

esclusiva INTERVISTA

INTERVISTA A GIOVANNI GAVIRAGHI,
AMMINISTRATORE DELEGATO DI SIENA BIOTECH

“Prima di iniziare a parlare di Siena Biotech, tengo molto a ribadire un concetto, ovvero la grande importanza che riveste la chimica, sia per chi come noi fa piccole molecole sia per chi lavora su altre tecnologie, come gli anticorpi, le proteine. E’ tutta chimica, sia essa di analisi, di sintesi, di processo etc e come tale è una competenza da mantenere anzi da sviluppare ulteriormente, in particolare modo nella formazione universitaria.” Inizia così l’incontro con Giovanni Gaviraghi, Amministratore Delegato (AD) di Siena Biotech, un gioiello di biotecnologia nel cuore della Toscana. Quello che trapela da subito nell’AD e sarà il leit-motiv dell’incontro è l’entusiasmo, la volontà e le grandi doti manageriali di un uomo che ha deciso alla soglia dei 60 anni che non era ancora il momento di andare in pensione

a cura di Elena Barassi

IL BIOTECH PUNTA SULLA CHIMICA



“La Chimica è una scienza da coltivare con passione perché è una disciplina di grande valore; senza la chimica non ci sarebbero stati così tanti progressi in molti settori industriali. Dico questo perché negli anni passati purtroppo vi è stata una campagna negativa sulla chimica (inqui-

na!) che ha portato i giovani a non considerarla come una scelta professionale e di vita importante. Molti la ritenevano anche troppo difficile nello studio e lo sforzo richiesto non garantiva uno sviluppo futuro interessante. In realtà la chimica è una delle aree in cui ancora oggi vi è tanto da



scoprire e da applicare ad altri settori e riveste da sempre un ruolo centrale anche nella farmaceutica. Anzi, fino agli anni 70 dello scorso secolo, la farmaceutica era dominata dalla chimica, basti pensare che ancora oggi si parla del settore chimico-farmaceutico. Purtroppo negli ultimi 15

anni, anche a livello internazionale, le posizioni di comando, di leadership delle aziende farmaceutiche è passato nelle mani di farmacologi, di medici che hanno sostituito ampiamente i chimici con risultati, dal mio punto di vista, abbastanza discutibili. Il messaggio forte che voglio dare

oggi è che la chimica, soprattutto nel nostro settore, continua a rivestire un ruolo chiave, parlo ovviamente della chimica in senso lato, che comprende tutto, dalla progettazione molecolare, alla sintesi, allo sviluppo chimico alla chimica computazionale ed analitica.



Come e da chi è nata l'idea di creare un polo di ricerca biotecnologica a Siena?

L'idea è venuta alla Fondazione Monte dei Paschi di Siena (FMPS) nel 2000. Quando mi è stato presentato il progetto, mi è subito piaciuto. Per questo ho rinunciato a fare il pensionato! La FMPS è un ente no profit, e come tale ha come obiettivo primario di investire in diversi settori non in termini di ritorni ma per sostenere diverse iniziative fra cui la ricerca scientifica. Oltre al sostegno alla ricerca universitaria, a Siena ha voluto fare qualcosa in più, creando una Società ad hoc per lo sviluppo delle biotecnologie. Questo progetto si basa su alcune valutazioni oggettive: il primo è che Siena possiede una grande tradizione di ricerca in campo biotecnologico, che ha le sue origini nella Sclavo, un'azienda che ha avuto un grande successo nel '900 nella ricerca e produzione dei vaccini. Questo ha sicuramente indotto l'Università di Siena a dotarsi di strutture e competenze nell'ambito biotecnologico e quindi la FMPS ha pensato allo sviluppo del territorio, attraverso quello scientifico e tecnologico, e quindi la creazione di una società che potesse essere per i laureati e dottorati dell'Università di Siena una opportunità di lavoro altamente qualificato. La FMPS ha fornito i fondi iniziali per avviare la fase di start up, mentre altri contributi sono giunti dalla Comunità Europea tramite i progetti del 6° Programma Quadro e dalle alleanze di ricerca. Quello di diventare autonomi finanziariamente è un obiettivo a lungo termine, ma non stiamo dormendo sugli allori, stiamo iniziando a

