



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

**Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie**

**LINEE GUIDA  
PER LA CERTIFICAZIONE DELLE BIOBANCHE**

**ALLEGATI**

*19 Aprile 2006*

Presidente  
Prof. Leonardo Santi

Coordinatore  
Dr. Paolo Rebutta

## ALLEGATI

### ALLEGATO 1

#### **1. Guida per l'attività dei CRB**

- 1.1 Introduzione
- 1.2 Finalità
- 1.3 Definizioni
- 1.4 Requisiti organizzativi
- 1.5 Precauzioni
- 1.6 Uso dell'attrezzatura, calibrazione, registri delle analisi e del mantenimento
- 1.7 Gestione della documentazione
- 1.8 Dati informatici
- 1.9 Preparazione dei terreni di coltura e dei reagenti
- 1.10 Accesso dei depositi al CRB
- 1.11 Conservazione e mantenimento
- 1.12 Distribuzione
- 1.13 Controllo di qualità e revisione della qualità
- 1.14 Bibliografia e utili sorgenti di informazione

### ALLEGATO 2

#### **2. Infrastrutture**

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Sistema di climatizzazione e ventilazione
- 2.3 Sistemi di illuminazione
- 2.4 Sistemi di monitoraggio, di controllo e di sicurezza
- 2.5 Sistemi di back-up e stoccaggio remoto
- 2.6 Apparecchiature e strumentazione
- 2.7 Insegne e targhe
- 2.8 Autorizzazioni
- 2.9 Utili sorgenti di informazione
- 2.10 Bibliografia

### ALLEGATO 3

#### **3. Banche dei Tessuti Umani per la Ricerca**

- 3.1 Importanza/utilità dei tessuti umani nel campo biomedico, in particolare nella ricerca e diagnostica
- 3.2 Situazione normativa europea/internazionale
- 3.3 Definizione dell'entità da regolamentare
- 3.4 Origine dei tessuti
- 3.5 Ruolo dell'anatomopatologo e valore degli archivi di anatomia patologica
- 3.6 Problematiche legate all'uso dei tessuti per ricerca da risolvere in ambito normativo
- 3.7 Consenso informato
- 3.8 Riservatezza dei dati
- 3.9 Uso secondario di tessuti conservati

- 3.10 Commercializzazione del materiale biologico
- 3.11 Esempi di alcuni Paesi che si sono dotati di normativa specifica
- 3.12 Situazione normativa italiana
- 3.13 Alcune realizzazioni europee
- 3.14 Considerazioni finali
- 3.15 APPENDICE I
- 3.16 Bibliografia

#### **ALLEGATO 4**

#### **4. Considerazioni inerenti l'allestimento di un sistema informativo per la gestione di una banca di materiali biologici (biobanca).**

- 4.1. Utilizzatori
- 4.2. Conformità a norme, regolamenti, leggi, decreti.
- 4.3. Funzioni e Oggetti componenti il Software
- 4.4. Caratteristiche generali del software
- 4.5. Interfaccia utente
- 4.6. Modulo di configurazione
- 4.7. Modulo di amministrazione
- 4.8. Integrazione con il Sistema Informativo dell'istituzione di riferimento
- 4.9. Caratteristiche del modulo di analisi dei dati.
- 4.10. Stazioni di lavoro su carrello
- 4.11. Tipologia della fornitura
- 4.12. Documentazione
- 4.13. Collaudo

## ***Allegato 1***

### ***Autore***

Dott. Domenico Coviello  
Laboratorio di Genetica Medica  
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena  
Via Francesco Sforza, 35  
20122 Milano MI

Il Dott. Coviello partecipa dal Novembre 2004 ai lavori della Task Force on ***Biological Resource Centres***, parte del *Committee For Scientific and Technology Policy*. Il presente allegato è essenzialmente una traduzione adattata al contesto nazionale del documento della task force: *Guidance for the Operation of Biological Resource Centres (BRCS), Part 1: General Requirements for all BRCs* ([www.oecd.org](http://www.oecd.org)).

## **1. GUIDA PER L'ATTIVITÀ DEI CENTRI DI RISORSE BIOLOGICHE (CRB).**

### **1.1. INTRODUZIONE**

**1.1.1** Gli organismi viventi, le loro cellule o le loro parti replicabili (genomi, plasmidi, virus, cDNA, ecc) sono gli elementi principali della ricerca sulle scienze della vita e delle biotecnologie. Sono utilizzati in larga misura come materiale di riferimento vivente per analisi, identificazione, produzione di composti, combustibili e cibo. Sono strumenti per generare nuove conoscenze e per conservare la biodiversità. Sono tenuti in cultura e utilizzati nel mondo e sono la chiave di molti programmi di ricerca, processi industriali e di corsi di addestramento. Queste risorse biologiche dovrebbero essere mantenute senza cambiamenti per assicurare riproducibilità e conservazione nel tempo.

**1.1.2.** Le banche di materiale biologico spaziano da piccoli centri privati a grandi centri di servizio ed hanno diversi obiettivi, politiche e compiti. Sono spesso legati ad attività di organizzazioni legate all'insegnamento e alla ricerca sulle scienze della vita e gli organismi sono utilizzati per diversi scopi. Le banche dati direttamente legate ai materiali biologici conservati nei CRB devono essere incluse nella certificazione dei centri stessi.

**1.1.3.** È scopo dei CRB di fornire dei prodotti e dei servizi che vengano richiesti. Questi prodotti e servizi dovrebbero essere costantemente di alta qualità e con le caratteristiche descritte nei cataloghi. In ogni fase dovrebbero essere rispettate tecniche e procedure in accordo con le leggi nazionali. Allo scopo di ottenere la miglior pratica nell'acquisizione, mantenimento e fornitura dei materiali biologici dovrebbe essere rispettata la guida data in questo documento.

### **1.2 FINALITÀ'**

**1.2.1.** Questa guida dà le istruzioni generali per l'acquisizione, il mantenimento e la distribuzione dei

materiali biologici ed il controllo dei CRB come definiti dall'OCSE.

**1.2.2** Lo scopo di questa guida è di assicurare che i materiali biologici siano della più alta qualità e autentici.

Le tecniche di conservazione usate dovrebbero considerare le caratteristiche salienti dei materiali biologici ed assicurare la loro conservazione nei centri di servizio. Questo aiuterà a dare una base sicura per la ricerca e lo sviluppo nei diversi laboratori e per contribuire alla protezione della salute del personale del laboratorio, del pubblico e dell'ambiente.

## **1.3 DEFINIZIONI**

### **1.3.1. Materiali biologici**

Il termine materiale biologico usato in questo documento copre tutti i materiali nella lista della definizione OCSE del CRB.

### **1.3.2 Definizione OCSE dei CRB.**

I Centri di Risorse Biologiche sono parti essenziali delle infrastrutture che supportano le biotecnologie. Forniscono servizi e conservazione di cellule viventi, di genomi di organismi e informazioni relative all'ereditarietà e alle funzioni dei sistemi biologici. Preservano banche di organismi coltivabili (per esempio microrganismi, cellule vegetali, animali e umane), parti replicabili di essi (per esempio genomi, plasmidi, virus, cDNA), organismi vitali ma non più coltivabili, cellule e tessuti, così come anche database contenenti informazioni molecolari, fisiologiche e strutturali rilevanti per quelle banche cellulari e informatiche.

### **1.3.3. Autenticazione**

L'autenticazione è un procedimento con il quale i materiali sono caratterizzati fino ad un livello definito usando una tecnologia appropriata per stabilire in modo conclusivo l'accettazione del materiale come autentico. Questo procedimento va definito nella parte specifica dei singoli settori (microrganismi, cellule animali, cellule umane, cellule vegetali).

## **1.4 REQUISITI ORGANIZZATIVI**

Il CRB candidato deve soddisfare la definizione OCSE ed essere conforme alle leggi e ai regolamenti nazionali specifici. La richiesta della certificazione deve descrivere e documentare la natura delle risorse biologiche contenute e specificare il tipo di certificazione richiesta. Deve definire il campo biologico e quindi i criteri specifici del campo di applicazione, per es. microrganismi, materiale animale, vegetale o umano.

### **1.4.1 Mantenimento a lungo termine**

Il CRB deve fornire l'evidenza di una strategia per il suo mantenimento a lungo termine: adeguate ed effettive risorse di sponsorizzazione da parte di supporti governativi e/o di guadagno dai servizi e/o di supporto da parte di privati.

Il CRB deve avere le opportune garanzie dai proprietari o dall'organizzazione ospitante di essere capace di mantenere il suo ruolo nell'acquisizione, mantenimento e distribuzione dei materiali

biologici. Se il suo futuro è incerto, il CRB deve avere un piano di sicurezza che renda possibile la sua sopravvivenza e/o la conservazione del materiale in deposito.

#### **1.4.2 Responsabilità della gestione**

La responsabilità primaria risiede nel direttore del CRB che può delegare la responsabilità per l'esecuzione della sua politica con la nomina di qualificati membri del personale ai quali darà responsabilità e autorità. La lista di questo personale e delle sue responsabilità deve essere disponibile a tutti i membri e particolarmente al nuovo personale, a studenti e visitatori.

La direzione generale di ciascun CRB deve assicurare che appropriate risorse siano disponibili per i membri del personale per scaricare le responsabilità verso questo sistema.

Il CRB deve indicare un direttore della qualità che eserciti i compiti di:

- amministrazione e controllo di un efficiente sistema qualità
- rendicontazione e suggerimenti in materia di qualità
- rappresentanza del CRB in materia di qualità in rapporto agli utenti, fornitori ed enti istituzionali esterni.

Ove possibile, dovrebbe essere designato un vicario per servire in caso di assenza del direttore della qualità. Il direttore della qualità ha diretto accesso alla direzione generale del CRB in materia di controllo di qualità.

#### **1.4.3 Qualificazione e addestramento del personale**

Il personale può essere reclutato a diversi livelli di esperienza e qualificazione ma non deve essere abilitato a svolgere nessuna mansione senza un valido addestramento specifico e fino a che un tirocinio appropriato al lavoro abbia dimostrato il raggiungimento della competenza necessaria.

Ogni membro del personale dovrebbe avere precisi compiti assegnati con doveri specifici e responsabilità definite. Il personale deve essere addestrato al lavoro in accordo a protocolli documentati negli specifici campi e ricevere aggiornamenti per le nuove tecnologie o pratiche introdotte. Questo aggiornamento dovrebbe essere rivisto annualmente. Tutto il personale deve avere la responsabilità di realizzare l'obiettivo del CRB di garantire un'alta qualità e di offrire i servizi legati all'uso delle risorse biologiche al pubblico.

L'autorizzazione ad usare attrezzature specialistiche dovrebbe essere documentata in attestati di addestramento. Per esempio, al nuovo personale non dovrebbe essere permesso di usare autoclavi, centrifughe, essiccatori a freddo, strumenti di criopreservazione, cappe di sicurezza fino a quando non sia stato addestrato e si dimostri competente. Tutto il personale coinvolto nel fornire un prodotto o un servizio contribuisce al raggiungimento della qualità. Il ruolo della direzione della qualità è di guidare e di consigliare il personale in materia di qualità e di fornire una assicurazione indipendente di qualità alla direzione generale.

È responsabilità in ogni momento di tutto il personale di familiarizzare con i protocolli e di adeguarsi ai sistemi e procedure che sono contenuti nelle "Procedure di riferimento dell'attività del CRB e documenti associati" (sistema documentazione qualità).

È responsabilità della direzione di assicurare che il personale abbia accesso ai manuali di qualità e che questi siano compresi e tenuti aggiornati di ogni emendamento.

#### **1.4.4 Igiene**

Tutto il personale deve seguire le procedure relative allo specifico livello di conservazione per gli organismi manipolati per evitare contaminazioni dei campioni e rischi di infezione (i dettagli vanno definiti nelle guide specifiche degli specifici campi).

## 1.5 PRECAUZIONI

Un ambiente deve essere adeguato per manipolare materiali per il campo specifico dell'organismo e facilitare l'acquisizione, il mantenimento e il rilascio dei materiali biologici e dei loro servizi. È responsabilità del personale assegnato al compito di controllare che il posto sia pulito e ben organizzato e che siano seguite procedure aseptiche. Deve essere indossato vestiario protettivo adeguato e devono essere seguite procedure di sicurezza. Devono essere seguite appropriate regole in accordo con le leggi nazionali ed internazionali per la sicurezza per evitare che organismi dannosi siano rilasciati ad utilizzatori non autorizzati. Il CRB deve descrivere le precauzioni e le procedure, includendo tutte le aree usate per l'attività specifica del CRB. Queste aree, come per gli ambienti e le attrezzature, devono essere conformi a tutte le regole nazionali ed internazionali di riferimento. Il livello di attività in sicurezza o il limite di sicurezza disponibile per le risorse devono essere giustificati e documentati e il CRB non può operare senza questi limiti.

### 1.5.1 Attività operativa del CRB

Sono richieste appropriate aree per l'attività specifica del CRB in relazione al settore del materiale biologico di riferimento. Le attività devono essere disposte come segue:

- Ricevimento e conservazione del campione iniziale
- Preparazione, rigenerazione, manipolazione e processo del campione
- Area di conservazione del materiale biologico e banca di duplicati di sicurezza (back-up)
- Distribuzione, consegna/cessione (aree tenute separate da quella dell'arrivo campioni)
- Decontaminazione e pulizia dell'attrezzatura e processo dei rifiuti.
- Banca di duplicati in un edificio isolato o in un luogo alternativo come misura preventiva di disastro.

Ci sono alcuni metodi per realizzare questo programma di sicurezza tenendo separate le aree.

Per esempio :

- a. costruire il laboratorio con il principio del "non ritorno". In questo caso i locali sono disposti in sequenza, in modo che l'operatore entri in un punto, esegua le operazioni seguendo un percorso ed esca dal laboratorio in modo da non dover ripercorrere a ritroso i locali.
- b. eseguire le procedure in maniera sequenziale usando appropriate precauzioni per assicurare l'integrità dei campioni (es. usando contenitori isolati)
- c. confinare le attività nel tempo e nello spazio in relazione alle attività da svolgere

Altre aree associate al CRB devono essere strutturalmente sane, accessibili, libere e pulite da materiali di laboratorio.

### 1.5.2 Locali e attività

I locali devono essere conformi alle normative/leggi nazionali, in relazione al livello appropriato del gruppo di rischio degli organismi oggetto dell'attività. Se sono necessari locali di nuova costruzione, restauri, riparazioni o lavori nei laboratori del CRB, le attività devono essere sospese fino a che il lavoro sia completato.

### 1.5.3 Accesso

Il requisito minimo è un accesso ristretto al personale autorizzato o a quello accompagnato da esso. Il CRB che ospita materiali biologici pericolosi deve porre particolare attenzione alla sicurezza e

attenersi alle misure di sicurezza previste dalla legge.

#### **1.5.4 Mantenimento ed ispezione**

Le procedure di pulizia e decontaminazione devono essere documentate. Gli edifici devono essere puliti regolarmente. La pulizia delle aree contenenti organismi e dell'attrezzatura specifica devono essere compiute da personale autorizzato e addestrato usando un equipaggiamento di protezione del personale e seguendo procedure documentate.

#### **1.5.5 Servizi di supporto esterno e rifornimenti**

Ogni servizio di supporto usato dal CRB deve essere di adeguata qualità per sostenere la validità delle sue attività. Le forniture dovrebbero essere acquisite da ditte accreditate con provata qualità dei prodotti. Dovrebbe essere data precedenza a servizi e forniture certificati. Se non è disponibile un'assicurazione indipendente della qualità dei prodotti, il CRB deve essere responsabile di confermare la qualità dei rifornimenti vitali. Copie degli ordini ed altri documenti relativi ai prodotti dovrebbero essere tenuti in un registro e/o diario dei rifornimenti per un minimo di 5 anni.

### **1.6 UTILIZZO DELLE APPARECCHIATURE, CALIBRAZIONE, REGISTRI DELLE ANALISI E DELLA CONSERVAZIONE**

Le procedure riguardanti l'uso, il controllo della prestazione, il mantenimento e la calibrazione degli strumenti devono essere contenute in schede predefinite. Le istruzioni per tali attività dovrebbero essere fornite dai manuali della ditta produttrice o descritte nelle procedure del CRB. I registri dei servizi dovrebbero essere conservati e copie dei documenti importanti dovrebbero essere tenuti sotto la cura della direzione della qualità, nei libri dell'attrezzatura e della calibrazione.

