

**» INTERVISTA****DALLA MECCANICA QUANTISTICA  
ALLO SPIN-OFF PER INDIVIDUARE NUOVI  
FARMACI**

*Intervista con Lidia Pieri, amministratore delegato dello spin-off dell'INFN Sibylla Biotech*

*Produrre nuovi farmaci grazie a innovativi protocolli di drug discovery e potenti algoritmi sviluppati a partire da metodi matematici di fisica teorica, originariamente sviluppati per studiare fenomeni tipici del mondo subatomico. È questa la sfida lanciata dalla neonata Sibylla Biotech, società spin-off dell'INFN, delle Università di Trento e Perugia e su cui il fondo Vertis Venture 3 Tech Transfer ha deciso di puntare investendo 2,4 milioni di euro. Sibylla Biotech è anche uno dei progetti selezionati per la manifestazione US-Italy Innovation Forum, che si è tenuta il 17 e 18 ottobre a San Francisco, negli Stati Uniti, dove è stato in visita il Presidente della Repubblica italiana Sergio Mattarella. Abbiamo chiesto a Lidia Pieri, amministratore delegato di Sibylla Biotech di raccontare in che cosa consiste e qual è il punto di forza della tecnologia che ha portato alla nascita della società e quali sono ora le prospettive future.*

**Recentemente Sibylla Biotech ha ricevuto l'interesse e il finanziamento di investitori, in particolare per una tecnologia che potrebbe consentire l'individuazione di nuovi farmaci utilizzando algoritmi sviluppati a partire da metodi matematici di fisica teorica. Qual è la relazione tra farmaci innovativi e fisica teorica? In che cosa consiste la tecnologia che avete sviluppato e qual è il suo punto di forza?**

Ad oggi, tra le tante questioni scientifiche irrisolte, c'è la comprensione di come si formano le proteine biologicamente rilevanti. Prodotte dal ribosoma sotto forma di catena di aminoacidi traducendo un'informazione del DNA, le proteine si ripiegano poi in forme definite per espletare la loro attività biologica, un processo chiamato *folding*. Il più grande supercomputer al mondo, costruito per fare dinamica molecolare, riesce a studiare solo il ripiegamento di piccole proteine o piccole porzioni di proteine. Ci vorrebbero centinaia di migliaia di anni di calcolo per simulare il folding di una proteina interessante a livello biologico.

Sibylla supera questo ostacolo, grazie all'invenzione di due scienziati che sono tra i soci fondatori della società: Pietro Faccioli, fisico teorico nucleare, professore del Dipartimento di Fisica di Trento e ricercatore INFN, ed Emiliano Biasini, biologo molecolare specializzato nelle malattie neurodegenerative, ricercatore del

## » INTERVISTA

Dulbecco Telethon Institute e professore al CIBIO di Trento. Faccioli e Biasini hanno unito talento, coraggio e perseveranza, realizzando un viaggio multidisciplinare potenzialmente rivoluzionario e sicuramente coinvolgente.

Il viaggio scientifico parte più di dieci anni fa, quando Faccioli intuisce come, utilizzando la matematica della meccanica quantistica, e in particolare quella che descrive il passaggio di una particella quantistica attraverso una barriera energetica, il cosiddetto *effetto tunnel*, si possa trovare una scorciatoia e rendere possibile la simulazione di questo tipo di eventi.

