

3 DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLA PROPOSTA PROGETTUALE

3.1 Fattibilità tecnica, finanziaria e organizzativa della proposta progettuale:

La presente proposta progettuale si inquadra nell'ambito della strategia nazionale ed europea sulla pandemic preparedness attraverso la ricerca e l'innovazione e ha lo scopo di realizzare un'infrastruttura strategica di ricerca e sviluppo per il contrasto alle pandemie e alle emergenze legate all'antibiotico resistenza (PAN-HUB 2021).

Contrariamente a iniziative che prevedono la realizzazione di nuove infrastrutture di ricerca, per cui sarebbero necessari ingenti investimenti, questo progetto si concretizza attraverso un percorso di ottimizzazione delle risorse tecnologiche avanzate già presenti in cinque regioni italiane (Basilicata, Campania, Lazio, Lombardia e Toscana) e il coinvolgimento di esperti di caratura internazionale che operano nelle strutture sanitarie e negli enti di ricerca coinvolti, con l'intento di realizzare una rete multicentrica e multidisciplinare che, attraverso opportuni meccanismi di interazione, sia in grado di affrontare in tempi rapidi e con la massima efficacia due tra le maggiori sfide sanitarie dei prossimi anni a livello globale: pandemie e antibiotico-resistenza.

Sulla rete convergono attori del sistema sanitario e della ricerca pubblica, supportati nella ricerca di base, nello sviluppo pre-clinico e nella sperimentazione clinica, da fondazioni di ricerca e imprese biotecnologiche a garanzia della concretezza, fattibilità tecnica e sostenibilità finanziaria della proposta progettuale, consolidata dal contributo apportato dai diversi partner privati, per la fase di industrializzazione e produzione.

La rete dovrà operare nel solco del paradigma di medicina traslazionale, con al centro il Sistema Sanitario Nazionale, punto di partenza e arrivo del modello organizzativo. Uno dei principali obiettivi della proposta progettuale è proprio la definizione e l'implementazione di un modello organizzativo e di governance, che definisca competenze, responsabilità, modalità operative, piani di attività, obiettivi, proprietà dei risultati conseguiti nelle attività di ricerca e modalità di valorizzazione e sfruttamento degli stessi, delineando anche il modello di Partnership Pubblico-Privata che regolamentera i processi relazionali con i partner privati fondamentali per il conseguimento degli obiettivi della rete. Il coinvolgimento di Fondazione Toscana Life Sciences e di BioTekNet, che da tempo operano nel comparto Scienze della Vita focalizzando le proprie attività sulla valorizzazione della ricerca (trasferimento tecnologico e incubazione di impresa), costituisce un punto di forza per il raggiungimento di questo obiettivo.

Una volta organizzata la rete, la capacità operativa di PAN-HUB 2021 sarà testata e validata attraverso la conduzione di due ambiziosi progetti di ricerca e sviluppo nei due ambiti di interesse della rete.

Anche in questo caso le scelte progettuali e gli obiettivi stabiliti hanno tenuto conto delle competenze e delle ricerche già in corso presso i centri di ricerca afferenti alla rete per ottimizzare l'utilizzo delle risorse finanziarie e, nel contempo, incrementare le probabilità di successo.

3.2 Descrizione degli obiettivi:

PAN-HUB si concretizza in una rete diffusa a livello interregionale basata su competenze ed eccellenze di ricerca e sviluppo incentrate sull'individuazione e lo studio di patogeni (prioritariamente virus e batteri) per accelerare i processi necessari alla messa a punto, produzione e sperimentazione di prodotti diagnostici, terapeutici e profilattici innovativi (es. anticorpi) e vaccini.

Il progetto di strutturazione della rete prevede il potenziamento e l'integrazione delle infrastrutture di ricerca già esistenti per sostenere le attività di ricerca e sviluppo avanzate, anche attraverso l'applicazione di paradigmi di ricerca come le scienze "omiche", l'imaging ad alta risoluzione e la biologia struturale, così come nuove tecnologie di screening e produttive. Parallelamente, funzionalmente agli scopi del progetto di rete, sarà organizzata una rete di biobanche di ricerca per la conservazione e la gestione dei campioni biologici, ceppoteche e potenziati e messi a sistema data repository e reti di calcolo avanzate per la gestione integrata dei dati sanitari e big data.

