

REGOLAMENTO BIOBANCA ISTITUZIONALE

INTRODUZIONE

La **BIOBANCA ISTITUZIONALE** dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli (**BBI**) è preposta alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano a scopo di Ricerca Scientifica.

BBI partecipa alla Rete Nazionale delle Biobanche Oncologiche "**RIIBBO**" e alla fase preparatoria dell'infrastruttura europea delle Biobanche e delle risorse biomolecolari "**BBMRI**".

BBI si propone di collaborare alla definizione delle linee di indirizzo per realizzare una Rete Regionale per le Biobanche, definendo i principali aspetti organizzativi e gestionali delle Biobanche, al fine di rendere omogenee sul territorio regionale, le procedure finalizzate alla attivazione delle stesse.

I biomateriali conservati comprendono frammenti di tessuti asportati chirurgicamente e campioni di sangue o altri liquidi biologici. I biomateriali sono conservati sia in appositi sistemi di criopreservazione (freezer a -80° e tanks in azoto liquido) che in paraffina dopo fissazione formalinica. Esiste anche una piccola quota di acidi nucleici conservati. Lo scopo della BBI è di supportare la ricerca medico-scientifica fornendo agli Istituti di Ricerca campioni biologici di elevata qualità, accuratamente annotati, necessari allo svolgimento di indagini biomolecolari. BBI garantisce che i campioni biologici siano raccolti e conservati con il consenso dei pazienti, nel rispetto delle norme etico-giuridiche e con i più elevati standard tecnologici. BBI garantisce inoltre elevati livelli di sicurezza nel trattamento dei dati sensibili dei pazienti donatori. I campioni possono essere forniti ai Ricercatori solo nell'ambito di Progetti di Ricerca autorizzati da un Comitato Etico (lì dove tale autorizzazione necessita) e previa autorizzazione del Direttore Scientifico. Altra finalità di BBI è quella di facilitare il coordinamento della Biobanca dei tessuti tumorali già operante nell'Istituto (Personale assegnato alla Biobanca dei tessuti tumorali n.1 Biologo, n.1 Tecnico di Laboratorio Biomedico e n.1 Data-Manager), con altre (di liquidi biologici, di linee cellulari, di proteine o acidi nucleici) in fase di formazione, armonizzando le procedure, in accordo con le linee guida internazionali.

Utilizzo dei biomateriali

I biomateriali conservati in BBI sono utilizzabili a fini di Ricerca sia da Laboratori della Fondazione G. Pascale e del CROM di Mercogliano, sia da altre Istituzioni. In considerazione della quantità dei biomateriali disponibili, del loro valore scientifico intrinseco e del costo di conservazione, il loro utilizzo è regolato come segue.

Modalità di accesso ai materiali

I biomateriali saranno messi a disposizione dei Ricercatori solo su presentazione di un Progetto di Ricerca. Non sarà possibile la cessione dei materiali senza una precisa definizione del loro utilizzo. Potranno accedere ai biomateriali sia Istituzioni di carattere scientifico/accademico, pubbliche o private, che strutture di tipo industriale. Sarà ritenuto un elemento prioritario di valutazione il fatto che il Progetto presentato da Istituzioni diverse, preveda il coinvolgimento attivo di Istituzioni Sanitarie che già collaborano con il Nostro Ente (progetti cooperativi). Saranno privilegiati inoltre gli Studi che, per il loro disegno e risultati attesi, potranno portare benefici per la popolazione campana. Le Istituzioni interessate ad accedere ai biomateriali dovranno presentare una domanda al Direttore della BioBanca (BBI Manager), corredata di una descrizione del Progetto di Ricerca che intendono svolgere sul materiale stesso. Nella domanda dovrà essere specificato il Ricercatore Responsabile del Progetto (Investigator), con allegato curriculum vitae e con la descrizione sintetica del Progetto, secondo le usuali prassi (background, metodi di indagine, risultati attesi); sarà precisata la casistica che si intende richiedere, e sarà sottoscritto un impegno a riconoscere, in una eventuale pubblicazione, la provenienza dei biomateriali. Resta inteso che, nei casi in cui necessita, il Ricercatore allega un attestato comprovante l'approvazione del Comitato Etico Indipendente, relativa al Progetto che intende proporre. Il Richiedente (Investigator) si impegnerà a non utilizzare i biomateriali a scopi commerciali, né di cederli a terzi con tali finalità ed a restituire ogni eventuale biomateriale residuo dopo lo Studio. Inoltre, sarà richiesto di comunicare i risultati principali delle analisi da loro effettuate, al fine di poter implementare il database dei dati disponibili per i biomateriali. Infine per tutti i richiedenti esterni, dopo approvazione interna da parte dell' INT-Pascale (vedi prossima sezione) verrà richiesta la stipula di un MDTA nella loro versione inglese o italiana a seconda dei casi.

