

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



## **Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie e le Scienze della Vita**

**Polo di riferimento nazionale dei centri di risorse biologiche e delle biobanche**

**BIOBANCHE E CENTRI PER LE RISORSE BIOLOGICHE DI CAMPIONI UMANI, ISTITUITI A FINI DI RICERCA\***

**1) LA NECESSITA' DI UNA PROGRAMMAZIONE REGIONALE E DI UN COORDINAMENTO NAZIONALE**

**2) LINEE GUIDA PER IL RICONOSCIMENTO/ACCREDITAMENTO**

11/02/2008

\* Questo documento non si applica alle raccolte previste della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti, dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati, dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191 e successive modifiche.

Componenti del gruppo di lavoro “Polo di Riferimento Nazionale dei Centri di Risorse Biologiche e delle Biobanche”

**Prof. Giuliano D’Agnolo**, vice-presidente del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. Coordinatore;

**Dr. Andrea Bianchi**, Direttore generale Sviluppo Produttivo e Competitività, Ministero dello Sviluppo Economico;

**Dr. Massimo Casciello**, Direzione generale Ricerca Scientifica e Tecnologica, Ministero della Salute;

**Dr. Fabrizio Cobis**, Direzione generale Coordinamento e Sviluppo della Ricerca, Ministero dell’Istruzione, Università e Ricerca;

**Ing. Pasquale De Blasio**, Direttore generale BioRep, Milano;

**Dr. Loredano Giorni**, Direzione generale Diritto alla Salute, Regione Toscana;

**Dr. Giuliano Grazzini**, Direttore generale Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità;

**Dr. Donato Greco**, Direttore generale Dipartimento Prevenzione, Ministero della Salute;

**Dr. Alberto Manzo**, Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali;

**Prof. Donato Matassino**, Presidente del Consorzio per la Sperimentazione, Divulgazione ed Applicazione di Biotecnologie Innovative, Piano Cappelle, Benevento;

**Dr. Alessandro Nanni Costa**, Direttore generale Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità;

**Prof. Giovanni Pascuzzi**, Dipartimento di Scienze Giuridiche, Facoltà di Giurisprudenza, Università di Trento;

**Dr.ssa Mirella Rossi**, Agenzia Santaria Regionale, Regione Liguria;

**Dr.ssa Angela Spagnoletti**, Direzione generale Salvaguardia dell’Ambiente, Ministero dell’Ambiente, della Tutela del Territorio e del Mare;

**Prof. Giusto Luigi Spagnoli**, Direttore generale di Alleanza Contro il Cancro, Università di Tor Vergata;

**Prof. Giorgio Stanta**, Histopathology Laboratory, ICGEB, Area Science Park, Trieste;

**Dr.ssa Antonia Stazi**, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità;

**Dr.ssa Isabella Sturvi**, Direzione generale Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute;

**Dr. Fabio Triolo**, Unità di Medicina Rigenerativa e Terapie Cellulari, Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Palermo

**Dr.ssa Cristina Venturini**, Alleanza Contro il Cancro, Università di Tor Vergata;

**Dr. Giovanni Zotta**, Direttore generale Ricerca Scientifica e Tecnologica, Ministero della Salute.

#### *Esperti*

**Dr.ssa Letizia Lombardini**, Area medica del Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità;

**Dr.ssa Cinzia Marchese**, Responsabile U.P. Servizio di Medicina Rigenerativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università La Sapienza;

**Dr.ssa Francesca Pace**, Consorzio per la Sperimentazione, Divulgazione ed Applicazione di Biotecnologie Innovative, Piano Cappelle, Benevento.

#### *Struttura di supporto*

**Dr.ssa Agnese Camilli**, coordinatore.

**Dr.ssa Valentina Capo**

**Dr.ssa Simona Ragusa**

**Dr.ssa Marina Salvatore**  
**Sig.ra Giuseppina Schiavone**

## 1) LA NECESSITA' DI UNA PROGRAMMAZIONE REGIONALE E DI UN COORDINAMENTO NAZIONALE

### **Introduzione**

Molte malattie comuni, come l'Alzheimer, l'asma, l'artrite, il cancro, le malattie cardiovascolari, il diabete, l'ipertensione, l'obesità, il Parkinson e le malattie psichiatriche, sono dovute a condizioni complesse che non solo causano sofferenza individuale, ma rappresentano un peso per la società in termini di costi sanitari e produttività economica. Il trattamento completo di queste malattie rimane elusivo perché esse non originano da un singolo difetto ma sono il risultato di un gran numero di effetti, spesso additivi, derivanti da una predisposizione genetica, dallo stile di vita, dall'ambiente.

Tali malattie sono stimate essere, nel nostro paese, circa il 70% di tutte le malattie, con una mortalità vicina all'80%. Per tale motivo, una classificazione più precisa, basata su prove biologiche, migliorerebbe lo stato di conoscenza, rendendo più celere e più economico, il trattamento di tali malattie, diminuirebbe l'incidenza degli effetti secondari del trattamento, porterebbe a trials clinici più efficaci e a nuovi parametri per la prevenzione e la promozione della salute.