### **1.7 GESTIONE DELLA DOCUMENTAZIONE**

La direzione della qualità è responsabile dell'assicurazione che tutta la documentazione sia correttamente aggiornata. Non sono permesse alterazioni a nessun documento operativo se non in accordo con la direzione per la qualità. Gli emendamenti al manuale della qualità devono essere distribuiti a tutti gli operatori. Le correzioni citate a breve termine devono essere fatte con inchiostro e devono essere visibili le parole originali prima delle correzioni. Non sono permesse cancellature, bianchetti o nastri adesivi. Le correzioni devono essere firmate e datate dalla direzione per la qualità. Copie del manuale della qualità e delle specifiche procedure devono essere disponibili a richiesta dei partecipanti a corsi di formazione e del personale, tramite la direzione del controllo di qualità. In tali circostanze queste copie devono essere distribuite chiaramente contrassegnate come copie non originali, non controllate e non aggiornate.

#### **1.7.1 Accettazione dei protocolli interni**

Tutto il personale deve aderire alle procedure e attività prescritte. Tutte le modifiche devono essere autorizzate dalla direzione prima di un cambiamento. Il permesso deve essere scritto e la giustificazione deve essere inclusa negli appositi registri.

Nel caso in cui una procedura non sia seguita correttamente, è necessario sottolineare l'errore specifico e le azioni correttive che sono state prese in una relazione scritta.

Se viene commesso un errore per un disguido od una incomprensione, la situazione deve essere chiarita e devono essere prese le relative azioni correttive necessarie.

## 1.8 DATI INFORMATICI

**1.8.1** Il CRB deve produrre dati con descrizione del materiale biologico e la sua origine. Il CRB deve conservare i dati e produrre cataloghi elettronici basati su informazioni autenticate e convalidate. I dati devono essere conservati per la tracciabilità in accordo con le regole e le leggi rilevanti nazionali e internazionali. Chi deposita il materiale nella banca è responsabile di assicurare la qualità dei dati associati al materiale biologico. Il CRB può richiedere la dimostrazione della validità dei dati.

**1.8.2** L'autenticazione dei dati può differire da centro a centro, ma il CRB deve:

- consentire la tracciabilità dei dati attraverso la storia delle modifiche (date e firme di parti nuove, modificazioni, convalidate e cancellazioni)
- assicurare un regolare salvataggio dei dati (giornaliero se i dati sono più di 50 records/giorno) con back-up conservato in locali differenti dal luogo di conservazione dei dati originali
- porre la firma dell'operatore per l'accesso ai dati, la convalida, la modifica e la cancellazione
- assicurare l'accesso alla banca dati usando parole di accesso segrete e personali.

**1.8.3** Il CRB deve usare una terminologia di riferimento e organizzare i dati per lo scambio e il procedimento di trasmissione degli stessi.

**1.8.4** Per consentire tra i CRB (anche a livello internazionale) la ricerca e il ritrovamento di informazioni dai cataloghi e dalle banche dati:

- ogni documento deve contenere un elenco di dati minimo (definiti per ogni specifico campo)
- un controllo ortografico delle parole di ogni campo è un requisito basilare
- il vocabolario deve essere controllato sulla base di liste di riferimento
- linguaggio dei dati usato: Inglese internazionale.

**1.8.5** È necessaria l'adozione di un sistema di riferimento per certi simboli scientifici. Per evitare errori dovuti a lettura scorretta di un gruppo di caratteri, si dovrebbe utilizzare un sistema di riferimento ASCII alternativo ai simboli.

Esempi:

- le lettere greche non si devono usare, dovrebbero essere scritte per intero, ad es: alpha, gamma
- il simbolo per la temperatura ° deve essere omissso, es. 37C al posto di 37°C
- non devono essere usati esponenti, es. cm<sup>3</sup> al posto di cm<sup>3</sup> e CO<sub>2</sub> al posto di CO<sub>2</sub>

### 1.8.6 Pubblicazione su internet e protezione dei dati

Deve essere rispettato il regolamento nazionale sulla protezione dei dati. Dove i dati del CRB sono resi disponibili online o su dischetto, devono essere disponibili soltanto campi selezionati contenenti informazioni non confidenziali. I documenti devono essere conservati in luoghi sicuri. Il CRB rispetterà una frequenza definita di aggiornamento dei dati pubblicati su internet attraverso i consorzi nazionali o internazionali a cui aderisce.

### **1.8.7 Conservazione**

I documenti devono essere conservati per un minimo di 5 anni e devono essere archiviati. La banca dati del CRB deve essere documentata per il tempo di permanenza vitale del ceppo. Se avviene una perdita di un ceppo, il suo documento della banca dati dovrebbe essere sia stampato che conservato su un file o copiato su un archivio digitale prima che il dato sia rimosso dalla banca dati, posto in riserva o annotato per indicare che non è più esistente come materiale vivente.

## **1.9 PREPARAZIONE DEI TERRENI DI COLTURA E DEI REAGENTI**

**1.9.1** Il CRB deve definire i riferimenti per tutte le preparazioni usate per la crescita e/o il mantenimento del materiale biologico vivente; questi riferimenti devono essere documentati con i meccanismi appropriati per permettere cambiamenti alle procedure.

**1.9.2** I rifornimenti dei materiali d'uso devono essere di alta qualità e i materiali non devono essere contaminati.

## **1.10 ACCESSO AI DEPOSITI DEL CRB**

### **1.10.1 Ricevimento e manipolazione dei materiali biologici**

Il CRB deve documentare e espletare le procedure per il ricevimento e la conservazione appropriata al tipo di materiale biologico manipolato.

Deve essere considerata una valutazione del rischio del materiale biologico per determinare la possibilità di un danno al personale, al pubblico e all'ambiente.

La valutazione del rischio deve essere revisionata e aggiornata regolarmente.

Per ogni materiale biologico è disposto un numero di accesso unico, che non è mai ri-assegnato se il materiale biologico viene successivamente scartato.

### **1.10.2 Accesso**

Il CRB deve documentare il suo sistema di acquisizione del materiale biologico da conservare e i criteri sui quali si basa l'accettazione del nuovo materiale biologico da includere nella banca. Il sistema deve bilanciare l'idoneità e la capacità con la necessità scientifica e dell'utente.

Il CRB deve accettare il deposito di materiale biologico solo se risponde ai criteri di acquisizione nei gruppi di competenza specifica.

Il materiale biologico ricevuto deve essere accompagnato almeno dalle seguenti informazioni:

- a. Nome o altro identificativo o descrizione della cultura cellulare
- b. Nome e indirizzo del depositante
- c. Origine, substrato o ospite dal quale il materiale biologico è stato isolato o derivato
- d. Origine geografica di isolamento (nazione di origine o del fornitore della fonte, substrato o ospite)
- e. Numero di ceppo del depositante o altro numero della banca, se depositato altrove.
- f. Modalità di conservazione del materiale biologico e condizioni di conservazione quando conosciute
- g. Informazioni relative al rischio per es. nella scheda dei dati di sicurezza

Il CRB deve assegnare un numero unico di collezione al materiale biologico e deve completare le informazioni specificate al punto 1.10.2, sottopunti f, g quando necessario.

### **1.10.3 Controlli di qualità del materiale biologico**

Il CRB deve compiere analisi di autenticazione, determinare la stabilità delle caratteristiche salienti, definire requisiti di crescita e metodi di mantenimento e/o conservazione appropriati al materiale biologico mantenuto, usando la tecnologia appropriata.

Queste informazioni devono essere registrate. Questi documenti devono essere conservati e possono essere usati come riferimento quando sono eseguiti i controlli durante la conservazione o per convalida dopo eventuali procedure di ri-conservazione.

Dove possibile, l'identità del materiale biologico deve essere confermata dopo il ricevimento da uno specialista, (dipendente o a contratto presso il CRB o presso un'organizzazione affiliata). Il materiale biologico deve essere controllato di nuovo da questi esperti prima e dopo la conservazione se ci sono spostamenti prima che il materiale sia conservato. Questa fase deve includere un controllo dell'identità eseguito dal depositante.

Un piano di mantenimento (per es. uno schema di controllo periodico del materiale conservato) deve essere stabilito per ogni campione conservato.

Diversi aspetti determinano la frequenza del mantenimento dei controlli (es. il tipo di materiale biologico, il metodo di conservazione). Il controllo del mantenimento deve essere appropriato al materiale biologico e essere incluso nei criteri del campo specifico.

## **1.11 CONSERVAZIONE E MANTENIMENTO**

Il CRB deve selezionare metodi di mantenimento e conservazione in accordo alle raccomandazioni del depositante e/o secondo l'esperienza precedente. Il CRB deve documentare queste procedure di conservazione per assicurare la riproducibilità e la registrazione ed il monitoraggio dei parametri rilevanti del processo.

### **1.11.1 Metodologia**

Il materiale biologico deve essere preservato con almeno due metodi (nei casi in cui il materiale biologico non permetta l'utilizzo di due metodi diversi, le fiale criopreservate dovrebbero essere mantenute in posti separati) sia per la riserva principale della banca sia per i campioni per la distribuzione. Le etichette devono includere almeno la data, il lotto e il numero di accesso del CRB. Ove applicabile, deve essere posta la data di scadenza d'uso del materiale biologico.

I materiali biologici con rischi specifici devono essere chiaramente differenziati.

### **1.11.2 Controllo del materiale conservato**

Per assicurare un minimo numero di trasferimenti o di generazioni del materiale biologico originale, il CRB deve predisporre una riserva principale (o seme) e i campioni per la distribuzione. Il CRB deve produrre la riserva principale dal materiale biologico originale. Questo campione principale deve essere usato per generare i campioni per la distribuzione. Il CRB deve usare i campioni di distribuzione per la distribuzione del materiale biologico. Il CRB deve adattare la quantità della riserva e dei campioni di distribuzione in base alle previsioni di distribuzione.

### **1.11.3 Conservazione dei materiali biologici.**

Il materiale biologico deve essere conservato secondo i parametri ambientali che assicurino la stabilità delle sue proprietà (vedi obblighi della categoria specifica).

I dettagli del controllo dell'inventario, i tempi, le pratiche di campionamento devono essere documentati. Una copia della collezione deve essere mantenuta preferibilmente in un altro sito come prevenzione di perdita a causa di disastro.

#### **1.11.4 Convalida dei metodi e delle procedure**

Il CRB deve documentare tutti i metodi e le procedure usate nella convalida. I risultati del metodo e le procedure di convalida devono essere registrati.

## **1.12 DISTRIBUZIONE**

### **1.12.1 Gestione dell'ordine**

I CRB devono fornire solo materiali biologici per i quali hanno i diritti della distribuzione. Essi devono rifornire gli utenti che hanno i servizi appropriati e che soddisfino i requisiti specifici per il ricevimento come richiesto dai regolamenti nazionali ed internazionali. I materiali devono essere distribuiti in accordo alla politica di ciascuna banca, che deve tenere conto della natura dei materiali biologici e attenersi alle regole nazionali ed internazionali. Un ordine può essere accettato solo quando la documentazione d'accompagnamento richiesta è completa e firmata.

### **1.12.2 Disponibilità del materiale biologico ordinato**

Se un materiale biologico non può essere consegnato entro uno specifico lasso di tempo, il CRB deve contattare l'utente entro la data prevista per la consegna. Il CRB deve raccomandare, ove possibile, un altro CRB nazionale o internazionale per supplire al mancato rifornimento del materiale.

### **1.12.3 Informazioni allegate al materiale biologico fornito**

Il CRB deve fornire all'utente almeno le seguenti informazioni:

- Identificatore del materiale biologico, numero di accesso e di lotto
- Durata di vita, condizioni di conservazione, istruzioni del mantenimento e condizioni di crescita se specifiche
- Istruzioni per aprire le ampolle o le fiale, quando specificamente pertinente e nei casi di nuovi utenti
- Istruzioni di sicurezza comprensive del livello di contenimento richiesto per la manipolazione del materiale biologico, misure di eliminazione e procedure da seguire in caso di perdita di materiale
- Un accordo di trasferimento di materiale: un requisito essenziale di protezione se richiesto dalle leggi nazionali. Esempi di documenti di accordi di trasferimento di materiale biologico possono essere trovati nell'annesso alla guida di Bonn (<http://www.biodiv.org>) e come risultato del progetto MOSAICC (<http://www.belspo.be/bccm/mosaicc>), entrambi codici di pratica volontari.
- Fax di ricevuta per conoscenza dell'accettazione del materiale (consigliata).

### **1.12.4 Confezionamento**

Il CRB deve confezionare e spedire il materiale biologico in accordo con le regole postali, IATA e ADR. Deve anche sottostare alle regole imposte dalla quarantena e/o a regole di biosicurezza.

### **1.12.5 Fatture**

Le fatture devono essere di norma allegate con il materiale, se non ci sono altre indicazioni e se la pre-fattura è stata pagata in anticipo.

### **1.12.6 Tracciabilità dei materiali biologici forniti**

Il CRB deve tenere le registrazioni di tutti i materiali biologici richiesti, inclusi quelli richiesti e rifiutati, il metodo e la data della consegna, il nome e l'indirizzo della persona ricevente il materiale. Devono essere registrati il luogo di consegna, il corriere o il meccanismo di consegna e la ricevuta di consegna. Queste registrazioni devono essere mantenute in accordo alle leggi nazionali.

### **1.12.7 Reclami e anomalie**

Il CRB deve registrare tutte le richieste o i reclami dell'utente e dove possibile mandare un messaggio di ricevuta lo stesso giorno per fax, telefono o per e-mail.

Il CRB deve indagare sulla natura del reclamo non appena ricevuto e provvedere alle azioni correttive necessarie. Tutti i reclami devono essere inclusi in una regolare analisi. Le riposte e le soluzioni devono essere archiviate.

### **1.12.8 Rimborsi**

Nonostante un rigoroso controllo di qualità e l'aderenza a procedure predefinite, è possibile che il materiale biologico fornito non abbia le caratteristiche indicate nell'ordine o quelle ragionevolmente auspicabili al momento della consegna. Se l'utente non è responsabile della non conformità, è normale procedura che all'utente sia consegnato un nuovo materiale gratuitamente, dove è possibile. Se considerati appropriati, dovrebbero essere considerati adeguati rimborsi.

### **1.12.9 Confidenzialità**

Tutto il lavoro svolto per l'utente è strettamente confidenziale a meno che non si debbano rispettare leggi nazionali. Questo si applica a tutte le richieste per materiali biologici, depositi di sicurezza e brevetti, informazioni aggiunte legate alle richieste e al fatto che il prodotto o il servizio sia richiesto in accordo con le leggi nazionali, regolamenti e politiche. L'informazione può essere inclusa nelle statistiche prodotte per dimostrare l'attività del CRB in modo che il cliente rimanga anonimo. I nomi dei clienti presenti e passati possono essere rilevati solo con il permesso esplicito del cliente.

## **1.13 VERIFICA DI QUALITÀ' E ANALISI DI QUALITÀ'**

### **1.13.1 Scopo**

La direzione deve compiere verifiche periodiche per assicurare che le attività e le procedure del CRB siano correttamente seguite, come si evince dalle direttive e dalla guida supplementare della categoria specifica. Deve essere definita una procedura per identificare una potenziale sorgente di non conformità delle direttive del CRB.

### **1.13.2 Responsabilità**

Il direttore del CRB o un delegato, assistito dal personale del CRB se necessario, deve compiere un controllo della correttezza delle procedure e organizzare il programma di verifica. Il responsabile della qualità deve assicurare che i controlli siano registrati e che tutte le azioni siano completate.

### **1.13.3 Implementazione**

Il personale del CRB deve compiere almeno un controllo ispettivo completo ogni anno, che deve includere la verifica del percorso del ceppo dal deposito alla conservazione e un percorso del rifornimento dalla ricevuta dell'ordine al rifornimento. Questi controlli devono essere scelti a caso.

Devono essere inoltre controllati i registri del lavoro giornaliero, i documenti delle richieste e i registri delle banche dati. Il controllo esterno deve anche includere una revisione delle procedure documentate assicurando che le procedure di riferimento siano corrette e che siano eseguite come descritte. I risultati del controllo e le revisioni del documento devono essere registrati ed ogni errore corretto. Deve essere tenuta annualmente una riunione di tutto il personale di controllo, del personale del CRB e della direzione per revisionare i documenti del controllo, le richieste e i reclami ricevuti e per discutere sul miglioramento potenziale delle procedure e del controllo. I risultati della revisione devono essere registrati e il direttore della qualità è responsabile per l'espletamento delle azioni descritte.

#### **1.13.4 Controlli di qualità dei metodi e delle procedure**

Tutti i metodi e le procedure devono essere soggette ai controlli di qualità. Per esempio, il prodotto deve essere controllato per definirne la conformità (ad es., controlli di stabilità). Questi controlli devono essere inclusi nelle procedure individuali documentate.

