

IL SETTORE DELLE SCIENZE DELLA VITA NEL REGNO UNITO

INTRODUZIONE

L'industria delle scienze della vita e biotecnologie è uno dei settori chiave per l'economia Britannica. Il Regno Unito è leader del settore in Europa particolarmente nei campi della farmaceutica, diagnostica, chimica e agroalimentare. Per volume d'affari, investimenti e R&D il settore biotecnologico britannico è secondo soltanto agli Stati Uniti. Nel Regno Unito inoltre hanno sede alcuni dei più grandi fondi di investimento specializzati nelle scienze della vita. Nel 2004 le aziende britanniche hanno raggiunto i 513 milioni di sterline in finanziamenti.

Nel Regno Unito sono presenti circa 435 aziende biotecnologiche, più service providers, con un totale di 18.900 addetti e un fatturato di 2,5 miliardi di sterline. In maggioranza queste aziende sono di piccole e medie dimensioni, con un numero pari o inferiore ai 5 addetti - esistono tuttavia aziende di grande calibro tra cui Acambis, Shire, Cobra e Celltech che rappresentano circa il 70% della capitalizzazione borsistica continentale del settore biotech. Tendenzialmente le aziende si concentrano intorno alle università e ai centri di eccellenza, il più importante dei quali è Cambridge, designato come un 'super cluster internazionale'. Tra altri centri di notevole importanza si contano: Edimburgo, Londra, Glasgow, il corridoio Liverpool-Manchester, Newcastle ed Oxford.

Il Regno Unito è una delle destinazioni favorite per le operazioni internazionali nel campo farmaceutico/biotecnologico, essendo il secondo esportatore al mondo di prodotti farmaceutici. Con un investimento in R&D di oltre 3,3 miliardi di sterline nel 2005, il Regno Unito con gli Usa e il Giappone è uno dei tre più importanti centri per la ricerca farmaceutica.

Le dieci maggiori società farmaceutiche internazionali hanno una significativa presenza e, in alcuni casi, una solida base manifatturiera e di R&D nel paese. L'industria farmaceutica conta circa 73.000 addetti, di cui un terzo nel settore della ricerca e sviluppo, ed oltre 22.400 addetti nel settore biotecnologico.

Il mercato farmaceutico britannico è il quinto al mondo per volume d'affari ed il Sistema Sanitario Nazionale (NHS) uno dei maggiori acquirenti di medicinali. Nel 2004 le vendite alla NHS sono ammontate a 10,6 miliardi di sterline e le esportazioni estere hanno raggiunto un record di 12,2 miliardi di sterline. Tra gli attuali 100 più importanti farmaci sul mercato mondiale 18 sono stati scoperti e prodotti nel Regno Unito. Il settore farmaceutico inoltre è responsabile del finanziamento di più del 25% dell'intero investimento nella ricerca dell'industria manifatturiera.

Punto di forza del settore è l'interazione fra ricerca, industria e gli investitori professionali ed istituzionali. Gli istituti leader nella ricerca dispongono di un proprio braccio commerciale per trasformare in successi economici le

scoperte, le innovazioni ed il know-how acquisito. In numero sempre crescente le università capitalizzano nell'applicazione commerciale dei propri programmi di ricerca con ingenti supporti agli spin-out¹.

Gli istituti biotecnologici britannici inoltre si stanno sempre più aprendo a collaborazioni internazionali, in particolare con centri di ricerca localizzati nei paesi in via di sviluppo. Esempi di questa tendenza sono dati dal programma "trasferimento di conoscenza" dell'Università di Nottingham, impegnata nella creazione di un centro biotecnologico delle piante in due università cinesi, e dell'accordo tra IGER² ed il centro indiano Grassland e Forage Research Institute in Jhansi.

Il ruolo di primaria importanza sostenuto dal Regno Unito nell'industria biotecnologica è una diretta conseguenza della consolidata esperienza nei tradizionali settori chimico, agroalimentare e marino, e in un nuovo tipo di approccio olistico mirante ad integrare le diverse branche della biotecnologia, White (microbiale), Green (piante e raccolti) e Blue (marino e acquadocce).

È previsto che entro l'anno 2010 l'applicazione industriale delle biotecnologie sarà in grado di generare il 20 % dell'output chimico mondiale per un valore di mercato di 85 miliardi di sterline.

I settori chiave delle scienze della vita si possono distinguere in:

- **Neuroscienza**
- **Oncologia**
- **Manifattura e Bioprocessing**
- **Ingegneria Tissutale e Medicina Rigenerativa**
- **Ricerca Clinica**
- **Biotecnologia Marina**
- **Biotecnologia Agroalimentare**
- **Nutraceutici**
- **Diagnostica Medica**
- **Bio-nanotecnologia**
- **Biotecnologia Industriale**

NEUROSCIENZA

Negli ultimi decenni la neuroscienza nel Regno Unito ha fatto straordinari passi avanti nel comprendere la complessità di disordini mentali un tempo classificati come depressione, ansietà e schizofrenia. Significanti progressi nello studio delle patologie delle malattie neurodegenerative, quali l'Alzheimer, la più comune forma di 'dementia', stanno aprendo la strada per l'introduzione di terapie e farmaci alternativi. Si prevede che entro il 2010 il

¹La traduzione letterale è 'testa coda'. Nell'ambiente accademico inglese viene sempre più utilizzata, e preferita al termine spin off, per rappresentare il concetto di imprese che nascono da altre imprese.

² Institute of Grassland and Environmental Research, Plas Gogerddan Aberystwyth, United Kingdom

numero di pazienti raggiungerà i 21 milioni nell'ambito dei sette mercati farmaceutici maggiori, inclusi USA, UK e Giappone.

I professori Tim Bliss (Istituto Nazionale per la Ricerca Medica), Richard Morris (Università di Edinburgo) e Graham Collingridge (Direttore MRC) sono conosciuti per la scoperta della plasticità sinaptica, il processo per cui le connessioni delle cellule nervose alterano il livello d'efficienza. La ricerca sull'azione dei recettori NMDA sulle connessioni sinaptiche ha portato ad ulteriori scoperte di rimedi innovativi per disturbi psichiatrici e neurologici, inclusi epilessia e lesioni cerebrali da ictus.

Di pari passo con le scoperte scientifiche si sono ottenuti avanzamenti nella tecnologia applicabile alle neuroscienze, specialmente per quanto riguarda le tecniche per la visualizzazione del cervello: tomografia ad emissioni di positroni (PET) ed immagini a risonanza magnetica (MRI) sono state entrambe sviluppate nel Regno Unito.

The Pain Clinical Research Hub, King's College Hospital, è stato creato appositamente per la ricerca sulle cause primarie del dolore. Gestito da accademici di calibro mondiale e finanziato da Pfizer, colosso mondiale della farmaceutica, the Pain Clinical Research Hub utilizza le tecniche di brain imaging per la ricerca sul dolore allo stato cronico. Con la sperimentazione di nuovi farmaci su volontari e pazienti affetti da dolore cronico, PCRH verifica la funzione dei nuovi recettori associati col dolore. Gli esperimenti clinici portati avanti dal centro stanno portando all'introduzione di nuovi anti-dolorifici.

The Centre for Biomedical Functional Imaging a Aberdeen, in Scozia è un centro integrato di visualizzazione biomedica gestito dall'Università di Aberdeen e situato presso la struttura ospedaliera Grampian University Hospitals NHS Trust. L'attività del centro, uno dei più grandi d'Europa, è basata intorno alle cinque principali modalità di PET: medicina nucleare, risonanza magnetica, radicali liberi e visualizzazione oftalmica. C'è stato un considerevole investimento da parte dell'università di Aberdeen e di società di finanziamento per creare un'infrastruttura di imaging competitiva per laboratori MRI, PET, ciclotronici e radiochimici.

Shire Pharmaceuticals è stata una delle prime aziende biotecnologiche britanniche ad affrontare le malattie neurodegenerative. Sotto la guida del Professor Jim Murray, Shire già dal 1987 era in fase di sperimentazione dell'inibitore acetylhydrolase dell'acetilcolina (AChEI) tacrine per curare l'Alzheimer, che fu poi acquisito da Warner Lamber. In seguito Shire iniziò una partnership con Janseen Pharmaceutical, parte del gruppo Johnson & Johnson, per la produzione di galantamina AChEI, introdotto sul mercato col nome di Reminyl.

