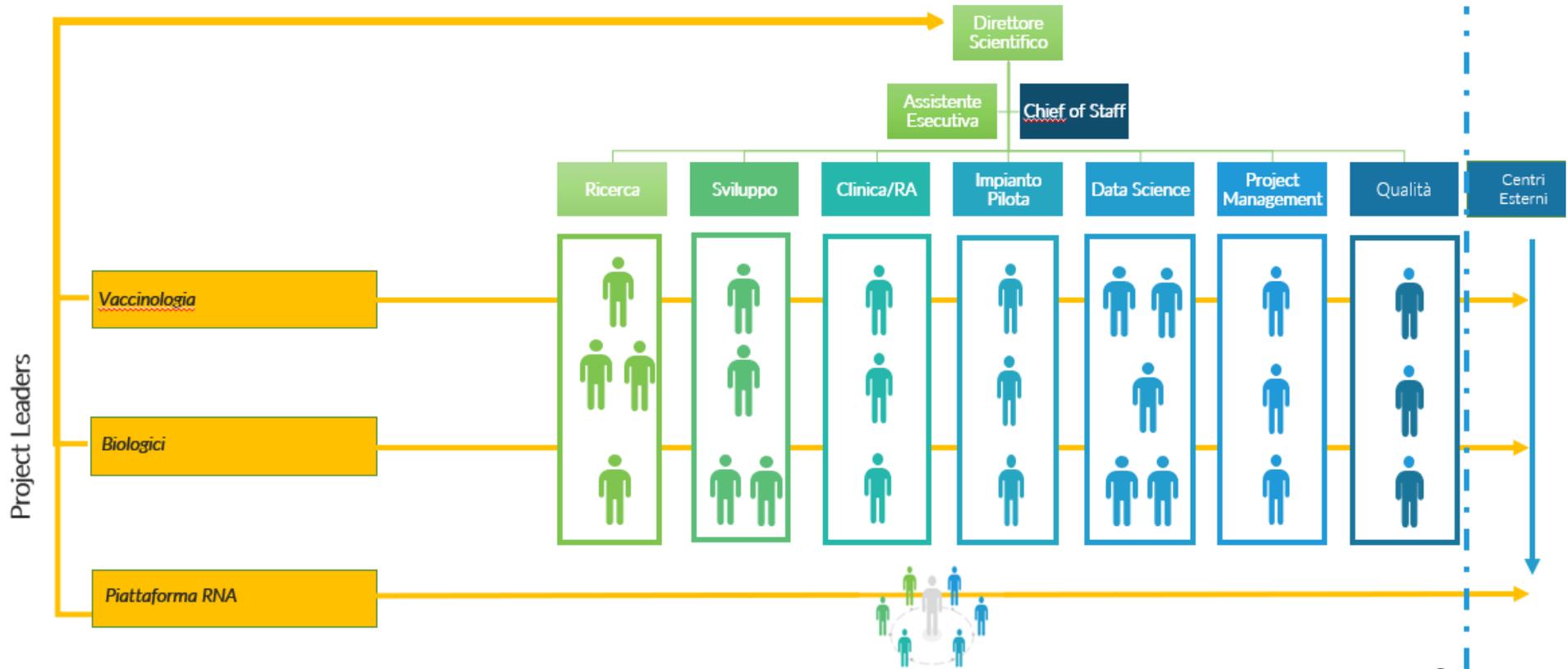


Nota: in grigio e in grassetto i rapporti diretti del Direttore scientifico.

Le posizioni che riportano al Direttore Scientifico sono state inquadrate ai livelli di dirigente e quadro direttivo a seconda dello scopo, della complessità e dell'impatto strategico.

L'inquadramento di dirigente può essere anche assegnato a fronte di una progressione di carriera e sviluppo nel ruolo.

Allegato VI. Modello Operativo – La Matrice “Agile”



Allegato VII. Esempio di descrizione del ruolo di Riporto Diretto del Direttore Scientifico

Descrizione del Ruolo

Titolo del Ruolo *	Responsabile di Qualità	Dipartimento	Qualità
Riporta diretto di *	Direttore Scientifico		
Scopo del lavoro *			
<p>Il Responsabile della Qualità riporta al Direttore Scientifico, fa parte del gruppo di leadership della Fondazione ed è in possesso della qualifica di Persona Qualificata (QP) rilasciata dal Ministero della Salute Ufficio V. Autorità Nazionali secondo il DL 219/2006.</p> <p>È responsabile dello sviluppo, dell'implementazione, del mantenimento e della comunicazione della strategia generale in materia Qualità, inclusi i sistemi di qualità, i piani annuali ed i programmi per la qualità trasversalmente alle funzioni della Fondazione Biotecnopolo, lavorando a stretto contatto con il Direttore Scientifico ed il gruppo di leadership allo scopo di pianificare e coordinare tutte le attività necessarie per la Qualità.</p> <p>Il titolare della posizione assicura il miglioramento continuo della conformità alle cGMP, agisce come interfaccia principale con l'AIFA e le altre agenzie regolatorie per l'approvazione dell'impianto pilota cGMP e il rilascio dei lotti clinici; inoltre, è responsabile dell'attuazione delle linee guida GxP nella ricerca e nello sviluppo.</p> <p>Il Responsabile della Qualità garantisce l'applicazione dei principi di qualità in tutte le fasi di sviluppo e produzione, il controllo e il rilascio di ogni lotto (per uso emergenziale o per lo sviluppo clinico) in conformità agli standard nazionali (AIFA) ed internazionali dell'industria farmaceutica (EMA/FDA).</p> <p>La posizione prevede attività di gestione di un gruppo di manager, scienziati e tecnici. Essendo parte di una struttura a matrice "agile", il candidato si allinea con i Program Leaders sull'allocazione delle risorse per selezionare le giuste competenze, abilità e numero di esperti per tutti i progetti; ciò può richiedere la negoziazione e la ridefinizione delle priorità tra i leaders organizzativi in allineamento con il Direttore Scientifico.</p>			
Responsabilità chiave (per un massimo di 10)			
Descrivere i principali risultati che il titolare del ruolo deve raggiungere e le responsabilità continue del ruolo.			
<ul style="list-style-type: none"> - È responsabile dell'assunzione, della formazione e dello sviluppo dei collaboratori diretti, della programmazione del loro carico di lavoro, della valutazione delle loro prestazioni e della gestione del budget dell'unità assegnata. - Assicura che ogni lotto prodotto e controllato analiticamente sia conforme alle specifiche stabilite e ai requisiti delle GMP applicabili. - Esegue il rilascio dei lotti verificando che la revisione della documentazione dei lotti (BPR) sia stata eseguita e che non vi siano difformità che lo impediscano. - Assicura che la documentazione dei lotti (BPR) siano mantenuti correttamente e firma per presa visione il foglio di registrazione dei prodotti rifiutati. - Assicura che tutte le indagini (deviazioni, OOS, OOT), le azioni correttive e preventive (CAPA) e le osservazioni AIFA siano affrontate/approvate in modo appropriato, e che le eventuali valutazioni e implementazioni siano corrette. - Assicura l'approvazione degli accordi di qualità con i clienti e i fornitori di materie prime/materiali, l'esecuzione di audit presso i clienti e i laboratori di controllo e la disponibilità dei rapporti di audit. - Assicura che tutto il personale sia adeguatamente qualificato attraverso una formazione adeguata in materia di qualità. - Assicura la qualifica di macchine, strumenti e impianti, la convalida dei metodi analitici e la convalida del processo produttivo. - Assicura che il programma di auto ispezione sia costantemente attivo e che le date di ispezione siano rispettate. - Progetta e supervisiona l'esecuzione dei programmi di conformità in tutta l'organizzazione. 			
Ampiezza/ambito di responsabilità*			
Fornire i dettagli di tutti i dati relativi all'ambito di responsabilità del ruolo, ad esempio le vendite nette che il ruolo supporta / genera o la responsabilità del budget.			
Numero di collaborator diretti		1-5	
Numero di collaborator indiretti		10-20	