Lo studio delle patologie complesse richiede la comparazione di un gran numero di individui affetti e non affetti (casi e controlli). Le collezioni di materiali biologici, o biobanche, insieme alle informazioni cliniche, associate all'individuo, sono, perciò, uno strumento indispensabile per elucidare i meccanismi molecolari ed i *pathways* causali, siano essi genetici od ambientali, per tradurre la ricerca biomedica in miglioramenti delle cure.

Le malattie croniche, a progressione lenta, sono un peso diretto ed indiretto per l'economia del nostro paese. Poiché, la ricerca basata sulle biobanche porterà a miglioramenti diretti nel trattamento e la prevenzione delle malattie, si può prevedere un impatto economico importante in termini di riduzione dei costi sanitari e l'aumento di produttività dovuto ad una popolazione più sana.

La ricerca basata sulle biobanche creerà nuove sinergie tra industria e strutture pubbliche di ricerca, rafforzando la competitività del nostro Paese per le industrie della salute. In aggiunta all'obiettivo finale della prevenzione e del trattamento delle malattie complesse, il beneficio a breve termine deriverà dallo sviluppo di nuovi e più potenti mezzi diagnostici. Infatti, la diagnostica molecolare, una nuova disciplina che sfrutta le tecnologie "omiche" per capire le malattie ed assistere gli individui a rischio è uno dei segmenti a più forte crescita dell'industria della salute. Le biobanche rappresentano, inoltre, uno strumento fondamentale per la ricerca nell'ambito delle malattie rare. Sono ormai numerosissimi i casi in cui la ricerca di geni malattia è stata accelerata grazie all'esistenza delle biobanche, portando ad una maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici, allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e al disegno di strategie terapeutiche.

Al fine di raccogliere i benefici socio-economici sopra sintetizzati, molti paesi europei, hanno in corso di realizzazione, o stanno pianificando, grandi biobanche, ben organizzate. Tali biobanche combinano materiali biologici di individui malati e sani con dati sullo stato di salute, nutrizione, fattori di rischio ambientali, demografia, variabili socioeconomiche e stili di vita.

### ***Il quadro europeo***

La Commissione Europea ha finanziato numerosi progetti di collaborazione e di reti che coinvolgono le biobanche come EUROBIOBANK [1], GenomeEutwin [2], nel quinto programma quadro; ENGAGE, EUHEALTHGEN [3], COGENE e PHOEBE [4], nel sesto; BBMRI [5], nel settimo. BBMRI *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*, ha come obiettivo di costruire la rete delle biobanche europee di popolazione o dedicate a specifiche malattie, all'interno della quale i partecipanti saranno chiamati ad adottare procedure standardizzate condivise per l'acquisizione, la tipizzazione, la conservazione e la distribuzione dei campioni. Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) è la *hub* della rete delle biobanche italiane partecipanti al progetto europeo.

### ***La situazione italiana***

In Italia, Telethon ha finanziato un progetto per la creazione di una rete nazionale di biobanche genetiche (<http://www.telethon.it/ricerca/servizi.asp#dna>). Attualmente la rete comprende 7 centri di ricerca che raccolgono, conservano e rendono disponibili alla comunità scientifica campioni rilevanti per la ricerca sulle malattie genetiche. Analogamente, Alleanza Contro il Cancro (<http://www.e-oncology.it>) l'associazione degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico di indirizzo oncologico, ha in fase di realizzazione la rete delle biobanche di cellule e tessuti tumorali. Altre iniziative per la messa in rete delle biobanche sono state intraprese dalla Regione Liguria e dalla Provincia di Trento (Trentino Biobank). Significativa è anche la presenza di biobanche italiane in reti europee ed internazionali.

A parte queste reti, attualmente, in Italia, vi sono moltissimi ricercatori che a titolo individuale, spesso collezionano materiale biologico all'interno di enti pubblici di ricerca, ospedali, ASL, etc. Si tratta in genere di gruppi piccoli e con un basso livello di organizzazione. Le strutture dedicate a questo scopo sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti a normative rigorose in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati secondo quanto previsto dalle leggi per la tutela della riservatezza. L'utilizzo dei campioni conservati inoltre risulta limitato al gruppo di ricerca che ne ha curato la costituzione.

### ***Aspetti sociali***

I recenti dibattiti, all'interno della società su aree come le cellule staminali, la clonazione animale, le banche di DNA, hanno evidenziato come una cattiva comunicazione possa casare dei fraintendimenti e danneggiare l'immagine pubblica della scienza. Il processo di armonizzazione, necessaria a livello dell'infrastruttura europea, sugli aspetti etici e legali offre un'opportunità unica di migliorare la comunicazione tra le discipline scientifiche, mediche e legislative e tra comunità scientifica e pazienti.

A livello internazionale, come a livello europeo, la regolamentazione (legislazione, raccomandazioni, opinioni) in tema di biobanche porta l'attenzione, in primo luogo, sulla distinzione fra biobanche di patologia (*disease biobanks*) e biobanche per la ricerca. La distinzione è significativa

sotto il profilo giuridico, in quanto comporta la necessità di utilizzare modelli di consenso informato differenti.