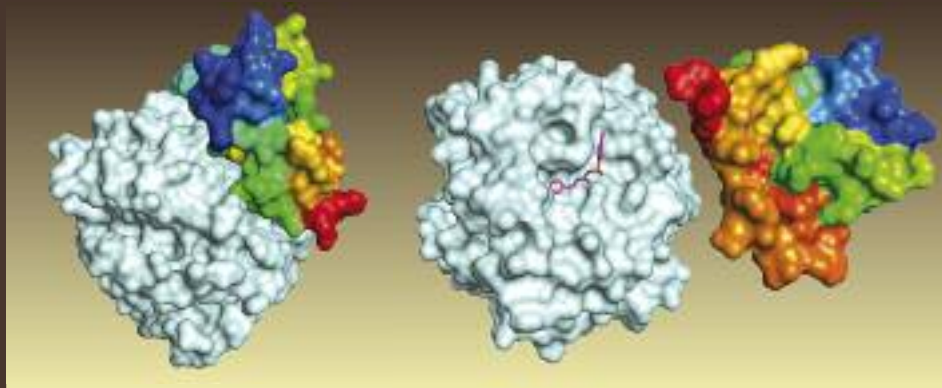
creare valore dal nostro portfolio progetti, valore soprattutto terapeutico per i pazienti.

Il cuore di Siena Biotech è la ricerca biotecnologica. Per quali aree in particolare e quali sono gli obiettivi che si prefigge di raggiungere?

L'idea di creare una Biotech è nata nel 2000 all'interno della Fondazione MPS. Ho proposto di creare una società di drug discovery, cioè una Società dedicata alla scoperta di nuovi farmaci utilizzando molte tecnologie biologiche integrate con la chimica medicinale. Il nostro obiettivo è quello di identificare farmaci composti da piccole molecole, cioè molecole con peso molecolare attorno ai 500 Dalton in quanto farmaci dal peso molecolare superiore non vengono assorbiti bene e non passano agevolmente le barriere biologiche, come la barriera emato encefalica. Fondamentale è stata la scelta di lavorare sulle malattie

del Sistema Nervoso Centrale (CNS) in particolare le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e le malattie orfane, e i tumori cerebrali. Per il momento ci stiamo concentrando sulle piccole molecole (cioè di peso inferiore a 500 Dalton) ma non è detto che in futuro non daremo spazio anche a molecole più grandi come proteine o anticorpi. Siena Biotech è stata concepita e organizzata sulla creazione delle piattaforme tecnologiche necessarie a fare la drug discovery e soprattutto sulla loro integrazione, per essere in grado di selezionare nuove molecole che interagiscono con i bersagli farmacologici scelti, di ottimizzarle e di portarle velocemente fino alla fase clinica. In Italia fervono molte iniziative legate alla ricerca di base e accademica, però molte si fermano prima della identificazione dei farmaci, perché non è facile avere le competenze per selezionare e ottimizzare le molecole giuste che possano diventare candidati farmaci per lo sviluppo. Il Medicines Research Centre di Siena Biotech, invece, è dotato di una struttura automatizzata di screening e possiede una library propria di circa 80.000 molecole che continua ad aumentare progressivamente con composti che vengono sintetizzati in casa o in collaborazione, oppure acquistati da fonti commerciali, attraverso approcci razionali computerizzati. L'obiettivo è quello di mettere insieme una raccolta di almeno 200.000 prodotti che siano caratterizzati da una vasta diversità chimica. Dalle molecole risultate positive nello screening parte poi il processo di ottimizzazione durante il quale vengono ottimiz-





zate le varie caratteristiche chimiche, chimico-fisiche, l'assorbimento, la cinetica delle stesse. Durante la fase di ottimizzazione dall'hit al candidato, la chimica medicinale (che comprende anche la cosiddetta struttura attività e concentrazione attività, cioè la correlazione tra la struttura chimica e l'attività biologica e farmacologica) gioca un ruolo fondamentale. I candidati vengono portati in sviluppo, prima pre-clinico poi clinico. Di fatto il Centro può essere descritto come un motore in cui si mettono delle idee, dei target, delle competenze e da cui alla fine dovrebbero uscire dei farmaci candidati da validare in clinica.