Conoscenze/ Istruzione/ Esperienza precedente richiesta*	
A. Background formativo	
Elencare l'istruzione accademica o pratica che deve essere conseguita per essere qualificati a svolgere questo ruolo	
1. Livello minimo di istruzione*	Laurea in chimica, chimica e tecnologie farmaceutiche o simili.
Area di specializzazione*	Qualificazione QP da parte del Ministero della Salute italiano Ufficio V. Autorità nazionali secondo il DL 219/2006
Perché è richiesto questo livello di istruzione?	Il responsabile della qualità è tenuto a rilasciare i lotti per uso umano
B. Esperienza lavorativa	
Descrivere l'esperienza che il titolare del posto di lavoro deve aver acquisito in ruoli precedenti all'interno o all'esterno di GSK che dimostrino un livello di competenza nel ruolo indicato.	
Livello minimo di esperienza nella mansione richiesto	xxx anni nel settore della qualità o della regolamentazione xxx anni come QP
Perché è richiesto questo livello di esperienza?	Il responsabile della qualità è tenuto a rilasciare i lotti per uso umano
C. Altre competenze relative al lavoro	
Elencare eventuali licenze, certificati, registrazioni o qualsiasi abilità o capacità lavorativa pertinente non contemplata nelle sezioni Precedenti educativi o Esperienze lavorative che sono richieste per il lavoro	
<ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo esperto degli strumenti di MS office • Conoscenza fluente dell'inglese <p><i>Competenze comportamentali:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eccezionale capacità di analizzare i problemi e risolverli - Solide capacità di influenzare - Leader eccezionale, in grado di guidare l'organizzazione verso una cultura della qualità - Abile nel costruire rapporti di collaborazione - Flessibile, adattabile e orientato all'azione 	

Allegato VIII. Portfolio dei Progetti scientifici della Fondazione TLS

A. Piattaforma per lo sviluppo di vaccini e di anticorpi monoclonali contro la resistenza batterica agli antimicrobici (AMR)

La resistenza batterica agli antimicrobici (AMR) - che si verifica quando i cambiamenti nei batteri fanno sì che i farmaci utilizzati per trattare le infezioni diventino meno efficaci - è emersa come una delle principali minacce per la salute pubblica del XXI secolo. Sebbene venga spesso definita "pandemia silente", le ultime ricerche (1) suggeriscono che la minaccia è tutt'altro che latente. Sulla base di questi dati, si stima che la resistenza antimicrobica sia direttamente responsabile di quasi un milione e trecentomila decessi all'anno. Inoltre, la "Review on Antimicrobial Resistance", commissionata dal governo britannico, ha evidenziato che la resistenza antimicrobica potrebbe uccidere 10 milioni di persone all'anno entro il 2050 (2,3). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e numerosi altri gruppi e ricercatori concordano sul fatto che la diffusione della resistenza antimicrobica è un problema urgente che richiede un piano d'azione globale e coordinato (4). La Fondazione Biotechopolo è impegnata a dare un contributo significativo alla lotta globale contro la resistenza antimicrobica, concentrando gli sforzi sull'innovazione, compresa la scoperta e lo **sviluppo di nuove contromisure mediche (CMM)** o l'ottimizzazione di approcci consolidati. Gli antibiotici sono l'unico strumento salvavita che possiamo utilizzare durante le infezioni batteriche acute, ma nel corso dei decenni sono stati utilizzati in modo eccessivo, insufficiente e scorretto, portando a una resistenza batterica in costante aumento. Una soluzione a questa enorme minaccia potrebbe essere la prevenzione della resistenza antimicrobica attraverso anticorpi monoclonali (mAb) e attraverso i vaccini. Il "**Monoclonal Antibody Discovery (MAD) Laboratory (Lab)**" sta lavorando su tre patogeni (*Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Shigella spp*) identificati come critici dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che nel 2017 ha pubblicato il primo elenco di "patogeni prioritari" resistenti agli antibiotici, un catalogo di 12 famiglie di batteri che rappresentano la maggiore minaccia per la salute umana. Nel maggio 2016 è stato pubblicato un rapporto completo intitolato "**Tackling drug-resistant infection globally**" (Affrontare le infezioni resistenti ai farmaci a livello globale) generato da diversi esperti coordinati dall'economista Jim O'Neill. Tra le tante indicazioni per prevenire il crescente problema globale è stato raccomandato lo sviluppo di nuovi vaccini come strumento efficace per prevenire la resistenza antimicrobica. Qui proponiamo di rispondere all'importante esigenza globale di **strumenti rapidi ed efficaci** per prevenire la diffusione di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, utilizzando nuove tecnologie per sviluppare **anticorpi monoclonali umani (mAbs) e vaccini contro l'AMR**. La tecnologia definita come "**Reverse Vaccinology 2.0**" (fig.1) (5), già sperimentata con successo per le infezioni virali, sarà utilizzata per i vaccini batterici, combinata con la scoperta di mAb per identificare anticorpi che legano ed uccidono i batteri.