Una proteina esce dal ribosoma sotto forma di catena di aminoacidi, e poi affronta una o più transizioni di conformazione per raggiungere la sua forma biologicamente attiva: essa vibra attorno a una conformazione a causa delle interazioni tra i suoi atomi e quelli dell'ambiente cellulare circostante per un tempo compreso tra millisecondi e minuti, per poi trovare una situazione energeticamente favorevole e cambiare forma rapidamente nell'arco di microsecondi. Parliamo di interazioni tra migliaia di atomi in una proteina con un milione e mezzo di atomi del liquido in cui è immersa. La dinamica molecolare è obbligata a simulare tutto il tempo che la proteina passa attorno a una data forma, tempo che non ci dà nessuna informazione sul folding, e questo porta a scale temporali molto più grandi della vita umana, e quindi all'impossibilità di eseguire tali simulazioni. Con il metodo ideato da Faccioli, ammesso di conoscere la configurazione finale, si può simulare direttamente il momento in cui avviene la transizione, e sono sufficienti circa due settimane su un piccolo cluster per ottenere il filmato del folding della proteina con dettaglio atomistico. Inoltre, ci siamo accorti che nelle proteine biologicamente rilevanti esistono degli stati intermedi che esse assumono mentre si ripiegano verso la forma biologicamente attiva, e che ora noi, e sottolineo solo ora e solo noi, sappiamo caratterizzare a livello atomistico. Questa unicità è la forza del nostro metodo.

Ora torniamo a Trento, dove Biasini lavora da tempo su una proteina responsabile di diverse malattie neurodegenerative e, mentre lui e Faccioli si confrontano su un progetto di tesi inter-dipartimentale, il biologo davanti alle equazioni di fisica e il fisico davanti alla complessità dell'ambiente cellulare, avviene l'intuizione. Se si incastrasse un farmaco nello stato intermedio del folding di quella proteina (e non si poteva fare perché non si conosceva la struttura degli stati intermedi), la stessa potrebbe non finire di ripiegarsi, e il sistema di controllo della cellula la eliminerebbe prima che fosse convertita nella sua forma patologica, impedendole quindi di causare la malattia. Le prime molecole legate a uno stato intermedio, che potranno essere il punto di partenza per la ricerca farmacologica di una cura, sono ora in fase di brevetto. Il metodo di soppressione dell'attività tossica di una proteina attraverso un farmaco legato allo stato intermedio di folding può essere generalizzato a tutte le proteine che presentano uno stato intermedio, ed è stato brevettato. Sappiamo che potrebbe rivoluzionare la farmacologia, che è applicabile in principio a ogni area terapeutica e quindi anche a quelle che contengono malattie incurabili, come alcuni tipi di cancro

## » INTERVISTA

o l'Alzheimer. Non sappiamo ancora se funzionerà su altre proteine, ma certamente vale la pena investigare questa possibilità.

**Questa idea ha portato alla nascita di Sibylla Biotech, spin-off dell'INFN. Che tipo di supporto avete ricevuto dall'INFN e che importanza questo ha avuto per Sibylla?**

Sibylla ha preso in licenza sia la piattaforma di simulazione molecolare sia il brevetto del metodo, e si propone di sviluppare una piattaforma innovativa di *drug discovery*. Il contributo dell'INFN è stato fondamentale non solo per il *background* scientifico sottostante la scoperta, ma anche per il supporto avuto fin da subito dall'Ufficio di Trasferimento Tecnologico. L'INFN ci ha voluto conoscere quando le nostre idee imprenditoriali erano ancora embrionali, ha creduto nelle potenzialità del metodo e nella possibile rivoluzionaria ricaduta sulla società di un'invenzione che prende vita dalla ricerca di base. Sibylla è proprio la dimostrazione che la ricerca di base è uno dei fondamenti su cui deve basarsi la cultura scientifica oggi, insieme alla necessità di saper affrontare problemi complessi con un approccio multidisciplinare. Sibylla e l'INFN hanno siglato un accordo di ricerca collaborativa che ci ha permesso l'utilizzo di risorse di calcolo fondamentali per muovere i primi passi nella ricerca di un investimento.

**Sulla base della vostra esperienza, quali sono le condizioni favorevoli e quali necessarie per la nascita di uno spin-off?**

Le condizioni necessarie per la nascita di uno spin-off sono un team eccellente e motivato, e un ambiente culturale circostante che sia alleato del trasferimento tecnologico e che insegni a fare business a chi fa un altro mestiere. Noi abbiamo potuto contare sul sostegno dell'INFN e abbiamo potuto seguire il percorso Bootstrap con HIT (Hub Innovazione Trentino), che ci ha avvicinati al mondo del business e ai suoi meccanismi e ingranaggi, fornendoci l'abc per muoverci in un sistema completamente nuovo per chi arriva dal contesto accademico.

