

ALLEGATO B

P.O.R FSE 2007-2013 OBIETTIVO COMPETITIVITÀ REGIONALE E OCCUPAZIONE

Asse IV Capitale umano

Linee di Attività I.1.1

BANDO BORSE DI RICERCA,, DI DURATA BIENNALE, A FAVORE DI DOTTORI DI RICERCA/RICERCATORI.

PRIMA FASE: MANIFESTAZIONE DI INTERESSE DA PARTE DI IMPRESE CON SEDE LEGALE E/O OPERATIVA NEL TERRITORIO REGIONALE

SCHEDA TECNICA RELATIVA ALLA MANIFESTAZIONE DI INTERESSE DA PARTE DI IMPRESE CON SEDE LEGALE E/O OPERATIVA NEL TERRITORIO REGIONALE

La scheda tecnica non può essere modificata, se non in termini di descrizione delle attività e degli obiettivi da perseguire.

*Anche nel caso di rete di imprese, dovrà essere redatta un'unica **scheda tecnica**, sottoscritta dai rappresentanti legali di ciascuna impresa partner, nonché dall'impresa con funzioni di capofila.*

DESCRIZIONE GENERALE DELLA SCHEDA TECNICA

Ambito di riferimento (art 6, punto 7.3 del Bando)	B. Biotecnologie e scienze della vita
Titolo della scheda tecnica	Allestimento e validazione di standard per la diagnostica molecolare di patologie oncologiche su base infettiva e/o genetica

B.1 Situazione attuale

(Illustrare le attività caratterizzanti l'impresa/e. Nel caso di rete di imprese dovranno essere illustrate le attività caratterizzanti ciascuna impresa appartenente alla rete – Massimo 5.000 caratteri)

La BCS Biotech S.r.l. è una società nata nel 2003 che opera nel settore delle biotecnologie e della bioanalitica. L'azienda è certificata UNI EN ISO 9001:2008 – UNI EN ISO 13485:2004. Attualmente progetta, sviluppa, produce e commercializza nel mondo kit in biologia molecolare che rivelano singoli o multipli bersagli su campioni di origine umana al fine di identificare patogeni o alterazioni genetiche alla base di gravi patologie. Diverse le tipologie di kit commercializzate: la linea più all'avanguardia prevede l'estrazione dal campione biologico dell'acido nucleico totale, l'amplificazione delle varie sequenze bersaglio e la loro rivelazione su biochip multisonda (fino a 25 target genetici o patogeni per campione). La piattaforma completa è integrata da un sistema di lettura automatico gestito da un software di refertazione utilizzabile anche da remoto. L'intero sistema è protetto da due brevetti internazionale a nome bcs Biotech S.r.l. Le applicazioni fino ad ora sviluppate su tale piattaforma tecnologica per uso diagnostico sono conformi alla normativa 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, così come anche la strumentazione di supporto per la lettura dei test, interamente progettata e sviluppata in azienda.

La Società possiede:

- un laboratorio dedicato alla sintesi e purificazione di oligonucleotidi e alla produzione/collaudo dei kit per uso diagnostico,
- una Clean Room/p3 livello 1000, per la realizzazione di prodotti e/o tecnologie che richiedono bassissimi livelli di contaminazione

- un'area riservata dedicata al clonaggio genico autorizzata dal Ministero della Salute.
Attualmente conta le seguenti risorse umane: N° 1 Amministratore, N° 1 Responsabile Qualità, N° 2 amministrativi, N° 1 tecnico di laboratorio, N° 2 ricercatori di cui uno Specializzato in Microbiologia e Virologia Medica.