#### **1.13.5 Programma periodico di controllo interno**

La direzione deve eseguire un controllo e un programma di revisione a carico del personale del CRB. Questo include la revisione di tutte le attività del CRB includendo documentazione, rifornimento, accesso, banca dati, documenti di addestramento, manutenzione dell'attrezzatura, richieste e documenti dei reclami e servizi di supporto esterno. Questo programma di controllo interno deve essere eseguito con l'aiuto di un revisore esterno indipendente, tramite una riunione del sistema direttivo di qualità, una revisione del manuale di qualità e una revisione delle procedure documentate, tutto eseguito come dallo schema predisposto nel programma di controllo periodico.

### **1.14 BIBLIOGRAFIA E INFORMAZIONI UTILI**

EN 1619:1996 Biotechnology – large-scale process and production – General requirements for management and organisation for strain conservation procedures.

ISO 17025:1999 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

ISO Guide 34: 2000(E) General requirements for the competence of reference material producers.

Web sites:

[www.cabri.org](http://www.cabri.org)

[www.biodiv.org](http://www.biodiv.org)

[www.belspo.be/bccm/mosaicc](http://www.belspo.be/bccm/mosaicc)

[www.ukncc.co.uk](http://www.ukncc.co.uk)

[www.wfcc.info](http://www.wfcc.info)

## Allegato 2

### *Autore*

Ing. Pasquale De Blasio  
Chief Executive Officer  
BioRep srl  
Via Fantoli, 16/15  
20138 Milano MI

## 2. INFRASTRUTTURE

Il desiderio di preservare materiale biologico a scopo di ricerca a livello nazionale e internazionale, richiede la preparazione e standardizzazione di procedure condivise, specifiche per la conservazione a lungo termine di materiale biologico in strutture adeguate.

Queste Linee Guida, che riflettono l'esperienza dei gruppi che hanno partecipato alla realizzazione di questo documento, hanno lo scopo di facilitare una verifica dello "stato dell'arte" della propria struttura e richiedere agli organi nazionali competenti la certificazione della banca. La certificazione è un requisito fondamentale per accedere alla rete nazionale di biobanche.

### 2.1 INTRODUZIONE

Un Centro Risorse Biologiche (CRB) deve essere progettato e realizzato utilizzando le tecnologie più idonee per garantire le migliori condizioni di stoccaggio, la massima sicurezza per gli operatori ed una organizzazione efficiente per la gestione delle risorse biologiche conservate. La conoscenza dei vari tipi di materiale conservato, le diverse condizioni di stoccaggio richieste e la consapevolezza dell'utilizzo dello stesso nel tempo (> 10 anni) sono una base solida di partenza per la gestione di una biobanca di qualità.

Il Centro Risorse Biologiche, per essere certificato deve:

- Utilizzare procedure standardizzate con lo scopo di garantire la qualità e l'omogeneità del materiale biologico stoccato.
- Avere a disposizione impianti e spazi sufficienti per stoccare il materiale biologico nelle varie condizioni richieste (camere fredde (+4/-20 C), congelatori meccanici (-20 C, -40 C, -80 C, -150 C) contenitori di azoto liquido (-150 C vapori di azoto, -196 C immersione in azoto liquido), sistemi di monitoraggio, controllo e impianti di climatizzazione (ricircolo e trattamento dell'aria) idonei a garantire la sicurezza sia del materiale che degli operatori.
- Avere un'organizzazione efficiente in modo da salvaguardare l'integrità del materiale stoccato e distribuito, unitamente ad una infrastruttura software (vedi allegato 4) in grado di gestire le attività interne e di rendere visibile su pagina web il materiale biologico alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

## **2.2 SISTEMA DI CLIMATIZZAZIONE E VENTILAZIONE**

### **2.2.1 Temperature e ricambi d'aria**

La temperature e l'umidità degli ambienti di lavoro di un CRB rappresentano due importanti elementi da considerare. E' necessario porre massima attenzione a:

a) Riscaldamento

I locali (laboratori, locali di servizio, etc.) devono essere riscaldati per prevenire il congelamento delle tubature di acqua durante le stagioni fredde.

b) Condizionamento

I laboratori e tutti gli ambienti in cui sono posizionati i congelatori a -20 C, -40 C, -80 C e a -150 C, devono essere condizionati e/o con ricambi d'aria sufficienti per garantire la dissipazione del calore emesso dai compressori dei congelatori. Questa condizione è importante per prevenire rotture improvvise a causa di un utilizzo improprio dei congelatori e/o da un carico eccessivo sui compressori nelle stagioni più calde.

c) Ricambi d'aria

In tutti i locali, deve essere realizzato un impianto di ventilazione in grado di fornire ricambi d'aria sufficienti per evitare umidità e condense. Con una umidità eccessiva, è noto che si formano muffe che sono dannose sia per le apparecchiature che per il materiale biologico stoccato alterando le condizioni di stoccaggio. E' necessario avere inoltre spazi sufficienti per il ricircolo dell'aria per garantire il corretto funzionamento dei congelatori. Particolare attenzione deve essere prestata ai locali criogenici in cui sono posizionati i contenitori ad azoto liquido e i sistemi per la produzione di ghiaccio secco. In questi locali oltre al corretto numero e posizionamento dei sensori di ossigeno, si devono garantire un minimo di 6 ricambi d'aria all'ora con la possibilità di incrementare il sistema di ventilazione in caso di allarme (deposito di vapori di azoto sul pavimento).

## **2.3. SISTEMI DI ILLUMINAZIONE**

E' necessario che ci sia luce sufficiente in tutti i laboratori ed i locali del CRB. Il livello di luce richiesto è dipendente anche dal tipo di attività svolta (condizioni di stoccaggio, dimensione e tipo di materiale manipolato, sistema di identificazione e marcatura, ecc.). E' necessario fare molta attenzione nei locali in cui si maneggiano materiali sensibili alla luce, o ad altre variabili. In questi casi è necessario equipaggiarsi con sistemi o apparecchiature adeguate.

## **2.4. SISTEMI DI MONITORAGGIO, DI CONTROLLO E DI SICUREZZA**

Lo scopo principale di un CRB è quello di stoccare il materiale biologico per lunghi periodi in sicurezza. Pertanto ogni CRB dovrà essere equipaggiato con opportuni sistemi di sicurezza e di monitoraggio e controllo funzionanti ininterrottamente. Il sistema e la gestione degli allarmi deve garantire l'intervento dell'operatore designato nei tempi minimi richiesti per prevenire danni al materiale biologico stoccato. Il sistema deve chiamare automaticamente altri operatori autorizzati in caso il primo non sia reperito. I numeri di telefono di emergenza devono essere disponibili nei diversi locali del CRB, in accordo alla Legge 626.

a) Sistema antincendio

Il sistema antincendio deve essere realizzato secondo le norme vigenti. In generale ogni locale o area deve avere un sistema antincendio efficiente e adatto al tipo di apparecchiatura e attività svolta. In accordo a quanto previsto dalle norme vigenti, è necessario che sia esposta nei punti più visibili dell'infrastruttura la piantina indicante il piano di evacuazione in caso di incendio e che il personale sia periodicamente addestrato in caso di incendio.

b) Controllo degli accessi

L'accesso al CRB deve essere limitato al personale autorizzato, per evitare intrusioni da parte di personale non autorizzato. L'accesso ai locali e ai congelatori deve essere autorizzato con un sistema di chiavi personalizzate e/o con smart-card opportunamente autorizzate attraverso un sistema di password gestito dal responsabile del CRB. Tutti gli accessi ai locali o ai depositi (camere fredde, congelatori meccanici e contenitori di azoto liquido) devono essere registrati e disponibili su una tabella elettronica opportunamente archiviata.

c) Sistema di sorveglianza anti intrusione

Il CRB deve essere sorvegliato 24 ore/gg per evitare che personale non autorizzato entri nei locali di stoccaggio e manometta o asporti il materiale biologico conservato. E' obbligatorio pertanto disporre di un sistema di sorveglianza collegato con una centrale operativa 24 ore/giorno.

## 2.5. SISTEMI DI BACK-UP E STOCCAGGIO REMOTO

Tutte le apparecchiature e gli impianti per lo stoccaggio del materiale biologico devono essere collegati a sistemi di back-up per garantire il loro funzionamento nei casi di caduta della rete elettrica a causa di calamità naturali.

### 2.5.1 Uninterruptible Power Supply (UPS)

Il CRB deve disporre di un sistema UPS collegato a tutte le apparecchiature che in caso di mancanza anche momentanea della rete elettrica (es. sistema di monitoraggio e controllo, incubatori, sistemi di controllo delle camere fredde, congelatori, etc.) possono smettere di funzionare e provocare il deterioramento del materiale biologico che si trova sia in lavorazione (espansione delle linee cellulari) che in stoccaggio.

### 2.5.2 Generatori di corrente

Il CRB deve possedere generatori ausiliari in grado di generare sufficiente energia elettrica per lunghi periodi. Il CRB deve garantire attraverso un programma di verifica la funzionalità dei generatori che in caso di interruzione della rete elettrica forniscono la stessa a tutte le apparecchiature critiche salvaguardando le attività di processo in corso e il materiale biologico stoccato.

### 2.5.3 Stoccaggio remoto

I CRB devono avere una infrastruttura di riferimento in cui effettuare uno stoccaggio remoto, per limitare i danni di una "catastrofe naturale".

## **2.6 APPARECCHIATURE E STRUMENTAZIONE**

Tutte le apparecchiature del CRB devono essere conformi alle norme vigenti e certificate CE.

Il personale responsabile delle apparecchiature e degli strumenti deve avere un elenco delle stesse contenente il piano di manutenzione e di calibrazione. La calibrazione deve essere effettuata da enti autonomi esterni autorizzati.

## **2.7 INSEGNE E TARGHE**

Il CRB deve essere dotato, a norma di legge di tutte le insegne e targhe previste dalle leggi vigenti sulla sicurezza. In particolare, sono obbligatori i piani di sicurezza in caso di incendio e/o di disastro grave, e tutte le targhe e insegne che indicano zone di pericolo e zone in cui vengono gestiti i materiali biologici e/o i materiali chimici pericolosi.

## **2.8 AUTORIZZAZIONI**

I CRB, secondo quanto previsto dalle norme vigenti sulla sicurezza, devono disporre di tutte le autorizzazioni rilasciate dagli enti preposti (ASL, Vigili del Fuoco, ecc.).

## 2.9 UTILI SORGENTI DI INFORMAZIONE

Subject	Website	Organization	Topics
General Safety	<a href="http://www.osha.gov">http://www.osha.gov</a>	Occupational Safety and Health Administration, Department of Labor, USA	Current regulations and regulations under development; technical, prevention and training information; links
General Safety	<a href="http://www.rmlibrary.com/db/lawosha.htm">http://www.rmlibrary.com/db/lawosha.htm</a>	Managerial Technologies Corporation	Occupational safety laws of all 50 states
General Safety	<a href="http://www.med.virginia.edu">http://www.med.virginia.edu</a>	University of Virginia, International Health Care Worker Safety Center	Surveillance data
General Safety	<a href="http://www.medcntr/centers/epinet">http://www.medcntr/centers/epinet</a>	Exposure Prevention Information Network (EpiNet)	Surveillance information
General Safety	<a href="http://www.cap.org">http://www.cap.org</a>	College of American Pathologists	General and Technical Information; lab management
General Safety	<a href="http://www.lbl.gov/ehs/pub3000">http://www.lbl.gov/ehs/pub3000</a>	Berkeley Lab Health and Safety	Health and safety manual
General Safety	<a href="http://www.nccls.org">http://www.nccls.org</a>	National Committee for Clinical Laboratory Standards	General and technical Information; forums; links
Bio-safety	<a href="http://www.cdc.gov">http://www.cdc.gov</a>	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA	Surveillance data; prevention and technical information; links. Proposed guidelines for working safely with <i>M. tuberculosis</i>
Bio-safety	<a href="http://www.cdc.gov/ncidod">http://www.cdc.gov/ncidod</a>	National Center for Infectious Diseases	General and technical information; case information, teaching materials; research and resources
Bio-safety	<a href="http://www.fda.gov/cber">http://www.fda.gov/cber</a>	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research	Information on recalls, withdrawals, and safety issues concerning biologics
Bio-safety	<a href="http://www.absa.org">http://www.absa.org</a>	American Biological Safety Association	Technical information

<b>Subject</b>	<b>Website</b>	<b>Organization</b>	<b>Topics</b>
Bio-safety	<a href="http://www.ace.osrt.edu">http://www.ace.osrt.edu</a>	National Antimicrobial Information Network of Oregon State University and the EPA	Technical information on disinfectants; links
Bio-safety	<a href="http://www.cjd.ed.ac.uk">http://www.cjd.ed.ac.uk</a>	UK Surveillance Unit for Creutzfeldt-Jacob Disease	Surveillance data on Creutzfeldt-Jacob Disease; technical information; links
Chemical Safety	<a href="http://www.cdc.gov/niosh/database.html">http://www.cdc.gov/niosh/database.html</a>	National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)	Databases and information resource links and publications
Chemical Safety	<a href="http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm">http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm</a>	International Occupational Safety and Health Information Center	Chemical database; International Chemical Safety Cards (ICSC)
Chemical Safety	<a href="http://response.restoration.noaa.gov/chemaids/react.html">http://response.restoration.noaa.gov/chemaids/react.html</a>	Chemical Reactivity Worksheet	Chemical database of reactivity of substances or mixtures of substances
Chemical Safety	<a href="http://www.cdc.gov/niosh/chem-inx.html">http://www.cdc.gov/niosh/chem-inx.html</a>	Master Index of Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards (NIOSH)	Guidelines for chemical hazards of specific chemicals
Electrical Safety	<a href="http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH08.html">http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH08.html</a>	Berkeley Lab Health and Safety	Electrical safety program
Electrical Safety	<a href="http://www.princeton.edu/~ehs/labmanual/sec7-7.html">http://www.princeton.edu/~ehs/labmanual/sec7-7.html</a>	Princeton University	Laboratory electrical safety program

Electrical Safety	<a href="http://www.ehs.uconn.edu/Word%20Docs/Electrical%20Safety%20in%20the%20Lab.pdf">http://www.ehs.uconn.edu/Word%20Docs/Electrical%20Safety%20in%20the%20Lab.pdf</a>	University of Connecticut Environmental Health and Safety	Electrical safety in the laboratory
Fire Safety	<a href="http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH12.html">http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH12.html</a>	Berkeley Lab Health and Safety	Fire prevention and protection program
Fire Safety	<a href="http://www.ehs.stonybrook.edu/policy/LabFireSafetyHazardAssessment.pdf">http://www.ehs.stonybrook.edu/policy/LabFireSafetyHazardAssessment.pdf</a>	Stony Brook Environmental Health and Safety	Laboratory fire safety hazard assessment and work practices
Fire Safety	<a href="http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH12.html">http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH12.html</a>	Berkeley Lab Health and Safety	Fire prevention and protection program
Fire Safety	<a href="http://www.ehs.stonybrook.edu/policy/LabFireSafetyHazardAssessment.pdf">http://www.ehs.stonybrook.edu/policy/LabFireSafetyHazardAssessment.pdf</a>	Stony Brook Environmental Health and Safety	Laboratory fire safety hazard assessment and work practices
Human Subjects	<a href="http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html">http://www.gpoaccess.gov/cfr/index.html</a>	Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration, Washington, D.C.	Code of Federal Regulations
Human Subjects	<a href="http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/">http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/</a>	U.S. Department of Health and Human Services	Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)
Human Subjects	<a href="http://www.hhs.gov/news/pres/2001pres/20010119a.html">http://www.hhs.gov/news/pres/2001pres/20010119a.html</a>	U.S. Office of Human Research Protections	Stem cell guidelines
Packing and Shipping	<a href="http://www.iata.org/index.htm">http://www.iata.org/index.htm</a>	International Air Transport Association (IATA)	Standards for shipping human specimens by air
Packing and Shipping	<a href="http://www.icao.int/">http://www.icao.int/</a>	International Civil Aviation Organization (ICAO)	International Transport Regulations
Packing and Shipping	<a href="http://www.myregs.com/dotrspa/">http://www.myregs.com/dotrspa/</a>	Office of Hazardous Materials Safety	U.S. Transport Regulations (49 CFR in the U.S.)
Packing and Shipping	<a href="http://www.ehs.uci.edu/programs/dgoods/">http://www.ehs.uci.edu/programs/dgoods/</a>	Department of Transportation (DOT)	Standards for shipping human specimens by ground

