

Technology Forum Life Sciences 2023

Adriana Maggi

Università di Milano

Membro Comitato di Gestione

**Fondazione Centro Nazionale di Ricerca “Sviluppo di terapia genica
e farmaci con tecnologia a RNA”**

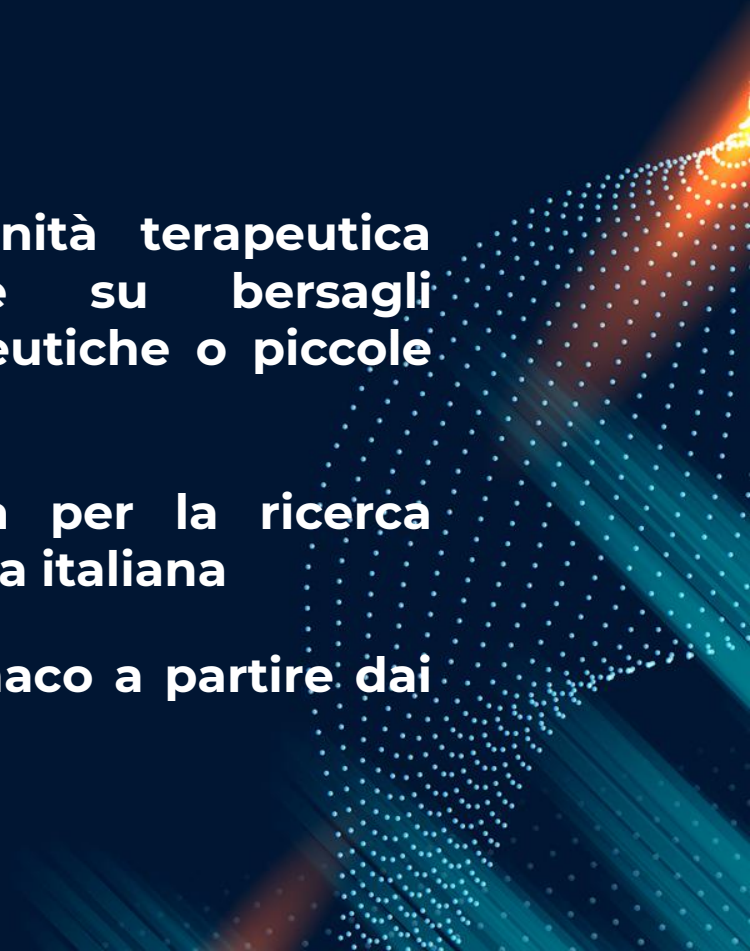
PNRR Missione 4 - Componente 2 dalla Ricerca all'Impresa

Gli Acidi Nucleici

Rappresentano una nuova opportunità terapeutica perché permettono di agire su bersagli irraggiungibili con proteine terapeutiche o piccole molecole,

ma anche una grande opportunità per la ricerca biomedica e l'industria farmaceutica italiana

riducono i tempi di sviluppo del farmaco a partire dai risultati di laboratorio



I farmaci a RNA

- abilitano le cellule del paziente alla sintesi di proteine specifiche (per es. che possano stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi)
- permettono la correzione di errori genetici,
- bloccano in modo mirato e altamente efficiente la sintesi di proteine responsabili di patologie

I farmaci a RNA permettono di espandere l'armamentario terapeutico a nuove malattie o consentono terapie più efficaci di quelle esistenti con tempi di realizzazione estremamente ridotti

PNRR Missione 4: Istruzione e ricerca

Componente 2: Dalla ricerca all'impresa del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza

I CENTRI NAZIONALI • Sono reti diffuse di università, enti pubblici di ricerca, altri soggetti pubblici e privati impegnati in attività di ricerca, riconosciuti come altamente qualificati; • Sono organizzati in fondazioni o consorzi secondo un modello Hub & Spoke; • Saranno 5 dedicati alla ricerca di frontiera relativa ad ambiti tecnologici coerenti con le priorità dell'agenda della ricerca europea e con i contenuti del PNR 2021-27; • Per ogni programma è previsto un finanziamento tra 200-400 milioni di euro; • Sviluppano la ricerca di frontiera relativa ad ambiti tecnologici intorno a queste tematiche:

#NEXTGENERATIONITALIA 1. Simulazioni, calcolo e analisi dei dati ad alte prestazioni 2. Tecnologie dell'Agricoltura (Agritech) 3. **Sviluppo di farmaci con tecnologia a RNA e terapia genica** 4. Mobilità sostenibile 5. Bio-diversità

A decorative graphic in the bottom right corner of the slide. It consists of a trail of small, light blue dots that form a curved, upward-sweeping path, resembling a comet's tail or a particle beam. The trail starts from the bottom right and curves towards the center of the slide.

**8 giugno 2022: costituzione della Fondazione
«Centro Nazionale di Ricerca – Sviluppo di
Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a
RNA»**

**Presidente: Rosario Rizzuto Università di
Padova**

**Finanziamento concesso: € 320036606,03
di cui il 42% al Sud**

1 settembre 2022 Inizio attività

CN3 – I FONDATORI

49 soggetti partecipanti: 26 Università, Enti pubblici 1; Enti privati 6; Imprese 16

Enti vigilati dal MUR (Università pubbliche e Centri di Ricerca)

- | | |
|--|--|
| 1. Università di Modena e Reggio Emilia* | 13. Università di Pisa |
| 2. <u>Università di Napoli</u> * | 14. Università di Torino |
| 3. Università di Roma-La Sapienza * | 15. Università di Roma Tor Vergata |
| 4. Università di Milano * | 16. Università di Bologna |
| 5. Università di Padova * | 17. Università di Verona |
| 6. Università di Siena * | 18. Università di Trieste |
| 7. <u>CNR</u> * | 19. <u>Università di Palermo</u> |
| 8. <u>Università di Bari</u> * | 20. <u>Università di Salerno</u> |
| 9. Università di Pavia | 21. <u>Università di Catania</u> |
| 10. Università di Milano-Bicocca | 22. <u>Università degli Studi della Campania</u> |
| 11. Università di Brescia | 23. <u>Università di Catanzaro</u> |
| 12. Università di Firenze | 24. <u>Università di Cagliari</u> |
| | 25. <u>Università di Chieti-Pescara</u> |

Fondazioni- IRCCS- Università Private

1. IIT*
2. Ospedale pediatrico Bambino Gesù*
3. Humanitas-Università
4. Ri.MED
5. Telethon (Tigem, Tiget)
6. Università Vita Salute San Raffaele
7. Fondazione Tettamanti

Enti Economici (Imprese Private)

8. Orgenesis
9. Chiesi
10. Novartis
11. Pfizer
12. Biontech
13. Sanofi
14. CDI
15. Astrazeneca
16. Antares
17. IRBM
18. Takis
19. PBL
20. Innovavector
21. Stevanato
22. Intesa San Paolo

Università ed Enti di Ricerca del Sud sono sottolineate.

*Spoke leader

Budget (€ 320 036 606,03)

Research activity (199 M€)

- Non-tenured faculty positions

Training (14 M€)

- Ph.D. programs of affiliated entities
- National Ph.D. program (Gene Therapy and RNA-based Drugs) and Life-long Learning initiatives

Infrastructures (87 M€)

- RNA platform facility (to be built in Naples)
- Implementation of the Gene Therapy Consortium (Bambino Gesù Hospital, TIGET, Fondazione Tettamanti)

Technology Transfer (17 M€)

Spin-off and start-up accelerators

Management (3 M€)

Gli Obiettivi del CN3

Sviluppare farmaci innovativi e modalità di somministrazione (precision delivery) con le tecnologie oggetto del bando

Valorizzare la migliore ricerca di base nazionale creando reti di ricercatori di eccellenza e avviando un percorso di trasformazione della conoscenza scientifica volto alla innovazione in farmacologia e lo sviluppo di terapie innovative.