Vernalis è un'azienda biotecnologica che sta sviluppando un approccio alternativo per la cura del morbo di Parkinson, la seconda più comune malattia neurodegenerativa. Attualmente ci sono un totale di 4 milioni di persone affette dal morbo e un potenziale di mercato di oltre 1,8 miliardi di sterline. Il tradizionale metodo terapeutico consiste nella sostituzione della

dopamina, la sostanza chimica prodotta dal cervello impegnata nel controllo dei movimenti volontari e che viene a mancare nel processo di degenerazione cerebrale. Questa terapia, anche se efficace a breve termine, presenta effetti nocivi collaterali a lungo termine. Pertanto Vernalis sta sviluppando recettori adenosinici antagonisti A2A in grado di ristabilire l'equilibrio interrotto dalla mancanza di dopamina. Inoltre l'azienda è impegnata nella sperimentazione di nuovi analgesici per la cura delle emicranie e dei traumi post-operatori.

ONCOLOGIA

Il Regno Unito è leader nel settore della ricerca, accademica e commerciale, nelle cause e nelle terapie contro il cancro. La ricerca per la cura ed il trattamento dei tumori ha compiuto oltre 100 anni. Nonostante i miglioramenti nella prevenzione, i casi di tumore diagnosticati annualmente sono in continuo aumento. Per decenni l'unica soluzione è stata data dalla chirurgia, anche se la rimozione del tumore primario non ha mai risolto il problema della metastasi delle cellule tumorali. L'avvento della genomica ha cambiato la percezione del cancro, permettendo un accurato esame delle trasformazioni genetiche associate al tumore maligno ed aprendo la strada alla creazione di farmaci specificamente indirizzati a bloccare i processi di crescita delle cellule cancerogene—eliminando così gli effetti collaterali nocivi delle attuali terapie.

A differenza degli altri paesi, la ricerca nel settore è stata portata avanti dalle società senza fini di lucro ed enti di beneficenza, tra cui le principali sono: Cancer Research UK, Leukemia Research Fund e Ludwig Institute for Cancer Research.

Cancer Research UK (CRUK) è il colosso mondiale nella ricerca sul cancro. L'ente di beneficenza può contare sul contributo di 3,000 scienziati, medici ed infermieri in 35 sedi nel Regno Unito. I CRUK collabora con altre organizzazioni non-profit, istituti di ricerca sovvenzionati dallo stato ed il Sistema Sanitario Nazionale (NHS). Nel biennio 2005 -2006 il CRUK ha investito oltre 257 milioni di sterline nelle attività di ricerca. Il centro dispone di una divisione per il trasferimento tecnologico, Cancer Research Technology (CRT) che collabora con aziende farmaceutiche e biotecnologiche. Tre agenti anticancro, Temodar, Tomudex e Zinecard sono stati creati e sviluppati da scienziati del CRUK ed hanno ricevuto le autorizzazioni per il trattamento dei tumori. Attualmente ci sono più di 20 nuovi trattamenti in via di sperimentazione. L'ente britannico dà anche supporto ad oltre 100 test clinici per scoprire nuovi trattamenti, molti dei quali non avrebbero il supporto dell'industria per l'alto fattore rischio/ bassi profitti.

The Leukemia Research Fund (LRF) sovvenziona con 20 milioni di sterline la ricerca sulle cause, diagnosi e cure delle diverse forme di leucemia. Opera interamente attraverso primari ospedali ed università, quali il John Radcliffe Hospital di Oxford, Addenbrookes di Cambridge e il Leukaemia Research Paul O'Gorman Centre al Gartnavel Hospital di Glasgow.

The Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) è un'organizzazione internazionale con un grande centro di ricerca a Londra. Il suo obiettivo è di ricercare i processi molecolari e biologici fondamentali alla base della formazione delle cellule tumorali e sperimentare nuove terapie. Una nuova divisione è stata aperta presso l'università di Oxford con lo scopo di utilizzare le conoscenze specialistiche nella ricerca sul cancro e sui test di sperimentazione dei nuovi farmaci.

AstraZeneca è l'azienda leader mondiale nella produzione di farmaci per la cura del cancro al seno, alle ovaie e alla prostata. I medicinali – Arimedes, Casodex, Faslodex e Zoladex, intercettano i percorsi che conducono alla crescita delle cellule tumorali ed inducono un importante rallentamento della formazione del cancro.

GlaxoSmithKline, un altro grande gruppo farmaceutico con sede nel Regno Unito, ha annunciato di recente l'approvazione dagli USA di un nuovo farmaco che neutralizza un fattore chiave di crescita del cancro. Tykerb è un farmaco innovativo che attacca simultaneamente più di una proteina cancerogena, mirando al solo tumore, senza nocivi effetti collaterali. GSK è inoltre in attesa dell'approvazione per il Cervarix. Il nuovo vaccino punta ad eliminare il cancro cervicale contrastando il virus cancerogeno papilloma.

Recentemente **AstraZeneca e GSK** stanno approfondendo la ricerca nel campo della biologia del cancro. AstraZeneca ha acquisito Cambridge Antibody Technology, una delle aziende biotecnologiche britanniche di successo, mentre GSK ha comprato Domantis, altro spin out di tecnologia sugli anticorpi di Cambridge.

Il Regno Unito registra il maggior numero di aziende biotecnologiche impegnate nelle fasi di sperimentazione di trattamenti terapeutici contro il cancro. Tra le più importanti: Antisoma, Ark Therapeutics, Astex Technology, Chroma Therapeutics, Cronos, Cyclacel, Onyvax, Oxford Biomedica, Oxford Genome Sciences, Piramed, Protherics, Crusade Laboratories and SR Pharma. La maggioranza di queste aziende sono spin-outs che brevettano le tecnologie di università ed istituti di ricerca. Nelle loro fasi d'avvio gli spin-outs sono di dimensioni estremamente limitate ed usufruiscono spesso di incubatori di imprese bio-tech quali il London Biosciences Innovation Centre (LBIC). L'attività principale delle aziende biotecnologiche è la creazione di farmaci chimici innovativi '*small molecule*' che attaccano il processo biologico all'interno della cellula cancerogena, impedendo la crescita del tumore.

MANIFATTURA E BIOPROCESSING

Al secondo posto su scala mondiale come esportatore di prodotti farmaceutici il Regno Unito vanta una leadership indiscussa sul mercato manifatturiero, con una base e struttura produttiva all'avanguardia. Il ruolo primario del settore manifatturiero farmaceutico britannico è avallato da ingenti investimenti internazionali delle grandi aziende. Novartis ha investito 115

milioni di sterline nello stabilimento di Grimsby, Abbott 32 milioni in un nuovo laboratorio a Dartmouth e Eli Lilly's 50 milioni in un programma di rinnovamento delle attività produttive a Speke.

Seguendo gli stessi parametri, il Regno Unito sta affermando la sua supremazia anche per quel che riguarda le attività di Bioprocessing. Il Bioprocessing comprende tutti i processi che trasformano un farmaco biologico allo stato sperimentale in un prodotto commercializzabile. Le tecniche implementate sono varie: biologia molecolare, fermentazione microbiale, transgenetica, purificazione e analisi. Le problematiche e le tecnologie alla base del bioprocessing sono fundamentalmente differenti da quelle inerenti al settore tradizionale chimico-farmaceutico.

Per mantenere la posizione leader nel settore, il governo e l'industria britannici sovvenzionano ed investono in laboratori e centri di eccellenza. Di recente tre particolari iniziative sono degne di nota:

The National Biomanufacturing Centre (NBC) di Liverpool – con un investimento governativo di 40 milioni di sterline è il centro di sviluppo biofarmaceutico leader in Europa, in grado di cooperare con piccole aziende biotecnologiche per i test clinici e con colossi del settore quali Avecia, Genencor ed Eli Lilly.

The Biocampus di Edimburgo è stato creato specificamente per venire incontro alle esigenze delle aziende biotecnologiche nella fasi precliniche I, II, III e nella produzione cGMP³. Il Biocampus collabora con centri biotecnologici di calibro mondiale, quali il Roslin Biocentre, Edinburgh BioQuarter, Edinburgh Technopole and Pentlands Science Park e con le tre università: Edinburgh, Heriot-Watt e Napier.

The Clinical Biotechnology Centre, presso l'università di Bristol, fornisce laboratori GMP per la produzione su piccola scala di plasmidi DNA e proteine ricombinanti per clinical trials. Il centro inoltre fornisce consulenza e supporto ai ricercatori del National Health Service nella progressione dei clinical trials da fase I a fase II - è anche attivo nello sviluppo dei processi manifatturieri e di controllo della qualità di plasmidi DNA e proteine ricombinanti.

The European Biotechnology Centre di Avecia, l'azienda leader nella bio-manifattura, si trova a Grangemouth in Scozia. Con il suo laboratorio di DNA Medicines è stato il primo impianto manifatturiero autorizzato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) al di fuori degli USA. Un'altra divisione aziendale con sede a Billingham, nel nord dell'Inghilterra, produce "*customised biologics*" ed è il principale fornitore di servizi per i processi terapeutici basati su colture microbiali e di cellule provenienti da mammiferi.