Con Siena Biotech collaborano grandi case farmaceutiche. In che misura avviene questa partnership?

Disponibile da solo un anno, il Medicines Research Centre ci permette oggi di avere una grande produttività e di ospitare tutte le tecnologie necessarie. Oggi possiamo definire matura la nostra ricerca, che vanta nel proprio portfolio 8-9 progetti. Allo stato attuale vi sono due molecole in fase clinica, entro la fine del 2010 dovremmo arrivare a 4-5 molecole in fase clinica. Naturalmente la nostra struttura è concentrata solo su una parte del processo di ricerca, perchè per arrivare a fare uno sviluppo completo occorrono investimenti e strutture enormi, quelle cioè in possesso delle grandi multinazionali farmaceutiche. Quando terminiamo la fase 2 diamo quindi in licenza le molecole a queste grandi multinazionali che a loro volta completano lo sviluppo e le portano sul mercato. Le partnership con l'industria farmaceutica ci permettono non solo di avere uno sbocco per i nostri prodotti ma anche di avere un rapporto di sinergia con loro. Noi, ad

esempio non possediamo alcune tecnologie necessarie per fare in modo rapido una ricerca completa, penso alle tecnologie come i raggi X o il sincrotrone necessari per la strutturistica della interazione con le proteine, mentre queste aziende multinazionali sono dotate di tutte le tecnologie necessarie. Il risultato di queste partnership è quindi un'accelerazione del processo di ricerca e sviluppo. Attualmente abbiamo in atto due grandi collaborazioni con aziende farmaceutiche e ne stiamo costituendo una terza. Credo fortemente che questo sarà il nostro futuro, almeno per i prossimi 5 anni.

La scoperta di nuovi farmaci richiede l'uso di tecnologie avanzate. Quali sono le piattaforme attualmente in uso?

Le piattaforme (vedi box) ovviamente sono legate alla drug discovery. Abbiamo 2 laboratori di tipo farmacologico, neurologia e oncologia, poi vi è la parte di cheminformatica e bioinformatica l'attività di screening, la chimica medicinale, la parte di sviluppo precoce. Una piattaforma molto interessante è lo studio del processo chimico, il passaggio dal laboratorio alla fase di produzione non è indifferente; durante uno studio pre-clinico e clinico sono necessari 40-50-100 kg di materia prima, noi ovviamente non possediamo attrezzature o impianti adeguati, ma possiamo studiare il processo e cercare di produrre la materia prima nell'ordine di qualche centinaio di grammi fino al kilo. Con queste quantità riusciamo a portare a compimento gli studi preliminari; naturalmente per proseguire dobbiamo avere a disposizione materiale prodotto secondo le GMP (Good Manufacturing Practices), che al momento ci viene fornito da aziende che lavorano per conto terzi.

IL PROCESSO DI DRUG DISCOVERY

Siena Biotech è una Società dedicata alla drug discovery (ricerca di nuovi farmaci) nel settore delle piccole molecole (sono definite piccole molecole quelle con peso molecolare non superiore a 500 Dalton). Per realizzare questa missione, la Società si è dotata di piattaforme avanzate di drug discovery e le ha completamente integrate. In particolare essa dispone delle seguenti tecnologie:

- Genetica, genomica, proteomica e metabolomica per l'identificazione dei nuovi bersagli farmacologici da impiegare nel processo di ricerca.
- Modelli cellulari e animali per la validazione dei target.
- Le varie tecnologie di screening automatizzato per la selezione delle molecole che interagiscono con i target.
- La Chimica Medicinale deputata alla sintesi di nuove molecole e/o alla ottimizzazione di quelle già identificate.
- La Chimica analitica per la caratterizzazione delle molecole.
- Lo Sviluppo Chimico deputato allo studio del processo chimico ed alla riprepazione dei composti.
- La farmacocinetica e ADME per la caratterizzazione farmacocinetica e metabolica dei nuovi candidati.
- La tossicologia e lo sviluppo clinico.