Radiological Safety	<a href="http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH21.html">http://ehssun.lbl.gov/ehsdiv/pub3000/CH21.html</a>	Berkeley Lab Health and Safety	Radiation safety program
Radiological Safety	<a href="http://www.jmu.edu/safetyplan/radiology/advisorycommittee.shtml">http://www.jmu.edu/safetyplan/radiology/advisorycommittee.shtml</a>	James Madison University	Radiation protection program
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://intranet.cc.nih.gov/dlm/specimenguidelines/orderdraws.html">http://intranet.cc.nih.gov/dlm/specimenguidelines/orderdraws.html</a>	NIH Clinical Center	Guidelines for the order of drawing blood specimens
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.tubafrost.org">http://www.tubafrost.org</a>	European Human Frozen Tumour Tissue Bank (TuBaFrost) project	Collection and storage of human tissues
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.bd.com/vacutainer/">http://www.bd.com/vacutainer/</a>	Becton-Dickinson	Newsletters and updates on blood collection tubes
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.bd.com/vacutainer/products/venous/tube_guide.asp">http://www.bd.com/vacutainer/products/venous/tube_guide.asp</a>	Becton-Dickinson	Vacutainer tube application guide
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.bd.com/vacutainer/pdfs/plus_plastic_tubes_wall_chart_orderofdraw_VS5729.pdf">http://www.bd.com/vacutainer/pdfs/plus_plastic_tubes_wall_chart_orderofdraw_VS5729.pdf</a>	Becton-Dickinson	Wall chart on blood tube order for blood collection
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://phlebotomypages.com/vac_blood_collect.htm">http://phlebotomypages.com/vac_blood_collect.htm</a>	Phlebotomy Pages	Information on blood collection via vacutainers
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.csmc.edu/5455.html">http://www.csmc.edu/5455.html</a>	Cedar-Sinai Medical Center	Blood collection guidelines
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.austin.cc.tx.us/kotrla/PHBLab2VenipunctureSummary03.PDF">http://www.austin.cc.tx.us/kotrla/PHBLab2VenipunctureSummary03.PDF</a>	Austin Cancer Center, Austin, TX	Phlebotomy laboratory summary on venipuncture (see page 3 of website for table)

Tissue Procurement Protocols	<a href="http://medlib.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/PHLEB/PHLEB.html">http://medlib.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/PHLEB/PHLEB.html</a>	Internet Pathology Library for Medical Education	Phlebotomy procedures
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://aactg.s-3.com/virlab.htm">http://aactg.s-3.com/virlab.htm</a>	AIDS Clinical Trials Group	Protocols focused on specimen processing and handling
Tissue Procurement Protocols	<a href="http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whodscsredc2004.pdf">http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whodscsredc2004.pdf</a>	World Health Organization	Guidelines for collection of clinical specimens during field investigations of outbreaks

## 2.10 BIBLIOGRAFIA

- Beekmann S.E., Doebbeling B.N. (1997) Frontiers of occupational health. New vaccines, new prophylactic regimens, and management of the HIV-infected worker. *Infect. Dis. Clin. No. Am.* 11: 313-329.
- Block S.S., Ed. (1991). *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, 4th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, PA.
- Bloom B.R., Ed. (1994). *Tuberculosis, Pathogenesis, Protection and Control*. American Society for Microbiology Press, Washington, DC. pp. 85-110.
- Caporaso N. and Vaught J. (2002). Collection, processing and analysis of preneoplastic specimens. In: *Cancer Precursors; Epidemiology, Detection and Prevention*. Ed. Franco EL and Rohan TE, Springer, pp 33-45.
- Cardo D.M., Bell D.M. (1997). Bloodborne pathogen transmission in health care workers. Risks and prevention strategies. *Infect. Dis. Clin. No. Am.* 11: 331-346.
- Centers for Disease Control/National Institutes of Health (1999). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 4th ed. U.S. Government Printing Office: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC and NIH, Washington, DC (Available on-line from CDC).
- Fleming D.O., Richardson J.H., Tulis J.J., Vesley D., Eds. (1995). *Laboratory Safety: Principles and Practices*, 2nd ed. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- Furr A.K., Ed. (2000). *CRC Handbook of Laboratory Safety*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Garcia-Closas M., Egan, K.M., Abruzzo J., *et al.* (2001). Collection of genomic DNA from adults in epidemiological studies by buccal cytobrush and mouthwash. *Cancer Epi, Biomarkers and Prev*; 10: 687-696,
- Grizzle W.E. and Sexton K.S. (1999). Development of a facility to supply human tissues to aid in medical research. In: *Molecular Pathology of Early Cancer*. Edited by Srivastava *et al.*, IOS Press, pp 371-383.
- Grizzle W.E., Aamodt R., Clausen K., LiVolsi V., Pretlow T.G., Qualman S. (1988.) Providing human tissues for research. *Arch. Pathol. Med.*; 122: 1065-1076.
- Grizzle W.E., Fredenburgh J. (2001). Avoiding biohazards in medical, veterinary and research laboratories. *Biotech. Histochem.* 76(4):183-206.
- Grizzle W.E., Polt S.S. (1988). Guidelines to avoid personnel contamination by infective agents in research laboratories that use human tissues. *J. Tissue Cult. Methods* 8: 191-200.
- Heinsohn P.A., Jacobs R.R., Concoby B.A., Eds. (1996). *AIHA Biosafety Reference Manual*. American Industrial Hygiene Association, Fairfax.
- Holland N.T., Smith M.T., Eskenazi B., Bastaki M. (2003). Biological sample collection and processing for molecular epidemiological studies, *Mutation Research*.
- Jewell S.C., Srinivasan M., McCart L.M., Williams N., Grizzle W.E., LiVolsi V., MacLennan G., Sedmak D.D. (2002). Analysis of the molecular quality of human tissues. An experience from the Cooperative Human Tissue Network. *Am. J. Clin. Pathol.* 118: 733-741.
- Kent P.T., Kubica G.P. (1985). *Public Health Mycobacteriology. A guide for the Level III Laboratory*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, Atlanta, GA.
- Kubica G.P., Dye W.E. (1967) *Laboratory Methods for Clinical and Public Health Mycobacteriology*. Public Health Service Publication, Number 1547. US Department of Health, Education, and Welfare. United States Government Printing Office, Washington, DC.

- Landi, M.T. and Caporaso N. (1997). Sample collection, processing and storage. In: Applications of Biomarkers in Cancer Epidemiology. IARC Scientific Publication No. 142. pp 223-236; International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Lieberman D.F., Ed. (1995). Biohazards Management Handbook. Marcel Dekker, New York. Biosafety in the Laboratory: Prudent practices for the handling and disposal of infectious materials. National Academy Press, Washington, DC.
- Miller B.M., Ed., (1986). Laboratory Safety Principles and Practices. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- Padhye A.A., Bennett J.E., McGinnis M.R., Sigler L., Fliss A., Salkin I.F. (1998). Biosafety considerations in handling medically important fungi. *Med. Mycol.* 36: 258-265.
- Richmond J.Y., Knudsen R.C., Good RC. (1996). Biosafety in the clinical mycobacteriology laboratory. *Clin. Lab. Med.* 16: 527-550.
- Richmond J.Y., Ed. (1997) Designing a Modern Microbiological/Biomedical Laboratory: Lab Design and Process and Technology. American Biological Safety Association.
- Richmond J.Y., Ed. (2000). Anthology of Biosafety: I. Perspectives on Laboratory Design. American Biological Safety Association.
- Richmond J.Y., Ed. (2000). Anthology of Biosafety: II. Facility Design Considerations. American Biological Safety Association.
- Richmond J.Y., Ed. (2000). Anthology of Biosafety: III. Application of Principles. American Biological Safety Association.
- Sewell D.L. (1995). Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin. Microbiol. Rev.* 8: 389-405.
- Wald P.H., Stave G, Eds. (1994). Physical and Biological Hazards of the Workplace. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Preventing Occupational Disease and Injury. (1991) American Public Health Association, Washington, DC.

## ***Allegato 3***

### ***Autori***

#### ***Prof. Luigi Giusto Spagnoli***

Professore Ordinario di Anatomia Patologica  
Università “Tor Vergata”, Roma

#### ***Dr.ssa Cristina Venturini***

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica  
Università “Tor Vergata”, Roma

#### ***Dr. Andrea Cavazzana***

Istituto di Anatomia Patologica e Diagnostica Molecolare  
Università degli Studi di Pisa ed Azienda Ospedaliera Pisana

### **3. BANCHE DEI TESSUTI UMANI PER LA RICERCA**

#### **3.1 Importanza/utilità dei tessuti umani nel campo biomedico, in particolare nella ricerca e nella diagnostica**

I tessuti umani hanno acquisito una notevole importanza poiché possono essere utilizzati per studiare malattie, conoscere le modalità di funzionamento del corpo umano, sviluppare e testare nuovi farmaci. Molte ricerche biomediche sono effettuate utilizzando tessuti ma sono utilizzati principalmente cellule, tessuti e organi di origine animale, con la conseguente difficoltà di applicare risultati ottenuti su animali all'uomo, per lo studio del corpo umano, delle sue malattie, delle sue cure.

La richiesta di tessuti umani per ricerca è fortemente aumentata negli ultimi anni soprattutto a seguito delle nuove conoscenze acquisite dal sequenziamento del genoma umano che hanno aperto nuovi orizzonti nell'uso dei tessuti umani sia per la ricerca della eziopatogenesi delle malattie che per l'individuazione di nuovi target farmacologici.

*Difficoltà reperimento tessuti umani per ricerca → necessità di creare una rete nazionale ed internazionale di banche dei tessuti per ricerca*

Il principale problema è quello della difficoltà di un reperimento sufficiente e continuo di tessuti umani per la ricerca. La mancanza di una garanzia di disponibilità di tessuti al momento opportuno può naturalmente ostacolare la pianificazione di progetti di ricerca a medio-lungo termine da parte dei ricercatori. Il problema della disponibilità di tessuti e organi umani per la ricerca è reale e sentito: non sono disponibili abbastanza tessuti per soddisfare la richiesta dei centri di ricerca pubblici e delle industrie.

A fronte della difficoltà di reperire tessuti umani per la ricerca e dell'importanza sempre maggiore di questi nel campo medico-scientifico sono sorte in alcuni paesi Banche di Tessuti Umani, ovvero strutture in grado di reperire, trattare, conservare e distribuire cellule, tessuti e organi umani.

Le biobanche e banche dei tessuti nascono dall'esigenza di raccogliere tessuti, cellule e altri materiali biologici che, verificati attraverso stringenti controlli di qualità, vengano resi disponibili per la cura delle malattie e per la ricerca.

E' fondamentale la creazione di diverse Banche di Tessuti distribuite nel territorio e situate direttamente all'interno di centri ospedalieri che rappresentano la fonte primaria dei tessuti, così come è estremamente importante che tali strutture siano in rete – nazionale, europea ed internazionale - al fine di assolvere pienamente i compiti cui sono preposte.

Il vantaggio maggiore si otterrebbe per i centri ospedalieri e/o universitari i cui ricercatori, (utilizzatori di tessuti), chirurghi (fornitori di tessuti) e anatomopatologi (certificatori e custodi di tessuti), lavorano per lo stesso istituto a pochi metri di distanza.

Le Banche di Tessuti dovrebbero agire quindi come custodi dei tessuti umani, coinvolte sia nel reperimento sia nella distribuzione ai ricercatori.

Dal 1998 l'OCSE si è attivata per stabilire una rete globale di BRC (Biological Resource Centres) con l'avallo dei ministri del settore scientifico-tecnologico dei paesi OCSE. Si tratterà di un organismo internazionale indipendente dall'OCSE e nascerà presumibilmente nel 2006. Per comprendere l'importanza dei tessuti umani ai fini della ricerca e sviluppo nelle scienze della vita e quindi del miglioramento della qualità della salute umana, basti pensare che l'OCSE li ha definiti appunto "biological resources", nel documento del 2001 "Biological research centres. Underpinning the future of life science and biotechnology". Quindi tessuti, cellule, geni e le annesse informazioni costituiscono le materie prime "grezze" per il progresso biomedico e biotecnologico

*Necessità che le attività delle banche dei tessuti siano regolamentate da normative comuni a livello europeo/internazionale che attualmente mancano.*

Il primo punto e quello centrale da affrontare è sicuramente quello della creazione di una normativa che detti le linee guida per l'utilizzo del tessuto umano. Mentre esistono chiare normative per l'utilizzo di tessuti per trapianti, sono tuttora da definire nella maggior parte dei paesi occidentali norme che regolino i vari aspetti inerenti alla raccolta, conservazione, controllo di qualità, distribuzione, aspetti etici e legali dei materiali biologici per la ricerca ed in particolare per quelli di origine umana.

In alcune nazioni, la mancanza di tali linee guida ha portato a situazioni in cui patologi e chirurghi vorrebbero partecipare e contribuire alla creazione di Banche di Tessuti ma hanno paura di eventuali conseguenze legali non essendo tutelati per legge su questo argomento. Senza una normativa nazionale è impossibile creare Banche di Tessuti. L'armonizzazione sul piano normativo e delle regole di funzionamento delle singole banche dei vari paesi è un prerequisito indispensabile per la realizzazione di reti internazionali. L'azione legislativa nell'ambito della ricerca con materiali biologici umani è ancora agli albori, sia a livello nazionale che internazionale, anche se in alcuni paesi è stata recentemente sviluppata una normativa specifica.

### **3.2 Situazione normativa europea/internazionale**

Solo in presenza di una normativa certa ed omogenea a livello europeo sarà possibile realizzare l'obiettivo della integrazione della rete delle banche italiane in un network europeo; attualmente manca una normativa comunitaria che regoli l'uso di tessuti e cellule umani per fini di ricerca.

Nel 1998 è stata emanata l'opinione del comitato etico europeo sugli aspetti etici relativi alle banche di tessuti umani per usi terapeutici – soprattutto tessuti per trapianti ma esclusi organi per trapianto – e per usi diagnostici e di ricerca (escludendo i tessuti già regolati da dettagliate normative nazionali

negli stati UE); in seguito a quest'opinione si è avuta la direttiva del 2004 sulla definizione di norme di qualità e sicurezza per la donazione, approvvigionamento, controllo, lavorazione, conservazione, stoccaggio e distribuzione di tessuti e cellule umani destinati all'applicazione sull'uomo. Quindi tale direttiva non riguarda i tessuti per ricerca.

---

La Dichiarazione di Helsinki dell'**Associazione medica mondiale** associa la ricerca medica su soggetti umani a quella su materiale umano identificabile o dati identificabili (“...Medical research involving human subjects includes research on identifiable human material or identifiable data...”). Non ci sono però disposizioni concrete sull'uso per ricerca di materiale biologico umano e dati personali.

Ma la ricerca che fa uso di tessuti umani differisce per molti aspetti dalla ricerca relativa ai pazienti (trial clinici)<sup>1</sup>.

Esistono regole internazionali e linee guida che regolano la ricerca medica che include interventi su soggetti umani che cercano di smussare le differenze tra livelli nazionali di protezione dei diritti e delle libertà individuali: la Convenzione sulla biomedicina di Oviedo del 4.4.1997 (Convenzione sui diritti umani e la biomedicina) del **Consiglio d'Europa** (ratificata in Italia con Legge n. 145 del 28 Marzo 2001), col suo Protocollo sulla ricerca biomedica si applica solo alla ricerca con soggetti umani; e la Direttiva sulla buona prassi clinica nella condotta di trial clinici su prodotti medicinali<sup>2</sup>.

Nell'ambito della protezione dei dati esiste una regolazione internazionale, per es. la direttiva EU 95/46/EC (recepita in Italia con la legge sulla privacy n. 675, 31-12-1996, poi codificata con Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196) e la Raccomandazione del Comitato dei ministri del Consiglio d'Europa n. R(97)5 adottata il 13 febbraio 1997 relativa alla protezione dei dati medici.

Ora il Comitato di bioetica del Consiglio d'Europa sta lavorando su una proposta regolatoria sul materiale biologico umano archiviato per la ricerca biomedica che si basa sulla Convenzione sulla biomedicina di Oviedo.

---

I seguenti tessuti non verranno presi in considerazione poiché sono già stati regolamentati a livello nazionale e comunitario:

organi per trapianti<sup>3</sup>

tessuti e cellule da applicare al corpo umano<sup>4</sup>

il sangue e suoi derivati a scopo trasfusionale<sup>5</sup>

embrioni<sup>6</sup>

spermatozoi e oociti per la procreazione assistita (legge 40/2004)

### **3.3 DEFINIZIONE DELL'ENTITA' DA REGOLAMENTARE**

#### **“Biobanche genetiche” vs “banche dei tessuti umani”**

Spesso i termini “biobanca” e “banca dei tessuti” vengono usati come sinonimi per indicare le raccolte di tessuti, cellule e DNA umani associate ad una banca dati. C'è tuttavia un certo dibattito in corso sull'opportunità o meno di sviluppare una legislazione specifica per le biobanche usate nella genetica<sup>7</sup>.