Al fine di raggiungere gli scopi che la rete si è data, il progetto è stato articolato in 11 Obiettivi Specifici (OS):

(OS1) – Identificazione e potenziamento delle piattaforme di ricerca e delle biobanche della rete

Il primo obiettivo della presente proposta progettuale è quello di individuare per ogni piattaforma di ricerca 2-3 centri afferenti ai soggetti appartenenti alla rete che possano operare in parallelo, pur valorizzandone le specifiche competenze e peculiarità, al fine di incrementare le possibilità di successo contraendo i tempi di esecuzione delle fasi di ricerca necessarie al completamento delle Proof of Concept (PoC). Questo obiettivo sarà conseguito grazie alle attività coordinate congiuntamente da UNPI e FTLS coinvolgendo tutti i partner della rete.

(OS2) – Allestimento e organizzazione delle piattaforme di sviluppo

Parallelamente alle attività dell'obiettivo 1 relative alle infrastrutture di ricerca, il secondo obiettivo del progetto prevede l'appontamento di "percorsi tecnologici" di sviluppo, ancorati alle piattaforme della ricerca, che consentano lo sviluppo attraverso approcci alternativi e complementari di nuovi prodotti biotecnologici a scopo diagnostico, profilattico e terapeutico. Le piattaforme di processo (vaccini a DNA virale, anticorpi monoclonali ricombinati, batteriofagi antimicrobici), già parzialmente allestite presso alcuni dei partner, potranno essere ampliate e potenziate attraverso l'intercettazione di nuove applicazioni tecnologiche sviluppate all'interno della rete. Anche per questo obiettivo FTLS metterà in campo le proprie competenze per la realizzazione di filiere tecnologiche efficienti, supportata da tutti i partner della rete che condivideranno le expertise.

(OS3) - Definizione di procedure operative condivise per la conduzione della ricerca sperimentale e delle attività di sviluppo

Una volta identificate le piattaforme di ricerca e le infrastrutture informatiche, affinché la rete sia in grado di rispondere tempestivamente alle sfide emergenti, il terzo obiettivo del progetto è la definizione e l'implementazione di procedure

3.3 Descrizione delle attività previste per il perseguitamento degli specifici obiettivi:

Per il completamento degli obiettivi sono state definite una serie di attività che potranno essere condotte da un singolo partner o portate avanti in parallelo da più soggetti, integrando le diverse competenze disponibili. In considerazione della numerosità dei partner e dell'articolato percorso progettuale, si riporta di seguito una breve descrizione rimandando la declinazione delle attività alla Scheda 5 della presente proposta.

Per il raggiungimento del primo obiettivo (OS 1: Identificazione e potenziamento delle piattaforme di ricerca e delle biobanche della rete) saranno condotte attività di scouting e valutazione puntuale delle risorse tecnologiche allestite presso i centri di ricerca dei partner del progetto. Particolare attenzione sarà data a biobanche e alle risorse di storage e calcolo ad alte prestazioni, fondamentali per l'applicazione dei paradigmi della medicina di precisione. Si procederà quindi a un censimento delle grandi attrezzature scientifiche, per poi procedere con una valutazione del grado di innovatività e capacità operativa al fine di identificare per ogni tecnologia di interesse 2/3 centri che diventeranno unità di riferimento per tutti i partner della rete.

Il secondo obiettivo (OS 2: Allestimento e organizzazione delle piattaforme di sviluppo) si completerà integrando e potenziando le piattaforme di processo già presenti nella rete (vaccini a DNA virale, anticorpi monoclonali ricombinanti, batteriofagi antimicrobici) intercettando nuove applicazioni tecnologiche sviluppate dai partner all'interno della rete.

Il terzo obiettivo (OS 3: Definizione di procedure operative condivise per la conduzione della ricerca sperimentale e delle attività di sviluppo) sarà completato una volta messi a punto e validati i protocolli di ricerca sulla base dei quali potranno essere allestite sperimentazioni multicentriche in parallelo.

Il quarto obiettivo (OS 4: Allestimento di un impianto pilota per la produzione di proteine ricombinanti con tecnologia plant molecular farming) prevede una serie di attività dalla messa a punto e ottimizzazione di protocolli per l'espressione di anticorpi monoclonali in pianta fino alla validazione del processo produttivo e del trasferimento tecnologico.