Le suddette tecnologie sono quindi in grado di sostenere il processo di ricerca e sviluppo dall'inizio alla fase clinica II (il cosiddetto Proof of Concept), garantendo anche la loro completa integrazione sinergica. Particolare importanza rivestono le tecnologie chimiche, che vanno dal drug design, alla sintesi chimica vera e propria, condotta anche con approcci avanzati come la sintesi combinatoriale e parallela) al controllo analitico e strutturale, allo sviluppo del processo che permette poi il trasferimento alla fase di pilota e produttivo del processo di sintesi.

MEDICINAL CHEMISTRY DEPARTMENT

Siena Biotech è attivamente coinvolta nella ricerca di terapie efficaci per una serie di malattie attualmente incurabili o curabili solo a livello palliativo. Specificamente, la ricerca è attiva con un numero di progetti nei campi della malattia di Alzheimer e Huntington, entrambe malattie neurodegenerative devastanti, e tumori del sistema nervoso centrale come il glioblastoma. Oltre ai propri sforzi di ricerca puramente interna, Siena Biotech ha due collaborazioni strategiche di lunga data con multinazionali farmaceutiche, la svizzera Roche e l'americana Wyeth. Queste collaborazioni sono incentrate su progetti di interesse considerevole nel campo della malattia di Alzheimer. Nel 2004, Siena Biotech ha cominciato ad assumere chimici medicinali per iniziare progetti di ricerca integrati nelle aree terapeutiche citate.

Il Dipartimento di Chimica Medicinale è ovviamente parte di una rete di Dipartimenti di ricerca, tutti attivamente coinvolti nel progredire i progetti terapeutici verso la clinica. Il Dipartimento di Chimica Medicinale è organizzato in gruppi, ognuno dei quali lavora su uno o più progetti terapeutici in stretta collaborazione con membri degli altri dipartimenti.

I chimici medicinali disegnano le molecole, o gruppi di molecole definiti 'librerie', li sintetizzano e li purificano su piccola scala, tipicamente una ventina di milligrammi. I composti vengono poi analizzati e passati al Dipartimento di Screening and Technologies per il controllo qualità finale, l'archiviazione e la distribuzione ai vari saggi sia a Siena che alle organizzazioni partner in Svizzera e negli Stati Uniti. I risultati dei saggi sono normalmente disponibili nell'arco di una-due settimane e caricati in un database accessibile a tutti nell'organizzazione. Con i dati a disposizione, possono cominciare nuove iterazioni di disegno e sintesi, per migliorare ulteriormente potenza e proprietà delle molecole.

Le molecole più promettenti vengo risintetizzate su scala più larga (100-500 g) e sottoposte ad una serie di saggi addizionali nei vari dipartimenti con lo scopo di valutarne l'efficacia, la farmacocinetica e la potenziale tossicità prime di essere selezionate per lo sviluppo clinico. A tutti gli stadi del processo, viene applicata una serie di tecnologie in silico, in vitro ed in vivo atte a rimuovere i composti che presentino una più bassa probabilità di successo.

Le successivi fasi di sviluppo clinico di un farmaco nuovo possono durare anche 10 anni con costi in eccesso di un miliardo di Euro, quindi fare questa analisi in uno stadio precoce riduce significativamente il rischio che un composto non ottimale 'cada' nei momenti più critici e costosi.



Focalizzata sulle malattie neurodegenerative e neuroproliferative, Siena Biotech punta alla ricerca in campo farmacologico per la cura in tre grandi aree: Alzheimer, Huntington e Glioblastoma Multiforme. Quali sono i progetti in corso?