Domande e Brevetti concessi

1. European Patent N° 1609874 B1 "Chip System for research and detection of pathogenic organisms"

2. European Patent N° EP 1818416 B1 "Method and kits for detection of HPV".

3. International Patent Application: PCT/EP2009/050304: "A biochip reader for qualitative and quantitative analysis of images, in particular for the analysis of single or multiple biochips"

Pubblicazioni scientifiche e presentazioni a congressi, ultimi 2 anni:

1. A. De Montis, A. Hissou R.F. Zannou, M. Atzori, M. Marini, C. Lauterio, M. Piga, F. Piras P. Sirigu. MULTIPLE MARKERS FOR DIAGNOSIS OF HPV INFECTION IN BENIN WOMEN 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Berlin- Germany, 17-22 September 2011

2. M. Atzori, M. Marini, A. De Montis, M. Piga, P. Sirigu. "Studi di associazione tra l'infezione da Human Papillomavirus e il polimorfismo SNP -351(A/G) del gene ESR1" 10^a Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) Congresso Nazionale. La Maddalena -5-8 Ottobre 2011 Italia

3. M. Atzori, M. Marini, R. Lussu, M. Piga, A. De Montis. Detection of Human Papillomavirus genotypes in patients with cytological high and low grade lesions. 3rd International Conference on Viral Oncology Research & Italian Society of Virology - SIV, October 4-6, 2011, Naples - ITALY

4. M. Atzori, M. Marini, A. De Montis, M. Piga "XbaI polymorphism in ESR1 gene as a potential biomarker in HPV-associated cervical cancer risk" THE XXXIX MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY AND BIOMARKERS, Firenze- 14-19 October 2011, Italy

5. M. Atzori, M. Marini, M. Piga, R. Lussu, A. De Montis. "PvuII polymorphism in Estrogen Receptor α gene (ESR1) in patients with cytological high grade lesions and HR-HPV infection" 15th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florence 2012, Italy

6. F. Piras, M. Piga, A. De Montis, R.F. Zannou A. Hissou, L. Minerba, M.T. Perra, D. Murtas, A. Atzori, M. Pittau, C. Maxia, P. Sirigu. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. Virology Journal 2011, 8:514

7. Piras I., De Montis A., Calò CM., Marini M., Atzori M., Corrias L., Sazzini M., Boattini A., Vona G., Contu L. Genome wide scan with nearly 700.000 SNPs in two sardinian subpopulations suggest some regions as candidate targets for positive selection. European Journal of Human Genetics (EJHG) 2012, 03:1-7

B.2. Illustrazione della scheda tecnica

(Analisi e proposta delle nuove attività da realizzare rispetto agli obiettivi da perseguire. Illustrazione delle criticità attuali – Massimo 5.000 caratteri)

Il grande sviluppo di metodologie diagnostiche basate sull'utilizzo di tecniche di biologia molecolare rende sempre più attuale l'esigenza di una standardizzazione delle procedure e un controllo dei risultati prodotti, specie quando queste tecniche sono applicate allo screening di agenti infettivi ad elevato potere oncogeno come i Papillomavirus umani (HPV), agenti eziologici del carcinoma delle cervice uterina e di tumori maligni dell'area genito-ale e delle alte vie respiratorie. Tuttavia, le peculiarità e la complessità delle procedure di biologia molecolare applicate agli screening oncologici, insieme alla tuttora limitata conoscenza dei meccanismi di trasformazione neoplastica indotti dal virus che in natura conta un elevato numero di genotipi definiti ad alto medio rischio oncogeno (HPV HR), aprono non poche criticità mancando al momento sul mercato biotecnologico standard specifici per ogni genotipo, contenenti più regioni del genoma virale. Solo così sarebbe infatti possibile monitorare in modo serio e affidabile l'efficienza diagnostica delle più comuni tecniche di rilevazione dell'infezione e la loro capacità di classificare i vari genotipi HPV da soli e in associazione tra loro, nel caso di integrazione del genoma virale in quello cellulare, o nel caso di infezione latente o produttiva. Trattandosi inoltre di infezioni molto diffuse nella popolazione generale il cui decorso può andare dalla totale remissione allo sviluppo di carcinomi in situ, gli standard suddetti consentirebbero di disegnare nuove piattaforme tecnologiche e soprattutto nuovi algoritmi in grado di definire le condizioni di maggior rischio prognostico, non solo in base alla presenza di un certo genotipo HR, ma alla sua integrità genomica o alla contemporanea presenza di altri cofattori di rischio valutabili mediante lo stesso test molecolare (coinfezioni con altri HPV, con altri virus ad esempio HIV, con batteri o particolari polimorfismi genetici come quelli sul gene per il recettore degli estrogeni).