Nello specifico la Raccomandazione del Consiglio d'Europa sull'uso di materiali biologici umani per finalità di ricerca, ad oggi l'unico documento organico in tema di regolamentazione dell'uso di materiali biologici umani, definisce modelli di consenso informato differenti a seconda della tipologia di biobanca in considerazione [6]

A livello nazionale il Comitato Nazionale di Bioetica individua un modello adeguato di consenso informato nel "consenso parzialmente ristretto" [7].

Rispetto agli altri modelli di consenso informato, la letteratura internazionale corrente richiama: a) il consenso aperto, b) il consenso parzialmente ristretto, c) il consenso ristretto, d) il consenso multi-opzione [8].

La consapevolezza che le banche biologiche sono risorse fondamentali per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche in campo biomedico è sottolineata dal fatto che, in molti contesti, l'avvio di grandi collezioni biologiche non è più dovuto all'iniziativa di singoli ricercatori, ma programmata dai governi [9].

Il materiale o il dato genetico conservato dalle biobanche ha una duplice rilevanza: esso può essere utilizzato sia a scopo personale sia a scopo più generale di ricerca [10-12], dato che non solo può predire la predisposizione individuale ad una manifestazione normale o patologica, ma può avere un impatto significativo sul gruppo familiare, fino ad estendersi alle generazioni future, agendo oltre il gruppo ristretto cui la persona appartiene, ed assumendo così un valore culturale. Infatti, l'indagine sul materiale biologico, e genetico in particolare, può aprire la comprensione sull'eziopatogenesi di molte malattie che riguardano estesi gruppi di persone.

La doppia valenza pubblica e privata del dato genetico sostiene e rafforza l'idea di costruire banche biologiche per studi futuri (vedi sopra).

La donazione di materiale biologico ha molteplici valenze morali: essa è un atto che può beneficiare altre persone nell'immediato o nel futuro; è un atto di prudenza nel caso di proprie necessità future ed è un contributo alla ricerca biomedica in vista sia di nuove conoscenze sia di migliori trattamenti medici. Per queste ragioni la donazione è sempre da intendersi come un atto libero, informato, gratuito e dal quale si può recedere.

Essa esprime, perciò, un atteggiamento di solidarietà verso altre persone attuali e verso le generazioni future, come sottolinea un documento del Comitato Nazionale per la Bioetica: *"Oltre ai diritti individuali e nel rispetto della vita privata le biobanche potrebbero farsi strumento di una nuova forma di solidarietà tra gruppi e tra generazioni basata sulla condivisione volontaria di campioni e di informazioni, per una risorsa comune che deve essere disponibile in base a regole di partecipazione democratica"* [13].

Questa visione è affermata anche nella Convenzione di Oviedo, che approva l'utilizzo dei progressi della medicina per il beneficio delle generazioni presenti e future [14], in accordo con la Dichiarazione universale dell'Unesco sul genoma umano, adottata nel 1997, che qualifica il genoma umano "in senso simbolico, patrimonio comune dell'umanità".

Queste ragioni, che si muovono sul piano dell'accrescimento delle conoscenze scientifiche, sostengono la necessità di progettare e consolidare le banche biologiche nel nostro Paese. Le stesse motivazioni inducono a riconoscere che è opportuno esercitare una valutazione etica non solo di ciascuna biobanca ma anche delle ricerche che vi vengono condotte.

In sintesi, appare necessario adottare un sistema di procedure che renda i potenziali donatori in grado sia di scegliere in piena coscienza, sia di recedere, sia di accedere ai propri dati, sia di avere garanzia della loro distruzione qualora richiesta. Tali procedure, nella visione della necessità sociale della conservazione del materiale biologico, richiedono un consenso informato ampliato che vada ben oltre l'assenso al prelievo e che illustri chiaramente l'intento di conservazione del materiale raccolto. La predisposizione alla donazione solidale, che deve essere chiaramente affermata nel consenso informato, deve essere accompagnata dall'informazione sul diritto delle persone al ritiro dei propri campioni. La possibilità di ritirarsi significa mettere un donatore in grado di esprimere più volentieri il proprio consenso: tale possibilità alimenta, infatti, la fiducia nella ricerca scientifica, grazie alla percezione di una migliore trasparenza e un coinvolgimento indiretto negli obiettivi della ricerca. Questo effetto di fiducia sarà visibile nel medio e lungo periodo.

La fiducia si ottiene quando il donatore viene informato di tutte le condizioni che possono essere determinanti per la decisione di consentire o di rifiutare la donazione. Elementi essenziali dell'informazione sono: la partecipazione volontaria, l'importanza di un eventuale trasferimento dei campioni ad altra banca, la possibilità o l'esclusione di un ritorno d'informazione al donatore sui risultati della ricerca, le indicazioni sulle possibili conseguenze per il donatore od i membri della sua famiglia dei risultati delle analisi genetiche, la possibilità di rendere anonimi i campioni o di identificarli con uno pseudonimo, tutte le misure di tutela dei dati personali, la possibilità per il donatore di revocare, in ogni momento, il proprio consenso, il destino dei campioni in caso di revoca o di chiusura della biobanca, le eventuali prospettive commerciali della ricerca (compreso il deposito di eventuali brevetti) e delle eventuali remunerazioni per le spese sostenute e della partecipazione del donatore ai benefici.