Promuovere la valorizzazione economica dei risultati scientifici

- **Collaborazione con industrie nazionali**
- **Creazione d'impresa**
- **Attrazione/collaborazione con partner internazionali**

Aumentare le competenze nazionali nelle KET oggetto del Centro (DNA/RNA, delivery degli acidi nucleici, manifattura in GMP) per favorire la crescita economica dell'intero Paese

CN3 Organizzazione in hub e spokes e tematiche di studio

1. 1. Migliorare e favorire l'utilizzo a livello nazionale di KET specifiche
 1. - Chimica degli AN e modellistica molecolare
 2. - Analisi di *big data*
 3. - precision delivery (nanoparticelle, vettori virali)
 4. - farmacologia degli AN (ADMET)
2. 2. Identificare linee di ricerca che possano condurre a farmaci innovativi per
 1. - malattie genetiche
 2. - tumori
 3. - malattie neurodegenerative
 4. - malattie metaboliche e del sistema cardiovascolare
 5. - malattie infiammatorie e infezioni croniche
3. 3. Portare in clinica terapie avanzate (AGTMP)
 1. - Gene Therapy Consortium (OPBG, TIGET, Tettamanti Foundation)

CN3 – Spokes e relativi organizzatori

1-Genetic Diseases

2-Cancer

3-Neurodegenerative diseases

4-Metabolic & Cardiovascular diseases

5- Inflammatory & infectious diseases

6- RNA DRUG Development

7- Biocomputing

8- Platforms for RNA/DNA delivery

9- From target to therapy: pharmacology, safety and regulatory competence center

10-Preclinical development, GMP manufacturing and clinical trials of GTMP



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

iit

ISTITUTO ITALIANO
DI TECNOLOGIA



UNIVERSITÀ
DI SIENA 1240



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

CN3 Spoke 1

Malattie genetiche



Workpackages

- ❑ **Skin/Cornea:** epithelia stem cell-/cell GT, M. De Luca, G. Pellegrini (UNIMORE)
- ❑ **Eye:** Gene therapy (GT) retinal dystrophies/degeneration and neuropathy, V. Marigo, A. Recchia, (UNIMORE), B. Franco (TIGEM)
- ❑ **Blood:** Hematopoietic stem cell- GT in Sickle Cell Disease, F. Mavilio (UNIMORE), Gene editing RNA therapy in Hemophilia, P. Simioni (UNIPD), thalassemia, R. Origa (UNICA), A. Iolascon (UNINA) and genetic iron overload, A. Pietrangelo (UNIMORE).
- ❑ **Kidney:** Gene GT in rare kidney diseases and tumors, A. Ballabio (TIGEM) and GE in Alport syndrome, A. Renieri (UNISI)
- ❑ **Storage Disorders :** Hematopoietic stem cell gene therapy/targeted gene addition A. Biffi (UNIPD) and gene therapy N. Brunetti-Pierri, G. Parenti (TIGEM).
- ❑ **Mitochondria/Neurometabolic diseases:** Nanocluster-based therapy, Y. Torrente (UNIMI); nuclease- and RNA- therapy targeting mtDNA, C. Garone/V. Carelli (UNIBO); miRNA and GT for mitochondrial diseases, L. Scorrano, C. Viscomi, P. Bernardi, L. Salviati (UNIPD); AAV-GE and RT of defective nuclear genes encoding mitochondrial proteins L. Palmieri (UNIBA);
- ❑ **Neuro/Neurodevelopmental/Neuromuscular/Muscular Diseases:** RNA-based therapy G. Messina (UNIMI), GE in Rett Syndrome, I. Meloni (UNISI), V. Sorrentino (UNISI), A. Ferlini (UNIFE), M. Zollo (UNINA).