Cobra Biomanufacturing è una delle aziende leader mondiali nella produzione di vaccini DNA contro HIV/AIDS. La società quotata alla Borsa AIM di Londra è impegnata nella sperimentazione di sei differenti vaccini

³ Good Manufacturing Practice

contro l'AIDS in collaborazione con International AIDS Vaccine Initiative. L'azienda produce inoltre virus per uso clinico e proteine per lo sviluppo di nuove terapie. A livello internazionale e domestico la domanda per i servizi dell'azienda è in continua crescita – questo ha portato ad un recente ampliamento della produzione e della capacità dei laboratori.

Bioreliance, con sede a Glasgow, è stata la prima azienda a convalidare gli anticorpi monoclonali derivati da colture cellulari ed a essere autorizzata dalla FDA. L'azienda dispone di laboratori GMP di master e banche cellulari, vaccini e vettori virali (inclusi retrovirus, adenovirus ed herpes virus).

INGEGNERIA TISSUTALE E MEDICINA RIGENERATIVA

Il primato assoluto del Regno Unito nel campo della ricerca sulle cellule staminali è simboleggiato dal successo, primo nella storia, della clonazione di un mammifero. Questo straordinario risultato è frutto principalmente dello sviluppo di trattamenti IVF e trapianti del midollo osseo. Le agenzie britanniche hanno dato un'impostazione di lavoro rigorosa e pragmatica alla ricerca delle cellule staminali sia a livello embrionico che adulto. Questo ha garantito un avanzamento rapido ed etico nel campo delle terapie rigenerative cellulari per curare le malattie degli esseri umani.

Con un investimento di oltre 100 milioni di sterline nella sperimentazione sulle cellule staminali e l'impegno al suo sostenimento, la ricerca accademica ha fatto passi da gigante nella produzione GMP, sia in applicazioni cliniche che commerciali. Per favorire tale crescita sono stati creati nuovi laboratori presso i centri di eccellenza britannici:

The Institute for Stem Cell Biology, presso l'Università di Cambridge, ha creato una nuova grande struttura, con fondi disponibili pari a 19,5 milioni di sterline.

The Scottish Centre for Regenerative Medicine, ad Edimburgo, è un centro di eccellenza che combina laboratori innovativi di R&D con strutture di produzione ed un centro di commercializzazione.

ITI Lifesciences ha aperto una struttura a Dundee per la produzione automatizzata, prima al mondo, di cellule staminali umane per la ricerca farmaceutica e terapeutica.

University College London dispone di un significativo gruppo di ricercatori, sotto la guida del Prof. Chris Mason, che si dedica interamente allo studio dello *scale up* e della produzione GMP di cellule staminali.

The Ophthalmology Institute at University College ha creato una propria struttura di produzione di cellule corneali autologhe per trapianti, che sono attualmente utilizzate in trattamenti per pazienti con lesioni corneali.

Con un numero sempre maggiore di aziende impegnate nella sperimentazione clinica, la produzione GMP di cellule autologhe ed allogeneiche è diventata una priorità. La tecnologia di **Axordia**, azienda spin out dell'Università di Sheffield, è interamente basata sulle cellule staminali embrioniche. Axordia dispone di laboratori all'avanguardia per la produzione/ sviluppo GMP di cellule staminali embrioniche umane (*hESC*) per uso in applicazioni cliniche. Il laboratorio, gestito dal Prof. Harry Moore, è uno dei pochi al mondo in questo campo.

Novathera è un'azienda pioniera nelle applicazioni di biomateriali e biologia delle cellule staminali alla medicina rigenerativa. L'azienda vanta piattaforme tecnologiche per lo scale up delle cellule staminali e prodotti respiratori a base cellulare per applicazioni terapeutiche e per i test di tossicità.

Di pari passo con la ricerca e produzione delle cellule staminali nel Regno Unito si è sviluppata la ricerca nel settore dell'ingegneria tissutale. **The UK Centre for Tissue Engineering** combina l'esperienza di due team di ricerca di alto livello, uno specializzato in biomateriali e bioengineering (Università di Liverpool) e l'altro in scienze di cellule molecolari e medicina (Università di Manchester). Il punto forza di questa collaborazione è dato dalla combinazione di due branche scientifiche essenziali per il progresso nello sviluppo di tecniche di rimarginazione e rigenerazione dei tessuti.

La ricerca condotta dal Professor Kevin Shakesheff dell'Università di Nottingham è risultata nella creazione di uno spin out, **RegenTec**, specializzato nella creazione di matrici/scaffolds iniettabili che solidificano all'interno dell'organismo, supportando la crescita del tessuto e somministrando terapie non invadenti a cellule e proteine.

The Stem Cells For Safer Medicines Consortium è una società non-profit creata per favorire il sovvenzionamento dei progetti di ricerca e di management delle crescenti IP. L'obiettivo fondamentale è di creare protocolli e standard per la tecnologia delle cellule staminali così da passare da una consistente differenziazione dei tipi di cellule staminali ad una stabile ed omogenea popolazione di cellule di un particolare tipo, con fenotipi fisiologicamente rilevanti e adatti a test di tossicità in piattaforme ad alta capacità (high-throughput platforms).

RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'industria farmaceutica investe più di 8 miliardi di sterline nella sperimentazione clinica nel Regno Unito con centinaia di nuovi farmaci sottoposti a test ogni anno. La sperimentazione clinica è un settore molto rischioso e imprevedibile. I farmaci possono non superare i test e circostanze impreviste possono influire negativamente sulla loro commercializzazione. A ciò si aggiunge il fatto che il settore farmaceutico è il più regolamentato di tutti i settori di commercio, con normative che variano di paese in paese e spesso di anno in anno.

Negli anni novanta si è assistito ad un fenomeno di trasformazione dell'industria farmaceutica – l'industria infatti, che prima si serviva unicamente delle proprie aziende, ha cominciato a rivolgersi ad organizzazioni esterne di ricerca su contratto (CROs) per supplire alla crescente domanda e per accelerare i processi di sperimentazione clinica. Tale approccio ha facilitato anche l'apertura ai mercati stranieri.

Il governo britannico ha dimostrato un impegno a sostenere il settore creando incentivi e tax credits, con un programma di incremento della spesa pubblica per il settore scientifico e biotecnologico del 10 %.

Il mercato globale per i CROs si aggira attualmente sui 6 miliardi di sterline. , La ricerca clinica britannica, con il più elevato numero di CRO dopo gli USA ed un efficiente sistema regolatorio, è uno dei maggiori canali per la certificazione di nuovi farmaci in Europa. Alcuni CROs stanno cercando di espandersi all'estero. La percentuale delle esportazioni può arrivare fino al 40% del fatturato totale. Un'attenta analisi dei bilanci di queste aziende tuttavia mostra una tendenza alla fluttuazione del fatturato, che in alcuni casi può variare del 20%. Questo è dovuto principalmente alla fluttuazione del numero di farmaci sotto sperimentazione e alla concorrenza aggressiva di altre aziende britanniche ed estere. Come in molte sfere dell'industria l'80% del settore CRO è dominato da un 20% di grandi aziende, quasi esclusivamente con headquarters negli USA, come Quintiles, il colosso americano che fattura oltre 2 miliardi di dollari -l'80% invece è costituito da piccole e medie aziende con un fatturato inferiore ai 10 milioni di dollari.

Le aziende CROs possono essere così classificate:

- Full service CROs – centri di sperimentazione fasi I – IV. Forniscono una serie di altri servizi (es. preparazione della documentazione da sottoporre per i test e la certificazione)
- Unità di Fase I/IIa – dedite alla sperimentazione su volontari sani
- Unità di Fase II-IV – senza servizi supplementari
- Fornitori di servizi in generale, contratti di manifattura, servizi di laboratorio, data management

Nel Regno Unito sono state create delle organizzazioni a supporto dello sviluppo della sperimentazione clinica farmaceutica. Anche se in maggioranza i farmaci immessi sul mercato devono essere approvati dall'Agenzia di Valutazione Europea dei Medicinali (MHRA), i singoli paesi seguono normative e procedure diverse dopo l'approvazione preliminare. La MHRA svolge un ruolo centrale nelle funzioni di regolamentazione nel Regno Unito. L'agenzia regola vari aspetti del settore, dai farmaci agli strumenti medici ai prodotti/servizi terapeutici di ingegneria tissutale. Prima di essere immessi sul mercato tutti i farmaci sono direttamente approvati dal MHRA che emette un *“marketing authorisation”*. Anche le aziende manifatturiere e di distribuzione ottengono le licenze direttamente da MHRA – mentre per quel che riguarda gli strumenti medici, questi vengono controllati da organizzazioni private chiamati *“Notified Bodies”*.