Le biobanche, utilizzate per ricerca, richiedono la sorveglianza di una struttura indipendente come il Comitato etico locale, che assicuri il rispetto delle norme etiche e legali in vigore.

Il potenziale scientifico delle biobanche non può essere sfruttato completamente se la loro utilizzazione è limitata a progetti di ricerca isolati e definiti a priori. I donatori dovrebbero poter dare un consenso per un'utilizzazione piuttosto generale dei loro campioni ai fini della ricerca biomedica, compresa la ricerca genetica, coerente con il primo utilizzo. E' evidente che per il loro allestimento è necessaria la condivisione pubblica ed il coinvolgimento delle popolazioni da censire e reclutare. Il processo dovrà perciò essere trasparente e sostenuto da interventi di informazione agli utenti adeguati ed effettuati da personale specializzato.

### ***Le collezioni storiche***

Molti ricercatori utilizzano campioni biologici umani derivati dagli archivi di anatomia patologica in particolare da laboratori di istopatologia e citologia che, processando strisci, campioni di biopsie e chirurgici per fini diagnostici, possono raccogliere tessuto fresco durante le loro procedure di dissezione di routine. In tal modo i campioni possono essere conservati, dopo adeguata campionatura, per diagnosi e ricerca. Il controllo dell'origine e della natura del campione è quindi demandato allo specialista anatomo-patologo che certifica la conformità del campione ai requisiti della biobanca.

Presso i laboratori di anatomia patologica esistono archivi di tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina che rappresentano dei veri e propri giacimenti scientifici da esplorare con le moderne tecniche di genomica, trascrittomica e proteomica. 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. Per detti campioni, sui quali oggi è spesso possibile effettuare un'analisi genetica, sarà necessario prevedere una norma che superi le vigenti disposizioni per consentirne l'utilizzo a fini di ricerca non solo nell'ambito della Struttura di Anatomia Patologica di appartenenza ma anche nell'ambito di studi collaborativi. Nella maggior parte dei casi, infatti, non esiste un consenso informato per l'utilizzazione dei campioni a fini di ricerca e, molto spesso, non è più possibile chiedere il consenso ai donatori perché questi sono nel frattempo deceduti.

Presso i 26 laboratori di screening per le malattie metaboliche, riconosciuti dalle Regioni, esistono microcampioni di sangue adeso su carta bibula (spot di Guthrie) che solo in piccola parte sono stati utilizzati per lo screening di alcune malattie metaboliche alla nascita. Questi campioni costituiscono una banca biologica di fondamentale importanza per studi prospettici di ricerca genetica. Infatti, in alcuni di questi Centri, i campioni sono stati conservati anche per vent'anni, prima che fosse emanata la raccomandazione di distruggerli a tutela dei dati personali. Gli spot di Guthrie, invece, possono dare elementi fondamentali per le correlazioni genotipo-fenotipo, soprattutto per le malattie complesse, e fornire elementi indispensabili sul "peso" dei fattori genetici rispetto a quelli ambientali. In questo caso si potrebbe chiedere il consenso ai rispettivi donatori di allora (neonati) per analizzare alcuni geni di suscettibilità e verificarne oggi l'impatto sullo stato di salute del soggetto. Altri paesi, che non hanno a disposizione questo patrimonio italiano, stanno allestendo banche simili che diventeranno utili tra 20-30 anni (Regno Unito, Svezia, Regno di Tonga).

Le vecchie collezioni di campioni prelevati ai fini diagnostici, e conservati per interesse scientifico, non possono essere gestite secondo i criteri attuali, che sono il risultato di una sensibilità crescente in materia di diritti personali. Le collezioni "storiche" sarebbero perse per la ricerca se si chiedesse una valutazione retroattiva secondo i criteri attuali ed un consenso informato per la loro utilizzazione. Il Comitato etico locale dovrebbe in questo caso tener conto dei seguenti criteri:

- 1) che si tratti di una ricerca di interesse generale;
- 2) che la ricerca sia effettuata sotto la responsabilità dell'istituzione che per prima ha raccolto il campione;
- 3) che la ricerca sia meno efficace, o non sia possibile, senza i dati identificativi del soggetto da cui deriva il campione;
- 4) che non esista un'obiezione espressa dallo stesso donatore;

### ***Necessità di un nuovo quadro normativo***

Per quanto sopra rappresentato, anche nel nostro Paese è necessario programmare collezioni non più spontanee, bensì istituzionali, organizzate e strutturate secondo regole comuni e condivise, che costituiranno peraltro un

importante strumento per la ricerca i cui risultati positivi portano benefici a tutta la comunità e più che al singolo donatore alle generazioni future.