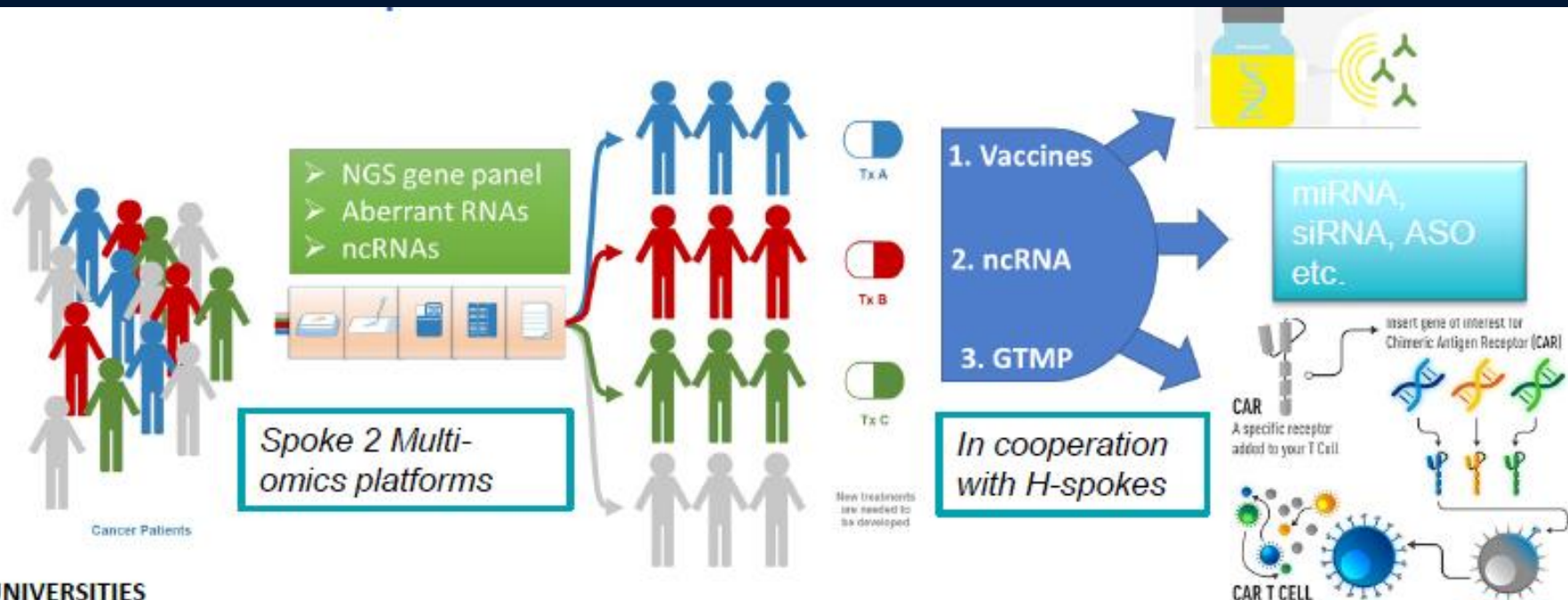
Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Italian Ministry of Health



CN3 Spoke 2 - Tumori



16 UNIVERSITIES

(UROM, UNIMI, UMG, UNIPD, UNIBA, UNINA, UNIPI, UNIBO, UNIFI, UNISI, UNICT, UNITS, UNIBS, UNIMORE, UNICAMP, UNITO) 2 CNR

Institutes (IASI, IEOS) 2 Pharma companies (SANOFI, IRBM) 1 Financial Institution (Intesa San Paolo).



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



CN3 Spoke 3 Malattie neurodegenerative



WP 1 – RNA platforms for neurodegenerative diseases.

Salvatore Oliviero, UniTO

WP 2 – Neurodegenerative diseases.

Angelo Antonini, UniPD

WP 3 – Expanded nucleotide repeats.

Angelo Poletti, UniMI

WP 4 – Neurodevelopmental disorders.

Elena Bonora, UniBO

WP 5 – Stroke and other neurological diseases.