Clinical Contract Research Association (CCRA). L'associazione agisce da supporto per le organizzazioni britanniche che forniscono servizi alle industrie farmaceutica e biotecnologica. Inoltre dà assistenza ai volontari che prendono parte ai test di sperimentazione clinica, con una rigorosa attenzione ai parametri delle migliori esperienze per pazienti e soggetti sani. CCRA, in qualità di organizzazione indipendente, è impegnata sia a salvaguardare gli interessi dei propri membri nei confronti del governo britannico e degli organismi legislativi europei, sia a collaborare con le agenzie governative britanniche per promuovere i servizi e i prodotti biotecnologici nel Regno Unito e all'estero.

UK Clinical Research Collaboration (UKCRC) è una partnership di organizzazioni con lo scopo comune di promuovere il ruolo leader del Regno Unito nel campo della ricerca clinica utilizzando il National Health Service. Il UKCRC ha lanciato insieme a NHS un'iniziativa di 134 milioni di sterline per la realizzazione di infrastrutture per la ricerca medica e clinica. Questo programma include la creazione di 11 laboratori di ricerca clinica e una network di 17 Centri di medicina sperimentale sul cancro. Inoltre UKCRC è responsabile del sovvenzionamento e dell'organizzazione di un nuovo training integrato per gli studiosi e i ricercatori del settore. UKCRC ha attivato anche una rete di clinical research networks e la prima partnership internazionale, Translational Medicine Research Collaboration - una formula innovativa che combina competenze commerciali, medico/scientifiche ed accademiche per una migliore comprensione di una serie di malattie tra cui il diabete, I disordini mentali, il cancro e l'ictus.

BIOTECNOLOGIA MARINA

L'industria farmaceutica è alla costante ricerca di nuove molecole che possano trasformarsi nei farmaci e prodotti curativi del domani. Questa attività di *"bioprospecting"* ha focalizzato l'attenzione verso il vasto potenziale di materie prime biotec, prodotti e processi rappresentato dall'ambiente marino. Il mercato globale per la biotecnologia marina nel 2004 si aggirava sui 2.4 miliardi di dollari – da allora il livello si è alzato di molto con le scoperte di nuovi organismi, geni e molecole utilizzabili per applicazioni biotecnologiche commerciali.

Nel Regno Unito ci sono 50 istituti di biotecnologia marina di consolidata esperienza e numerosi dipartimenti universitari specializzati, con una tradizione di collaborazione industriale e di imprenditoria commerciale.

The Scottish Association for Marine Sciences (SAMS) è stato fondato nel 1884. Il centro, di consolidata esperienza nell'isolamento di nuovi prodotti naturali derivati da batteri marini, ha sviluppato una serie di bio-emulsioni e biosurfattanti da commercializzare. Questi prodotti hanno un enorme potenziale di utilizzo sia nel settore medico/farmaceutico che in quello agroalimentare ed industriale, in applicazioni quali biorimediazione, gestione dei rifiuti e trattamento delle fibre tessili. Presso il SAMS risiede inoltre l'

European Centre for Marine Biotechnology (ECMB) il cui scopo principale è di servire da incubatore per nuove ed emergenti aziende del settore. Il centro ospita la *Culture Collection of Algae and Protozoa* con oltre 2000 varietà. Questa risorsa di importanza fondamentale offre la possibilità a numerose aziende di attingere da un vasto patrimonio di estratti di DNA di alghe e colture.

The Marine Biological Association of the United Kingdom è stato fondato nel 1883 ed è riconosciuto a livello internazionale. Tra gli attuali progetti biotecnologico con potenziale commerciale si contano: *induction of barnacle larval settlement, settlement pheromones; modulation of marine invertebrate larval settlement*, attaccamento delle cellule batteriche alle superfici; trasferimento di geni attraverso batteriofagi marini sfruttamento del potenziale dei virus marini.

The Algal Research Group è attivo su molti fronti, inclusi la ricerca sull'inquinamento ambientale e delle alghe marine; risposte cellulari allo stress nelle alghe; interazioni microbiali in assemblaggi naturali e pigmenti in indici diatomici.

Molti dei farmaci ormai consolidati sul mercato sono derivati da prodotti naturali e il loro valore commerciale si aggira sui 22 miliardi di dollari. Con un tale potenziale economico, il settore farmaceutico è il target principale per il bioprospecting marino. La scoperta dell'adenina arabinoside A e C isolata dalla criptotetia cripta, una spugna dei Caraibi, esemplifica il potenziale dato dalle risorse marine nel fornire nuovi composti naturali. È scientificamente provato che Ara-A and Ara-C sono rispettivamente agenti antivirali e anticancerogeni.

Le aziende britanniche riconoscono il potenziale della biotecnologia marina come risorsa per nuovi farmaci. **Aquapharm Bio-Discovery**, che ha sede presso ECMB, si distingue per il suo approccio alternativo al bioprospecting in relazione ai nuovi composti marini. Forte di una conoscenza specialistica nella coltura e fermentazione di batteri e funghi marini Aquapharm Bio-Discovery identifica e produce composti antibatterici strutturalmente nuovi e biologicamente attivi che attaccano batteri resistenti ai farmaci quali MRSA. L'azienda ha sviluppato una nuova tecnologia di platform-screening con importanti successi nella produzione di antibiotici contro le infezioni resistenti ai farmaci.

Integrin Advanced Biosystems dispone di riserve di estratti marini che utilizza per la sperimentazione e ricerca biologica. L'azienda ha inoltre sviluppato nuovi metodi di coltura cellulare di invertebrati marini e simbionti batterici per l'accelerazione delle attività biomarine e delle applicazioni transgeniche.

La serie Omega-3 di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LC-PUFAs) derivata dagli olii presenti in alcuni pesci d'acqua salata, è in grado di prevenire e/o curare una vasta gamma di condizioni mediche a tal punto che è stata immessa nel mercato sia come farmaco che supplemento nutritivo e

nutraceutico. L'azienda britannica **Seven Seas** fu la prima, alla fine degli anni '80, a cui venne approvato un prodotto farmaceutico, MaxEPA, che utilizzava olio di pesce marino per la cura dell'ipertrigliceridemia associata alle malattie delle coronarie. Oggi, **Laxdale Ltd**, un'azienda specializzata in neuroscienza, ha ottenuto *Orphan Drug Designation* sia negli USA che in Europa per il suo Omega-3 LCPUFA Miraxion, un prodotto che cura la Corea di Huntington - una condizione autosomica dominante neurodegenerativa che colpisce più di 60000 persone in Europa e negli USA. Il farmaco ha inoltre superato la fase II per la cura di Unresponsive Depression (soltanto negli USA le vendite annue di antidepressivi si aggirano sui 12 miliardi di dollari).

Croda International Ltd sta sviluppando un processo innovativo di purificazione e concentrazione di olio di pesce Omega 3 LC-PUFAs e, in seguito alla crescente domanda, ha di recente ampliato il suo stabilimento a Leek.

L'industria dell'allevamento dei salmoni nel Regno Unito ha un valore di mercato di 500 milioni di sterline. La biotecnologia marina gioca un ruolo molto importante per il successo di questa e altre operazioni di acquacoltura sia nel Regno Unito che nel resto del mondo. Organizzazioni quali L'Istituto dell'Acquacoltura, presso l'Università di Sterling, contribuiscono in maniera significativa alla ricerca scientifica in tutti gli aspetti dell'acquacoltura, dalla salute dei pesci, alla genetica ed alla genomica.

Aquatic Diagnostic Ltd, sviluppa e commercializza anticorpi monoclonali per il monitoraggio della salute dei pesci e l'individuazione di importanti agenti patogeni dei pesci. Mentre Schering-Plough Animal Health, che ha acquisito di recente Aquaculture Vaccines, produce una gamma di vaccini contro le infezioni batteriche e virali.

Il valore complessivo di mercato della tecnologia dei sensori è di circa 5 miliardi di dollari con una crescita annuale del 5%. Numerose aziende britanniche sono in grado di offrire prodotti e servizi in questo settore. **Remedios Ltd**, è un'azienda di biorimediazione che ha sviluppato un biosensore eucariotico basato su un micro-organismo marino, in grado di misurare la concentrazione d'inquinamento tramite la soppressione della sua bioluminescenza. **CMB Ltd** ha introdotto un sistema di monitoraggio della qualità dell'acqua basato sulla reazione degli embrioni dei crostacei agli agenti inquinanti.

I ricercatori dell'**Università di Aberdeen** stanno conducendo esperimenti sul sistema immunitario degli squali per lo studio dei loro anticorpi. Questi anticorpi, i più piccoli in tutto il regno animale, potrebbero essere la ragione per cui gli squali raramente sono soggetti a infezioni e sono riusciti a preservare la specie nel corso della era zoologica. Infatti anticorpi molto piccoli sono in grado di penetrare i tessuti più efficacemente e possono neutralizzare target inaccessibili alle molecole più grandi. Questo studio potrebbe avere ripercussioni rivoluzionarie nella diagnosi e cura delle malattie umane, specialmente del cancro e delle infiammazioni croniche.