In tale complesso contesto è inserita la presente proposta progettuale che punta come prima attività all'acquisizione di uno, meglio due ricercatori, con esperienza qualificata nell'ambito della produzione e verifica di clonati eterogenei in ambienti confinati e nello studio: 1) del carcinoma della cervice, 2) della diagnostica istologica e molecolare di questo come di altri tumori, 3) della genetica umana e di popolazione, 4) delle piattaforme diagnostiche miniaturizzate applicate allo screening dei tumori solidi. Tali figure saranno parte attiva della presente proposta che dovrà avere come scopo ultimo la produzione di controlli clonati (DNA) con inserite sequenze geniche virali multiple di Papillomavirus umano (HPV) ma eventualmente anche di altri virus e/o di origine umana. Tali costrutti multigenici dovranno: 1) essere facilmente utilizzabili

nei laboratori di biologia molecolare come controlli interni in modo da monitorare l'efficienza dei diversi protocolli diagnostici, 2) consentire il confronto su dati oggettivi delle prestazioni diagnostiche tra diversi laboratori indipendentemente dalle metodologie impiegate e dunque potranno essere un valido strumento per le Verifiche Esterne di Qualità (VEQ). Gli standard saranno poi sostanziali per l'azienda visto che consentiranno anche la validazione di nuove applicazioni su biochip per gli screening oncologici. Essi saranno prodotti secondo metodologie competitive ed economiche in linea con lo stato dell'arte da un punto di vista scientifico e del mercato di riferimento. La spinta che l'azienda intende approfondire per implementare la propria area di clonaggio e le competenze professionali al suo interno nasce inoltre dalla necessità di soddisfare la sempre maggiore richiesta di un servizio attivo di clonaggio, dove ricercatori esperti possano interfacciarsi con i loro colleghi, per disegnare e definire progetti di ricerca e/o sequenze il cui ruolo nell'eziopatogenesi di molte malattie è ancora sconosciuto. Si tratta di richieste che giungono da laboratori pubblici e privati coinvolti in progetti di ricerca anche su scala internazionale ma non attrezzati o non autorizzati per la gestione di OGM che tuttavia necessitano di cloni per lo studio dell'eziopatogenesi di molte patologie infettive ed oncologiche e per la terapia delle stesse.

Tutte le attività aziendali saranno quindi volte al raggiungimento dei seguenti obiettivi in ordine prioritario a breve e medio termine mediante investimenti adeguati:

- migliorare e qualificare i livelli organizzativi inserendo stabilmente in azienda ricercatori esperti
- realizzare standard con sequenze multiple inserite
- produrli stabilmente con tecnologie e/o sistemi di lavoro innovativi a basso costo
- offrire servizi legati al clonaggio e alla produzione di standard anche per conto terzi
- creare le condizioni per attrarre partners commerciali e collaborazioni scientifiche internazionali

B.3 Innovazione e prospettive di mercato

(Illustrazione dei livelli di innovatività individuati rispetto alle nuove attività da realizzare anche in termini di acquisizione di livelli più competitivi e di inserimento nel mercato - – Massimo 5.000 caratteri)