E' opportuno che le biobanche vengano coordinate a livello regionale e nazionale al fine di:

- ridurre drasticamente i costi di gestione che sono proporzionali al numero di Biobanche che esistono all'interno della stessa struttura (Policlinici Universitari) o della stessa Regione indipendentemente dal bacino di utenza;
- sviluppare studi e ricerche di alto contenuto scientifico e tecnologico e anche a valenza internazionale, nel settore delle biotecnologie con particolare riguardo alla tutela della salute;
- promuovere e realizzare programmi operativi atti a favorire il trasferimento tecnologico, la nascita ed il collegamento di reti e legami stabili e diffusi tra il mondo della ricerca e quello produttivo.

Anche per le banche istituite a scopo di ricerca appare indispensabile un atto normativo che, analogamente a quanto avviene per i trapianti ed il sangue, sancisca che al momento della donazione dei campioni biologici a fini di ricerca, questi ultimi siano conservati ed utilizzati a beneficio della comunità.

Tale atto dovrebbe prevedere:

- una norma che stabilisca che i campioni biologici donati siano utilizzati e conservati a beneficio della comunità; conservazione ed utilizzazione posti sotto il controllo pubblico:
  - il riconoscimento/accreditamento delle biobanche affidato alle Regioni;
  - la costituzione di reti regionali collegate con una rete nazionale;
  - l'affidamento ad un'istituzione pubblica delle funzioni di gestore della rete nazionale, rispetto alle reti regionali, con funzioni di garanzia nei confronti dei cittadini per quanto riguarda la tracciabilità e l'eticità delle ricerche per le quali sono utilizzati i campioni donati;
- lo sviluppo di un modello standardizzato di consenso;
- un regime specifico per le collezioni storiche.

### ***Risorse esistenti per la rete nazionale***

Al fine di facilitare la creazione delle reti regionali e nazionale, il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) ha elaborato una serie di documenti tecnici visibili nel sito <http://www.governo.it/biotecnologie/> per l' istituzione, l'accREDITamento e la certificazione delle biobanche.

Il CNBBSV, ha affidato all'Istituto superiore di sanità il compito di realizzare un server dedicato alla rete delle biobanche. L'Istituto ha già realizzato tale server ed installato un software *open source*, a disposizione delle biobanche italiane.

### ***AccREDITamento***

L'accREDITamento governativo/istituzionale è il riconoscimento di rispondenza a requisiti fissati o da organismi regionali (accREDITamento regionale) o da organismi nazionali (accREDITamento nazionale). Tali requisiti comprendono parametri relativi alla struttura (leggi sulla sicurezza dei luoghi di lavoro), parametri relativi alla tipologia del personale (requisiti dei titoli del responsabile della struttura e della formazione del personale ai vari livelli) e parametri relativi al sistema qualità.

### **Certificazione di qualità**

La certificazione è la procedura di adeguamento del processo operativo proprio di ogni particolare struttura a norme nazionali e/o internazionali (tipo norme ISO) che viene verificata e certificata da un organismo riconosciuto dal Ministero dello Sviluppo Economico [15]. La certificazione entra nel merito della verifica del sistema qualità messo in opera dalla struttura e verifica che il sistema organizzativo dia garanzie di processo corrispondenti al modello scelto come riferimento. Non entra nel merito della qualità dell'attività professionale che spetta ai controlli di qualità esterna (che però devono essere presenti per avere la certificazione), e non entra nel merito dell'autorizzazione/accreditamento a svolgere una specifica attività professionale o sanitaria che invece spetta alle autorità locali o nazionali.

La certificazione dimostra la capacità di assicurare nel tempo un livello qualitativo adeguato nella raccolta, conservazione e distribuzione dei materiali biologici.

L'OCSE ha predisposto una serie di documenti che forniscono dei criteri condivisibili per la organizzazione delle raccolte di microrganismi, cellule animali, cellule umane e cellule vegetali. I Ministri dell'università e della ricerca dei paesi OCSE hanno concordato, il 29 e 30 gennaio 2004 di sostenere le attività tese a costituire una rete globale delle Biobanche e CRB, impegnandosi ad utilizzare un solo organismo nazionale per la certificazione delle biobanche e CRB, in modo da assicurare l'armonizzazione dell'organizzazione e della gestione di tali strutture.

### **Criteri minimi per il riconoscimento/accreditamento delle biobanche e dei CRB da parte delle Regioni**

Le Biobanche sono definite come *“unità di servizio, senza scopo di lucro diretto, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico utilizzato per diagnosi e terapia, per studi sulla biodiversità e per ricerca”*. Una Biobanca è, perciò, una raccolta monospecialistica di materiali biologici (ad esempio una raccolta di campioni di neoplasie polmonari, una raccolta di DNA di pazienti con particolari malattie genetiche, una raccolta di siero, plasma e tessuti di soggetti normali e/o patologici, una raccolta di ceppi virali, una serie di linee cellulari, ecc). Ogni biobanca può essere disponibile alla distribuzione dei materiali conservati a ricercatori di altre strutture che ne facciano richiesta o conservare i materiali ad esclusivo uso interno.