BIOTECNOLOGIA AGROALIMENTARE

Dalla clonazione di Dolly alla creazione della sequenza del genome di Arabidopsis, una serie di scoperte ed innovazioni scientifiche rivoluzionarie hanno caratterizzato il campo della cosiddetta 'AgBio', Biotecnologia Agroalimentare. Queste scoperte hanno aperto nuovi orizzonti non solo per il miglioramento di raccolti e bestiame, ma anche per le tecnologie a favore dell'ambiente come la biorimediazione e i biocarburanti. Inoltre hanno portato vantaggi alla ricerca medica nella sintesi farmacologica e nelle applicazioni di rigenerazione dei tessuti.

Il successo della biotecnologia agroalimentare spiega il motivo per cui le più grandi aziende multinazionali, incluse Bayer Crop Science, Syngenta, Dow AgroSciences, Du Pont, Monsanto e BASF abbiano tutte una significativa presenza nel Regno Unito.

Il **Roslin Institute**, nei pressi di Edinburgo, è famoso per la rivoluzionaria sperimentazione sui cloni dei mammiferi e la clonazione di Dolly. L'istituto occupa una posizione di primo piano nel Regno Unito per lo studio e la ricerca sulla scienza degli animali d'allevamento, con l'utilizzo degli avanzamenti nella biologia molecolare e cellulare nelle tecniche di allevamento e clonazione. L'istituto collabora con sia l'industria dell'allevamento e dei mangimi che con quella delle biotecnologie. Ha inoltre in programma una merger con IAH Neuropathogenesis Unit per lo sviluppo di EBRC, un progetto di ampliamento di oltre 65 milioni di dollari del centro di eccellenza in bioscienze zoologiche di Edinburgo.

The Institute for Animal Health (IAH) è un centro di importanza internazionale per la ricerca e il training nella ricerca fondamentale, strategica e applicata sulle malattie infettive degli animali da allevamento. Nei laboratori di Pirbright, Newbury e Edinburgo i ricercatori si dedicano allo studio di etiologia, patogenesi, epidemiologia e misure di controllo delle malattie per il miglioramento delle condizioni degli animali da allevamento e per l'ecosistema. I ricercatori del centro hanno fatto recenti passi avanti nello studio dell'encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE, vCJD). Inoltre l'IAH ha riscosso successo con il vaccino Paracox, sviluppato insieme alla British Technology Group e Scherig Plough Animal Health. Tale vaccino è efficace contro il protozoo parassitario Eimeria, one dei più pericolosi parassiti per gli allevamenti del pollame.

Tra gli istituti di ricerca specializzati in scienza, protezione e genetica delle piante si distinguono: **The John Innes Centre (JIC)** a Norwich, uno dei centri di eccellenza in ricerca fondamentale delle piante e di microrganismi, con applicazioni nei settori agricolo, biotecnologico e farmaceutico. Le applicazioni in agricoltura includono farming diagnostic, miglioramento dei raccolti e strategie di controllo delle malattie.

Rothamsted Research (RR) in Hertfordshire è il più antico centro di ricerca del settore agricolo al mondo. Il suo ruolo oggi consiste nell'aumentare

l'efficienza e la competitività dei sistemi di produzione agricola nel Regno Unito. RR si è progressivamente orientato verso la ricerca sui temi della sostenibilità per rendere competitiva l'industria agricola britannica attraverso tecniche e materiali innovativi.

The Centre for Novel Agricultural Products (CNAP), presso l'Università di York, è specializzato nella ricerca genetica delle piante ed applicazioni microbiali. Il CNAP ha avuto in donazione 7,24 milioni di sterline dalla Bill and Melinda Gates Foundation per portare avanti il programma di ricerca sul fast-track breeding della Artemisia Annuua, da cui viene ricavata l'artemisinina, un principio attivo per la lotta contro la malaria.

Nel Regno Unito esistono, inoltre, istituti scientifici specializzati nelle scienze alimentari.

The Institute of Food Research (IFR), presso il Norwich Research Park, si occupa di ricerca strategica per il miglioramento della cultura alimentare nel paese, con l'introduzione di innovazioni industriali e la sensibilizzazione del consumatore a seguire una dieta più salutare e bilanciata.

Rowett Research Institute (RRI), centro di eccellenza per la ricerca sulla nutrizione, indaga come il nutrimento influisca nella prevenzione e nel miglioramento condizioni di salute. RRI fa parte della European Nutrigenomic Organisation, che si avvale di tecnologie post-genomiche transcriptomiche proteomiche e metabolomiche.

Tutti i grandi centri di ricerca britannici dispongono di un braccio commerciale per favorire l'interazione con l'industria e la comunità degli investitori - in tal modo le nuove scoperte sono più facilmente trasformabili in nuovi prodotti e/o tecnologie commercializzabili. Per esempio il Roslin BioCentre, presso il Roslin Institute, è allo stesso tempo laboratorio di R&D e centro di Business Development, con un business incubator che ospita 13 aziende. Il JIC segue invece un modello commerciale leggermente diverso. Oltre al Business Incubator, all'istituto fa capo anche Plant Bioscience Ltd, un'azienda specializzata in Technology Management, capace di trasformare le IP in realtà commerciali. Un altro veicolo per l'incontro fra AgBio e industria è rappresentato dal Genesis Faraday Partnership of Farm Animal Genetics and Genomics, un'organizzazione creata da RI, Royal Veterinary College, the Meat and Livestock Commission, l'Università di Edinburgo e Sygen International Plc per il coordinamento e miglioramento delle tecnologie genetiche e genomiche nell'ambito dell'industria dell'allevamento.

La ricerca scientifica nel settore agroalimentare e zoologico ha portato a numerosi successi commerciali:

RI's Helen Sang, in partnership con Viragen Inc. e Oxford BioMedica Plc, si sono dedicati per 10 anni allo sviluppo di proteine terapeutiche derivate dall'albume dell'uovo per la cura del melanoma e della sclerosi multipla.

Oxitec Ltd, uno spin-out dell'Università di Oxford, ha fatto progressi sul Sterile Insect Technique (SIT) per il controllo degli insetti. L'azienda usa tecniche *RIDLTM* per indurre piccole trasformazioni nel metabolismo di insetti target durante la loro crescita così da rendere i maschi adulti sterili. I due grandi vantaggi di questa tecnologia consistono nella praticità ed economicità della formula di sterilizzazione.

Ricercatori presso il Centre for Novel Agricultural Products (**CNAP**) hanno scoperto i geni coinvolti nella biosintesi di acidi grassi polinsaturati nelle piante. Queste importanti sostanze nutrienti giocano un ruolo fondamentale nell'alimentazione umana con effetti benefici sulla salute.

Nel Regno Unito e nel resto d'Europa si è intrapresa una campagna di promozione della biotecnologia agroalimentare, con lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica verso i vantaggi e benefici che tale tecnologia può portare all'agricoltura, all'ambiente e alla comunità umana. L'uso etico delle tecnologie genetiche, in particolare, favorisce la riduzione delle malattie, sia animali che umane, beneficiando la produzione agroalimentare e il sistema ecologico.

NUTRACEUTICI

Il termine generico "*nutroceuticals*" è stato introdotto di recente nell'uso comune e sta ad indicare:

- Functional Foods – componenti della dieta alimentare, che oltre alle proprietà nutritive, portano benefici fisiologici all'organismo e sono in grado di ridurre il rischio di malattie croniche.
- Ingredienti o prodotti, isolati o purificati da cibi e/o piante, efficaci dal punto di vista curativo.
- Supplementi nutritivi.

Nel 2005 il valore di mercato dei nutraceutici si aggirava sui 196 miliardi di dollari – circa un terzo dell'intero valore del mercato farmaceutico mondiale. I Functional Foods coprono il 35% del mercato globale – la stessa percentuale è raggiunta anche dai supplementi nutritivi. Il mercato è in continua crescita: soltanto negli USA tra il 2004 e il 2005 si è verificato un incremento dell'8%. Questo aumento della domanda ha fatto sì che le grandi multinazionali di prodotti alimentari investissero di più nella ricerca e commercializzassero functional foods in numero sempre maggiore.

Nella stessa misura l'industria farmaceutica, alle prese con costi sempre più alti di produzione, ha identificato il grande potenziale di mercato dei nutraceutici. Le aziende britanniche quali Unilever, Dairy Crest, Allied Bakeries, Tate & Lyle, GlaxoSmithKline and Boots sono leader nella produzione di functional foods e prodotti nutraceutici, mentre altre multinazionali estere, quali Nestle, Procter & Gamble stanno intensificando gli investimenti e le collaborazioni nel Regno Unito.