Rispetto allo stato dell'arte, non sono attualmente disponibili dei controlli ad ampio spettro d'impiego in biologia molecolare per lo screening di HPV, sia in termini di qualità delle sequenze clonate idonee ad essere bersaglio delle varie metodiche, sia in termini quantitativi ovvero di numero di genotipi ad alto medio rischio oncogeno di cui siano stati creati standard. Il World Health Organization (WHO) ha fino ad ora prodotto e sono disponibili nel catalogo del National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) solo un DNA standard per HPV16 e uno per HPV18. Tuttavia i genotipi HPV causa di infezioni anogenitali nell'uomo sono circa quaranta di cui una quindicina ad alto medio potere oncogeno. Essendo disponibili due vaccini profilattici entrambi diretti a prevenire l'infezione da HPV16 e HPV18, genotipi ad elevato rischio oncogeno il cui DNA è presente in circa il 60-70% dei carcinomi, è attendibile per il futuro un aumento delle infezioni dovute ad altri genotipi ad alto medio rischio diversi da questi. Si tratta di tipi spesso meno diffusi o presenti in determinate aree geografiche o popolazioni che però col tempo tenderanno a diffondersi, come per tutte le malattie a trasmissione sessuale, grazie alla facilità di spostamento degli individui e alla mancanza in certi paesi di accurati strumenti di prevenzione e diagnosi. Gli effetti di tali infezioni sullo sviluppo di nuovi casi di carcinoma sarà da inquadrare in un futuro anche tenendo conto della genetica delle popolazioni coinvolte e dei particolari fattori ambientali e comportamentali che potrebbero portare ad un notevole incremento o decremento dell'attuale casistica. Alla luce di quanto esposto risulta non solo innovativo ma urgente predisporre standard a DNA che contemplino sequenze multiple di HPV ad alto medio rischio oncogeno e possibilmente anche standard multigenici di HPV16 e HPV18 rappresentativi delle diverse varianti geniche (almeno sei per HPV16 e tre per HPV18 fino ad oggi descritti Bernard H.U. et al IJC 2006). Avere sul mercato dei controlli standard, possibilmente certificati da un Organismo Notificato dalla Comunità Europea, consentirebbe di dare evidenza oggettiva circa le prestazioni dei nostri e degli altrui dispositivi diagnostici diretti a rilevare l'infezione HPV ed esalterebbe la qualità della nostra realtà industriale, diversificandola negli aspetti produttivi. Si tratta dunque di un progetto di grande importanza strategica per l'azienda che potrebbe avere anche immediate ricadute sul comparto biotecnologico sardo, visti gli elevati contenuti tecnico-scientifici e gli obiettivi innovativi che si pone, e che proietterebbe la realtà industriale e scientifica isolana a livello internazionale. Infatti, la stessa Comunità Europea per la dichiarazione di conformità CE dei dispositivi diagnostici in vitro (IVD)^{1,2} invita i fornitori e gli Organismi Notificati a verificare le prestazioni dei prodotti su materiali di controllo standardizzati, ma aggiunge ove possibile, consapevole che non per tutte le applicazioni e diagnostiche esistono standard di riferimento. Se tale progetto venisse realizzato una grave carenza del mercato biotecnologico andrebbe, per buona parte, colmata. I nostri documentati contatti con Centri di riferimento nazionali (Ospedali e Università) e soprattutto col circuito HPV LabNet del WHO ci potrebbe consentire di introdurre questi standard su diverse fasce di mercato: Verifiche Esterne di Qualità (VEQ), validazione in house di nuovi kit/applicazioni volte alla diagnostica presso altre aziende, ricerche scientifiche volte ad individuare nuovi genotipi o varianti dotate di elevato potere oncogeno ancora non descritte e non sequenziate. Va infatti ricordato che i virus HPV non sono coltivabili in vitro/laboratorio e quindi possono essere studiati solo tramite tecniche di biologia molecolare, tra le quali il clonaggio genetico rappresenta la metodica principe per una loro caratterizzazione. Per fare questo intendiamo dare particolare impulso alla nostra area di clonaggio, inserendo e stabilizzando, dei ricercatori le cui competenze possano implementare quanto fino ad ora da

noi realizzato e soprattutto possano affrontare le sempre più complesse problematiche scientifiche alle quali anche i fornitori di IVD e reattivi per diagnostica sono chiamati a dare, per quanto di loro competenza, risposte. L'azienda raggiunti gli obiettivi industriali di sviluppo e produzione stabile di questi standard attiverà tutti i canali necessari per tutelare e promuovere i risultati raggiunti consapevole che per guadagnare sempre più ampie quote nel mercato biotecnologico internazionale sia fondamentale sviluppare e sostenere relazioni con altre aziende del settore sia a livello locale che internazionale e con il mondo universitario della ricerca.