L'Alzheimer è oggi una malattia molto diffusa che purtroppo colpisce in vario grado il 50% delle persone con più di 80 anni. I problemi dal punto di vista medico e sociale sono enormi, soprattutto perché molti di questi pazienti non sono autosufficienti. Allo stato attuale ci sono 2 filoni di studio, uno che permette di migliorare la memoria e l'apprendimento di questi pazienti, cercando di influire su alcuni meccanismi predisposti alla formazione ed al mantenimento della memoria. L'altro è quello di bloccare la sintesi di alcune proteine tossiche come la beta amiloide che è una proteina prodotta nel cervello, di cui ancora non si conosce il motivo della sua comparsa, e che una volta prodotta come miofibrille solubili diventa col tempo insolubile depositandosi all'interno del neurone e portando alla morte i neuroni stessi. Stiamo cercando con delle piccole molecole di bloccare certi enzimi che sono alla base della produzione di questa proteina; abbiamo qualche risultato preliminare positivo il che ci fa pensare che potremmo essere in grado se non di bloccare la malattia, almeno di rallentarla. Non è comunque un progetto di facile realizzazione visto che quasi tutte le aziende farmaceu-

tiche ricercano da tempo in questa direzione ma con pochi risultati. Ma nel caso ci fosse una possibilità di intervento, noi vogliamo essere presenti con i nostri risultati. Abbiamo, inoltre, implementato una ricerca ancora più avanzata e molto più rischiosa andando a cercare altri meccanismi di base che sottendono alla malattia. Per fare ciò abbiamo chiesto un finanziamento alla Comunità Europea per il progetto chiamato ADIT. Oggi questo è uno dei più grossi progetti europei di cui noi siamo i coordinatori e usando tecnologie avanzate come la proteomica e la genomica, cioè andando a identificare le proteine o i geni espressi dalla malattia, in un modello dove i neuroni sono messi a contatto con la proteina tossica beta amiloide, pensiamo di identificare nuovi approcci alla malattia. Infatti, in questo modello, i neuroni sotto stress producono proteine che possono diventare nuovi target per iniziare nuovi progetti di ricerca. Un altro progetto riguarda la malattia di Huntington, una malattia orfana, essendo la sua incidenza nell'ordine di un paziente ogni 20.000 persone. Si tratta di una malattia degenerativa molto particolare, su base genetica che inizia a manifestarsi intorno ai 30, 35 anni ed ha una decorrenza di 15 anni; è caratterizzata dalla presenza di un gene mutato che nella sua forma normale produce una proteina che è molto importante per il trofismo dei neuroni. Quando è mutata, tale proteina risulta molto tossica per i neuroni specialmente quelli

che costituiscono i gangli basali; questa tossicità selettiva spiega come la malattia produca la cosiddetta 'corea', cioè la presenza di movimenti incoordinati, oltre che ad una sintomatologia psichiatrica molto grave. Oggi per questa malattia non esiste nessun farmaco veramente curativo; noi stiamo facendo molti sforzi per bloccare o ritardare la sua insorgenza. Un primo candidato farmaco inizia oggi la fase clinica; dobbiamo essere molto prudenti ed aspettare che i risultati clinici siano positivi. Il tumore cerebrale Glioblastoma Multiforme è un tumore molto aggressivo, porta alla morte del paziente al massimo nel giro di 2 anni e ci sono pochissime terapie, purtroppo poco efficaci. In alcuni casi è possibile l'intervento chirurgico ma il paziente va comunque incontro a problemi molto gravi. Per questa patologia stiamo studiando i meccanismi di base: abbiamo qualche idea, ancora a livello sperimentale, il nostro obiettivo sarebbe quello di aumentare l'aspettativa di vita del paziente. Qualsiasi aumento, anche limitato sarebbe già un grandissimo risultato. Abbiamo in corso altri progetti, alcuni anche con Università di Siena che per noi è il partner privilegiato. Ci muoviamo su progetti a livello nazionale e a livello internazionale, alcuni finanziati dalla Comunità Europea. I progetti europei servono anche per creare i network internazionali con le università che possiedono tecnologie avanzate in settori d'avanguar-



dia. Abbiamo inoltre cercato di entrare in progetti che potrei definire eroici, come appunto nelle malattie rare, perché vogliamo che la nostra ricerca sia veramente innovativa. Infine, ci siamo accorti che oggi le tecnologie interessanti per la chimica di sintesi sono le nanotecnologie e ci stiamo lavorando molto con una serie di collaborazioni, ad esempio l'imaging realizzato con microparticelle: non è possibile oggi non utilizzare queste tecnologie innovative.