Maurizio Taglialatela, UniNA



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



CN3 Spoke 4 Malattie metaboliche e Cardiovascolari



WP4.1 addresses **MUSCLE ATROPHY AND AGING**. A disproportionate number of people who reach old age ($\approx 80\%$ of people aged ≥ 80 years) suffer from cardiovascular and metabolic diseases, cellular and cognitive decline, cancer, sarcopenia, and frailty. By using sh/siRNAs and miRNAs the participating groups have identified a subset of targets that, when inhibited in mouse muscles, result in recovery of mass, force, and mitochondrial function/metabolism in different catabolic conditions such as cancer, immobilization, loss of innervation, diabetes/obesity, and aging. The work will aim at developing effective RNA-based drugs from these fundamental studies.

WP4.2 addresses **OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS** and their associated metabolic abnormalities and end-organ complications. Adipose tissue remodelling and inflammation is a major driver of obesity-associated insulin resistance and cardiovascular diseases. Tackling the dysfunctional adipose tissue will avoid the progression towards the complications of metabolic diseases. In addition, the participating groups have identified in type 2 diabetes and in arterial hypertension (crucial components of the metabolic syndrome) a number of critical molecules in pathogenesis (e.g. Oncostatin M, p85Shc and Aldosterone Synthase) that will be targeted with novel RNA-based approaches.

In WP4.3, addresses **CARDIOMYOPATHIES**. Myocardial diseases include a number of different pathologies unchained either by intrinsic, often inherited, defects of the cardiomyocyte, the contractile cellular unit of the myocardium, or by extrinsic noxae, as is the case of myocardial infarction due to coronary atherosclerosis or myocardial fibrosis following uncontrolled high blood pressure. In all cases, myocardial tissue undergoes a profound remodelling, during which the contractile tissue area is decreased and substituted by fibrotic, non-functional tissue, usually after tissue inflammation. The progress in DNA sequencing technology has allowed the identification of new RNA molecules which play a critical role in many aspects of cell biology or to study myocardial cellularity at single-cell level. Similarly, advances in genomic reprogramming have allowed the generation of human disease models "in a dish", through manipulation of patient-specific induced pluripotent stem cells. WP4.3 aims at exploiting RNA and gene therapy approaches for curing myocardial diseases as well as using cellular reprogramming for establishing models of myocardial disease or for cardiac cell replacement therapy.



SG Stevanato Group

Chiesi

Dompé



CN3 Spoke 5 Malattie infiammatorie



WP1 development of an integrated vaccines and prophylactic drug design platform and immune response profiling

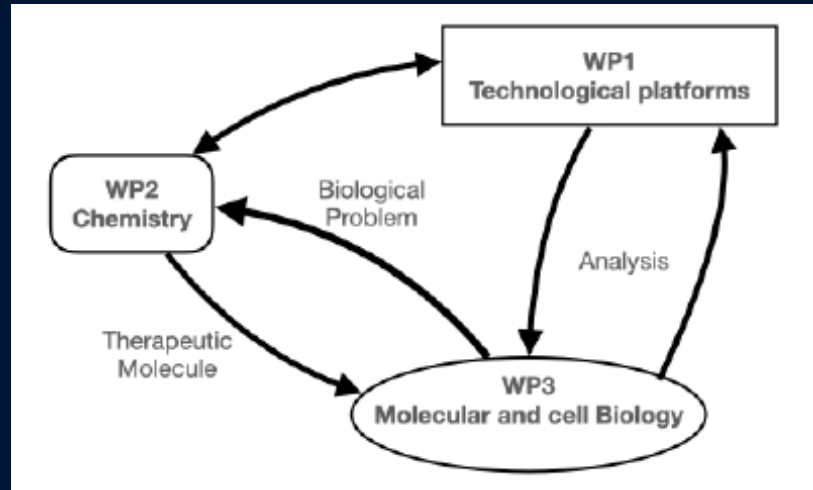
WP2 Generation of a preventive strategy against multidrug resistant bacterial pathogens and novel emerging viruses

WP3 Circulating RNA therapeutic target discovery and delivery strategies in autoimmune and inflammatory diseases

WP4 New treatments to fight immune pathologies originating from enhanced immune reactivity against host self-antigens in the course of transplantation.