Si definisce “Centro di Risorse Biologiche” (CRB) una struttura che includa almeno due Biobanche, ciascuna indipendente e specificamente autorizzata, organizzate per la distribuzione esterna dei campioni, secondo modalità predefinite coerenti con normative e linee guida nazionali ed internazionali.

I criteri minimi che dovrebbero essere comuni, a livello nazionale, per il riconoscimento/accreditamento di biobanche o CRB sono:

a) Appartenenza ad un ente pubblico o privato già accreditato a livello regionale o nazionale che dia garanzie di sostenere tale struttura a lungo termine

b) Definizione di un documento programmatico con gli obiettivi della struttura, in riferimento alle specifiche funzioni da svolgere, tipologia del materiale conservato, quantità dei campioni previsti, modalità di informazione del paziente e di tutela della riservatezza dei dati modalità di conservazione dei campioni, modalità di gestione delle informazioni, modalità di trasporto dei campioni.

- c) Definizione della logistica e locali dedicati con caratteristiche adeguate alle specifiche funzioni
- d) Utilizzo di personale qualificato e dedicato con una formazione specifica adeguata alle funzioni da svolgere
- e) Responsabile della struttura con titoli adeguati alle funzioni definite nel documento programmatico, in accordo con la legislazione nazionale per la dirigenza.
- f) Utilizzo di un sistema qualità certificato.

### **Bibliografia**

1. <http://www.eurobiobank.org/index.jsp>
2. <http://www.genomeutwin.org>
3. [http://www.wellcome.ac.uk/doc\\_WTX026759.html](http://www.wellcome.ac.uk/doc_WTX026759.html)
4. <http://www..phoebe-eu.org>
5. <http://www.biobanks.eu>
6. COUNCIL OF EUROPE COMMITTEE OF MINISTERS Recommendation Rec(2006)4 of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin (Adopted by the Committee of Ministers on 15 March 2006 at the 958th meeting of the Ministers' Deputies).
7. Presidenza del Consiglio dei Ministri-Comitato Nazionale per la Bioetica. Biobanche e Ricerca sul Materiale Biologico Umano. 9 giugno 2006.
8. Salvaterra E, Lecchi L, Giovanelli S, Butti B, Bardella MT, Bertazzi PA, Bosari S, Coggi G, Coviello DA, Lalatta F, Moggio M, Nosotti M, Zanella A, Rebullia P. Banking together. A unified model of informed consent for biobanking. *EMBO Rep.* 2008; 9(4):307-13.
9. Council of Europe. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human being with regard to the applications of Biology and Medicine.* Oviedo: 1996.
10. Nationaler Ethikrat. *Les bio banques destinées à la recherche.* Berlin: 2004 <http://www.ethikrat.org>.
11. Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé. *Problèmes éthiques posés par la collection de matériel biologique et les données d'information associées.* Avis N° 77. Paris: 2003.
12. OECD. *Creation and Governance of Human Genetic Research Databases.* Paris: 31/10/2006.
13. OECD. *Pharmacogenetics Policy Report – Opportunities and Challenges for Health Systems.* Paris: February 2007.
14. EMEA. Committee for Human Medicinal Products. *Reflection Paper of Pharmacogenomic Samples, Testing and Handling.* (in progress).
15. Regolamento (CE) N. 765/2008. articolo 4, comma 1 “Ciascuno Stato membro designa un unico organismo nazionale di accreditamento”.

## 2) LINEE GUIDA PER IL RICONOSCIMENTO/ACCREDITAMENTO

Queste linee guida non si applicano alle raccolte previste della legge 1 aprile 1999, n. 91, recante disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti, dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219 recante nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati, dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191 e successive modifiche.

### 1. Introduzione

Le linee guida sono basate sui documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita nel sito <http://www.governo.it/biotecnologie/documenti.html>.

- *Linee Guida per l'Istituzione e l'Accreditamento delle Biobanche*
- *Linee Guida per la Certificazione delle Biobanche- Allegati*

Lo scopo di queste linee guida per l'accREDITAMENTO è quello di assicurare che i materiali biologici conservati siano stati raccolti e conservati in condizioni standardizzate. Le condizioni di conservazione utilizzate debbono essere tali da preservare le caratteristiche chiave del materiale biologico, in modo paragonabile tra biobanche diverse.

### 2. Criteri

Le linee guida si applicano ai Centri di Risorse Biologiche [1-5] aventi come attività principale la conservazione, nonché la garanzia di un accesso qualificato alle raccolte di risorse biologiche umane, e/o microbiche; sono stati studiati, in particolar modo, per scopi di ricerca ed analisi, ed in particolare per diagnosi e prognosi, terapia, percorsi formativi nonché per la creazione di valore industriale, in conformità con le normative applicabili in materia.

### 3. Requisiti organizzativi

La biobanca deve essere in regola con le leggi ed i regolamenti nazionali e deve documentare la natura del materiale biologico conservato.

Deve, inoltre, descrivere la propria strategia per la sostenibilità a lungo termine e, nel caso in cui la propria sopravvivenza sia in pericolo, avere un piano di emergenza per non perdere il materiale conservato.