Il governo britannico è attivamente impegnato nel sovvenzionamento e promozione del settore tramite la **Biotechnology and Biological Scientific Research Council (BBSRC)**. **The Food Standard Agency** si occupa invece del monitoraggio del settore alimentare e delle misure di sicurezza per l'introduzione di nuovi prodotti. Di recente inoltre è stato costituito la **Food Processing Knowledge Transfer Network (KTN)**, un'iniziativa industria/ricerca per favorire la commercializzazione di nuovi prodotti, incluse le applicazioni nanotecnologiche ai nutraceutici.

The Institute of Food Research (IFR), è specializzato nella ricerca per il miglioramento dei cibi in relazione agli effetti sulla salute. Questo è risultato in un avanzamento della sperimentazione a livello molecolare che a sua volta ha stimolato la ricerca industriale. I risultati nel campo della biologia gastrointestinale hanno attratto l'attenzione di società multinazionali di produzione alimentare interessate all'introduzione sul mercato di nuovi functional foods.

The John Innes Centre (JIC), già citato come centro di eccellenza per la biotecnologia agroalimentare, ha firmato un accordo strategico con Seminis, l'azienda più grande al mondo per la produzione di sementi. L'accordo prevede la sperimentazione di una nuova varietà di broccoli, contenente un numero elevato di glucosinolati bioattivi anticancerogeni (80 volte superiore alla varietà standard).

L'Università di Reading è il maggiore centro di ricerca nutrizionale nel Regno Unito. Le aree di eccellenza sono: microbiologia intestinale, misure di sicurezza alimentare, biotecnologie, ingegneria biochimica, valutazione sensoriale e ricerca sul consumatore. Fanno capo all'università inoltre l'Institute for Integrated Nutritional Genomics, Hugh Sinclair Unit of Human Nutrition e Reading Scientific Services Ltd (RSSL), un'iniziativa commerciale per lo sviluppo di nuove tecniche e prodotti.

L'università dell'Ulster ha costituito il Northern Ireland Centre for Food and Nutrition (NICHE) dedicato all'indagine del rapporto tra dieta alimentare e malattie croniche. Il centro fornisce supporto ed assistenza all'industria nello sviluppo di nuovi prodotti inerenti agli alimenti funzionali. Le aree di R&D includono: *food and mood* (modulazioni dell'umore e performance); misure di sicurezza dei nuovi cibi; antiossidanti; salute delle ossa; colesterolo; processi intestinali; obesità.

Il centro di ricerca nutraceutica della **Liverpool John Moores University's** si specializza nella sperimentazione sull'aglio per la protezione cardiaca, i carotenoidi come antiossidanti e gli estratti del tè verde per le loro proprietà di stimolazione del sistema immunitario. Il centro è impegnato in collaborazioni internazionali, con diversi teams paneuropei, che si dedicano ai lipidi, all'alimentazione dei bambini, alla genomica ed alla sindrome metabolica.

La **London Metropolitan University** è sede dell'istituto di fama mondiale, Brain Chemistry and Human Nutrition, specializzato nell'indagine sull'effetto

ed influenza dei cibi sul comportamento umano – particolarmente nei bambini e nelle donne durante la gravidanza.

DIAGNOSTICA MEDICA

La diagnostica non è una scienza nuova – trattamenti terapeutici efficaci si basano su diagnosi accurate e nel corso dei secoli la ricerca sui sintomi delle malattie ha intrapreso varie strade. Al giorno d'oggi nuovi laboratori e tecnologie specializzate hanno contribuito all'avanzamento della metodologia e training applicati alla diagnostica così da creare un' infrastruttura in cui i risultati diagnostici siano accurati e riproducibili.

Nonostante il valore di mercato per la diagnostica si aggiri sui 40 miliardi di dollari, questo rappresenta solo 1-2 % della spesa complessiva sulla sanità. In realtà un uso approssimativo della diagnostica comporta un aumento della spesa sanitaria dovuto ad un uso inappropriato delle cure terapeutiche o dei dosaggi dei farmaci. L' avanzamento delle tecnologie e l'identificazione di nuovi biomarkers gioca a favore della diagnostica sul mercato mondiale.

La diagnosi medica al momento è strutturata in tre modi:

- Test di laboratorio che offrono accesso ad apparecchiature sofisticate.
- Test effettuati presso Point-of-Care (POC) che forniscono analisi e risultati rapidi, normalmente durante visita medica, quando medico e paziente sono insieme, cosicché il trattamento può essere iniziato immediatamente.
- Self test –test effettuati dai pazienti su se stessi. Il primo self test fu quello sulla gravidanza, negli anni '80.

I POC test sono in costante aumento con conseguenze positive per il monitoraggio di malattie croniche come il diabete o le diete alimentari. Combinati con le nuove sofisticate tecnologie, i self test permettono ai medici di effettuare un monitoraggio diretto sui pazienti senza il bisogno di continue visite ospedaliere. Le aziende farmaceutiche inoltre utilizzano i self test per verificare la reazione dei pazienti a nuovi farmaci durante la sperimentazione clinica.

The Wellcome Trust Sanger Institute, nei pressi di Cambridge, creato da The Wellcome Trust e Medical Research Council (MRC) è leader nell'analisi e sperimentazione genomica. Attraverso un intenso lavoro di ricerca e collaborazione l'istituto ha contribuito a produrre l'intera sequenza del DNA del genoma umano. La scienza medica e la ricerca biologica si sono valse di queste informazioni per l'identificazione delle mutazioni nel DNA che inducono a malattie e disordini. Si è così scoperto che leggere variazioni genetiche possono influenzare la reazione di alcuni organismi ai farmaci, con possibili nocivi effetti collaterali. La tecnologia dei microarray, o matrici ad alta densità, utilizza le sequenze create dalla genomica per verificare quali sono i geni delle cellule normali e di quelle malate e permette l'analisi simultanea dei livelli di espressione di migliaia di geni, al limite anche l'intero genoma umano.

Un Microarray consiste normalmente in una lastrina di vetro dove le molecole di DNA sono attaccate in un punto fisso. Ci possono essere decine di migliaia di punti fissi in un array, ciascuno contenente un grande numero di molecole identiche di DNA. Quando viene aggiunto l'acido nucleico se una sequenza corrisponde a uno o a più punti si genera un segnale elettrico. La tecnologia Microarray è in grado di identificare nuovi markers diagnostici per le malattie e può essere usata come strumento diagnostico di per sé - anche se al momento il formato non è ancora adatto ai test POC.

Il nuovo settore di farmacogenomica si basa su accurati test diagnostici - richiede inoltre un grande database di DNA per ricercare nuove mutazioni che causano malattie. La Biobanca del Regno Unito è un'iniziativa a lungo termine per la costituzione della più grande banca di informazioni mediche. Con sede a Manchester, l'iniziativa ha come scopo il monitoraggio di 500.000 volontari di età compresa tra i 40 e i 69 anni per un periodo di tempo di 30 anni. Ciascun volontario fornirà un campione di DNA ai ricercatori per sviluppare sistemi innovativi di prevenzione, diagnosi e cura di alcune malattie comuni quali il cancro, i disturbi cardiaci, il diabete e l'Alzheimer. La "medicina personalizzata" ormai sta diventando una realtà. Nei casi di cancro al seno ora è possibile sottoporsi ad un test genetico per verificare la reazione positiva a Herceptin, una terapia basata su un anticorpo monoclonale, a cui un 30% dei pazienti risponde positivamente.

Yorktest vanta un'esperienza ventennale nei test di allergie ai cibi. L'intolleranza verso alcune sostanze alimentari può contribuire a molti disturbi tra cui sindrome da intestino irritabile, emicranie, eczema e asthma. Da una goccia di sangue, gli scienziati di Yorktest possono determinare se una persona è allergica a uno o più delle 113 tipologie di sostanze alimentari. Con queste informazioni a disposizione il singolo individuo può regolare la propria dieta alimentare.

Avanzamenti tecnologici nei biosensori stanno trasformando l'intero meccanismo dei test di laboratorio. Il biosensore è uno strumento analitico che incorpora un elemento biologico, un enzima, anticorpo, acido nucleico, micro-organismo o cellula, integrato in un trasduttore fisicochimico o in un microsistema di trasduzione che può essere ottico, elettrochimico, termometrico, piezoelettrico o magnetico. I biosensori offrono rapidi, spesso immediate analisi senza bisogno di ulteriori esaminazioni.

Oxford Biosensors ha sperimentato un multi-sensore innovativo, sistema enzimatico a secco, in grado di misurare istantaneamente diversi analiti. Un test-strip viene inserito in un apparecchio delle dimensioni di un telefonino e una goccia di sangue posizionata sulla test-strip - risultati accurati sono immediatamente disponibili.

L'analisi delle proteine (proteomica) di tessuti e cellule malate è di vitale importanza per la comprensione di come i livelli e l'attività proteica varino in riferimento a soggetti sani o malati. I Biomarkers proteici possono essere utilizzati come agenti diagnostici, monitors della progressione della malattia e indicatori del possibile esito clinico.