CN3 Spoke 6 RNA drug development

Obiettivi: sviluppare nuove modificazioni chimiche per RNA targeting/cell delivery; incrementare le conoscenze nel settore dei ncRNA e epitrascrittoma applicati alle patologie umane; alimentare la crescita di una nuova comunità scientifica capace di sviluppare farmaci a RNA



CN3 Spoke 7 Biocomputing



WP 7.1 – Setup and development of the bioinformatics environment for omics data analysis

WP 7.2 – Bioinformatics for the identification of neo-antigens for mRNA vaccinology

WP 7.3 – Design and development of RNA drugs in different therapeutic areas

WP 7.4 – Computational Systems Biology and integrative data analysis

CN3 Spoke 8 Piattaforme per la somministrazione di farmaci a AN

To build a high-throughput discovery pipeline for nucleic acid delivery platforms covering the technological aspects considered crucial for translation from the bench to the bedside

Specific objectives

WP 8.1

Translational development of smart delivery platforms for nucleic acid delivery

- Develop delivery platforms from novel components and provide a functional PoC of their ability to allow efficient transfection and organ targeting in vivo and ready to be applied to a therapeutic concept (TRL 2-4)
- Move platforms with a demonstrated therapeutic potential toward the clinic (TRL 3-5)

WP 8.2

Human-relevant models to assess delivery efficiency

- Build a platform for biological screening of delivery systems recapitulating the disease complexity and reducing the use of animals (TRL accelerators)

WP 8.3

Innovation and production technologies

- Develop novel technologies and tools to fabricate and characterize both nanoprototypes and finished products fulfilling regulatory requirements (TRL accelerators)

CN3 Spoke 9 Centro di competenza sulla farmacologia di farmaci a AN

Obiettivi: Adattare e validare le tecnologie ADMET alle diverse tipologie di farmaci a AN; generare metodologie di R&D innovative e integrare procedure tradizionali e innovative in un processo razionale



WP 9.1 RNA drug pharmacokinetics

Standard methods

Innovative methods

WP 9.2 RNA drug pharmacodynamics

Standard methods

Innovative methods

WP 9.3 Toxicology and immunoreactivity

Standard methods

Innovative methods

WP 9.4 Regulatory framework

Standard methods

Innovative methods

CN3 Spoke 10 Sviluppo preclinico, manifattura in GMP e trial clinici basati su GTMP



WP10: Pilot training projects	
Task 10.1	Allogeneic CAR T cells in B-ALL and B-cell Lymphoma (OPBG TRL 5→7)
Task 10.2	CAR.CD7 T cells for T-ALL (OPBG TRL 5→7)
Task 10.3	CAR cells in Acute Myeloid leukaemia (OPBG and Fondazione Tettamanti TRL 4→7)
Task 10.4	Gene therapy for beta-thalassemia (OPBG and TIGET/Telethon TRL 6→7)
Task 10.5	Generation of an innovative platform gene therapy approach for lysosomal storage disorders with bone involvement (TIGET/Telethon TRL 3→5)
Task 10.6	<i>In vivo</i> intracerebral lentiviral gene therapy for metachromatic leukodystrophy (TIGET/Telethon TRL 4→6)
Task 10.7	<i>Ex vivo</i> expansion of genetically-engineered hematopoietic stem and progenitor cells (TIGET/Telethon and Fondazione Tettamanti TRL 4→6)
Task 10.8	CART-CD79B in adults/pediatric B-cell NHL (Fondazione Tettamanti TRL 4→6)
Task 10.9	Allogeneic CARCIK-CD19 in adult/pediatric B-cell NHL or CLL (Fond. Tettamanti TRL 6→7)
Task 10.10	Gene therapy for Stargardt disease (University of Naples TRL 3→5)
Task 10.11	Development of novel CAR approaches in refractory/resistant acute myeloid leukemia (OPBG and Takis/IRBM TRL 3→5)
Task 10.12	Extracellular vesicles (EVs) from CAR-T cells in pancreatic adenoCa (Un. Chieti TRL 2→5)
Task 10.13	CAR.GD2 T cell in patients with CNS Tumors (OPBG, TRL 4→7)
Task 10.14	CD19-targeting CAR-T cells in B cell mediated AID (OPBG and Orgenesis TRL 3→6)
Task 10.15	Discovery of novel targets for solid Ca, including PDCA and CRC (OPBG/Takis TRL 3→5)