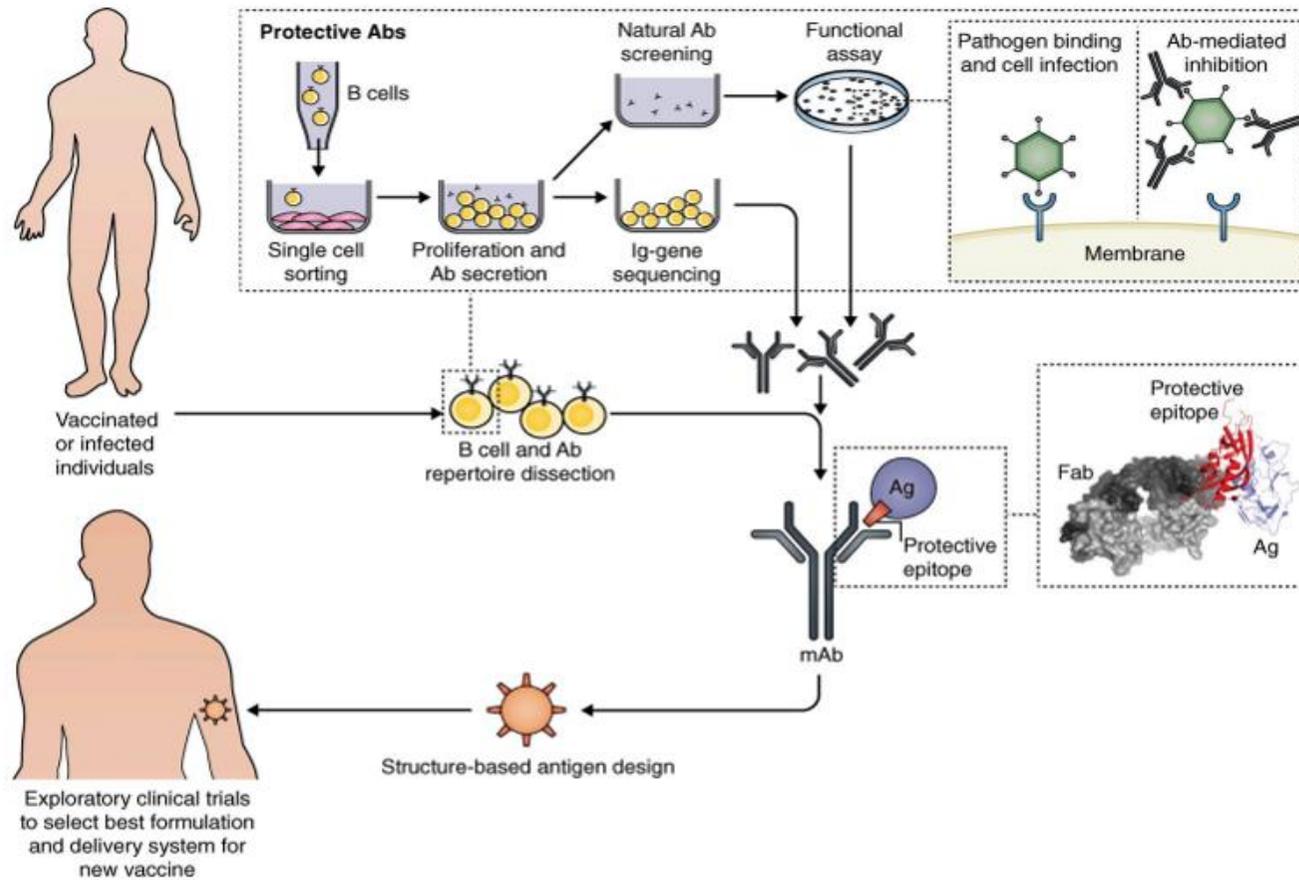


Figura 1: Combinazione tra la tecnologia applicabile alle cellule B e la biologia strutturale per la progettazione dei vaccini. A partire dal centro a sinistra, una rappresentazione del flusso di analisi del repertorio delle cellule B umane che consente di identificare gli Abs protettivi da soggetti vaccinati o infetti (in alto). La separazione di singole cellule B e la loro messa in coltura in presenza di cellule “feeder” consentono lo screening diretto e la selezione di Abs prodotti naturalmente con la funzionalità desiderata e il recupero della sequenza genica Ig corrispondente. Questo approccio è uno dei più recenti che consente di interrogare le cellule B selezionate singolarmente attraverso lo screening diretto della funzionalità degli Abs. A sua volta, è possibile eseguire analisi del repertorio per comprenderne l'origine e l'evoluzione degli Abs di interesse (Huang et al., 2013). Partendo dalle sequenze recuperate, l'ulteriore espressione degli Abs ricombinanti di interesse, nel sistema più appropriato, consente una caratterizzazione specifica delle loro proprietà. (Al centro a destra) La caratterizzazione strutturale di questi Abs legati al loro antigene bersaglio (Ag) consente di definire in dettaglio l'epitopo protettivo. Un dettaglio molecolare di un complesso antigene-Ab (Fab) rivelato da una struttura co-cristallina che identifica un epitopo protettivo è rappresentato come esempio. L'epitopo protettivo (in rosso) può quindi essere ingegnerizzato per essere presentato come immunogeno ottimizzato in un formato nuovo (ad esempio, montando l'epitopo in un array multicopia orientato su una nanoparticella [ottagono arancione], poiché le nanoparticelle possono aumentare la risposta immunitaria focalizzata sull'epitopo; López-Sagaseta et al., 2016). (In basso) Il nuovo antigene può essere sviluppato con la migliore formulazione o sistema di somministrazione per essere poi testato sull'uomo. La figura è stata ispirata dalla Fig. 3 di un precedente lavoro (Burton, 2002).

1. Progetto *Neisseria gonorrhoeae*

Razionale del progetto:

La gonorrea, causata dall'agente patogeno *Neisseria gonorrhoeae*, è la seconda infezione batterica a trasmissione sessuale (IST) più comune. L'OMS stima che nel 2020 82,4 milioni di persone hanno contratto una nuova infezione da gonorrea. La gonorrea è stata e continua a essere curabile se trattata con antibiotici. Tuttavia, la resistenza antimicrobica (AMR) alla gonorrea è aumentata negli ultimi 50 anni, rendendo inefficaci molte classi di antibiotici, tra cui i chinoloni e le cefalosporine di prima generazione. La resistenza a molti vecchi antibiotici ha reso la gonorrea un **patogeno multi-farmaco resistente**. Nel settembre 2021 "The Lancet Microbe" ha pubblicato gli ultimi risultati di uno studio osservazionale retrospettivo della sorveglianza globale dell'OMS sulla resistenza antimicrobica (6) per gli isolati di *Neisseria gonorrhoeae* nel periodo 2017-2018: i dati del rapporto rilevano che il numero di Paesi che segnalano la resistenza antimicrobica gonococcica è sostanzialmente aumentato (in totale 73 paesi) rispetto ai precedenti rapporti globali sulla resistenza antimicrobica gonococcica.

Stato dell'arte:

Gli approcci di "**Reverse Vaccinology 2.0**" ridisegnano completamente i dogmi per identificare nuove molecole rispetto alla vaccinologia classica in cui l'isolamento empirico, l'inattivazione e l'iniezione dei microrganismi (o di porzioni di essi) che causano la malattia, era il primo passo. Le **cellule B** di persone precedentemente esposte a infezioni da gonococco o vaccinate con il vaccino contro il meningococco B **4CMenB (Bexsero®)** sono state clonate e gli anticorpi protettivi sono stati utilizzati per identificare **nuovi potenti antigeni** che sono difficili o impossibili da identificare con le tecnologie convenzionali. Questo lavoro ha fornito una prova di concetto che sfrutta l'interazione tra le **tecnologie applicabili alle cellule B e la biologia strutturale**, dimostrando che è possibile progettare prototipi di vaccini contro batteri resistenti ai trattamenti antimicrobici. In totale sono stati identificati **27 mAb battericidi per il gonococco** e caratterizzati per la loro capacità di legarsi e uccidere diversi ceppi di gonococco e di meningococco di tipo B. I mAb funzionali sono stati anche caratterizzati geneticamente per identificare le linee germinali delle cellule B in grado di produrre anticorpi cross-funzionali e sono stati identificati gli antigeni bersaglio di **15 anticorpi**. I migliori candidati saranno selezionati per valutare l'attività terapeutica e profilattica *in vivo* (Fig2).