Il Comitato etico europeo nella sua Opinione del 1998 sugli aspetti etici relativi alle banche dei tessuti umani sottolinea che, anche se ogni tessuto conservato è una potenziale fonte di informazioni genetiche (DNA), la suddetta opinione non riguarda le banche genomiche (banche DNA o biobanche) che pongono importanti questioni legali ed etiche (in particolare riguardo alla riservatezza dei dati, accesso a tali dati e usi possibili anche nel lungo periodo) che saranno trattate in una successiva opinione.

Una definizione di biobanche genetiche si può trovare nella proposta di Linee guida sulle biobanche genetiche della Società di genetica umana e di Telethon Fondazione Onlus<sup>8</sup>. Sono definite biobanche genetiche le raccolte di campioni di tessuti e linee cellulari, da cui si ottengono acidi nucleici e proteine, che rappresentano un'importante fonte di risorse per la diagnosi e la ricerca da quella di base fino alla sperimentazione di terapie per le malattie genetiche. La peculiarità delle biobanche genetiche richiede che i campioni conservati siano collegabili ai dati anagrafici, genealogici e clinici relativi ai soggetti da cui deriva il materiale depositato.

A prescindere dai termini usati è opportuno che le due siano sottoposte a regolamentazioni separate, in accordo con il comitato etico europeo. In riferimento al sito di raccolta, alle figure professionali coinvolte, ed agli obiettivi, appare ragionevole che vengano distinte, ai fini regolatori e normativi, le biobanche genetiche, prevalentemente orientate agli studi epidemiologici e di popolazione, e che pongono delicate questioni etiche, dalle banche dei tessuti umani, anche se queste ultime possono essere fonte di DNA, RNA e proteine. Le banche dei tessuti umani sono raccolte di tessuti associati a dati clinici finalizzate alla ricerca su eziopatogenesi e individuazione di target terapeutici.

### **3.4 ORIGINE DEI TESSUTI**

Le fonti più comuni di tessuto umano per le banche sono:

- materiale derivato da un intervento diagnostico (tra cui screening) o terapeutico – noto anche come surplus materiale rispetto alle richieste cliniche
- materiale specificamente donato per un progetto di ricerca e conservato per successivo uso
- materiale da donatore in origine donato per trapianto e o non utilizzato o ritenuto inadatto per trapianto
- materiale proveniente da persone decedute e sottoposte ad autopsia

### **3.5 RUOLO DELL'ANATOMO PATOLOGO E VALORE DEGLI ARCHIVI DI ANATOMIA PATOLOGICA**

La maggior parte dei ricercatori che hanno usato campioni biologici umani si è basata sugli archivi di anatomia patologica<sup>9</sup>.

I campioni di una banca sono in genere ottenuti da laboratori di istopatologia e citologia, che processano strisci, campioni di biopsie e chirurgici per fini diagnostici. I patologi possono raccogliere tessuto fresco prospettivamente durante le loro procedure di dissezione di routine. In tal modo i campioni possono essere ottimamente campionati e conservati sia per diagnosi che per ricerca. Idealmente i campioni sono campionati immediatamente dopo l'intervento chirurgico, prima della fissazione, per assicurare la conservazione ottimale di proteine e acidi nucleici. La raccolta retrospettiva di tessuto tumorale per studio e banking è possibile poiché nella maggior parte dei paesi i laboratori di patologia sono stati legalmente vincolati a conservare per un certo numero di anni i campioni fissati in formalina e inseriti in paraffina che sono stati analizzati. Il tessuto usato nella

ricerca retrospettiva è avanzato dal processo diagnostico, quindi il banking non interferisce con la priorità del patologo di eseguire una diagnosi appropriata. Ne consegue che non è sorprendente il fatto che molte banche dei tumori sono basate in laboratori di patologia. I patologi ricevono e processano la maggior parte dei campioni tessutali e cellulari da pazienti.

In qualità di custodi di questi campioni e di esperti in biologia tumorale, è naturale che abbiano assunto un ruolo di punta nella creazione di banche di tumori per ricerca. I recenti sviluppi nel targeting biologico hanno modificato i ruoli dei patologi che ora devono anche esaminare se un tumore di un paziente esprime un certo target farmacologico. Qui il patologo è coinvolto anche nella selezione della terapia appropriata per i pazienti<sup>10</sup>.

Il ruolo centrale dell'anatomopatologo è assolutamente indiscutibile. Basti considerare che:

il punto di raccolta di tutti i tessuti umani (reperti chirurgici, organi per trapianto non utilizzabili e tessuti autoptici) è il laboratorio di anatomia patologica, in cui i patologi ricevono e processano gran parte dei campioni di tessuti e cellule provenienti da pazienti

l'anatomopatologo è l'unica figura professionale abilitata a riconoscere e classificare tessuti patologici differenziandoli da quelli normali

l'anatomopatologo è l'unica figura professionale che può certificare il tipo di lesione e la qualità del tessuto

Presso i laboratori di anatomia patologica esistono degli archivi di tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina che rappresentano dei veri e propri giacimenti. Questi archivi (blocchetti di paraffina), in considerazione dell'obbligo alla conservazione dei tessuti sottoposti a diagnosi (il periodo minimo di conservazione deve essere di 20 anni per il materiale istologico - vetrini e blocchetti) raggiungono delle dimensioni considerevoli rappresentando, inoltre, un patrimonio di valore inestimabile per la comunità scientifica ed una potenziale sorgente di una mole imponente di dati personali.

Raccolte di materiali biologici umani esistono presso varie anatomie patologiche in particolare presso istituzioni universitarie e IRCCS. Il materiale raccolto è sia patologico che normale. La conservazione del materiale viene effettuata attraverso fissazione e inclusione in paraffina oppure congelamento. Negli ultimi anni accanto agli archivi tradizionali di Anatomia Patologica si sono costituite raccolte di tessuto normale e patologico congelato utilizzando i cosiddetti "*left over tissues*". Ma non si è ancora in presenza di un sistema diffuso di banking di tessuti congelati.

L'utilizzo attuale del materiale conservato presso le Anatomie Patologiche è a fini diagnostici e di ricerca, retrospettiva e prospettica. Attraverso la messa in rete, le strutture con personale e infrastrutture adeguati potranno compiere il salto di qualità necessario per passare dalla condizione di "centri che collezionano materiale biologico" a quella di "centri di risorse biologiche" includendo tale termine banche dei tessuti vere e proprie che quindi provvedono anche a fornire materiale biologico umano crioconservato per finalità di ricerca.

Il personale operante all'interno delle strutture di anatomia patologica già adesso è organizzato per essere sempre operativo, inoltre è uno staff già organizzato a raccogliere in maniera differenziata e speciale i tessuti umani; l'unica differenza essenziale è che questi non verrebbero spediti all'inceneritore di rifiuti sanitari ma a un laboratorio di ricerca con il quale è stato sviluppato un accordo.

Occorre trovare un accordo su un modulo di consenso *unico* per il materiale biologico, sulla modalità di trattamento dei dati sensibili, di uso del materiale e di conservazione per campioni congelati, così come di coordinamento tra le Anatomie patologiche italiane.

### **3.6 PROBLEMATICHE LEGATE ALL'USO DEI TESSUTI PER RICERCA DA RISOLVERE IN AMBITO NORMATIVO**

Protezione dell'individuo (consenso informato, riservatezza dei suoi dati personali e medici)

Natura profit/no profit delle banche dei tessuti umani e commercializzazione del materiale biologico

La regolamentazione è fondamentale non solo per motivazioni logistico-organizzative legate alla costituzione di una rete ma per affrontare in modo chiaro e univoco le problematiche di natura etica legate all'uso dei tessuti umani per fini di ricerca e che ruotano attorno all'individuo, in questo caso il paziente da cui proviene il materiale biologico, e alla natura profit o non profit della struttura custode di questo materiale.

Le nuove conoscenze acquisite dal sequenziamento del genoma umano hanno aperto nuovi orizzonti per l'uso dei tessuti nella diagnosi e nella ricerca. Rendendo possibile l'estrazione di informazioni genetiche dai tessuti, si pongono dei problemi di etica relativi alla protezione dell'individuo (libertà di scelta, diritto ad essere informato, diritto alla riservatezza dei suoi dati personali e medici) da cui vengono prelevati i tessuti, cui occorre trovare una soluzione che sia il più possibile in armonia con il principio della libertà della ricerca. Fino a poco tempo fa questi problemi non si ponevano, essendo le fonti più comuni di ricerca i residui chirurgici prelevati per diagnosi o terapia, i left over, considerati scarti e usati senza specifico consenso del paziente.

### **3.7 CONSENSO INFORMATO**

Il consenso informato è un principio riconosciuto da tutti, ma la sua traduzione nella pratica incontra difficoltà.

Vi sono approcci diversi:

Il consenso può essere esplicito (opt-in) o implicito (opt-out), e, a seconda della natura delle informazioni che occorre fornire al paziente, può essere di natura generica o specifica (richiesto per un uso generico a fini di ricerca o per una determinata ricerca o per un certo tipo di ricerca o anche richiesto successivamente nel momento in cui si prospetta l'uso concreto).

In linea di massima si va da un approccio restrittivo secondo cui il paziente deve avere informazioni su ogni singolo progetto di ricerca in cui siano coinvolti i suoi tessuti e deve dare il suo consenso per ognuno (es. Svezia, per tessuti non anonimi). Questo implica che il paziente possa essere contattato più volte. Vi è poi un approccio –più ragionevole, anche se ci sono ancora dibattiti legali ed etici sulla sua validità - in base a cui si chiede al paziente un consenso generico sull'uso dei suoi tessuti in vaste categorie di ricerca. Ciò è vincolato al requisito dell'approvazione dei progetti da parte di un comitato indipendente sulla base di standard scientifici ed etici prima che il materiale venga distribuito. All'altra estremità della gamma vi è il sistema opt-out secondo cui il consenso si ritiene dato se il paziente non si è espresso contro (es Olanda per tessuti anonimizzati). In Olanda appunto vige un sistema per cui "Il livello di consenso offerto al donatore dovrebbe dipendere dal modo in cui il suo tessuto è etichettato e identificato..."<sup>10</sup>.

Tessuto direttamente identificabile → opt-in

Tessuto indirettamente identificabile/codificato e anonimizzato/anonimo → opt-out

### 3.8 RISERVATEZZA DEI DATI

La banca di tessuti indica raccolte organizzate di campioni biologici e dati associati a questi.

La possibilità di rintracciare la persona da cui hanno origine campione e dati varia a seconda del modo in cui i campioni sono collegati all'identità del loro donatore nel database.

Gamma delle possibilità di identificazione di un donatore di tessuti:

- Direttamente identificabile
- Indirettamente identificabile o codificato
- Criptato
- Anonimizzato
- Anonimo

Nel caso di tessuto direttamente identificabile, il ricercatore sa – o può facilmente scoprire – l'identità del donatore, in quanto è direttamente legata o collegata ai campioni o dati. Per il tessuto indirettamente identificabile o codificato, l'identità del donatore rimane sconosciuta al ricercatore ma può essere rintracciata dal fornitore del tessuto (il medico che tratta il donatore, per esempio) attraverso un codice che identifica il tessuto. Quindi la corrispondenza tra codice e identità è fisicamente separata dai campioni e dati. Un numero esiguo di persone può collegare il codice all'identità.

Con la criptazione il codice è trasformato in parecchi caratteri collegati al codice con l'intervento di terzi, che sarà richiesto per rintracciare l'identità dell'individuo.

Nel caso di tessuto anonimizzato, il collegamento tra campioni/dati e l'identità dell'individuo è stato eliminato in modo irreversibile mentre si parla di tessuti anonimi quando non c'è mai stata la possibilità di collegare campione e relativi dati ad una persona determinata.

Nel contesto delle biobanche, la protezione della persona è praticamente sinonimo di controllo dell'accesso ai dati e all'uso di questi dati. La protezione assoluta si realizza al meglio attraverso l'anonimizzazione dei dati, comunque il controllo assoluto dell'uso da parte del donatore è possibile solo se il collegamento tra un campione e il suo donatore è mantenuto e in qualche modo accessibile.

Le Banche di Tessuti dovrebbero utilizzare un sistema di gestione dei tessuti che garantisca la privacy, per assicurare sia l'anonimato sia la tracciabilità delle donazioni. In questo modo è contemporaneamente possibile proteggere l'identità del donatore e fornire al ricercatore tutte le informazioni necessarie sulle caratteristiche biomediche del tessuto.

Il livello di anonimizzazione di ogni singolo campione dipende in primo luogo dal consenso dell'individuo. Anche quando sia stato dato un consenso pieno, studi particolari possono usare il materiale a livelli diversi di anonimizzazione<sup>11</sup>.

### 3.9 USO SECONDARIO DI TESSUTI CONSERVATI

Il problema principale è costituito dall'utilizzo di materiali biologici archiviati per finalità o in modalità in origine non previste né da coloro da cui sono stati prelevati, né da chi li ha raccolti. In

molti casi non venivano date informazioni sull'uso ulteriore di tali materiali al momento della raccolta e non era richiesto nessun consenso. D'altronde, se la ricerca effettuata su materiale biologico archiviato si eseguisse solo basandosi sulle raccolte prospettiche di materiali biologici specifici per ogni progetto, per ottenere i risultati della ricerca si dovrebbe attendere in molti casi almeno una decade<sup>12</sup>.

Gli usi secondari di campioni umani archiviati sono quasi sempre possibili anche se in genere non sono prevedibili al momento del prelievo. Le maggiori problematiche si riferiscono al livello di completezza delle informazioni fornite, la necessità o meno di ottenere un nuovo consenso individuale per ogni uso e chi deve decidere in merito. Ci sono vari punti di vista, rigidi e flessibili. Si va dal negare ogni uso diverso da quello previsto in origine ad approcci più flessibili che considerano la rintracciabilità o meno dell'identità individuale, il tipo di usi ulteriori previsti in relazione a quello originale, le implicazioni della ricerca per l'individuo (autorizzata più facilmente la cosiddetta ricerca con "rischio minimo"), quanto precisamente l'uso è stato descritto al momento del campionamento e, infine, il tipo di consenso dato in origine. Una caratteristica comune di tutte le raccomandazioni e regolamentazioni di questa questione è che qualsiasi uso non previsto richiede un'autorizzazione, con o senza un nuovo consenso, da parte di un comitato etico di ricerca indipendente o una commissione di revisione istituzionale. Quest'organismo può prendere decisioni vincolanti o può esprimere pareri per un'altra autorità amministrativa responsabile della decisione finale<sup>7</sup>.

L'utilità delle banche tumorali nella ricerca dipende tanto dalla qualità e accessibilità dei campioni tessutali quanto dalla affidabilità e portata delle informazioni conservate insieme ai tessuti. Il quadro normativo per banking di tessuti e ricerca, basato sull'uso secondario dei campioni, è ancora frammentario e confuso, non esistono trattati internazionali vincolanti. In ogni caso, se la ricerca è effettuata con tessuto che può essere rintracciato dalla banca di tessuti al donatore (tessuto direttamente identificabile) si applica la legislazione sulla protezione dei dati. Per quanto riguarda banche tumorali esistenti stabilite senza consenso dei donatori coinvolti, l'approccio pratico favorito dalla gran parte dei rapporti/pareri è che le banche possono essere conservate e che il tessuto può essere usato per ricerca senza chiedere retrospettivamente il consenso dei donatori, a patto che siano usati solo tessuti e dati codificati o anonimi. Se i dati sono direttamente identificabili si richiede il consenso dai donatori. La legge svedese prevede che banche di tessuti esistenti siano distrutte a meno che sia ottenuto consenso retro-attivo dai donatori. In alcune circostanze la banca dei tessuti può essere mantenuta senza consenso retroattivo rendendo il materiale esistente completamente anonimo. Un codice di condotta largamente accettato per la ricerca su tessuti residuali tumorali e normali è essenziale per facilitare lo scambio di campioni e dati<sup>10</sup>.

#### *Questione controversa: ritiro*

"...Quando dei dati scientifici sono stati prodotti con il consenso di una persona, questa non dovrebbe avere il diritto di chiedere la loro distruzione ma solo l'anonimizzazione..."<sup>7</sup>.

### **3.10 COMMERCIALIZZAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO**

Il parere dello European Group on ethics on the ethical aspects of tissue banking del 1998 recita "Tutti gli stati UE aderiscono al principio in base al quale le donazioni di tessuti umani devono essere gratuite, sull'esempio del sangue, quindi si escludono pagamenti al donatore".

Dato che deve trattare materiale umano, l'idea fondamentale dovrebbe essere quella di una struttura no profit nel senso che qualsiasi forma di pagamento del lavoro svolto o di rimborsi spese, dovrebbe essere riutilizzata per il miglioramento della stessa Banca di Tessuti.