Il quinto obiettivo (OS 5: Messa in rete degli impianti produttivi pilota) potrà essere completato con la definizione di regole di ingaggio dei soggetti privati fondamentali per accelerare i processi di sviluppo e industrializzazione di nuovi prodotti biotecnologici. Sarà necessario non soltanto delineare i modelli relazionali ma impostare le bozze documentali per accelerare i processi di reclutamento, obiettivo fondamentale in ottica di preparedness.

3.4 Descrizione dell'offerta di servizi e di strumentazioni (ex articolo 11, comma 1, lettera b), romanino iv dell'Avviso pubblico:

Grazie alla nutrita e complementare compagine dei partner che hanno aderito alla rete e all'eterogeneità delle competenze, sono davvero numerose le risorse tecnologiche e le infrastrutture di ricerca disponibili a PUN-HUB-2021, consentendo l'applicazione dei più moderni paradigmi di ricerca come quello incentrato sulle science –omiche. Nel contempo la rete può vantare competenze importanti nell'ambito dello sviluppo di processo e produzione GMP, risorse fondamentali per il conseguimento degli obiettivi della rete.

Sul versante tecnologico, la disponibilità di piattaforme per il sequenziamento di ultima generazione (Next Generation Sequencing con tecnologia Illumina e Oxford Nanopore) consentirà l'esecuzione di attività sperimentali nell'ambito della genomica, epigenomica e trascrittomica anche a livello di singola cellula. Presso la facility NMR, equipaggiata con una vasta gamma di spettrometri da 400 a 1200 MHz, potranno essere condotti studi sul metaboloma, mentre l'analisi proteomica potrà essere portata a termine nelle facility destinate alla spettrometria di massa. La piattaforma di biologia strutturale basata su spettrometria NMR, cristallografia a raggi X e microscopia crioelettronica, sarà una risorsa fondamentale per gli studi indirizzati alla caratterizzazione di candidati vaccini, anticorpi monoclonali e formulazioni adiuvanti-antigene.

Oltre alle piattaforme sopra menzionate, la rete potrà contare su altre facility per la citofluorimetria a flusso, l'isolamento singola cellula, i saggi immunometrici, l'imaging ad alta risoluzione, piattaforma Nanostring, Droplet digital PCR e la piattaforma per la risonanza plasmatica di superficie (Biacore) funzionale agli studi di interazione molecolare e di affinità. Sono inoltre disponibili presso le strutture di tutti i partner della rete laboratori dedicati alle tecniche di base: istologia, citologia, biochimica e biologia molecolare per clonaggio, produzione e purificazione di proteine ricombinanti. Almeno tre le strutture censite per gli studi in vivo, una delle quali allestita con aree per la manipolazione e il contenimento di agenti patogeni di classe 3. Molti i modelli sperimentali di infezione già disponibili fra cui quello sul criceto dorato siriano, modello di elezione per la valutazione della trasmissibilità delle diverse varianti di SARS-CoV-2 e per i saggi di inattivazione in vivo.

Affiancano le piattaforme di ricerca alcune piattaforme di processo come quella per la realizzazione di vaccini a vettori virali, la piattaforma per l'isolamento, il clonaggio, la produzione e la caratterizzazione di anticorpi monoclonali e le piattaforme per l'isolamento, la caratterizzazione e l'ingegnerizzazione di batteriofagi.

Parallelamente, PUN-HUB-2021 potrà disporre di una serie di biobanche con sistemi di qualità certificati e ceppoteche in cui sono conservati oltre 5.000 ceppi di batteri MDR. Le ceppoteche, allestite con sistemi per la crioconservazione a lungo termine e a bassa temperatura attraverso un sistema costituito da perline di ceramica porosa immerse in una soluzione crio-preservante, costituiscono una risorsa preziosa per il raggiungimento dell'obiettivo 8 (studio pilota su

3.5 Descrizione dell'idoneità del progetto a realizzare un ambiente innovativo e polifunzionale di riferimento per la comunità scientifica nei settori della Farmaceutica, del Biomedicale e delle Biotecnologie in grado di attrarre partnership nazionali e internazionali:

Utilizzando i dati del framework europeo per la ricerca e l'innovazione, i partner del progetto PAN-HUB 2021 partecipano collettivamente a 900 Progetti Europei, con un network di oltre 3500 partner internazionali e un finanziamento complessivo da parte della Commissione Europea di €423.866.721 (fonte European Commission/Horizon 2020 dashboard). Questo dato dimostra la capacità di questo partenariato di attrarre partnership e finanziamenti nazionali e internazionali.