Mi piacerebbe che si creasse e si radicasse con maggiore forza nell'ambito accademico - da cui provengo - la cultura di creare un'azienda per valorizzare un'idea. Avverto invece tuttora una circospezione di fondo, come se fare business fosse in fondo una violazione di un principio etico di condivisione scientifica. Credo fermamente che fondare un'azienda voglia dire dare la possibilità a un'idea di ricevere i finanziamenti e il supporto necessario per svilupparsi ed esplodere nelle sue potenzialità, al costo di posticipare la divulgazione dell'idea di quel tanto che sia sufficiente per brevettare (passo necessario per acquistare il valore che è ricercato da chi finanzia). Solo avendo fondato Sibylla abbiamo ora modo di investigare nuovi target farmacologici e procedere verso lo sviluppo di nuovi farmaci. Se non avessimo fondato la società, semplicemente non avremmo avuto i milioni di euro necessari per farlo.

## » INTERVISTA

Quello di professore universitario e ricercatore è un mestiere bellissimo, stimolante e appagante, che per anni ho perseguito. Io sono un fisico, tra l'altro di area INFN. Per motivi personali ho lasciato l'accademia cinque anni fa, dopo un dottorato e dieci anni di ricerca. La mia formazione mi ha permesso di seguire l'evoluzione scientifica del metodo di identificazione di intermedi di *folding* e della sua applicazione alla farmacologia, di innamorarmi di questa idea e di poterla trasmettere ai non addetti ai lavori. Il fatto di non lavorare in accademia però mi ha dato il tempo, la possibilità (nessun accademico può avere ruoli operativi in uno spin-off) e la prospettiva necessari per guidare l'azienda in questa prima fase. Amministrare un'azienda, provenendo ormai da fuori l'accademia, è stato per me un percorso molto interessante, a livello professionale e personale. Ho potuto sfruttare le mie competenze scientifiche ma anche gestionali e di multitasking che avevo già allenato con la ricerca. Ho potuto vivere una sfida con grandi responsabilità, con le quali mi sono dovuta costantemente confrontare.

Io credo che sarebbe opportuno formare gli scienziati. Vorrei che fosse presa in considerazione l'idea che siano gli Atenei, e già per gli studenti della magistrale, a organizzare degli incontri o addirittura dei corsi di business development, che introducano il concetto di trasferimento tecnologico, che creino la cultura di questo percorso, alternativo e non contrario alla carriera accademica, che arricchisce e non impoverisce la conoscenza scientifica, che permette a idee e progetti di realizzarsi, senza distruggere nessun ideale.

### **Quali sono ora i prossimi obiettivi di Sibylla Biotech?**

Sibylla ha ricevuto un finanziamento di 2,4 milioni di euro da parte del fondo *Vertis Venture 3 Tech Transfer*, che ha creduto nel team e nella potenzialità dell'idea. È un finanziamento importante che ci permetterà di validare la tecnologia e quindi di finalizzare il protocollo proprietario di *drug discovery* con cui poter collaborare con le grandi aziende farmaceutiche.

Il nostro primo obiettivo è provare che la nostra tecnologia funziona, che possiamo individuare almeno un altro target farmacologico sconosciuto su una proteina responsabile di una malattia e identificare delle molecole che si legano a questo nuovo target eliminando la proteina prima che questa diventi tossica. Vogliamo produrre un risultato che possa segnare l'inizio di un percorso decennale verso la scoperta di una cura per quella malattia. Da qui inizia il nostro grande viaggio e sono certa che il team di Sibylla sia il migliore possibile per arrivare in fondo alla lunga strada. ■