Valutazione dei Progetti

I Progetti di Ricerca presentati al BBI Manager (che accerterà la congruità della richiesta pertinente), saranno inoltrati al Direttore Scientifico dell'Istituto per la definitiva

approvazione. Per questa, il Direttore Scientifico si potrà avvalere della consultazione con altri Ricercatori dell'INT-Pascale.

L'accettazione di un Progetto, e quindi la cessione dei biomateriali sarà subordinata all'approvazione sulla base della adesione ai criteri del codice etico della Biobanca ed in base alla validità scientifica dei Progetti presentati. Il Direttore Scientifico sarà responsabile della adesione del Progetto al rispetto del codice etico e alla corrispondenza dell'utilizzo dei campioni in modo conforme alle volontà espresse dal paziente all'atto del consenso. Gli elementi oggetto di valutazione da parte al Direttore Scientifico dell'Istituto saranno: la validità scientifica del proponente; l'interesse della ricerca proposta; l'originalità della ricerca; l'adeguatezza dei metodi (tecnologici/statistici) e delle risorse (economiche/logistiche) indispensabili a rispondere agli obiettivi della Ricerca; l'eventuale collaborazione a Progetti di Ricerca già in atto nell'Istituto. I biomateriali, a parità di valore scientifico del progetto presentato, saranno prioritariamente concessi ai progetti presentati da Unità Operative della Fondazione G. Pascale e/o da Istituzioni Regionali, ovvero da progetti presentati da Istituzioni diverse, ma che prevedano una attiva collaborazione al Progetto stesso di Unità Operative Regionali e della Fondazione G. Pascale. A tal fine è disponibile un modulo per la presentazione dei Progetti, formulato sia in Italiano che in Inglese, che potrà essere richiesto e disponibile in formato elettronico, al seguente indirizzo di posta elettronica biobancaistituzionale@istitutotumori.na.it.

Alle Istituzioni cui verranno concessi i biomateriali sarà richiesto di restituire i biomateriali non utilizzati, di fornire informazioni relativamente a dati emersi dalla Ricerca che possano essere di significato clinico per i pazienti donatori, di fornire informazioni dettagliate sui risultati della ricerca sui singoli biomateriali, di preparare un report finale sui risultati globali della ricerca, secondo il modello predisposto.

Materiali disponibili

I biomateriali conservati in BBI vengono raccolti quotidianamente, e la disponibilità attuale viene aggiornata con frequenza mensile. Per la disponibilità e per una descrizione più accurata dei biomateriali è possibile contattare la data-manager di BBI.

Servizi BIOBANCA

I biomateriali conservati in BBI sono utilizzabili a fini di Ricerca sia da Laboratori della Fondazione G. Pascale che di altre Istituzioni.

Estrazione di componenti (DNA, RNA, Proteine)

BBI può effettuare analisi su componenti biochimiche, estrazioni di DNA e RNA, presso il Laboratorio di Patologia Molecolare della S.C. di Anatomia Patologica o i Laboratori del Dipartimento di Oncologia Sperimentale della Fondazione G. Pascale. Qualora tali procedure di estrazione fossero richieste da Istituzioni esterne alla Biobanca, il loro relativo costo sarà imputato al progetto presentato, sulla base di un rapporto di cessione di prestazione da concordare, secondo l'entità della prestazione stessa, con gli Uffici preposti delle Istituzioni Richiedenti. I fondi relativi ai "costi" saranno devoluti per tutte le attività di implementazione di BBI.

Creazione di Tissue Microarrays

I tissue arrays verranno allestiti utilizzando i biomateriali tissutali conservati in paraffina. Sulla base della progettazione dell'array (tipologia dei tessuti, numerosità dei campioni, dimensioni dell'ago di prelievo e architettura generale dell'array) verranno selezionati i campioni da utilizzare sulla base della diagnosi e dell'analisi dei preparati istologici. Sui preparati istologici verranno identificate le aree di tessuto da cui prelevare i frammenti da includere nell'array. Tali frammenti, o "cores" verranno prelevati e assemblati nei tissue array blocks utilizzando uno strumento semi-automatico. Da tali blocchetti verranno quindi effettuate sezioni istologiche per indagini di espressione/alterazione genica in situ. Saranno allestiti vari TMA in funzione dei biomateriali raccolti, quali ad esempio arrays con panels di tessuti sani, panels di neoplasie a varia istogenesi, sets di neoplasie omogenee con corrispettivi tessuti normali, etc. Tali TMA potranno essere utilizzati all'interno della Biobanca in funzione di controllo di qualità di preservazione antigenica, ovvero potranno essere messi a disposizione dei ricercatori, i quali potranno accedervi con modalità analoghe a quelle per accedere ai biomateriali congelati. Inoltre è prevedibile la possibilità di allestire TMA ad hoc in funzione delle richieste dei Ricercatori, anche con campioni provenienti da altre Istituzioni. In quest'ultimo caso il Ricercatore richiedente si impegnerà a che i TMA allestiti possano essere fruibili anche dai Ricercatori della Nostra Istituzione; BBI su specifica richiesta può diventare "custode" dei TMA allestiti. I fondi relativi ai "costi" saranno devoluti per tutte le attività di implementazione di BBI.