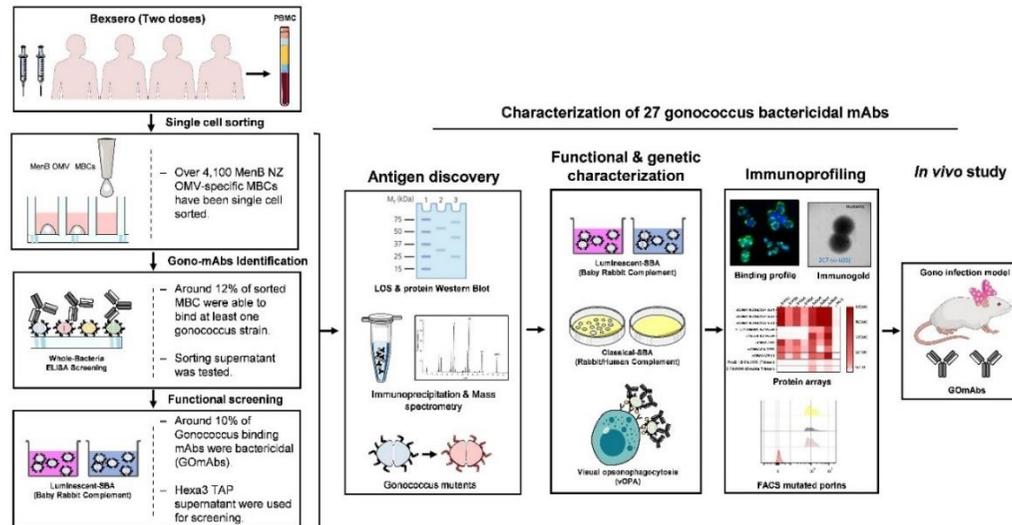


Figura 2: Flusso di lavoro del progetto Gonococcus. Rappresentazione schematica del flusso di lavoro utilizzato per identificare e caratterizzare gli anticorpi monoclonali umani, isolati da vaccinati Bexsero®, in grado di uccidere la *Neisseria gonorrhoeae*.

Obiettivo generale: scoprire e sviluppare una nuova generazione di anticorpi monoclonali umani (mAbs) e vaccini che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione. Questo obiettivo sarà raggiunto attraverso:

- Isolamento di mAbs anti *Neisseria gonorrhoeae* altamente potenti e battericidi da volontari convalescenti affetti da gonococco in collaborazione con l'Istituto Dermatologico San Gallicano (IRCCS I.F.O) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
- Valutazione dei sinergismi tra mAbs identificati da vaccinati Bexsero® e donatori convalescenti da gonococco.
- Valutazione dell'efficacia profilattica di diversi antigeni identificati da donatori di gonococco convalescente.
- Identificazione di diversi mAb altamente potenti contro ceppi di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti agli antibiotici pronti per essere prodotti in condizioni cGMP.
- Sperimentazione del candidato finale in studi clinici.

2. Progetto *Klebsiella pneumoniae*

Razionale del progetto:

Il costante aumento dell'incidenza delle infezioni di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (Kp) resistenti agli antibiotici ed in genere la diffusione globale di batteri infettivi resistenti agli antimicrobici, hanno portato le Nazioni Unite e l'OMS a dichiarare la *Klebsiella pneumoniae* un patogeno prioritario da affrontare nei programmi di assistenza sanitaria che si occupano di resistenza batterica agli antimicrobici (7).

Attualmente i carbapenemi e gli antibiotici ceftazidima-avibactam rappresentano l'ultima linea di difesa per il trattamento della *Klebsiella pneumoniae carbapenemasi* (KPC) (8), mentre non sono disponibili opzioni terapeutiche contro i batteri produttori di beta-lattamasi (NDM) (9).

I dati epidemiologici suggeriscono che il rischio di rapida diffusione di un focolaio è relativamente alto (10).

Considerando le opzioni terapeutiche estremamente limitate e la mancanza di vaccini contro ceppi di Kp multifarmaco-resistenti, gli **anticorpi monoclonali umani** (mAbs) possono rappresentare strumenti nuovi e potenti in grado di portare rapidamente a soluzioni terapeutiche innovative contro la resistenza batterica agli antimicrobici.

Stato dell'arte:

I dati finora generati dal MAD Lab hanno dimostrato che i mAb umani contro ceppi di Kp multiresistenti ai farmaci possono essere isolati da pazienti convalescenti che hanno subito un'infezione da NDM-1 Kp. Sono stati reclutati pazienti provenienti dalla recente epidemia in Toscana e sono state isolate le loro cellule B della memoria (**Memory B Cells**) (**Fig. 3A**). Lo screening funzionale di oltre 20.000 supernatanti di MBC monocellulari ha portato alla scoperta di **213 mAb** che legano Kp. 25 di questi mAbs hanno mostrato attività battericida contro NDM-1 Kp in vitro con un ampio intervallo di IC 50 (concentrazione inibente) (**Fig. 3B**).

I mAb isolati hanno reagito contro 3 sierotipi di Kp multiresistenti, geneticamente distanti, isolati in Toscana, ossia ST147, ST11 e ST307 (Fig. 1B). Questi ceppi sono coinvolti nei focolai di Kp europei e indiani/sud-asiatici.

Attualmente è in corso un'ulteriore caratterizzazione dei mAb candidati in relazione alla loro specificità antigenica, alla loro funzionalità ed alla loro attività battericida grazie anche all'aiuto di reagenti sviluppati internamente e di strumenti di analisi dei dati di "imaging" che ci permettono di esplorare le caratteristiche dei mAb ad una risoluzione senza precedenti (**Fig. 3C**).

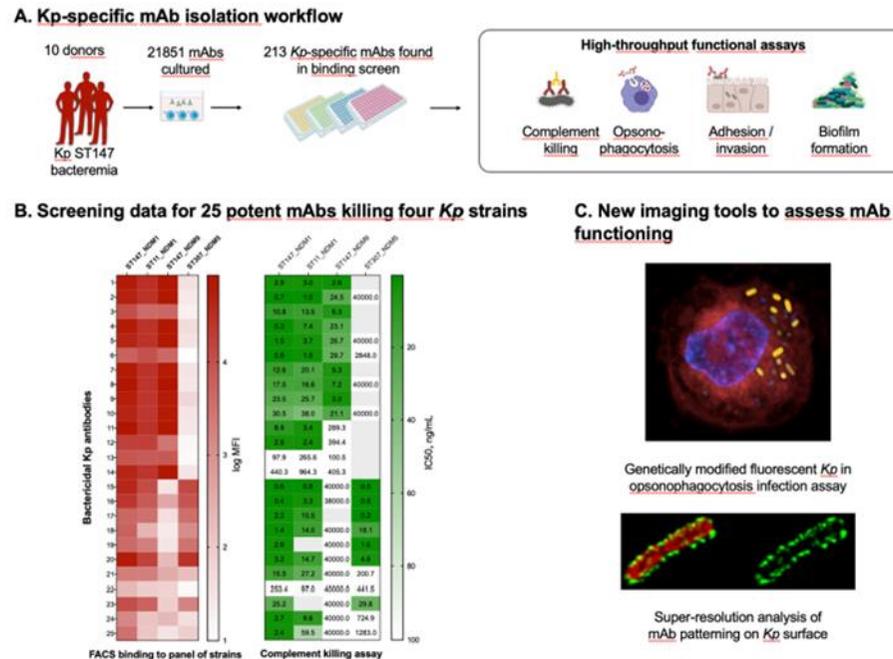


Figura 3: Rappresentazione schematica del flusso di lavoro utilizzato per identificare e caratterizzare gli anticorpi monoclonali umani in grado di uccidere Kp.

Obiettivo generale: scoprire e sviluppare una nuova generazione di anticorpi monoclonali umani (mAbs) e vaccini che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione. Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso:

- Isolamento di mAbs anti-Kp altamente potenti e battericidi con proprietà pan-protettive (ad esempio reattivi contro numerosi ceppi di Kp, tra cui ST15, ST101, ST258, ST395, ST493, ST512) reclutando pazienti convalescenti affetti da Kp.
- Scoperta di un monoclonale innovativo ed universale che potrebbe essere utilizzato per trattare più focolai causati da diversi ceppi di Kp.
- Identificazioni di mAb altamente potenti contro i ceppi di Kp resistenti agli antimicrobici pronti per essere prodotti in condizioni cGMP.
- Testare il candidato finale in studi clinici.