Secondo l'opinione suddetta la banca dei tessuti è ente no profit per principio ma, visto l'attuale sviluppo del settore, il Comitato europeo ha previsto anche strutture private profit come grandi laboratori privati tra le organizzazioni che possono espletare servizio di biobanca.

La raccomandazione del Consiglio d'Europa del 94 era invece più categorica (le banche di tessuti possono essere solo enti non profit - eccetto in caso di necessità di sanità pubblica e previa debita autorizzazione).

Le banche dei tessuti stabilite dall'industria dovrebbero essere soggette agli stessi requisiti di autorizzazione e monitoraggio degli operatori non commerciali, ma comunque si sottolinea la difficoltà di riconciliare l'uso non commerciale di parti del corpo umano con il ruolo crescente delle biobanche commerciali.

L'uso non commerciale di elementi del corpo umano è rispettato in molti paesi, ma il modo in cui il principio è applicato cambia.

La questione della commercializzazione di materiale biologico è oggetto di dibattiti, ed è connessa ai concetti di proprietà dei tessuti, brevettabilità della materia vivente e libertà di ricerca scientifica. La tendenza generale è quella di proteggere il corpo umano e il suo genoma da ogni forma di sfruttamento economico pur riconoscendo la possibilità di profitti relativi alla proprietà intellettuale derivante dall'opera di ingegno sui materiali biologici (la Convenzione di Bioetica di Oviedo del 1997, ratificata dal Parlamento italiano con legge 28.3.2001, n. 145, tutelando la dignità umana, stabilisce che il corpo e le sue parti, in quanto tali, non devono essere fonte di profitto (art. 21), quando una parte del corpo umano è stata prelevata, questa non può essere conservata e utilizzata per scopo diverso da quello per cui è stata prelevata se non in conformità alle procedure di informazione e consenso appropriate (art. 22); la direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche (98/44/CE) precisa i limiti della brevettabilità del materiale biologico: art. 3 : sono brevettabili le invenzioni nuove che comportino un'attività inventiva e siano suscettibili di applicazione industriale anche se hanno per oggetto un prodotto consistente in materiale biologico o che lo contiene, o un procedimento attraverso il quale viene prodotto, lavorato o impiegato. Un materiale biologico che viene isolato nel suo ambiente naturale o viene prodotto tramite procedimento tecnico può essere oggetto di invenzione, anche se preesisteva allo stato naturale. Art. 5.1 il corpo umano, nei vari stadi della sua costituzione e del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno dei suoi elementi, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene non possono costituire invenzioni brevettabili. Art. 5.2 un elemento isolato dal corpo umano, o diversamente prodotto, mediante un procedimento tecnico, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, può costituire un'invenzione brevettabile, anche se la struttura di detto elemento è identica a quella di un elemento naturale).

Quindi la questione della proprietà del materiale biologico deve essere definita più precisamente e chiaramente in ambito comunitario. In attesa di una normativa specifica, il donatore deve essere informato che il suo materiale, conservato nella biobanca, non sarà mai sfruttato a fini di lucro diretto ma potrebbe in via indiretta dare origine a profitti economici derivanti per esempio dallo sviluppo di terapie o test diagnostici. In tal caso si dovrà precisare che non derivano vantaggi economici personali né al donatore né al ricercatore, e che il responsabile della biobanca tutela l'interesse della comunità, cui il soggetto appartiene, affinché eventuali profitti economici siano investiti in future ricerche e in opere e servizi utili per la collettività<sup>13</sup>.

### 3.11 ESEMPI DI ALCUNI PAESI CHE SI SONO DOTATI DI NORMATIVA SPECIFICA

Svezia  
Francia  
Norvegia  
USA  
Gran Bretagna

Recentemente in Gran Bretagna e Svezia è stata adottata una normativa specifica sulle banche dei tessuti/biobanche. Appare particolarmente esaustivo l'approccio del nuovo "Human Tissue Act (HTA)" approvato in Inghilterra nel 2004 che istituisce un'autorità "human tissue authority" con funzione consultiva e che sovrintende al rispetto dell'atto.

Essa emanerà codici di condotta (consenso, comunicazione con i parenti di deceduti, esame anatomico, importazione ed esportazione, materiali esistenti e smaltimento di tessuti) e provvederà ad autorizzare e ispezionare:

- conservazione e uso di corpo umano per esami anatomici e relativa ricerca (precedentemente autorizzati dall'Ispettore di Anatomia di Sua Maestà ai sensi dell'Anatomy Act del 1981)
- esecuzione di autopsie tra cui prelievo e detenzione di tessuto umano
- prelievo di tessuto umano dal corpo di una persona deceduta per altri fini previsti tranne il trapianto
- conservazione e uso di corpo umano o sue parti per musei anatomici
- conservazione di tessuto umano per altri fini previsti, per esempio banche dei tessuti umani per trapianto o ricerca

In Svezia la normativa del 2003 sulle biobanche è molto severa e per questo è stata criticata per i limiti posti alla ricerca. Il paziente deve essere informato su ogni singolo progetto in cui siano coinvolti i suoi tessuti (la cui origine sia rintracciabile) e deve dare il consenso per quell'uso specifico. Le biobanche possono essere stabilite solo presso istituzioni mediche ma possono essere rese disponibili per altri progetti di ricerca condotti in istituzioni di ricerca pubblica, nei locali di una società farmaceutica. Per l'istituzione e l'uso di una biobanca è necessaria l'approvazione del comitato etico di ricerca. I campioni anonimi non sono disciplinati dalla normativa suddetta. Possono sorgere problemi pratici e di metodo in mancanza di consenso precedente o in caso di donatore deceduto.

In Francia è stata recentemente emanata (agosto 2004) una nuova legge relativa alla bioetica in cui si prevede la possibilità di usare tessuti e cellule umane a fini di ricerca se il soggetto non si sia espresso contro in varie modalità, ed anche per la ricerca retrospettiva. Un ente di ricerca può conservare e preparare a fini scientifici tessuti e cellule umani previa approvazione del comitato etico competente e notifica al ministro della ricerca. Se si tratta di un ente sanitario, la notifica è fatta congiuntamente al ministro della ricerca e al direttore dell'agenzia sanitaria regionale.

In Norvegia è stata recentemente approvata una normativa specifica sulle biobanche per fini terapeutici, diagnostici e di ricerca che si basa sul principio del consenso espresso (opt-in). La

costituzione di una banca di tessuti umani per fini di ricerca è subordinata ad autorizzazione da parte di un comitato etico regionale per la ricerca e del Ministro.

In Olanda non è stata ancora approvata una normativa specifica sulle biobanche ma vige un sistema per cui tessuti umani anonimi o indirettamente identificabili possono essere usati a fini di ricerca con un consenso presunto da parte del soggetto da cui sono stati prelevati, se invece l'uso riguarda tessuti identificabili, occorre un consenso esplicito.

Vigendo negli Stati Uniti un sistema federale, la ricerca è regolata a livello centrale (federale) e a livello statale (dei singoli stati dell'Unione). Alla ricerca che usa materiali biologici umani si applica la normativa federale relativa alla ricerca sui soggetti umani (Common Rule – CR). Ai sensi del CR i progetti di ricerca devono essere sottoposti ad esame etico e scientifico indipendente (il protocollo deve essere visionato da un comitato di revisione istituzionale, l' "IRB") e si deve ottenere il consenso informato dai partecipanti (donatori di tessuto).

Per i tessuti che non includono informazione identificativa, e tessuti che siano conservati, o precedentemente archiviati, non occorrono l'esame dell'IRB ed il consenso informato. Qualora il rischio per i pazienti sia minimo, non occorre il consenso informato per la ricerca e per alcuni tipi di ricerca si può procedere ad un esame accelerato.

Secondo i dettami federali, la supervisione della politica federale per la protezione dei soggetti umani nella ricerca è delegata all'ufficio per la protezione umana nella ricerca (OHRP) del dipartimento della sanità e dei servizi umani. L'OHRP monitora l'osservanza della normativa federale per quanto riguarda la ricerca condotta o sostenuta dal dipartimento della sanità e dei servizi umani.

L'OHRP ha pubblicato una guida sui tessuti umani nel 1997, in base alla quale gli IRB devono stabilire le condizioni alle quali i dati e i campioni possono essere condivisi e le circostanze in cui si dovrebbe ottenere il consenso scritto. Il consenso informato deve essere il più specifico possibile per quanto concerne la natura e gli obiettivi della ricerca e si vieta l'uso di un linguaggio deresponsabilizzante attraverso il quale ai soggetti viene fatto rinunciare – anche apparentemente - a qualsiasi diritto legale. L'OHRP ha espresso l'intenzione di aggiornare questi standard per la ricerca sui tessuti.

Per quanto riguarda la ricerca sui prodotti regolati dall'US Federal Food and Drug Administration, i ricercatori che conducono ricerca su soggetti umani (inclusa ricerca sui tessuti) devono rispettare le norme del FDA per quanto concerne il consenso informato e la revisione IRB. Oltre a differenze di definizione e portata, le norme del FDA non contemplano un meccanismo di esonero dalle condizioni suindicate per la ricerca su certi tipi di tessuti come invece previsto dal CR.

La nuova normativa federale sulla privacy in vigore dall'aprile 2003, preparata dal dipartimento della sanità e dei servizi umani, limita uso e divulgazione di certi tipi di informazione sanitaria personale, con un significativo potenziale impatto sulla ricerca; anche se la regola esclude dal suo ambito diretto la regolamentazione dei materiali biologici umani, i dati del paziente associati alla ricerca sui tessuti, se non de-identificati in linea con i rigorosi standard indicati nella normativa, sono soggetti a limiti di uso e divulgazione.

Parecchi stati USA hanno leggi che richiedono al ricercatore l'osservanza del CR, sia se la ricerca sia finanziata da uno sponsor commerciale privato o da fondi federali. Questi stati estendono l'ambito del

CR a tutta la ricerca sui soggetti umani condotta entro i propri confini, esigendo revisione di IRB e consenso informato dei partecipanti.

Altri stati, come la California, richiedono ai ricercatori l'ottenimento del consenso informato in più circostanze ed anche per l'uso di tessuti in progetti di ricerca. Altri stati hanno emanato leggi creando una carta dei diritti dei pazienti, alcune delle quali richiedono specifici elementi di consenso informato per pazienti che partecipano in progetti di ricerca.

Molti stati hanno emanato leggi sulla privacy che precedono la nuova legge federale sulla privacy. Queste leggi sulla privacy generale e sulla privacy delle informazioni sanitarie possono avere conseguenze sulla divulgazione di dati dei pazienti associati ai campioni. Se gli stati hanno definito le informazioni sanitarie in modo da includere campioni, si applicano protezioni ulteriori.

Mentre con il consenso informato i ricercatori possono usare un campione di tessuto, la questione della proprietà del campione e dei dati associati rimane oscura. Tale questione è stata considerata dal punto di vista etico, intellettuale e pratico, ma nella maggior parte delle giurisdizioni sono stati esaminati pochi casi. Nell'unico caso pubblicato (Moore University of California Board of Regents et al.), la Corte Suprema della California ha negato diritti di proprietà di un individuo con riguardo alle sue cellule prelevate. La corte ha confermato il diritto dei soggetti ad essere informati sulla loro partecipazione in un progetto di ricerca e sul fatto che il loro tessuto sarà utilizzato a fini di ricerca ed il diritto di scelta tra consenso o rifiuto di partecipare alla ricerca. Questo caso è vincolante solo per lo stato della California, e la questione della proprietà rimane in discussione tra studiosi, giuristi e analisti di politica pubblica. Alcuni hanno disapprovato pubblicamente le conclusioni della corte Moore, e 4 stati hanno disposizioni normative in cui si dichiara che le informazioni genetiche sono di proprietà personale dell'individuo.

Altrettanto importante per i ricercatori che usano tessuti è la miriade di leggi statali che permettono alcuni usi e procedure per la condotta di test genetici e ricerca. Negli ultimi anni, alcuni dei 50 stati hanno emanato statuti che restringono l'uso di tessuti, particolarmente quando i test coinvolgono esperimenti genetici e informazione genetica.

A differenza dello statuto federale che non protegge in modo specifico le informazioni genetiche, ma piuttosto si riferisce a "informazioni mediche", alcuni stati hanno specificato la natura delle informazioni e spesso se siano acquisite e utilizzate informazioni "genetiche". Agli Stati è premuto proteggere gli individui da un'eventuale "discriminazione genetica" a fini assicurativi e lavorativi. Chiaramente, una comprensione di queste leggi richiede un'attenta analisi della definizione di "test genetico" o "informazione genetica" come definito dallo statuto. Molte di queste leggi limitano la possibilità di terzi di conservare informazioni genetiche, o esigono che gli individui vengano informati dell'uso delle loro informazioni genetiche.

Negli USA si prevede che le nuove leggi statali e la nuova normativa federale sulla privacy vincoleranno maggiormente i ricercatori e richiederanno sforzi di armonizzazione.

### **3.12 SITUAZIONE NORMATIVA ITALIANA**

In Italia non esistono specifiche norme e regolamenti sulle banche dei tessuti umani per ricerca.

La situazione in Italia è estremamente frammentata: esistono molti centri che collezionano materiale biologico, situati principalmente all'interno di enti pubblici di Ricerca, Ospedali, ASL, etc. Queste strutture sono costituite da gruppi in generale molto piccoli e con un basso livello di informatizzazione. L'utilizzo di materiali biologici conservati è generalmente esclusivo per il centro di ricerca che controlla la collezione, ed in generale le strutture dedicate a questo scopo sono carenti di personale specializzato, ma soprattutto di fondi.

Attualmente la materia trova riferimenti parziali e non specifici in:

*Regolamento di polizia mortuaria (DPR 285/90, art. 41, c.2):*

*“ Il prelevamento e la conservazione di cadaveri e di pezzi anatomici, ivi compresi i prodotti fetali, devono essere di volta in volta autorizzati dall'autorità sanitaria locale semprechè nulla osti da parte degli aventi titolo”.*

*Art. 413 del C.P: “Chiunque disseziona o altrimenti adopera un cadavere, o una parte di esso, a scopi scientifici o didattici in casi non consentiti dalla legge, è punito con la reclusione fino a sei mesi o con la multa fino a lire un milione .....*”

Legislazione relativa ai trapianti d'organo<sup>14</sup>, ai servizi emotrasfusionali<sup>15</sup> ed alla fecondazione assistita<sup>16</sup>

Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali”, con allegato Codice di deontologia e buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici del 2004. La ricerca medica, biomedica ed epidemiologica è sottoposta all'applicazione di questo codice di buona condotta.

In vista dell'opportunità che venga costituita una rete nazionale di biobanche e banche dei tessuti umani per ricerca appare indispensabile che venga definito un contesto normativo tale da dare certezze agli operatori del settore ed in particolare agli anatomo-patologi, per il ruolo che essi hanno nelle costituzione di queste strutture, e agli utilizzatori sia pubblici che privati.

### **3.13 ALCUNE REALIZZAZIONI EUROPEE (v. Appendice I)**

Gran Bretagna (UK Biobank)  
 Finlandia (GenomEUtwin)  
 Islanda (DeCODE)  
 Estonia (Estonian Genome Project)

Banca dei tumori dell'EORTC

Tubafrost

Le biobanche esistenti sono di varie dimensioni, molte sono piccole e solo alcune sono molto grandi: la tendenza attuale è di predisporre grandi raccolte di popolazione, come è in corso in Islanda (DeCODE), Estonia (Estonian Genome Project), Gran Bretagna (UK Biobank), Finlandia

(GenomEUtwin). Si è diffusa una maggiore consapevolezza in Europa sul valore dell'integrazione europea nel contesto delle biobanche: la diversità di stili di vita, climi, popoli offre un'opportunità unica per lo sviluppo di biobanche che favoriscano la valutazione dell'interazione tra fattori genetici e ambientali in molte malattie. Inoltre è utile ricordare alcune iniziative di rilievo quali la banca dei tumori dell'EORTC (European Organisation for Research and treatment of Cancer) e il progetto Tubafrost che si propone di creare una banca dei tumori pan-europea attraverso la creazione di una rete di raccolte di campioni tumorali congelati standardizzati, ben documentati (con le corrispondenti accurate diagnosi) per la ricerca.