I responsabili scientifici degli enti di PanHub 2021 (sezione due - composizione Hub proponente), hanno un caratura scientifica internazionale e le più alte competenze presenti sul territorio nazionale per la creazione di un presidio permanente multidisciplinare e interregionale di ricerca e sperimentazione clinica per il contrasto alle pandemie ed all'antibiotico resistenza.

Da un punto di vista di profili dei partner del progetto, questi coprono l'intera catena di valore della ricerca, sperimentazione e produzione di terapie e vaccini contro patogeni virali e batterici

3.6 Descrizione della coerenza e delle sinergie con la SNSI e con i Piani di settore del Servizio sanitario nazionale, nonché della capacità di rispondere ai fabbisogni espressi a livello sia nazionale che regionale:

Pan-Hub 2021 rafforza il sistema nazionale di ricerca e innovazione sanitaria e integra la Strategia nazionale di specializzazione intelligente e gli altri documenti di programmazione sanitaria.

Il progetto è in linea con la strategia nazionale di specializzazione intelligente, tema salute - Biotecnologie, bioinformatica e sviluppo farmaceutico e dispositivi medici, rinforzando e mantenendo competitivo su scala europea e globale un comparto che popolato da oltre 5.000 imprese, che impiega 174.000 addetti e capace di generare investimenti in ricerca per oltre 4 miliardi di € e un fatturato di 55,3 miliardi di € ogni anno.

Pan-Hub 2021 è coerente con la strategia di next generation EU, in particolare con:

- Il nuovo programma per la salute EU4Health che, forte di una dotazione di 9,4 miliardi di €, potenzierà la sicurezza sanitaria e permetterà di prepararsi alle crisi sanitarie del futuro.*
- Orizzonte Europa che, con 94,4 miliardi di €, si concentrerà su attività essenziali di ricerca nel campo della salute, la resilienza e la transizione digitale.*

Infine, PanHub 2021 è coerente con il piano Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu) 2021-2023, attività di ricerca e sviluppo:

- Obiettivo 1: Aggiornamento e implementazione della diagnostica molecolare per la rapida e simultanea rilevazione e differenziazione dei diversi tipi/sottotipi di virus influenzale stagionali e non, e/o di eventuali altri patogeni respiratori, possibilmente secondo protocolli condivisi dagli organismi internazionali.;*
- Obiettivo 2: Studio delle caratteristiche molecolari ed evolutive dei ceppi di virus influenzale circolanti e, in particolare, dei virus che causano forme gravi, al fine di individuare tempestivamente varianti virali dotate di diverse proprietà antigeniche e/o di virulenza a seguito di mutazioni o riassortimenti tra ceppi circolanti nella popolazione.*

3.7 Descrizione delle azioni previste per valorizzare i risultati delle attività di ricerca e per contribuire allo sviluppo di terapie innovative adottabili su larga scala nei settori della Farmaceutica, del Biomedicale e delle Biotecnologie:

Pan-Hub 2021 pone in essere attività di scouting, valutazione e supporto ad attività di brevettaggio di tutti gli outcome delle attività di ricerca e sviluppo sperimentale, nonché la realizzazione di nuove iniziative di potenziale interesse per il mercato e nell’attivazione di percorsi di accompagnamento alla crescita di start-up e spin-off progettuali, anche in sinergia con il nuovo Fondo per il Trasferimento Tecnologico istituito con l’art. 42 del Decreto Rilancio (500 milioni di stanziamento per il 2020) e la costituenda Fondazione ENEA Tech e l’eventuale futuro Centro per l’innovazione e il trasferimento tecnologico nel campo delle scienze della vita con sede in Lombardia previsto dall’art. 49-bis del Decreto Rilancio.

Il progetto favorisce tali processi di trasferimento tecnologico e la creazione/accelerazione di nuove imprese mettendo a sistema le strutture di TT già presenti all’interno del partenariato.