3. Progetto *Shigella spp*

Razionale del progetto

La *Shigella*, un batterio gram-negativo con più di 50 sierotipi diversi, è un importante problema sanitario globale nei Paesi a basso reddito, dove causa più di 93 milioni di episodi di diarrea e 238.000 decessi, **92.700 dei quali in bambini di età inferiore ai 5 anni** (11). Il problema è aggravato dalla diffusa resistenza antimicrobica (AMR), che rende il batterio sempre più difficile da trattare. Attualmente sono in fase di sviluppo diversi vaccini, che tuttavia si scontrano con la necessità di coprire un vasto numero di sierotipi e con l'assenza di correlati di protezione.

Qui proponiamo di isolare anticorpi monoclonali umani (mAbs) da cellule B raccolte da persone precedentemente esposte a *Shigella*, o vaccinate con vaccini sperimentali, come strumento innovativo, rapido ed efficace per fornire nuove soluzioni terapeutiche alle infezioni da *Shigella*. Infatti, i mAbs possono essere selezionati e ingegnerizzati per avere un'elevata potenza e un basso costo, in modo da essere accessibili nei **Paesi a basso e medio reddito (LMIC)**.

Stato dell'arte:

Sono già stati approvati quattro diversi studi clinici per la raccolta di campioni di sangue.

In particolare:

Studio clinico di Cincinnati (USA): prevaccinazione con un vaccino *S. sonnei* GMMA seguita da infezione umana con *Shigella*. In questo studio i soggetti immunizzati con vaccini *Shigella* a base di GMMA (*Generalized Modules for Membrane Antigens*) e i soggetti del braccio placebo sono stati infettati con *Shigella sonnei wild type*.

Studio clinico dell'Università di Ghent (Kenya): in questo studio si prevede una gamma più ampia di antigeni di *Shigella* a causa dell'esposizione a *Shigella spp.* patogeni o a vaccini multivalenti (cioè contro diversi ceppi di *Shigella*).

Finora sono stati identificati 3 mAbs e alla fine ne è stato **selezionato uno** per la sua capacità di uccidere specificamente *S. sonnei*. Inoltre, un saggio di legame (binding assay) robusto e affidabile è stato sviluppato per l'identificazione e la caratterizzazione iniziale dei surnatanti delle cellule B.

Obiettivo generale: scoprire e sviluppare una nuova generazione di mAbs e vaccini che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione. Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso:

- Identificazione di potenti ShiMab ceppo-specifici, nonché ampiamente reattivi e cross-protettivi contro *S. sonnei* e 3 diversi ceppi di *S. flexneri*
- Definizione di correlati standard di protezione che faciliteranno lo sviluppo, l'autorizzazione e la raccomandazione di vaccini.
- Identificazione di antigeni comuni a tutti o alla maggior parte dei sierotipi che potrebbero consentire lo sviluppo di vaccini universali.
- Identificazioni di mAbs altamente potenti contro i ceppi di *Shigella* resistenti agli antimicrobici pronti per essere prodotti in condizioni cGMP.
- Sperimentazione del candidato finale in studi clinici

B. Focolaio emergente: progetto sul vaiolo delle scimmie

Razionale del progetto:

Il virus del vaiolo delle scimmie è un virus a DNA a doppio filamento che appartiene al genere *Orthopoxvirus* della famiglia *Poxviridae*. Il vaiolo delle scimmie è una **malattia di importanza mondiale** per la salute pubblica, colpendo primariamente i Paesi dell'Africa occidentale e centrale ma anche il resto del mondo. Nel 2003, il primo focolaio di vaiolo delle scimmie al di fuori dell'Africa si è verificato negli Stati Uniti d'America ed è stato collegato al contatto con cani da prateria infetti. Questo focolaio ha portato a oltre 70 casi di vaiolo delle scimmie negli Stati Uniti. Il vaiolo delle scimmie è stato segnalato anche in viaggiatori provenienti dalla Nigeria e diretti in Israele nel settembre 2018, nel Regno Unito nel settembre 2018, dicembre 2019, maggio 2021 e **maggio 2022**, a Singapore nel maggio 2019 e negli Stati Uniti d'America nel luglio e novembre 2021. Nel maggio 2022 sono stati identificati casi multipli di vaiolo delle scimmie in diversi Paesi non endemici. Sono attualmente in corso studi per comprendere meglio l'epidemiologia, le fonti di infezione e i modelli di trasmissione (12). Lo sviluppo di **anticorpi monoclonali umani** (mAbs) da soggetti infettati dal vaiolo delle scimmie può rappresentare un approccio flessibile e veloce per combattere rapidamente questa infausta eventualità.

Obiettivo generale: scoprire e sviluppare una nuova generazione di anticorpi monoclonali umani (mAbs) che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione.

Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso:

- Isolamento di mAbs battericidi altamente potenti contro il vaiolo delle scimmie.
- Valutazione dell'efficacia profilattica di diversi antigeni identificati da donatori convalescenti di vaiolo delle scimmie.
- Identificazioni di mAbs altamente potenti contro i ceppi di vaiolo delle scimmie resistenti agli antimicrobici pronti per essere prodotti in condizioni GMP.
- Sperimentazione del candidato finale in studi clinici.

C. Progetto COVID-19

Razionale del progetto:

La pandemia di Coronavirus 2019 (COVID-19), causata dal virus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), è **la malattia infettiva più devastante dalla pandemia di influenza del 1918**. A livello globale sono stati registrati 510 milioni di casi e **6,22 milioni di morti**, con un impatto economico pari a 28.000 miliardi di dollari (dati consultati il 26 aprile 2022). Nonostante i rapporti allarmanti di diversi esperti del settore (13) e le due epidemie causate da SARS-CoV-1 (nel 2002-2003 con oltre 8.000 casi e più di 800 decessi) e MERS-CoV (nel 2012 con oltre 2.500 casi e più di 800 decessi), **la pandemia COVID-19 ci ha colti impreparati**.

Inoltre, recenti indagini condotte nel nord del Laos hanno permesso di isolare il gruppo BANAL di coronavirus dai pipistrelli delle caverne e hanno dimostrato che possono infettare le cellule umane senza bisogno di ospiti intermedi, rappresentando così una grave minaccia per la salute pubblica (14). Data la presenza in natura di nuovi sarbecovirus in grado di infettare le cellule umane con la stessa efficienza del SARS-CoV-2, **è facile prevedere che nel prossimo futuro si diffonderanno di nuovo nell'uomo**, ed è quindi **indispensabile essere proattivi e preparati a tali eventi**. L'importanza di sviluppare un **vaccino contro il pancoronavirus** è stata recentemente esaminata dal New England Journal of Medicine (15).