### **3.14 CONSIDERAZIONI FINALI**

Un argomento così complesso come quello dell'utilizzo di tessuti umani a fini di ricerca deve essere affrontato a livello multidisciplinare e tenendo conto dei vari aspetti connessi:

dal punto di vista legislativo è necessario preparare una normativa che tuteli sia gli interessi del paziente, sia degli operatori sanitari e dei ricercatori, disciplinando in modo chiaro ed equilibrato tutte le problematiche legate alle varie attività delle banche dei tessuti, quindi occorre una normativa che in un certo senso regoli le varie fasi del materiale biologico umano dal momento in cui viene prelevato dal paziente al momento del suo utilizzo per finalità legate alla ricerca, considerando gli aspetti etici, logistici, di sicurezza, certificazione qualità... ;

dal punto di vista sociale è necessario far capire che l'utilizzo di tessuti umani per la ricerca non si pone mai in concorrenza con le donazioni di organi a scopo di trapianto e quindi non si pone eventualmente in concorrenza con le banche di tessuti per lo più esistenti che si occupano solo di trapianti (in realtà si è visto che questo non avviene, perché molti organi e tessuti non sono comunque utilizzabili per i trapianti).

dal punto di vista organizzativo occorre creare un centro che possa raggruppare e catalogare i fornitori di tessuti e gli utilizzatori, oppure utilizzare strutture già esistenti che in poco tempo potrebbero assumere questo ruolo.

dal punto di vista scientifico è ormai accettato dalla comunità scientifica internazionale che l'utilizzo di organi, tessuti e cellule umane può dare un enorme contributo alla ricerca medica.

### **3.15 APPENDICE I**

#### **Biobanche - esperienze europee**

Le banche dei tessuti che sono state stabilite in Europa in genere forniscono tessuto per trapianti e non per ricerca. Di conseguenza, per molti anni, i ricercatori in Europa hanno importato tessuto umano dagli USA da enti non profit come l'Istituto internazionale per l'avanzamento della medicina, l'associazione degli utenti del tessuto umano ed il National Disease Interchange<sup>17</sup>.

La situazione negli USA è diversa da quella in Europa, dove ci sono meno biobanche commerciali e un atteggiamento meno liberale nei confronti dell'uso di cellule e tessuti umani. Comunque le attività relative alle banche dei tessuti sollevano simili questioni etiche ovunque<sup>7</sup>.

Nell'ambito del progetto EUROGENBANK è stato effettuato uno studio empirico sulle biobanche in 6 paesi europei nell'ambito della genetica. Le raccolte sono di varie dimensioni, molte sono piccole e solo alcune sono molto grandi: la tendenza attuale è di predisporre grandi raccolte di popolazione, come si è tentato in Estonia, Islanda, Lettonia, Svezia, Gran Bretagna, Sardegna. Molte istituzioni censite appartengono al pubblico o al privato non profit; quest'attività sta aumentando in tutti i paesi perché pochi campioni sono scartati e sta proliferando la ricerca genetica. Spesso il loro fine è la ricerca, o ricerca e terapia, soprattutto nell'ambito di studi sulle malattie. Molto raramente viene allocato un budget specifico per le attività di biobanca e spesso non vengono valutati i costi. In genere i campioni vengono ottenuti gratuitamente, si seguono linee guida di buona pratica e si effettuano controlli di qualità ma le procedure di qualità non sono sempre spiegate chiaramente. In genere i dati associati sono computerizzati (campioni identificati o identificabili). In genere si favorisce la centralizzazione dei dati piuttosto che dei campioni. Si auspica un'armonizzazione legale ed etica in Europa per facilitare la collaborazione internazionale<sup>18</sup>.

Le informazioni sui geni e le espressioni genetiche prodotte dal progetto genoma umano sono di importanza strategica per studi futuri sui meccanismi alla base delle malattie e per lo sviluppo di nuovi approcci clinici e farmaceutici. Le comunità scientifiche di molti paesi europei hanno tradizionalmente raccolto e conservato tessuto umano per ricerca. Molti tipi di biobanche di piccole dimensioni sono state spesso costituite di campioni derivanti da raccolte patologiche e procedure diagnostiche. Negli ultimi dieci anni in molti paesi occidentali si sono prodotte opinioni, linee guida e raccomandazioni da parte di comitati etici nazionali; in altri paesi sono a disposizione anche testi giuridici che regolano a livello nazionale le biobanche contenenti tessuti umani e DNA. Si è diffusa una maggiore consapevolezza in Europa sul valore dell'integrazione europea nel contesto delle biobanche: la diversità di stili di vita, climi, popoli offre un'opportunità unica per lo sviluppo di biobanche che favoriscano la valutazione dell'interazione tra fattori genetici e ambientali in molte malattie<sup>19</sup>.

Alcuni paesi hanno avviato studi originali. Es. il progetto DeCODE Genetics in Islanda (il primo del suo genere, inizia nel 1998) che riguarda una banca di materiale genetico per studiare le cause genetiche delle malattie cui è associata una banca dati contenente archivi genealogici e medici di più di 250 mila soggetti (rappresenta quasi l'intera popolazione islandese, popolazione dalle caratteristiche omogenee). Nel 1998 il parlamento islandese ha approvato un provvedimento che affida licenza esclusiva di questa banca dati alla società privata DeCODE Genetics per 12 anni. DeCODE intende usare genotipizzazione di larga scala per generare "impronte digitali" di ogni cromosoma in ogni paziente e per confrontare impronte di cromosomi anomali condivise da pazienti imparentati con la stessa malattia per determinare la posizione dei geni relativi a ogni malattia.

Non sono mancate critiche per quanto riguarda il rispetto della privacy, poiché ai sensi della licenza i cittadini islandesi sono favorevoli a partecipare a meno che si siano espressi in senso contrario (opt out)<sup>18</sup>.

Più precisamente si prevede opt-out per dati relativi alla salute e dati genealogici, e si prevede consenso informato specifico per i campioni biologici<sup>7</sup>.

Il progetto EPIC (European Prospective Investigation on Cancer) coordinato dall'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, è iniziato nel 1992 e studia 520 mila individui in 10 paesi europei: Danimarca, Francia, Italia, Germania, Grecia, Olanda, Norvegia, Spagna, Svezia e Gran

Bretagna. Tramite questionari si ottengono informazioni dettagliate su dieta e stili di vita. I campioni di sangue sono divisi in due parti, una tenuta da ogni centro nazionale partecipante al progetto, e l'altra depositata in un deposito centrale presso lo IARC a Lione. Si intende fare un follow up dei soggetti studiati e ricerca sul ruolo dell'alimentazione e degli stili di vita nell'eziologia del cancro per almeno i prossimi 10 anni. Per accedere ai campioni conservati occorre seguire una complessa procedura in base alla quale lo studio proposto è prima approvato a livello scientifico dal comitato guida dell'EPIC (che include rappresentanti di ogni centro partecipante) e poi esaminato dai comitati etici nazionali e istituzionali di ogni centro partecipante che fornisce campioni per lo studio. Pochi paesi hanno un preciso quadro legislativo/regolatorio delle biobanche, molti altri ne stanno discutendo delle linee guida<sup>19</sup>.

In Estonia invece il "progetto genoma", iniziato nel 1999 e della durata prevista di 10 anni, riguarda una biobanca basata sulla popolazione (¾ della popolazione estone, poco più di un milione di soggetti) ed è gestito da una fondazione non-profit. Gli obiettivi sono la ricerca genetica e sorveglianza di sanità pubblica che comprende lo sviluppo di componenti genetiche. Il progetto include fondazioni pubbliche e società private. La partecipazione è su base volontaria (opt-in), i dati sono codificati o criptati e i risultati genetici devono essere forniti ai partecipanti e/o al loro medico. Nel Regno Unito la UK Biobank limited, avviata nel 1999 e gestita da una compagnia "charitable" (onlus), comprende la popolazione tra 45 e 69 anni (500 mila) e si propone di studiare in primo luogo le interazioni gene-ambiente nella malattie complesse. Il reclutamento, cominciato nel 2005, ha durata prevista di 10 anni. Si tratta del primo progetto di questo tipo in un paese dell'Unione europea con una popolazione superiore a 50 milioni. I risultati individuali non vengono forniti ai soggetti/medici e la banca è aperta alla comunità scientifica. Per quanto riguarda gli aspetti commerciali, non sono previsti diritti esclusivi, per quanto riguarda il consenso, si prevede consenso scritto per molti usi, un nuovo consenso per usi diversi, possibilità di ritiro, dati codificati.

In Finlandia "GenomEUtwin" è gestito dall'Istituto di Sanità Pubblica e dall'Università di Helsinki. Si tratta di un progetto internazionale (studi a coorte sulla popolazione, in questo caso gemelli di 6 paesi europei, Finlandia, Italia, Danimarca, Olanda, Svezia, e Australia) che si propone di studiare l'influenza di fattori genetici e non su obesità, statura, emicrania, malattie cardiache coronariche, ictus e longevità. Questo progetto è iniziato nel 2002, durata prevista 4 anni, si basa su registri e campioni esistenti e ne acquisisce nuovi per una parte dello studio. Nel caso di campioni esistenti si richiede un nuovo consenso, le informazioni sono codificate e nella banca dati non c'è nessun collegamento a informazioni identificative. Di questo progetto fa parte anche MORGAM, un progetto di ricerca multinazionale che si propone di esplorare le relazioni tra lo sviluppo delle malattie cardiovascolari e i loro fattori di rischio classici e genetici, attraverso il follow up di coorti esaminate nei sondaggi sui fattori di rischio del progetto MONICA dell'OMS (Multinational **MONI**toring of trends and determinants in **CARDIO**vascular disease) e di altri studi.

GenomEUtwin e la biobanca estone fanno parte del consorzio P3G, Public Population Project in Genomics, organizzazione non-profit e non commerciale che intende promuovere la collaborazione scientifica nel campo della genomica di popolazione (population genomics), in cui 4 iniziative di banche dati per ricerca sul genoma umano collaborano per la creazione di una banca dati pubblica e accessibile<sup>7</sup>.

Di questo consorzio fa parte anche il canadese CARTaGENE e il britannico CIGMR, Centre for integrated genomic medical research, presso l'Università di Manchester, avviato nel 2002 per analisi di malattie complesse attraverso la combinazione di approcci epidemiologici, statistici e genetici.

Questa nuova infrastruttura tecnica inizialmente si concentrerà sull'analisi di fenotipi infiammatori, infettivi, autoimmuni e neurocognitivi. E' stata predisposta una biobanca di larga scala, per la conservazione di lungo termine di DNA e altri campioni biologici da usarsi in progetti accademici. Attualmente la struttura ospita il deposito nazionale della campagna per la ricerca sull'artrite di materiale familiare con malattia reumatica; la raccolta nazionale del gruppo britannico di reumatologia pediatrica di campioni DNA di artrite giovanile; l'archivio DNA del Medical Research Council del Regno Unito; un gran numero di raccolte minori di DNA relative a un ampio spettro di complesse malattie umane.

Nel settembre del 2000 il gruppo di patologia e il centro dati dell'EORTC (European Organisation for Research and treatment of Cancer) hanno istituito la banca dei tumori dell'EORTC che offre una raccolta di campioni di tumori da pazienti arruolati in trial dell'EORTC.

Lo scopo di tale banca non è solo migliorare e armonizzare il processo di esame diagnostico nei trial clinici dell'EORTC (usando la telepatologia), ma facilitare la ricerca traslazionale fornendo un accesso rapido ai tessuti tumorali necessari per side-studies permettendo ai clinici e agli scienziati di base di collaborare a stretto contatto. La ricerca traslazionale è possibile attraverso la raccolta di tessuto tumorale da pazienti che partecipano a trial dell'EORTC. La raccolta di campioni di tumore e la ricerca su tessuto si può fare prospettivamente, in seguito al trial clinico, o retrospettivamente, dopo la fine del trial clinico.

La politica di ricerca sui tessuti dell'EORTC è sviluppata per assicurare un esame etico e scientifico dei progetti di ricerca, garantire che venga data ai pazienti informazione adeguata, stabilire procedure sull'uso di materiali, includendo aspetti legali e politica di pubblicazione.

Principio del consenso informato per raccolte di materiale prospettivo, consenso informato – se possibile – per materiale retrospettivo. In ogni caso è necessario esame etico e scientifico interno all'EORTC ed esterno.

Il centro dati dell'EORTC partecipa dal novembre 2002 ad un grande progetto finanziato dalla Commissione europea (5° Programma Quadro) TuBaFrost, che si propone di creare una banca dei tumori pan-europea attraverso la creazione di una rete di raccolte di campioni tumorali congelati standardizzati, ben documentati, (con le corrispondenti accurate diagnosi) per la ricerca. Questi campioni sono conservati nei maggiori centri oncologici e nelle università in Europa. Le informazioni su questi campioni sono contenute nella banca virtuale centrale dei tumori dell'EORTC cui si può accedere via Internet (si può scambiare solo tessuto anonimo ma rintracciabile e si propende per un sistema opt-out per uso successivo di tessuto per ricerca).

### **Principi generali della politica di ricerca dei tessuti dell'EORTC**

La raccolta di campioni tumorali e la ricerca sui tessuti si può fare prospettivamente, in seguito a trial clinico, o retrospettivamente, dopo la fine del trial clinico.

Società farmaceutiche o anche gruppi non EORTC possono essere coinvolti come partner nella ricerca sui tessuti, a seconda del trial e del progetto di ricerca traslazionale.

Nel caso di raccolta prospettica di materiale (nuovi trial che iniziano dopo l'avvio di questa politica), i pazienti devono essere adeguatamente informati sul progetto di ricerca traslazionale

Nel caso di materiale già raccolto, ma in mancanza di consenso per uso secondario (ricerca futura), si dovrebbero compiere sforzi ragionevoli per ricontattare il paziente. Qualora ciò non

fosse possibile (es. paziente deceduto ) i progetti di ricerca su questo materiale possono essere autorizzati dall'EORTC in certe circostanze e condizioni se il progetto ha successivamente superato un esame etico e scientifico.

L'esame etico e scientifico è obbligatorio prima che qualsiasi materiale sia reso disponibile per ricerca (sottomissione a EORTC TRAC-translational research advisory committee e EORTC IRB-Institutional Review Board)

Il progetto, una volta esaminato da parte dell'EORTC TRAC e EORTC IRB, dovrebbe essere sottoposto all'esame dell'IRB/EC istituzionale da cui ha origine il progetto. Nel caso in cui non esista tale EC, il progetto sarà sottoposto a 1 o 2 IRB esterni presso istituzioni da cui è stato raccolto materiale

Qualsiasi diritto di proprietà intellettuale acquisito dall'uso di campioni di tessuto di pazienti dell'EORTC dovrebbe portare a compenso dell'EORTC

Si devono osservare regole di pubblicazione conformi alla politica dell'EORTC

### 3.16 BIBLIOGRAFIA

1. Knoppers BM, Laberge CM. Research and stored tissues: persons as sources, samples as persons? J A, Med Assoc 274, 1806 (1995); Wendler, D. What research with stored samples teaches us about research with human subjects. Bioethics 16, 33(2002).
2. Council of Europe, Steering Committee on bioethics – CDBI – Draft Explanatory report to the proposal for an instrument on the use of archived biological material in biomedical research. CDBI/INF (2002) 6.
3. Legge n. 91, 1.4.1999 “Disposizioni in materia di prelievi e trapianti di organi e tessuti”
4. Direttiva EU del 31.3.2004 *sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani disciplina i tessuti e le cellule destinati all'applicazione sull'uomo e non disciplina la ricerca che fa uso di tessuti e cellule umani, ad esempio per fini diversi dall'applicazione al corpo umano, come la ricerca in vitro o su modelli animali. Solo le cellule e i tessuti che, nel corso di esperimenti clinici, sono applicati al corpo umano dovrebbero corrispondere alle norme di qualità e sicurezza di cui alla suddetta direttiva.*
5. Direttiva 14.06.1989 su sangue e suoi derivati; Decreto ministeriale n.78 del 25.01.2001 “Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti”.
6. Comitato nazionale di bioetica “Identità e statuto dell'embrione”, 22.06.1996  
Legge 40/2004, art. 13 c.1: *E' vietata qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano; c.2: La ricerca clinica e sperimentale su ciascun embrione umano è consentita a condizione che si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate, volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative.*
7. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. Science and Society, Nature Reviews Genetics Nov. 2004, vol. 5, p. 866-873.
8. Società Italiana di genetica Umana, Telethon Fondazione onlus. Biobanche genetiche. Linee Guida” (2003). A cura di F.D. Bricarelli, C. Baldo, M. Filocamo, L. Monaco.

9. Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Aymé S. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, Suppl 2, S88-S122.
10. Oosterhuis JW, Coebergh JW, van Veen EB. Tumor banks: well-guarded treasures in the interest of patients. *Nature Review-Cancer* vol. 3 – Jan. 2003.
11. Hair JF, McNicol AM, Gusterson BA. Is research on human tissues at crossroads? *European Journal of Cancer* 39 (2003) 2253-2255.
12. Council of Europe Steering Committee on Bioethics (CDBI). Draft explanatory report to the draft instrument on the use of archived human biological materials in biomedical research. CDBI/INF (2002) 6.
13. Società Italiana di genetica Umana, Telethon Fondazione onlus. Biobanche genetiche. Linee Guida”. *Inserto Analysis* – N. 5/6.2003
14. Legge 1.04.1999, n. 91 “Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti” – *disciplina il prelievo di organi e di tessuti da soggetto di cui sia stata accertata la morte ai sensi della legge 29 dicembre 1993, n. 578, e regolamenta le attività di prelievo e di trapianto di tessuti e di espianto e di trapianto di organi; i prelievi di organi e tessuti disciplinati dalla presente legge sono effettuati esclusivamente a scopo di trapianto terapeutico – principio del silenzio-assenso in base al quale ad ogni cittadino maggiorenne viene chiesto di dichiarare la propria volontà sulla donazione dei propri organi e tessuti, dopo essere stato informato che la mancata dichiarazione di volontà è considerata quale assenso alla donazione. La manifestazione della volontà in una prima fase viene effettuata attraverso un meccanismo di consenso esplicito per cui i cittadini sono chiamati ad esprimere un sì o un no; in una fase successiva si applica il silenzio assenso.*
15. Decreto Ministeriale n. 78 del 25.01.2001 “Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti”
16. Legge 40/2004
17. ECVAM Workshop 32, 1998 Report and Recommendations
18. Hirtzlin I, Dubreuil C, Preaubert N, Duchier J, Jansen B, Simon J, Lobato De Faria P, Perez-Lezaun A, Visser B, Williams GD, Cambon-Thomsen A; EUROGENBANK Consortium. An empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:475-88.
19. Hainaut P – ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). Newsletter Volume n. 2, Issue n. 3 Summer 2002.

## ***Allegato 4***

### ***Autori***

Dr. Lucilla Lecchi, Sig. Roberta Trotti, Dr. Paolo Rebutta  
Centro di Medicina Trasfusionale, Terapia Cellulare e Criobiologia

Ing. Alberico Bonalumi  
Responsabile Sistemi Informativi

Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

### **4. CONSIDERAZIONI INERENTI L'ALLESTIMENTO DI UN SISTEMA INFORMATIVO PER LA GESTIONE DI UNA BANCA DI MATERIALI BIOLOGICI (BIOBANCA).**

*Il sistema informativo di una biobanca è uno strumento fondamentale per assicurare una corretta gestione dei dati e delle operazioni relative ai materiali biologici raccolti, caratterizzati, conservati e distribuiti dalla biobanca, nel rispetto delle norme che tutelano i soggetti cui i materiali biologici appartengono e con particolare attenzione alla tracciabilità delle operazioni e alla gestione dei dati sensibili.*

*Questo documento riporta alcuni esempi relativi alla realizzazione di un sistema informativo di una biobanca. Gli esempi sono riportati con l'intento di elencare i principali aspetti che dovrebbero essere presi in considerazione nell'allestimento del sistema informativo. Una considerazione preliminare importante riguarda il livello di integrazione che il sistema informativo deve avere con altri sistemi informativi. Negli esempi descritti in questo documento si è fatto riferimento ad una necessità di integrazione di livello medio, cioè ad una condizione nella quale il sistema informativo della biobanca interagisce con altri 4-5 sistemi informativi.*

#### **4.1. UTILIZZATORI**

Per consentire l'allestimento del sistema informativo, è necessario descrivere i reparti utilizzatori del sistema, il numero di utenti (persone) coinvolte, l'orario di lavoro e/o di possibile accesso al sistema, la tipologia delle stazioni di lavoro e le stampanti. A tale scopo può essere utile la seguente tabella.

Reparto	Utenti	PC (desktop)	Scanner	PC (laptop su carrello)	Stampanti laser	Altro...
Unità no. 1						
Unità no. 2						
Unità no. ...						

## **4.2 CONFORMITA' A NORME, REGOLAMENTI, LEGGI, DECRETI**

Alcune norme rilevanti per la struttura e la funzionalità del sistema informativo sono riportate di seguito.

DLG 196/03 Codice in materia di trattamento dati personali;

Summary of the HIPAA Privacy Rule, United States Department of Health Human Services OCR Privacy Brief;

Good Practice Guidelines for general practice electronic patient records (version 3);

Rapporti ISTISAN 03/14;

The 25 recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing (Brussels 2004);

Working Document on Genetic Data (12178/03/EN WP91 17 March 2004);

Telethon Guidelines on Genetic Biobanks;

ISBT Guidelines per la validazione dei sistemi informativi (Vox Sanguinis 2003 Volume 85 Supp.1).

### 4.3 FUNZIONI E OGGETTI COMPONENTI IL SOFTWARE

La seguente tabella riporta sinteticamente un esempio dell'insieme delle funzioni del sistema. Le funzioni e gli oggetti devono poter essere personalizzabili attraverso un modulo di configurazione utilizzabile da un amministratore o superutente attraverso un'interfaccia grafica e senza richiedere l'utilizzo di un linguaggio di programmazione.

N.	Funzione / Oggetto
1	Gestione dei richiedenti: gestione della struttura, dei protocolli e delle collaborazioni.
2	Gestione scheda del campione biologico.
3	Gestione dei moduli di consenso e anamnesi cartacei: acquisizione su supporto informatico di dati cartacei.
4	Accettazione del campione biologico
5	Classificazione del campione biologico
6	Gestione dell'identificativo e delle caratteristiche del campione biologico. Definizione delle caratteristiche per tipologia di campione
7	Attribuzione codice univoco al campione: bar-code
8	Generazione e gestione esami
9	Gestione posizioni archivio dei campioni e profilo termico
10	Gestione della movimentazione dei campioni
11	Gestione delle posizioni libere in archivio
11	Gestione richiesta del campione biologico
12	Gestioni ulteriori esami
13	Gestione ricevimento, rilascio, consegna e trasporto del campione biologico
14	Gestione dati prodotto stoccato
15	Ottimizzazione dello stoccaggio
16	Scarico materiali e reagenti
17	Analisi dei costi
18	Elaborazioni dati – statistiche e report
19	Elaborazioni statistiche (esempio: media, DS, CV, mediana, min, max, n.)
20	Follow up donatore e ricevente
21	Gestione accessi ai locali e al campione tramite badge elettromagnetici personalizzati secondo livelli di autorizzazione predefiniti in base al tipo di materiali e dalle operazioni richieste
22	Gestione badge
23	Ricerca campioni: funzioni multiple di ricerca che consentano di ricercare un campione attraverso parametri predefiniti (per periodo, codice, data di entrata, centro richiedente ecc.).
24	Moduli di lavoro per tipo di esame richiesto.
25	Report automatico da inviare al centro richiedente con le caratteristiche del campione.
26	Programmazione fasi di lavoro
27	Programmazioni scadenze esami
28	Funzione fast-track: consente di stoccare rapidamente un campione in attesa della formalizzazione di eventuali convenzioni con un ente richiedente.

#### 4.4 CARATTERISTICHE GENERALI DEL SOFTWARE

La soluzione proposta potrà essere composta da uno o più prodotti integrati tra di loro e prevedere lo sviluppo ad hoc di soluzioni software specifiche.

N.	Caratteristiche generali
1	Interfaccia utente in lingua italiana ed inglese (selezionabile dall'utente).
2	Help in linea in lingua italiana ed inglese.
3	Interfaccia utente di semplice interpretazione ed utilizzo.
5	Controllo degli accessi e profili di autorizzazione degli utenti
6	Limitazione dei dati storici – indicare e descrivere le eventuali limitazioni sui dati storici (conservazione 20 anni rinnovabile)
7	Regole di accesso ai dati – tutti i dati inseriti sono siglati dall'operatore, viene tenuta traccia delle modifiche effettuate sui dati (si deve poter risalire all'operatore e al tempo), possibilità di rendere non più modificabile il record di un campione su intervento di un superutente autorizzato.
8	Validazione – i dati devono essere validati da un operatore abilitato. Il sistema deve permettere di discriminare (graficamente) il dato validato dal dato non validato con firma elettronica con certificato rilasciato da autorità riconosciuta dalla Pubblica Amministrazione.
9	Stampe – Tutte le informazioni inserite vengono stampate su moduli ottimizzati per ridurre il numero di pagine totali.
10	Allarmi - deve essere possibile creare allarmi definiti dall'utente che siano scaturiti da una combinazione di parametri numerici. L'allarme deve essere dato da un messaggio di testo dedicato.
11	Encrypting dei dati archiviati (secondo quanto indicato dal dlgs 196/03 e dall'HIPAA)

#### 4.5 INTERFACCIA UTENTE

N.	Caratteristiche interfaccia utente
1	Interfaccia attraverso browser web
2	Logon e logoff – l'accesso al sistema e l'autenticazione dell'operatore devono essere possibili da ogni punto del programma senza richiedere di uscire e rientrare dall'applicazione. In modo analogo un operatore può scollegarsi senza uscire dall'applicativo. Queste funzioni agevolano il turn over degli operatori su stazioni di lavoro condivise.
3	Moduli – rappresentano un record di dati in formato fisso (es. scheda di anamnesi) composto da descrizioni e campi per l'inserimento delle informazioni, inglobano funzioni per lo scorrimento in avanti e indietro dei record
4	Tabelle – rappresentano i record per colonna (tipicamente parametri vitali, dati di laboratorio etc.), ogni colonna è relativa ad un istante di tempo, possono essere organizzate in sezioni richiamabili separatamente dall'operatore, includono barre o bottoni di scorrimento
5	Liste – rappresentano i record per riga, includono barre o bottoni di scorrimento
6	Liste di selezione – consentono di selezionare i valori da inserire, possono essere a più livelli
7	Grafici – tipicamente utilizzati per la visualizzazione dei trend dei dati numerici, è possibile selezionare quali dati visualizzare graficamente
8	Stampe – documentano in formato cartaceo tutti i dati acquisiti e le attività svolte sui campioni. Devono costituire un sistema di documentazione completa che viene tipicamente validato a fine turno e una volta firmato dai responsabili costituisce il dossier legale di riferimento.
9	Report – insieme dei resoconti mirati al calcolo degli indicatori di qualità ed in generale delle attività svolte complessivamente dai reparti

#### 4.6 MODULO DI CONFIGURAZIONE

Il modulo di configurazione deve mettere un superutente (formato dal fornitore) nelle condizioni di creare autonomamente gli oggetti che compongono l'interfaccia utente e cioè:

N.	Caratteristiche configurazione
1	Configurazione Moduli – consente di creare e o modificare i moduli dell'interfaccia utente
2	Tabelle – consente di creare e o modificare le tabelle dell'interfaccia utente
3	Liste – consente di creare e o modificare le liste dell'interfaccia utente
4	Liste di selezione – consente di creare e o modificare le liste di selezione dell'interfaccia utente
5	Grafici – consente di creare e o modificare i grafici dell'interfaccia utente
6	Stampe – consente di creare e o modificare le stampe
7	Report – consente di creare e o modificare i report
8	Ambiente di test – consente di verificare le nuove configurazioni in un ambiente separato senza nessun impatto sull'ambiente di produzione. Una volta verificata e approvata la configurazione viene attivata in produzione.
9	Versioning – l'ambiente di produzione tiene in traccia tutte le versioni delle configurazioni in modo tale che i dati storici vengano sempre richiamati con la configurazione attiva al momento dalla loro raccolta.
10	Regole di validazione – consentono di creare e mantenere regole definite dall'utente per la validazione dei dati o per generare allarmi.

#### 4.7 MODULO DI AMMINISTRAZIONE

Il modulo di amministrazione viene utilizzato dall'amministratore di sistema e ha le caratteristiche riportate nella tabella seguente.

N.	Caratteristiche modulo amministrazione
1	Gestione utenti – consente di creare nuovi utenti sulla base del modello di autenticazione del sistema, rimuovere utenti non più abilitati all'accesso del sistema
2	Profili utenti – definisce ed assegna i permessi di accesso secondo profili che vengono poi assegnati agli utenti definiti.
3	Controllo accessi – visualizza il log degli accessi al sistema
4	Back-up giornaliero – configurazione del modulo di back-up automatico con gestione della rotazione settimanale del set di nastri utilizzati, include un log di verifica della completezza e della correttezza dei backup effettuati nel tempo
5	Back-up completo – consente di effettuare un back-up completo del sistema
6	Restore – consente di effettuare le operazioni di restore sia da back-up completo che giornaliero a seconda delle necessità
7	Diagnostici – insiemi dei moduli atti a stabilire lo stato di funzionalità del sistema e ad indicare eventuali malfunzionamenti e guasti
8	Configurazioni stazioni di lavoro – consente di definire le stazioni di lavoro ed il relativo profilo (se definito)
9	Monitor sessioni – consente di visualizzare le stazioni di lavoro attive e gli utenti collegati
10	Back up su sistema remoto

#### 4.8. INTEGRAZIONE CON IL SISTEMA INFORMATIVO DELL'ISTITUZIONE DI RIFERIMENTO

Il sistema deve disporre delle caratteristiche di integrazione e delle funzioni sviluppate ad hoc indicate nella seguente tabella.

N.	Caratteristiche di integrazione
1	Modulo Export – il sistema deve disporre di un sistema di export dei dati utilizzabile dal superutente che consenta di definire in modo semplice interrogazioni del database e esportare i dati in formati standard (txt, csf, etc.) verso fogli elettronici e word processor.
2	Integrazione al sistema di controllo e monitoraggio degli allarmi.
3	Integrazione al sistema di controllo accessi via badge in corso di acquisizione

#### 4.9. CARATTERISTICHE DEL MODULO DI ANALISI DEI DATI

N.	Caratteristiche modulo di analisi dei dati
1	Viste e modelli – il modulo di analisi dei dati deve fornire viste e modelli (insiemi di viste) dei dati semplificati di immediata comprensione per l'utente anche potendo attribuire liberamente agli oggetti (campi, tabelle, viste, relazioni e modelli) i nomi. Non deve essere quindi necessario conoscere lo schema del database anche se volendo si può partire da questo per la creazione di nuove viste e modelli.
2	Generazione di query – il modulo consente di generare query di interrogazione delle viste e modelli (indicati alla caratteristica N.1) attraverso l'uso di uno strumento grafico e senza la necessità di conoscere linguaggi di programmazione o di interrogazione del database (es. SQL).
3	Generazione di report – i dati estratti possono essere formattati secondo layout per colonne con eventualmente criteri di raggruppamento e subtotali.
4	Programmazione dell'esecuzione
6	Esportazione dei risultati – i risultati prodotti dalle interrogazioni devono essere esportabili nei formati standard tipici del prodotto di office automatico (csv, tab, dbf e htm).

#### 4.10 STAZIONI DI LAVORO SU CARRELLO

In questo paragrafo vengono precisate le caratteristiche di postazioni di lavoro montate su carrello da utilizzare presso l'area criobiologica.

N.	Caratteristiche stazioni di lavoro su carrello
1	Connessione – le stazioni di lavoro vengono collegate con modalità wireless alla LAN.
2	CPU – le stazioni di lavoro sono basate su personal computer portatile con sistema operativo Microsoft Windows XP Professional. Processore almeno Pentium IV (o equivalente), memoria RAM almeno 512 MByte
3	Ergonomia – le stazioni di lavoro montate su carrello devono essere studiate con un'ergonomia tale da essere inserite con impatto minimo nei reparti.

#### 4.11 TIPOLOGIA DELLA FORNITURA

E' spesso vantaggioso chiedere una fornitura "chiavi in mano", in particolare, ad esempio, per i seguenti aspetti:

- servizi di project management, analisi, configurazione e sviluppo software;
- licenze Oracle RDBMS in numero e tipologia necessaria;
- licenze d'uso illimitate del software applicativo;
- installazione e configurazione del software di base;
- installazione, configurazione, rifinitura e collaudo del software applicativo;
- fornitura delle apparecchiature hardware;
- installazione e configurazione delle apparecchiature hardware;
- formazione e affiancamento degli utenti all'avvio del sistema;
- garanzia almeno per i primi due anni, alle stesse condizioni del contratto di manutenzione ordinaria;
- altre spese (trasporto, viaggi, trasferte, ecc.)
- canone di manutenzione triennale post-garanzia.

#### 4.12 DOCUMENTAZIONE

L'offerta di fornitura dovrà essere corredata da una relazione tecnica di presentazione del progetto e dal piano di avvio, ove andranno specificati in dettaglio i tempi previsti per le diverse attività e l'impegno in giornate delle risorse previste per ciascuna di esse.

#### 4.13 COLLAUDO

E' utile indicare nel paragrafo dedicato al collaudo un test di performance, ad esempio come indicato nella seguente tabella:

Funzione	Tempo di risposta del sistema
Identificazione posizione del campione in archivio	4 sec
Identificazione quantità disponibile del campione	5 sec
Identificazione caratteristiche del campione	5 sec