Oxford Genome Science ha creato efficienti piattaforme proteomiche – il suo dipartimento Oxford Genome Anatomy Project (OGAP) è una struttura che integra informazioni molecolari, cellulari, fenotipiche e cliniche con informazioni genetiche e proteomiche. Lo scopo è di definire la grandezza e diversità del proteoma umano a livello di tessuto, malattie e livelli delle proteine.

La diagnosi rapida delle malattie infettive, è fondamentale, in alcuni casi per un' azione di terapia efficace. Finora le infezioni venivano diagnosticamente tramite l'isolamento dei batteri, virus o funghi che venivano tenuti sotto osservazione in laboratorio per giorni o addirittura settimane. Ora alcune aziende britanniche stanno rivoluzionando il settore. **Acolyte Biomedica** ha creato uno screening test della durata di 5 ore per lo *Staphylococcus Aureus* (MRSA). La tecnologia BacLite si basa su un sistema di individuazione ultrasensitivo bioluminescente di adenylate kinase (AK), un enzima che si trova in tutte le cellule che producono ATP da ADP. Misurando AK luminescence ad intervalli di tempo regolari si ottiene un' indicazione precisa del livello di crescita dei batteri – questo permette una rapida individuazione della sensibilità antibiotica.

Le tecniche di physical-imaging come i raggi X, nuclear magnetic resonance and magnetic resonance imaging, sono tutte utilizzate per lo screening dei tumori. **Mediwatch Ltd** ha sviluppato il test *BTAsat™* per individuare antigeni associati al cancro alla vescica. Il test POC esamina un campione di urine tramite uno strumento che incorpora anticorpi monoclonali immobilizzati su oro colloidale. Questa tecnica è risultata essere uno dei più rapidi sistemi diagnostici degli ultimi anni.

BIONANOTECNOLOGIE

La nanotecnologia comprende i procedimenti tecnici per la produzione di elementi strutturali la cui dimensione non superi i 100 nanometri (100 milionesimi di millimetro), così come tutte le applicazioni e i prodotti che utilizzano tali elementi per sfruttarne le speciali proprietà fisiche e chimiche. La bionanotecnologia fa uso di materiali, principi e applicazioni biologiche e mediche per lo studio dei meccanismi molecolari alla base di vari processi biologici. Si prevede che entro l'anno 2015 il valore di mercato di questo settore raggiungerà i 180 miliardi di dollari.

Tale potenziale è dato dalle numerose possibili applicazioni: nanoanalisi, tecniche di nanomanipolazione di strutture biologiche, ingredienti attivi generati nanotecnologicamente per gli organismi viventi, nanomacchinari, nanoboti per ricerca, diagnostica e terapia, trapianti nanoelettronici neurologici.

Le aree della Bio-Nano in cui il Regno Unito gioca un ruolo di rilievo sono:

- Sistema distribuzione/somministrazione dei farmaci;
- Ingegneria tissutale e trapianti medici;

- Nanomateriali (interfacce bio/medico/funzionali);

The Diamond Light Source, il più grande progetto di scienza sovvenzionato dal governo britannico da oltre 30 anni, si dedica principalmente alla sperimentazione della struttura atomica di molecole attive biologicamente. Questo programma di ricerca sta analizzando le questioni fondamentali della medicina e della biologia.

The Nanotechnology Manufacturing Initiative è un progetto governativo che prevede un sovvenzionamento del 50 % dei seguenti programmi di ricerca:

- Cateteri urinari antimicrobiali (Micap Plc) (Antimicrobial urinary catheters)
- Analisi nanoscala di microfibre (Unilever)
- Nanotecnologia per la purificazione sostenibile dell'acqua (Scotoil Services Ltd)
- Sintetici biomimetici siti di binding (Nanosight Ltd)

Nel corso degli ultimi anni il supporto e sovvenzionamento governativo per la ricerca nanotecnologica è fortemente aumentato. Ci sono oltre 1.500 scienziati impegnati in più di 20 istituti di ricerca, tra cui i principali sono Università di Sterling (Institute of Nanotechnology), Manchester (Centre for Mesoscience e Nanotechnology) Birmingham (Nanoscale Physics Research Laboratory) Ulster (Nanotechnology Research Institute) and the National Physical Laboratory. Inoltre sono state create numerose joint-entreprises: the Innovation Centre in Microsystems and Nanotechnology dell'Università di Newcastle e Durham, il London Centre for Nanotechnology, un progetto di collaborazione di 13 milioni di sterline tra University College e Imperial College; e il progetto Interdisciplinary Research Collaboration in Nanotechnology tra le Università di Cambridge e Bristol.

La vasta maggioranza delle aziende britanniche nanotecnologiche sono spin outs delle università. Questa è una conseguenza dell'infrastruttura della ricerca nanotecnologica nel Regno Unito, solidamente ancorata alla ricerca universitaria. Una delle prime nanobiotecnologie ad entrare nel mercato è stato il microchip per DNA or 'protein sequencing' (bio-chips). Questo è un esempio di come una tecnologia già affermata in un altro settore, in questo caso l'industria microelettronica, si sia integrata con una tecnologia innovativa per creare un intero nuovo settore biotecnologico. Un'altra tecnologia strettamente correlata è quella dei microfluidi, le cosiddette apparecchiature "lab-on-a-chip". Questi sistemi sono basati sulla manipolazione di minuti bio-oggetti immersi in fluidi, che permettono il processo biochimico su chip (campionamento, miscelatura, amplificazione, separazione, individuazione e analisi). Le applicazioni dei microfluidi sono numerose e vanno dallo screening ad alta capacità e l'analisi cellulare alla strumentazione portatile per le terapie non-invasive e la chirurgia di precisione.

Un numero sempre crescente di aziende stanno sfruttando le possibilità offerte dalle nanotecnologie: Pfizer, Skye Pharma, Biocompatibles International e Unilever hanno compreso i benefici che la Bio-Nano può

portare all'industria in termini di performance nella produzione e vantaggi competitivi – di conseguenza queste aziende hanno creato dedicati teams di R&D nel settore.

Solexa di Cambridge, recentemente acquisita del colosso mondiale tecnologico Illumina, ha sviluppato una nanotecnologia rivoluzionaria chiamata Single Molecul Array, capace di “leggere” DNA genomico direttamente a super velocita`. Questo ha avuto importanti conseguenze nel processo di ‘re-sequencing’ dal momento che un vasto numero di campioni DNA puo` essere analizzato in tempi brevi. Tale tecnologia e` estremamente utile per rapide analisi di patogeni – per esempio il virus dell'influenza aviaria o le combinazioni di mutazioni genetiche delle malattie umane.

Sphere Medical Ltd sta sviluppando e facendo una campagna di marketing di una nuova generazione di prodotti bio-chip per il monitoraggio e la diagnostica, basati sulla nanotecnologia Proxima System. Questa tecnica utilizza un microanalizzatore multi-parametrico per l'analisi in tempo reale di marcatori chimici del sangue per i pazienti in stato critico.

Orla Protein Technology Ltd e` un'azienda biotecnologica che integra sistemi biologici con strumenti fisici, attraverso la realizzazione di interfacce di proteine, capaci di generare segnali digitalizzati in risposta ad eventi biomichici. La tecnologia di Orla che si basa sull' autoassemblamento degli scaffolds di proteina di membrana (self-assembling membrane protein scaffolds) permette la produzione su larga scala di una serie di applicazioni per la diagnostica, la coltura cellulare, i biomateriali e il biosensing.

Le innovazioni nel design e fabbricazione di nanomateriali stanno avendo un impatto fondamentale sullo sviluppo di nuovi metodi di somministrazione dei farmaci – queste tecniche comprendono la manipolazione delle dimensioni, struttura e funzione delle particelle e metodi di controllo temporale e spaziale per attivazione dei farmaci. Negli ultimi anni gli avanzamenti effettuati nel settore nanotecnologico hanno portato a significativi miglioramenti della strumentazione scientifica necessaria per la commercializzazione delle nanotecnologie. Per esempio **Nanosight Ltd** ha introdotto sul mercato una tecnologia brevettata di illuminazione laser a basso costo ed alta performance, capace di identificare particelle sub-500nm unicamente attraverso metodi ottici. A differenza della tecnica di electron microscopy, estremamente costosa e laboriosa, questa nuova tecnologia sara` di gran beneficio ai settori della medicina, delle bioscienze e dell'ambiente.

E` evidente dall'impegno governativo, del mondo della ricerca e dell'industria che la bionanotecnologia e` uno dei settori piu` importanti dell'era post-genomica.