Le problematiche affrontate

- Vincoli (disparità territoriale-40% al sud; disparità di genere; vincolo clima; vincolo digitale)
- Vincoli di spesa (es. bandi a cascata quali aiuti di Stato, gestione delle spese)
- Proprietà intellettuale e valorizzazione dei prodotti della ricerca
- Identificazione e assunzione di personale qualificato

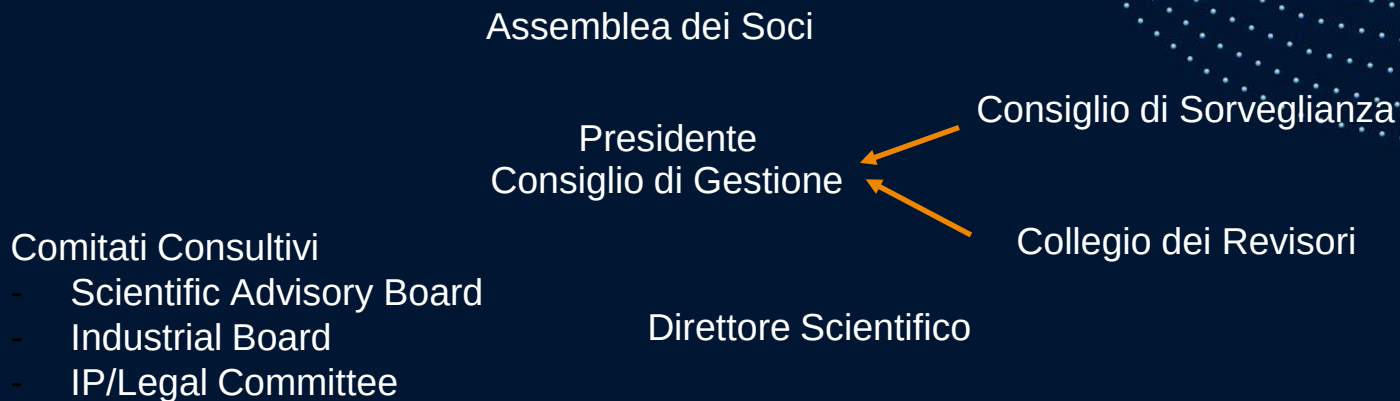


GRAZIE
per l'attenzione!

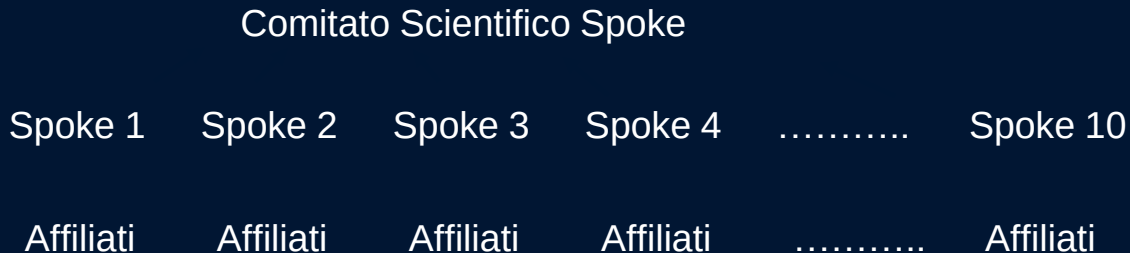
Le industrie coinvolte



La Governance della Fondazione



HUB



SPOKE