E' notizia di pochi giorni fa che, dopo le Lauree in Chimica Industriale e in Medicina e Chirurgia è stato insignito della Laurea Honoris Causa in Farmacia. Un ulteriore riconoscimento della sua persona nell'area della ricerca

Un riconoscimento credo non tanto a me come persona quanto alla lungimiranza della Fondazione MPS, alla struttura di Siena Biotech e all'impatto positivo che l'iniziativa Siena Biotech ha già avuto sull'Università di Siena e sui giovani che hanno scelto di studiare a Siena. Noi siamo coinvolti direttamente contribuendo ai programmi accademici con lezioni di drug discovery, seguiamo dottorati, stage, tesi, insomma abbiamo una collaborazione molto vivace anche nella didattica. Abbiamo buoni rapporti anche con le altre università toscane, come Firenze, Pisa, e in generale collaboriamo anche con varie università italiane. Il mio sogno sarebbe quello di vedere create altre iniziative come quella di Siena Biotech in ogni polo scientifico italiano. Unità che dovrebbero accorpare le competenze traslazionali avanzate mettendole a disposizione di coloro che hanno nuove idee, aiutandoli a concretizzare il trasferimento a livello applicativo.

Credo fermamente che la ricerca non debba mai essere fine a se stessa, ma debba contribuire a raggiungere un obiettivo conoscitivo o applicativo. Nel nostro caso specifico questo significa contribuire all'aumento della conoscenza medica per identificare farmaci efficaci per il trattamento delle molte patologie non ancora curate e renderli disponibili per tutti migliorando la qualità e l'aspettativa di vita del paziente.



**FONDAZIONE
MONTE DEI PASCHI
DI SIENA**

La Fondazione Monte dei Paschi di Siena è stata costituita nel 1995 con il conferimento dell'attività bancaria da parte dell'ex Istituto di Credito di Diritto Pubblico nella Banca Monte dei Paschi di Siena SpA, le cui origini risalgono alla seconda metà del Quattrocento. La missione della Fondazione Mps persegue gli obiettivi di utilità sociale e di interesse pubblico nei settori della ricerca scientifica, dell'arte, dello sviluppo locale, dell'istruzione, della sanità, dell'assistenza alle categorie sociali deboli, della valorizzazione di beni e delle attività culturali e ambientali. La sua attività istituzionale si concretizza con il sostegno economico a progetti propri o proposti da soggetti terzi. Nel 2008, la Fondazione Mps ha reso disponibili complessivamente 233 milioni di euro di finanziamenti, di cui oltre 165 milioni ai progetti di terzi. Il settore della ricerca scientifica è tradizionalmente uno degli ambiti più importanti di impegno della Fondazione Mps. Oltre al sostegno alle varie Università, nell'ambito degli 11,5 milioni di euro decisi per le erogazioni 2008 a progetti di terzi, da sottolineare l'intervento diretto attraverso Siena Biotech, società strumentale della Fondazione, e la partecipazione in Toscana Life Sciences. La Fondazione, in tale ambito, provvede con la propria società strumentale BioFund S.p.a, una seed capital company, al sostegno delle aziende nella fase di start up. La Fondazione Mps aderisce anche a "Toscana Innovazione", un fondo varato da Sici di intesa fra Regione Toscana e le fondazioni ex bancarie della regione, destinato al finanziamento di "specifici progetti ad alto contenuto tecnologico ed alta valenza innovativa". Inoltre nel dicembre 2008 è stata firmata una lettera di intenti fra Fondazione Monte dei Paschi di Siena e la Scuola Normale Superiore di Pisa per la costituzione di Siena Nanotech, società per azioni che, con sede nel territorio senese, opererà nel campo delle nanotecnologie e si occuperà dello sviluppo dei risultati scientifici ottenuti dal Laboratorio NEST, il centro di nanotecnologie della Scuola Normale Superiore di Pisa, del trasferimento tecnologico dal mondo della ricerca a quello dell'industria, dello sfruttamento economico dei brevetti, nonché dello sviluppo di nuovo know how nel settore. L'investimento da parte della Fondazione Mps sarà di 10 milioni di euro in tre anni.