B.4 Esperienza già acquisita

(Indicazione delle esperienze già maturate in termini di ricerca e sviluppo – Massimo 5.000 caratteri)

L'esperienza da noi acquisita nel settore delle biotecnologie sia in termini di ricerca e sviluppo che in ambito produttivo riteniamo possa essere documentata oltre che dalle parole, dai fatti e tra questi un sistema di Qualità Certificato UNI EN ISO 9001:2008 – UNI EN ISO 13485:2004, applicazioni diagnostiche in vitro marcate CE che soddisfano la Direttiva 98/79/CE relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), diversi brevetti concessi e nazionalizzati nell'area europea, una produzione scientifica significativa che ha portato i nostri ricercatori e la nostra azienda a partecipare a convegni dedicati alle più urgenti problematiche in campo virologico e biotecnologico. Di pochi giorni fa (G.U.E del 26.12.2012) la pubblicazione relativa alla concessione del brevetto EP1818416 B1 attualmente in fase di nazionalizzazione e per il quale stiamo partecipando ad un bando per l'assegnazione di un premio. Per quanto riguarda la ricerca e lo sviluppo condotti nello specifico ambito del clonaggio la nostra Società ha nel tempo realizzato un laboratorio per la gestione degli Organismi Geneticamente Modificati autorizzato con Decreto del 26.04.2006 dal Ministero della Salute (ID CA/IC/IMP1/06-001 6). In tale impianto sono stati già realizzati alcuni clonati impiegati come controlli interni dei kit commercializzati o in sviluppo. Il progetto si propone di ampliare se possibile questo pannello e certificare come standard alcuni di questi clonati arrivando alla validazione dei controlli esistenti e di quelli che si svilupperanno mediante metodiche gold standard di riferimento riconosciute dal mondo scientifico internazionale. In quest'ottica abbiamo avviato la partecipazione come centro di Ricerca e Sviluppo al programma di Verifica Esterna di Qualità relativa a kit/reattivi dedicata a laboratori che eseguono studi e ricerche inerenti lo screening del carcinoma della cervice uterina organizzata dal WHO HPV LabNet Global reference laboratory Dep. of Clinical Microbiology dell'Università di Malmö, dal Dep. of Laboratory Medicine, Medical Epidemiology & Biostatistics del Karolinska Institute di Stoccolma e dalla EQUALIS di Uppsala (Svezia). I nostri documentati contatti con Centri di riferimento nazionali ed internazionali (Ospedali e Università) riteniamo possano contribuire ad ampliare sempre di più le nostre attività di ricerca e sviluppo sia nell'area di clonaggio che in quella di realizzazione dei dispositivi diagnostici, per la quale gli standard sono sempre di più una necessità. Tuttavia perchè questo obiettivo possa essere raggiunto in tempi relativamente brevi e con modalità idonee, visto l'elevato grado di competitività richiesto dal settore biotecnologico, riteniamo fondamentale avvalerci di competenze scientifiche e tecniche esterne da inserire nel nostro tessuto aziendale al fine di avviare un discorso continuativo di alta professionalità nel settore del clonaggio genico applicato alla diagnostica come allo studio di gravi patologie, da poter proporre ai nostri partners e clienti. La formazione aziendale circa le procedure ISO e le Istruzioni Operative attualmente seguite nell'area riservata di clonaggio sarà impartita al nuovo personale da un tutor individuato dall'azienda, esperto di produzioni biotecnologiche.

FIRMA del Rappresentante/i legale/iⁱ



Luogo e data

Cagliari 22 Gennaio 2013

ⁱ La Scheda tecnica deve essere firmata e data dal rappresentante legale per le imprese singole, dal soggetto capofila e dai rappresentanti legali dei soggetti partner nel caso di Rete.