Nello specifico, i partner tecnici Toscana Life Science e Centro Regionale di Competenza in Biotecnologie Industriali BioTekNet SCpA porranno in essere le seguenti azioni:

- *supporto ai proof of concept (PoC) della rete per lo sviluppo precompetitivo delle idee di ricerca “problem driven”, che attragga e incentivi la ricerca industriale e lo sviluppo sperimentale;*
- *studi di anteriorità, supporto nella valutazione dei requisiti di brevettabilità, nella gestione e definizione della strategia di tutela brevettuale (mantenimento, estensione e nazionalizzazione)*
- *Formazione e aggiornamento delle professionalità presenti all’interno degli enti partecipanti;*
- *presentazione delle (potenziali) start-up a investitori nazionali e internazionali, comprensiva di un percorso di formazione e avvicinamento agli eventi di presentazione, coinvolgendo tutti gli attori del settore, capace di creare la massa critica necessaria per catalizzare l’interesse di un consistente numero di soggetti di investimento internazionali;*
- *Supporto nella contrattualistica per la tutela della proprietà intellettuale, anche congiunta (accordi di riservatezza, per il trasferimento di materiali di ricerca, di licenza, cessione, opzione, co-sviluppo, per convenzioni interistituzionali, progetti di ricerca, ecc.)*
- *studi di settore, posizionamento della tecnologia, analisi di mercato on desk, business intelligence;*
- *supporto nello scouting precoce di risultati dalle attività degli organismi di ricerca potenzialmente tutelabili;*
- *supporto nella gestione del processo di valorizzazione della proprietà intellettuale, negoziazione e trasferimento al sistema produttivo, in raccordo con gli stakeholder di riferimento nel territorio specifico (ad es. cluster regionali);*
- *supporto all’elaborazione di studi di fattibilità economica relativi alla realizzazione di start-up industriali e spin-off della ricerca;*

3.8 Descrizione del grado di cantierabilità del progetto sia in termini tecnici che autorizzativi:

Pan-Hub 2021 è un progetto già perfettamente cantierabile in quanto:

- Mette in rete competenze e infrastrutture già presenti
- Non prevede il rilascio di autorizzazioni particolari ma solo l’approvazione dei comitati etici per l’implementazione delle 2 proof of concept;

3.9 Descrizione delle eventuali attività e iniziative messe in campo al fine di supportare la ricerca e lo sviluppo di soluzioni innovative in ambito epidemiologico

La realizzazione della rete PAN-HUB-2021 nella sua totalità persegue pienamente lo scopo di supportare la ricerca e lo sviluppo di soluzioni innovative in ambito epidemiologico. La rete è stata creata proprio con lo scopo di realizzare un'infrastruttura multicentrica e multiregionale in cui i partner metteranno a disposizione le tecnologie di ricerca proprietarie, le competenze e i network di relazioni, per identificare e rispondere rapidamente a criticità sanitarie dovute all'insorgenza di ceppi batterici antibiotico resistenti nonché alla comparsa di nuovi agenti patogeni per l'uomo in grado di causare potenziali epidemie o pandemie. Uno dei principali obiettivi della proposta progettuale è proprio la definizione e l'implementazione di un modello organizzativo e di governance, che definisca competenze, responsabilità, modalità operative, piani di attività, obiettivi, proprietà dei risultati conseguiti nelle attività di ricerca e modalità di valorizzazione e sfruttamento degli stessi, delineando anche il modello di Partnership Pubblico-Privata che regolamentera i processi relazionali con i partner privati fondamentali per il conseguimento degli obiettivi della rete complementando sia le expertise sul fronte R&D, sia per lo sviluppo industriale, con particolare attenzione all'implementazione di tecnologie produttive innovative e scalabili. Questa preparedness sul fronte organizzativo consentirà alla rete di muoversi rapidamente nei due ambiti di interesse:

Altro elemento distintivo del progetto è l'allestimento di filiere di processo che integrando le diverse expertise consentono di ottimizzare e conseguentemente accelerare i percorsi di ricerca e sviluppo per la realizzazione di soluzioni tecnologicamente avanzate con la realizzazione di tool diagnostici e di nuovi prodotti biotecnologici innovativi (vaccini adenovirali, anticorpi monoclonali e terapia fagica) per la profilassi e la terapia.