Il Direttore della biobanca, che può delegare la responsabilità per l'attuazione delle sue direttive, deve definire e documentare responsabilità ed autorità dei membri del personale. La lista del personale e delle responsabilità specifiche deve essere a disposizione del personale stesso e degli eventuali visitatori.

Il responsabile della biobanca deve nominare un responsabile per l'assicurazione di qualità ed un responsabile per la biosicurezza; deve, inoltre, nominare un responsabile degli aspetti etico-legali (soprattutto in relazione alla comunicazione con i donatori per il ritiro, il feed-back, la scelta contestuale della strategia di "comunicazione dei risultati della ricerca" (pubblicazioni scientifica vs. pubblicazione divulgativa, *accidental findings* etc).

Il personale deve avere una formazione adeguata e non deve eseguire alcuna operazione prima di essere stato addestrato in maniera specifica.

L'autorizzazione all'uso di apparecchiature e tecniche deve essere documentata in un apposito piano di formazione, che deve essere soggetto a revisione annuale.

Tutto il personale deve seguire le procedure stabilite per il livello di contenimento appropriato per il materiale manipolato.

#### **4. Infrastruttura**

La costruzione della biobanca deve rispondere ai regolamenti in materia di contenimento fisico e/o biologico tale da evitare la contaminazione dei campioni ed il rischio di infezioni.

La biobanca deve descrivere i locali ed i procedimenti, utilizzati per:

- il ricevimento e la conservazione del campione iniziale;
- la codifica, con un identificatore unico, del campione;
- la preparazione, la rigenerazione, la caratterizzazione e la manipolazione dei campioni;
- il deposito dei materiali biologici e le collezioni duplicate come riserva;
- la spedizione dei campioni biologici (possibilmente separata dal ricevimento degli stessi);
- la decontaminazione e la pulizia delle attrezzature impiegate e la gestione dei rifiuti.

Devono essere, altresì, descritti i livelli di sicurezza utilizzati.

#### **5. Accesso**

L'accesso deve essere consentito solo al personale autorizzato o accompagnato dallo stesso. In presenza di materiali pericolosi, la biobanca deve avere dei sistemi di sicurezza anti-intrusi.

#### **6. Manutenzione**

La pulizia delle aree di contenimento e delle apparecchiature deve essere effettuata da personale specializzato, appositamente formato e munito degli strumenti di protezione personale appropriati.

#### **7. Servizi esterni e forniture**

La preferenza deve essere data a fornitori di beni e servizi garantiti da un sistema di certificazione. Le copie degli ordini d'acquisto di beni e servizi devono essere conservate per 5 anni.

Nel caso in cui non siano disponibili servizi con certificazioni di qualità indipendenti, la biobanca è tenuta a confermare la qualità di beni e servizi essenziali per il suo funzionamento.

#### **8. Manutenzione e calibrazione delle apparecchiature**

Le procedure di gestione delle apparecchiature cioè l'uso, la calibrazione e la manutenzione devono essere predisposte con una lista di controllo predefinita. Le istruzioni per queste attività possono essere disponibili, anche sotto forma dei manuali dei costruttori.

#### **9. Gestione della documentazione**

Le procedure operative standard (POS) relative alle attività critiche del CRB devono essere a disposizione del personale, regolarmente aggiornate e distribuite in modo controllato.

Le biobanche sono responsabili dell'autenticità dei dati associati al

materiale biologico.

Il procedimento di autenticazione e controllo di qualità può essere differente da biobanca a biobanca, ma ogni biobanca deve assicurare la tracciabilità dei dati attraverso tutta la storia del campione, contrassegnando ogni operazione di ingresso, validazione, modifica o cancellazione dei dati.

Deve essere previsto un set minimo di dati per tutti i campioni conservati e altre informazioni supplementari in accordo con le necessità specifiche del tipo di biobanca.

Si raccomanda la conservazione dei dati principali anche in lingua inglese.

Per i simboli scientifici, al fine di evitare errori di lettura, si raccomanda l'adozione dello standard ASCII.

Le biobanche che partecipano alle reti di dominio, regionali o nazionali devono adottare una terminologia e formati di gestione dati standardizzati, in modo da avere dati distribuibili ed interoperabili.

Deve esistere un sistema di back-up dei dati, situato preferibilmente fuori dalla biobanca.

Devono esistere dei sistemi appropriati per proteggere le informazioni archiviate. Gli utilizzatori devono essere autenticati con identità specifiche e password.

Nel caso di campioni umani, l'archiviazione delle informazioni deve garantire la protezione dell'anonimato. Gli utilizzatori esterni potranno accedere ai dati relativi ai campioni biologici, ma non ai dati personali dei donatori: per questo devono esistere due database: uno visibile per la diffusione dei campioni ed uno con i dati personali dei donatori inaccessibile all'esterno. Il codice per legare il donatore ai dati deve essere archiviato separatamente e l'accesso a tali informazioni deve essere limitato al personale autorizzato della biobanca.

## **10. Ricezione del campione**

La biobanca deve adottare procedure per la ricezione e la conservazione del campione che valutino il rischio potenziale per il personale, il pubblico e l'ambiente del nuovo materiale ricevuto.