Stato dell'arte:

Tra febbraio e giugno 2020, i ricercatori del MAD LAB hanno arruolato e raccolto il sangue di quattordici **pazienti convalescenti** COVID-19 per identificare mAbs in grado di neutralizzare SARS-CoV-2. Da questi soggetti, gli scienziati hanno selezionato per singola cellula oltre **4.200 cellule B di memoria (MBC) specifiche per la proteina S** della SARS-CoV-2. Di queste cellule, un totale di 1.731 ha prodotto mAbs in grado di riconoscere la proteina S e 453 di queste hanno mostrato attività di neutralizzazione contro il virus di Wuhan. Da questo pool di anticorpi sono stati identificati **3 candidati** e uno di questi, **MAD0004J08**, ha mostrato la migliore potenza in vitro e in vivo ed è stato quindi selezionato come **candidato principale per lo sviluppo clinico** (16). In effetti, dopo le attività di produzione, J08 è entrato nella **fase I della sperimentazione clinica** per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica dopo una singola iniezione intramuscolare di 48, 100 o 400 mg (17). La via di somministrazione è stata scelta per facilitare il trattamento di J08 senza necessariamente ricorrere alla ospedalizzazione. Inoltre, sono stati valutati i titoli di neutralizzazione sierica contro le varianti di SARS-CoV-2 dei soggetti che hanno ricevuto J08. Il trattamento con J08 ha **indotto titoli di neutralizzazione sierica superiori a quelli rilevati dall'infezione naturale o dalla vaccinazione, confermando il suo grande potenziale come strumento terapeutico contro il COVID-19** (Fig.4). Successivamente, pur avendo ottenuto l'autorizzazione ed iniziato l'arruolamento di oltre 300 soggetti per la fase clinica II-III, lo studio è stato sospeso a causa della diminuzione della capacità del mAbs di neutralizzare la nuova variante di interesse (VoC) Omicron (B.1.1.529).

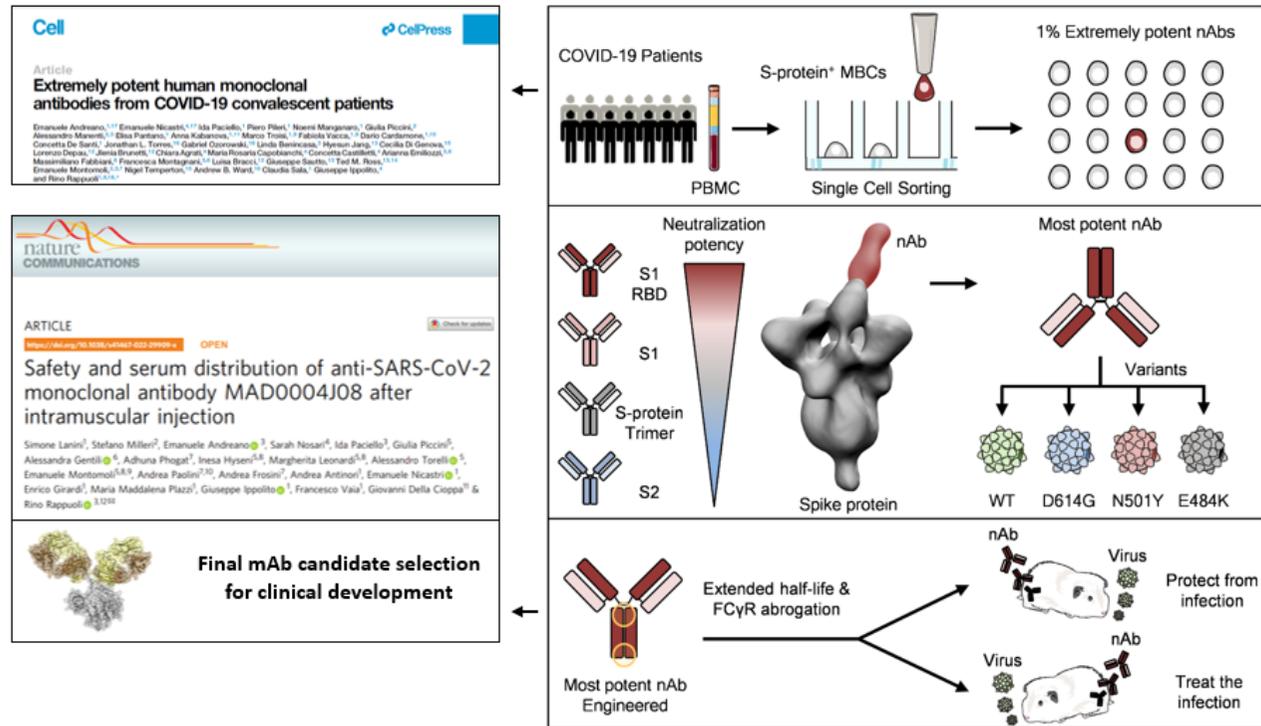


Figura 4: Rappresentazione schematica del flusso di lavoro usato per identificare e caratterizzare gli anticorpi monoclonali umani in grado di uccidere SARS-Co-2.

Obiettivo generale: scoprire e sviluppare una nuova generazione di anticorpi monoclonali umani (mAbs) e di vaccini che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione di tutte le varianti esistenti e future del SARS-CoV-2 e dei nuovi coronavirus che molto probabilmente passeranno dagli animali all'uomo in futuro. Questo obiettivo può essere raggiunto sfruttando un approccio di vaccinologia sistemica che parte dalla "Reverse Vaccinology 2.0" e integra la biologia computazionale, intelligenza artificiale e algoritmi di apprendimento automatico.

D. Piattaforma del sistema di espressione C1

Razionale del progetto:

Dyadic, una società con sede in Florida (USA), ha ottimizzato un **sistema di espressione stabile** basato su un fungo atto ad aumentare la resa dei prodotti e ridurre i tempi di sviluppo dei processi. Le cellule "C1" sono state sviluppate grazie a 20 anni di ingegneria genetica commerciale del fungo termofilo *Thermotheomyces heterothallica* (ex *Myceliophthora thermophila*). Le suddette, il cui utilizzo è in continua espansione, rappresentano una soluzione economicamente vantaggiosa per aumentare la produzione di prodotti biologici e per soddisfare la crescente domanda di produzione di proteine e la necessità inesausta di avere maggiori quantità di farmaci biologici, vaccini e altri prodotti e processi biologici a prezzi più accessibili. Le cellule C1 possono secernere **proteine ad alta resa, alta purezza e basso costo** utilizzando bioreattori standard. La piattaforma C1 è un sistema scalabile e robusto, che presenta evidenti vantaggi nella produzione e che può contribuire a rendere i prodotti biologici più accessibili e convenienti per i pazienti di tutto il mondo (Fig. 5).

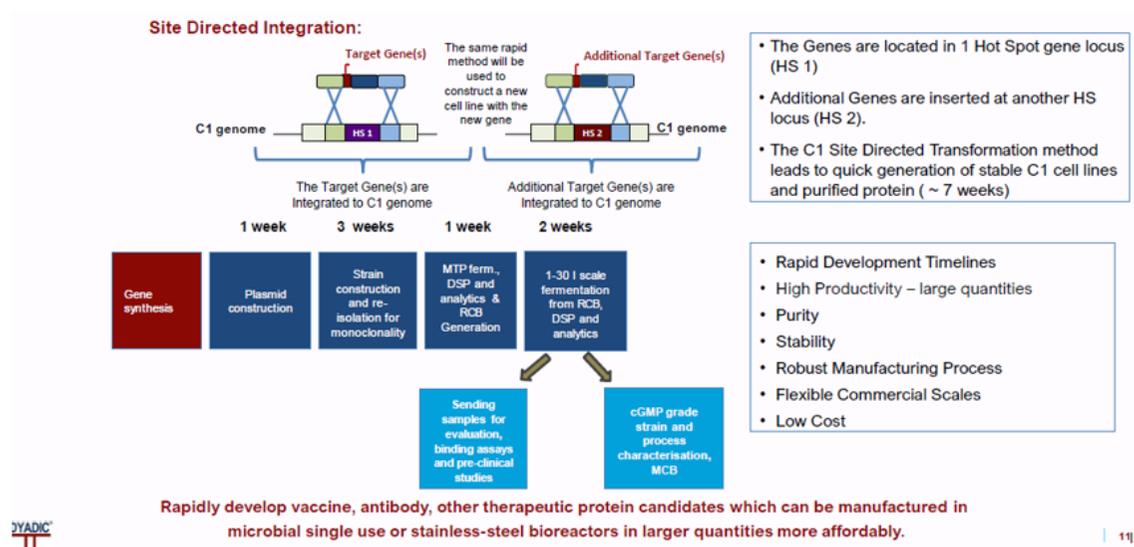


Figura 5: Rappresentazione schematica della generazione rapida di linee cellulari C1 stabili altamente produttive

Obiettivo generale: valutare l'espressione del mAb umano nel sistema ospite fungino C1 per sviluppare una piattaforma rapida, flessibile e a basso costo.

Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso:

- L'implementazione di linee di produzione rapide che utilizzano il sistema di espressione fungina C1 per esprimere anticorpi ad alta resa, nonché la produzione e la

- caratterizzazione biologica e biochimica di materiale di grado di ricerca per la sperimentazione animale.
- Sperimentazione del prodotto in uno studio clinico che ne valuti la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia.
- Garantire l'adeguatezza normativa per l'uso emergenziale/commerciale.

E. Piattaforma mRNA

Motivazione del progetto:

La rapida progettazione e lo sviluppo di **due vaccini a mRNA COVID-19** hanno segnato l'avvento di una nuova piattaforma biotecnologica per l'immunizzazione contro il SARS-CoV-2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) e, potenzialmente, contro un ampio spettro di patogeni microbici e tumori (18). La piattaforma dell'RNA sintetico è una nuova e potente tecnologia che consente la produzione di vaccini e farmaci biologici direttamente nelle cellule dell'ospite, con conseguente maggiore facilità di produzione, rapidità di utilizzo ed elevata efficacia. I vaccini basati sull'RNA messaggero (mRNA) che codifica per la proteina spike del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2 (SARS-CoV-2) sono stati sviluppati e approvati per l'uso umano in meno di un anno e hanno fornito un'elevata efficacia contro la COVID-19 sintomatica. La rapida diffusione di questi vaccini nella popolazione generale è stata estremamente efficace nella prevenzione della COVID-19. Questi risultati, uniti alla rapida scalabilità del processo di produzione, hanno evidenziato l'enorme potenziale della **tecnologia mRNA** per la vaccinazione profilattica di altre malattie infettive e non solo.

Stato dell'arte:

Gli scienziati del MAD LAB hanno stabilito tutte le metodiche necessarie per preparare, purificare e caratterizzare l'mRNA. Sono partiti da due anticorpi disponibili (J08 contro *COVID* e un anti-*Klebsiella*) e hanno progettato, preparato e purificato l'RNA che codifica le catene pesanti e leggere di questi mAbs. I ricercatori hanno sviluppato con successo 3 saggi biologici funzionali per studiare l'attività contro SARS-CoV-2 (un saggio) e contro *K. pneumoniae* (2 saggi). Questi saggi saranno fondamentali per tutta la durata del progetto, per studiare tutti gli mRNA-mAbs che isoleremo e sintetizzeremo in laboratorio. Utilizzandoli, gli scienziati hanno confermato l'attività di mAb-mRNA-J08 e hanno provato la funzionalità dell' anti-*Klebsiella* con un saggio battericida basato sulla luminescenza e con un saggio di opsonofagocitosi basato su FACS di nuova concezione, utilizzando monociti THP-1. Hanno inoltre testato la strategia di screening dell'mRNA-mAb proposta con campioni di *K. pneumoniae* precedentemente disponibili e hanno arruolato e sottoposto a screening il primo nuovo soggetto convalescente di *K. pneumoniae* per scoprire nuovi anticorpi anti-*Klebsiella* estremamente potenti.

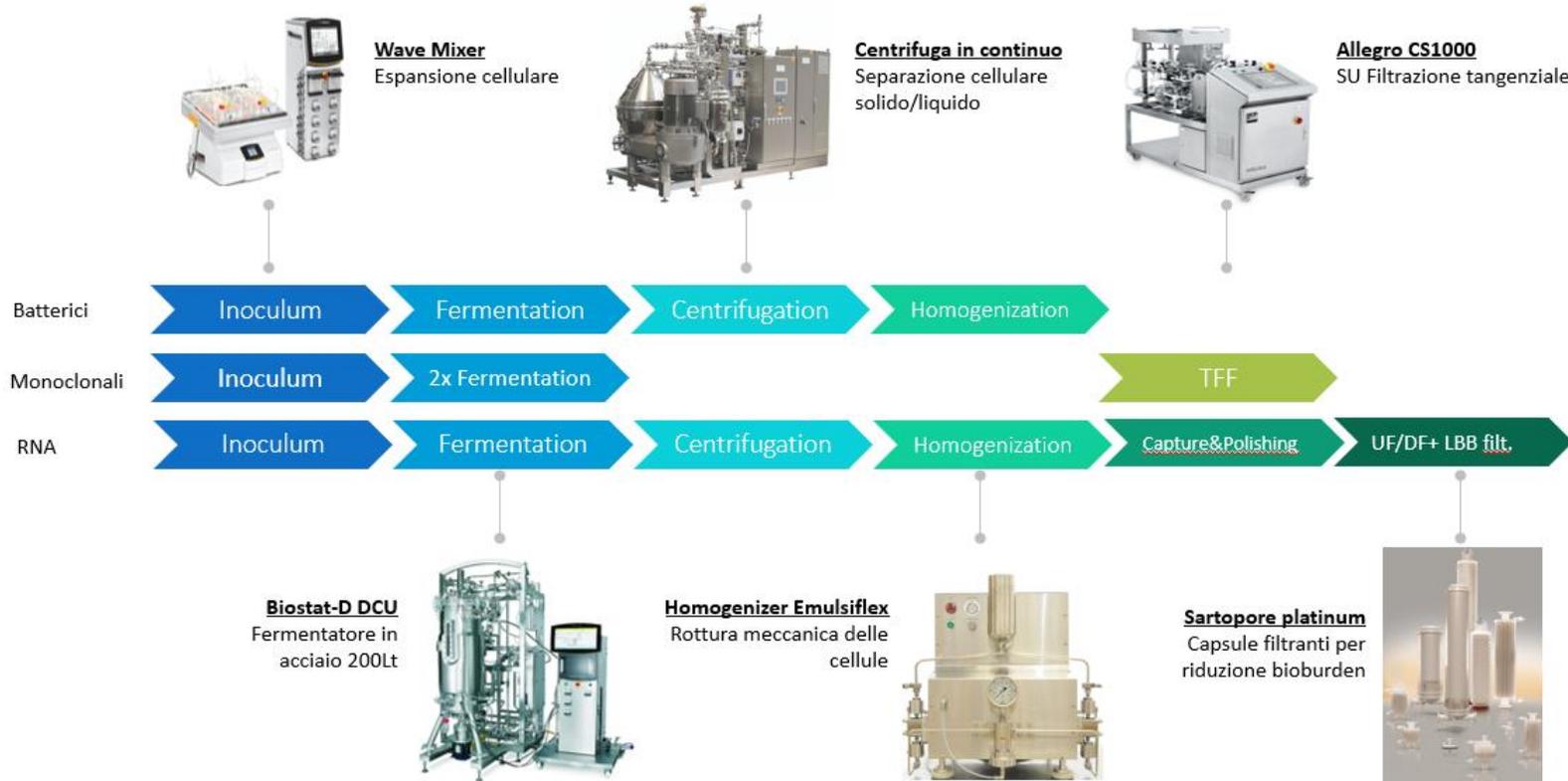
Obiettivo generale: sviluppare una piattaforma a RNA rapida, innovativa e "plug and play" per produrre una nuova generazione di mAbs e vaccini che possano essere utilizzati per la terapia e la prevenzione.