BIOTECNOLOGIA INDUSTRIALE

Il termine biotecnologia industriale descrive l'uso di cellule vive naturali o modificate (muffe, lieviti o batteri) ed enzimi per la produzione di beni di

consumo e servizi. Usando queste risorse rinnovabili, la quantità di scarti viene ad essere limitata o completamente eliminata. In un certo qualmodo il precursore della biotecnologia industriale si può individuare nei tradizionali processi di fermentazione e di decomposizione dei rifiuti organici per la produzione di fertilizzanti.

L'industria biotecnologica moderna offre una vasta gamma di applicazioni: già a partire dagli anni '60 enzimi derivati dalla fermentazione microbiologica venivano utilizzati in detersivi e detergenti. Oggi nel Regno Unito esistono numerose aziende che producono e utilizzano biocatalizzatori in alternativa alla sintesi chimica. L'uso della biocatalisi in processi manifatturieri, talvolta legati ai metodi tradizionali di trasformazione chimica, risulta in prodotti di maggiore efficienza, minore dispendio di energia e costi inferiori di materiali. Questi prodotti sono anche meno dannosi all'ambiente, in quanto viene ridotta l'emissione di sostanze tossiche, come solventi organici e nocivi catalisti chimici.

Un'altra importante area di forza dell'industria biotecnologica britannica risiede nella produzione e fornitura di agenti di bio-cleaning, nel design e produzione di biosensori, nella biorimediazione di sistemi inquinati e nella produzione di biomassa per biopolimeri e biocarburanti. Si prevede che la biotecnologia industriale sarà in grado di fornire entro il 2010 un sistema competitivo di produzione per un quinto del volume di produzione chimica, equivalente a 85 miliardi di sterline. Con più di 300 aziende attive nel settore il Regno Unito gioca un ruolo primario nella biotecnologia industriale.

Il governo britannico è consapevole dell'enorme potenziale della biotecnologia industriale sia per l'impatto sui costi di produzione che per la riduzione degli agenti inquinanti. Gli investimenti nella ricerca permettono all'industria di sviluppare iniziative intersettoriali e massimizzare i benefici delle scoperte ed innovazioni.

I centri di eccellenza britannici si suddividono a seconda della specializzazione:

- Gestione biocatalisti

The Centre of Excellence in Biocatalysis, Biotransformation and Biocatalytic Manufacture (CoEBio3), presso l'università di Manchester è specializzato nella ricerca in biocatalisi e ingegneria metabolica. Il centro dispone di altri laboratori di ricerca presso le università di York, Strathclyde, Heriot-Watt e Glasgow.

The Centre for Extremophile Research, presso l'università di Bath fornisce una piattaforma per la commercializzazione biotecnologica di organismi estremofili e prodotti derivati.

The Exeter Biocatalyst Centre è un centro multidisciplinare creato per lo studio della struttura, meccanismo ed applicazione commerciale degli enzimi. Il suo scopo è di approfondire la conoscenza del meccanismo di azione degli

enzimi e di identificare target razionali per lo studio della mutagenesi così da ottimizzarne l'uso in reazioni di biotrasformazione.

- Gestione microbiali

The Innovative Manufacturing Research Centre (MRC) for Bioprocessing, presso la London University si occupa di sperimentare nuovi metodi che accelerino il passaggio dalle scoperte scientifiche al bio-process. Questo è particolarmente importante per le nuove generazioni di medicinali complessi che includono proteine umane e, nel prossimo futuro, anche cellule e geni umani.

- Avanzamenti della Scienza delle Piante

Tra i centri creati più recentemente ma che stanno già ottenendo fama internazionale si contano il **National Non Food Crop Centre**, il cui compito è di agevolare R&D e Knowledge transfer in aree quali biolubrificanti, farmaceutici e biopolimeri, e il **Centre for Novel Agricultural Crops (CNAP)**, specializzato in ricerca genetica con applicazioni basate su piante e microbiali.

The BioComposites Centre in Bangor conduce ricerca fondamentale ed applicata su prodotti e processi: legno, raccolti industriali, materiali di riciclaggio e residui industriali.

The National Institute for Agricultural Biotechnology è un'organizzazione che si dedica alla ricerca sulle piante per lo sviluppo del materiale breeding di piante parentali, ricerca, servizi tecnici e training in risorse per genetica delle piante.

Nel Regno Unito esistono numerose aziende specializzate nei sistemi di biotrasformazione per l'industria farmaceutica, chimica, agroalimentare ed agrochimica. Le tecnologie utilizzate includono tecnologia applicata degli enzimi, biocatalisti, laboratori biozyme e di ricerca enzimatica proteomica.

Avecia ha dato avvio ad una collaborazione con l'azienda tedesca IEP per sviluppare, con l'impiego della biocatalisi, nuove strade sintetiche per intermediati farmaceutici.

Applied Enzyme Technology ha sviluppato uno stabilizzatore proteico basato sulla combinazione di specifiche molecole polialcoliche e polielettrolite, capace di stabilizzare la maggior parte degli enzimi e proteine di interesse durante i processi industriali.

Il Biocleaning ha avuto un impatto significativo nell'industria britannica e si sta gradualmente sostituendo alle tradizionali tecniche di cleaning basate sull'uso di solventi organici, acidi ed alcalini, ed altri forti sostanze chimiche.

Dundee Electroplating ha sostituito a un trattamento alcalino un sistema di cleaning biologico nelle proprie linee di zincatura. La soluzione biologica

contiene un surfattante per l'emulsione di olio e sporco e un microrganismo capace di degradare gli oli emulsionati trasformandoli in diossido di carbonio e acqua. Con questa nuova tecnica l'azienda ha ridotto i costi di produzione del 60% e diminuito ulteriormente le spese associate all'eliminazione dei rifiuti.

Glacier Vandervell Europe ha introdotto un sistema biologico in alternativa alla tradizionale immersione in soluzione caustica calda per la pulizia dell'olio dai componenti dei motori. L'uso di una soluzione a base di batteri degradanti ha inciso sulla riduzione del 90% dei costi ed ha eliminato il problema dei rifiuti tossici.

La ricerca nella Bioremediazione nel Regno Unito negli ultimi anni ha portato alla sperimentazione ed adozione non soltanto di tecnologie *reed-bed* ma anche una serie di nuove tecnologie per la depurazione del suolo e delle acque dagli agenti inquinanti (es. perdite di petrolio e/sostanze tossiche)

L'approccio di **Cleanaway** in alternativa alla tecnologia *reed-bed* consiste nel far passare acqua contaminata attraverso un sistema di trattamento continuo capace di biodegradare ed eliminare un complesso di agenti contaminanti, composti organici volatili, oli, idrocarburi poliaromatici e metalli pesanti.

CMB ha sviluppato un sistema di monitoraggio della qualità dell'acqua basato sulla reazione degli embrioni di crostacei agli agenti inquinanti, sistema capace di identificare i batteri nocivi.

Project Sabre, uno dei 12 nel Bioremediation LINK Programme, ha costituito un team internazionale Regno Unito/Canada/USA per una dimostrazione scientificamente robusta di bioremediazione in-situ di un'area contaminata da solventi clorinati. I partners, che comprendono l'Università di Edinburgo e Sheffield e il British Geological Survey, stanno cercando di promuovere questo metodo innovativo, un processo di bioremediazione anaerobica accelerata basato sull'aggiunta controllata di substrati di crescita per supportare i batteri *dehalorespiring* in condizioni che permettano il massimo livello di dechlorinazione.

Probabilmente l'aspetto più interessante delle biotecnologie industriali è l'uso di piante e microrganismi per la produzione di biomasse e successivamente biopolimeri da sostituire alle materie plastiche da un lato e biocarburanti da sostituire ai carburanti fossili dall'altro. Biomasse e materiali rinnovabili rappresentano le sfide del futuro. Springdale Crop Synergies e Advanced Technologies Cambridge sono tra le numerose aziende britanniche che stanno implementando un approccio alternativo basato sul concetto di scienza etica per la sostituzione delle materie plastiche con i biopolimeri e dei carburanti fossili con i biocarburanti.

Caledonian Ferguson Timpson ha creato un materiale da imballaggi a base di amido in sostituzione del polistirene espanso usato per la protezione di delicata strumentazione elettronica. **Syngenta** sta costruendo nello Yorkshire una nuova centrale di produzione elettrica derivata dall'utilizzo di una variante

di alto rendimento dei semi di colza. **Bethan Technology** ha creato un materiale di filtrazione che utilizza hemp (cannabis) naturale e fibre flax per la sostituzione dei materiali sintetici.

Le biotecnologie hanno dato l'avvio ad una nuova era di competitività e sostenibilità industriale che influenza tutti gli aspetti della nostra società. Sfruttando la ricerca nelle bioscienze in tutte le svariate applicazioni si sta attuando una rivoluzione di impatto fondamentale per la produzione energetica, per l'ecosistema e per l'industria in senso lato.