Al nuovo materiale va assegnato un identificatore unico da non riutilizzare nel caso in cui il materiale venga successivamente scartato.

Il materiale ricevuto deve essere accompagnato da almeno le seguenti informazioni:

- nome od altro identificatore;
- nome ed indirizzo del depositante
- origine, substrato od ospite da cui il materiale è stato isolato o derivato con relativa data di isolamento;
- numero od identificatore assegnato dal depositante, se proveniente da altra biobanca;
- condizioni di conservazione;
- informazione sulla classe di rischio biologico;
- referenze bibliografiche.

La biobanca deve effettuare test di autenticazione (identità, purezza e proprietà) del campione e determinare la stabilità di caratteristiche chiave del campione stesso. Queste analisi devono essere effettuate da personale competente e registrate.

Deve esistere uno schema per il controllo periodico del materiale conservato.

### **11. Documenti di deposito**

La biobanca deve avere l'autorizzazione del depositante alla distribuzione del materiale.

Per le informazioni relative al campione collegabili all'identità del paziente/donatore, devono essere rispettate sicurezza e confidenzialità, secondo le norme emanate dal garante per la tutela dei dati personali. La documentazione medica deve essere conservata in luogo sicuro e accessibile al solo personale autorizzato.

### **12. Tracciabilità del campione**

Il campione deve essere tracciato in modo accurato, sia su richiesta del donatore, che dell'utilizzatore mediante l'uso di un identificatore unico ed un sistema di inventario computerizzato che tracci la localizzazione e lo status di ogni campione nel deposito. Il sistema deve inoltre tracciare ogni evento significativo riguardante il campione come la perdita dello stesso, la sua distruzione, ogni eventuale manipolazione, la sua distribuzione, il progetto di ricerca o lo scopo terapeutico per il quale viene impiegato.

### **13. Conservazione del campione**

La biobanca deve documentare le procedure di conservazione ed i parametri chiave che assicurano la riproducibilità delle stesche.

Ove sia prevista l'espansione del materiale, deve essere utilizzato il sistema di *Master* e *Working/distribution Bank* per garantire nel tempo le caratteristiche del materiale ed ottimizzare le procedure di controllo di qualità.

Il materiale biologico, ove possibile, dovrebbe essere conservato con almeno due metodi differenti. Quando ciò non è possibile il materiale deve essere conservato in due strutture diverse.

I parametri ambientali di conservazione devono assicurare la stabilità delle proprietà del materiale conservato.

### **14. Fornitura del campione**

La biobanca deve fornire i campioni solo ad utilizzatori che abbiano le strutture adeguate per gestirli ed utilizzarli. La biobanca deve avere una procedura per la distribuzione dei campioni preziosi/rari, che non è possibile riprodurre mediante una valutazione dei progetti scientifici per i quali tali campioni sono richiesti.

Nel fornire il campione la biobanca deve anche fornire le seguenti informazioni:

- l'identificatore unico e se applicabile il numero del lotto;
- una valutazione del tempo di vita del campione e le istruzioni e le condizioni per conservare il campione;
- le istruzioni per aprire i contenitori che contengono il campione;
- l'informazione sui dati di biosicurezza compreso il livello di contenimento necessario per manipolare il campione e le misure da adottare in caso di sversamenti;
- un Material Transfer Agreement (da sottoscrivere e restituire) per proteggere i diritti di proprietà intellettuale;
- una ricevuta di ritorno (per fax od e-mail) del materiale ricevuto.

La biobanca deve registrare tutte le richieste di materiale biologico (comprese quelle rifiutate per qualsiasi ragione) con l'identificazione del

materiale, del metodo e della data di spedizione e del nome ed indirizzo della persona cui è stato spedito.

Il materiale deve essere spedito in contenitori adeguati, corredati della documentazione di trasporto prevista per la tipologia di materiale inviato, in conformità alle normative vigenti.

## **Bibliografia**

[1] Linee guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, 2006.

[2] Linee guida per la certificazione delle biobanche – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, 2006.

[3] OECD Guidance for the Operation of Biological Resource Centres (BRCs) – Guidelines on Biosecurity for BRCs, Dicembre 2006.

[4] OECD Guidance for the Operation of Biological Resource Centres (BRCs) – Micro-Organism Domain, Ottobre 2005.

[5] OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres, Febbraio 2007.

[6] Consiglio d'Europa Raccomandazione Rec(2006)4 sulla ricerca sui materiali biologici di origine umana.

[7] International Network of Biological Resource Centres for Cancer Research, IARC 2007 Rec Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres Dedicated to Cancer Research. Caboux A. Plymoth A, Hainault P, editors.

[8] Articolo 4 del Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n.191 “Attuazione delle direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani”.

[9] NF EN ISO 15189:2007, Laboratori d'analisi biomediche — Esigenze particolari concernenti la qualità e la competenza.

[10] NF EN ISO/CEI 17025 :2002, Prescrizioni generali concernenti la competenza dei laboratori di standardizzazione e saggio.