Referenze scientifiche:

1. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis Antimicrobial Resistance Collaborators* Lancet 2022
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
4. WHO. Antimicrobial resistance. 2021. <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed Feb 23, 2021).
5. Rappuoli, R., Bottomley, M.J., D'Oro, U., Finco, O. & De Gregorio, E. Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design. *J Exp Med* 213, 469-481 (2016).
6. GASP <https://www.who.int/initiatives/gonococcal-antimicrobial-surveillance-programme>
7. Report to the Secretary-General of the United Nations. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. (2019)
8. Ernst, C. M. et al. *Nat. Med.* 26, 705–711 (2020).
9. Rodríguez-Baño, J. et al. *Clin. Microbiol. Rev.* 31, e00079-17 (2018).
10. Baker, S. et al. *Science* 360, 733–738 (2018)
11. Baker S. et al., Recent insights into Shigella: a major contributor to the global diarrheal disease burden *Curr Opin Infect Ds.* 2018 Oct
12. WHO. Monkeypox (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>, ultimo accesso 14/06/2022)
13. Bloom David, E., Black, S. & Rappuoli, R. Emerging infectious diseases: A proactive approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, 4055-4059 (2017).
14. Temmam, S., et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* (2022).
15. Morens, D.M., Taubenberger, J.K. & Fauci, A.S. Universal Coronavirus Vaccines — An Urgent Need. *New England Journal of Medicine* 386, 297-299 (2021).
16. Andreano, E., et al. Extremely potent human monoclonal antibodies from COVID-19 convalescent patients. *Cell* 184, 1821-1835.e1816 (2021).
17. Lanini, S., et al. A single intramuscular injection of monoclonal antibody MAD0004J08 induces in healthy adults SARS-CoV-2 neutralising antibody titres exceeding those induced by infection and vaccination. *medRxiv*, 2021.2008.2003.21261441 (2021).
18. Rohner, E., et al. Unlocking the promise of mRNA therapeutics *Nature Biotechnology* volume 40, pages1586–1600 (2022)

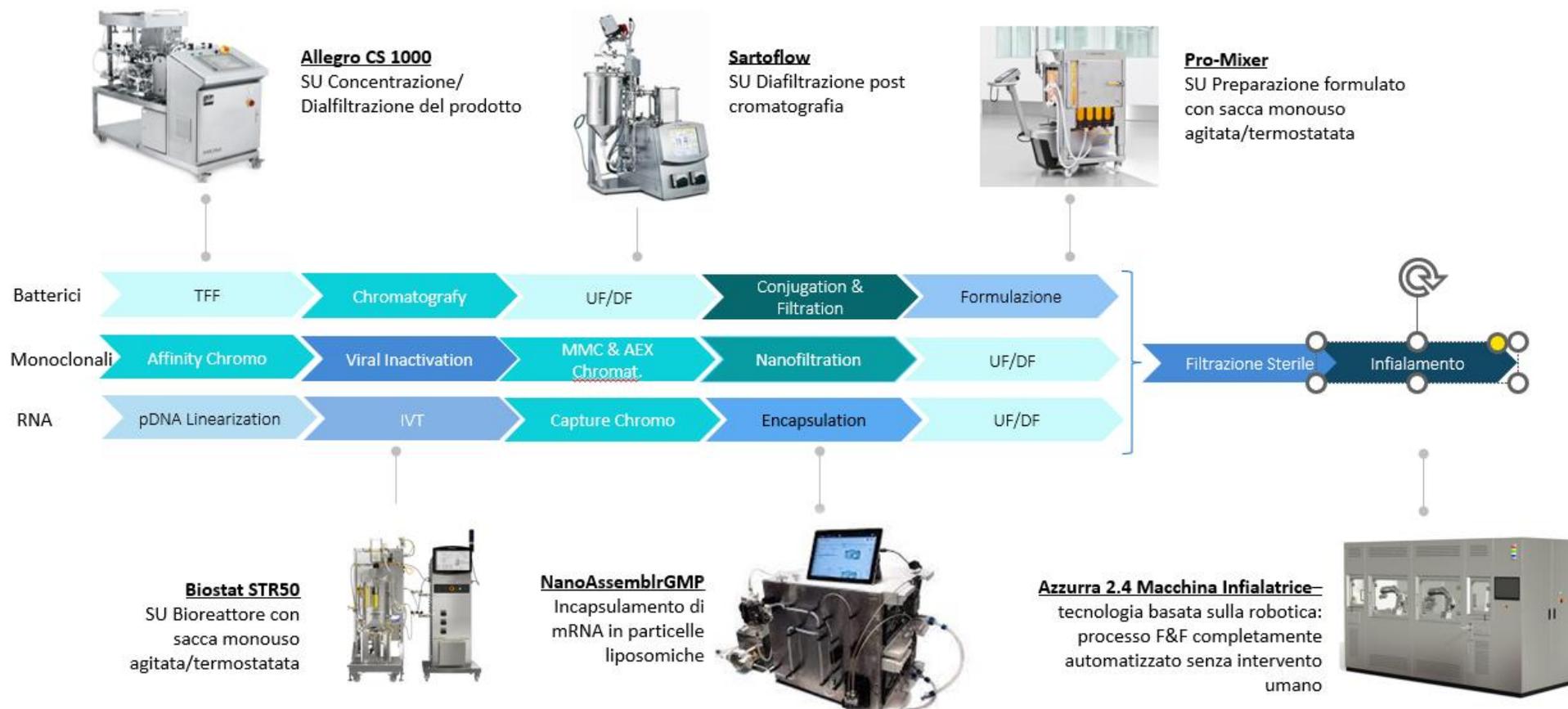
La Fermentazione

Comparativa tra le diverse Piattaforme Tecnologiche



Dalla Purificazione all'Infialamento

Comparativa tra le diverse Piattaforme Tecnologiche



Allegato X. Riferimenti letterari che hanno ispirato la redazione di questo documento:

- NIAID Strategic Plan for Covid 19 Research – 2021 update
- NIAID Pandemic Preparedness Plan – December 2021
- IIT Strategic Plan 2018-2023 – 2020 update
- Barda Strategic Plan 2022-2026
- Human Technopole Strategic Plan 2020 - 2024
- Fondazione Ri.MED: www.fondazionerimed.eu
- MIT Technology Review : How AI simplifies data management for drug discovery
- “Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design” – *J Exp Med* (2016) 213 (4): 469–481
- Rino Rappuoli, Matthew J. Bottomley, Ugo D’Oro, Orietta Finco, and Ennio De Gregorio

Un ringraziamento particolare a Giorgio Metta - Direttore Scientifico dell'IIT - per la sua cortese disponibilità e per l'apertura del dibattito.

Per l'infografica, crediti a: iStock photo- Getty images - Microsoft & Gerd Altmann (Pixabay)