Tipologie di materiali raccolti

I biomateriali oggetto della raccolta nella Biobanca BBINT sono costituiti da tessuti umani sani e patologici. I frammenti di tessuto sono costituiti da campioni chirurgici ridondanti ai fini del percorso diagnostico, e che attualmente vengono eliminati quali rifiuti speciali (vedi allegato "requisiti minimi di compatibilità").

Ulteriori materiali che possono essere raccolti sono

- campioni citologici, prelevati sia per agospirazione che per metodiche di spazzolamento (brushing/scraping)
- sangue, urine o altri liquidi biologici (escreati, ascite, liquidi pleurici, etc) sia degli stessi pazienti che di eventuali altri soggetti, quali ad esempio soggetti sani coinvolti in progetti di screening.

Biosicurezza

La manipolazione di tessuto umano comporta un rischio di esposizione a probabili agenti infettivi. Non è possibile infatti assicurare l'assenza di agenti infettivi nel biomateriale archiviato. Per minimizzare tali rischi è necessario che tutti coloro che utilizzeranno il materiale archiviato in BBI considerino i campioni come potenzialmente infetti. Pertanto i responsabili dell'acquisizione dei materiali e i Ricercatori che li ricevono a scopo di studio, si assumono la piena responsabilità di informazione e formazione di tutto il personale che utilizzerà il materiale riguardo al rischio biologico, e di mettere in atto tutte le possibili misure preventive.

Raccolta dei campioni

I biomateriali provengono da pazienti che abbiano fornito il proprio consenso informato alla donazione e che hanno avuto accesso alla Fondazione G. Pascale o da eventuali altre Strutture Sanitarie Regionali cooperanti, secondo procedure condivise. I campioni chirurgici da cui sono prelevati i frammenti tissutali da conservare in BBI sono esaminati da un anatomo-patologo e i prelievi sono effettuati sotto la sua responsabilità, al fine di garantire la normale procedura diagnostica. I prelievi sono quindi effettuati su quelle porzioni di tessuto ridondanti, non necessarie all'iter diagnostico-terapeutico, e quindi smaltite come rifiuti speciali. I tessuti sono raccolti in un tempo breve (entro 20 minuti) dalla asportazione chirurgica e congelati in isopentano preraffreddato a -80° C. Parte dei tessuti viene inoltre fissata in formalina e conservata in paraffina. Sui campioni viene effettuato un controllo della tipologia dei tessuti, della cellularità e della eventuale presenza di necrosi. I campioni fissati potranno essere utilizzati per l'allestimento di Tissue Microarrays.

Conservazione e gestione dei campioni biologici congelati

I tessuti sono congelati con due sostanziali metodiche, una che prevede l'utilizzo di cryovials e una che prevede l'utilizzo di cryomolds e di liquido conservante OCT. Sono effettuati campioni multipli di tessuto patologico, perilesionale e normale con entrambe le

metodiche descritte. I tessuti sono congelati per immersione in azoto liquido e stoccati in appositi contenitori termici in freezer a -80°C (successivamente si procederà anche allo stoccaggio in contenitori ai vapori di azoto). Tutti i biomateriali sono contrassegnati da un sistema con codice a barre, univoco e segreto che ne permette la gestione garantendo l'anonimato al paziente.

Raccolta e gestione dei dati relativi ai campioni

I dati relativi ai campioni presenti in BBI sono gestiti da un sistema informatico che prevede la presenza di un applicativo centrale per la memorizzazione delle informazioni relative ai biomateriali e al loro stoccaggio. Tali informazioni sono correlate ai dati clinici, patologici e genetici del paziente, gestite prevalentemente da sistemi legacy nella S.C. di Anatomia Patologica e Citopatologia della Fondazione G. Pascale. Solo il BBI Manager, o un suo delegato, potrà attivare una procedura per associare i dati e i campioni all'identità dei donatori, quando ciò sia indispensabile per condurre uno specifico Progetto di Ricerca o quando insorgano precise esigenze cliniche nell'interesse del paziente stesso. Il consenso alla donazione dei tessuti viene raccolto dal Medico della Struttura ove si ricovera il paziente, al quale si illustrano le finalità della Biobanca e le modalità di trattamento dei campioni. In tale fase il paziente donatore esprime una serie di esplicite autorizzazioni ed eventuali restrizioni all'uso dei campioni (**vedi nostro consenso Informato, verbale n° 3 del 25/03/2009**).

Controllo di qualità

Il sistema qualità di BBI prevede sia alcune attività di controllo della qualità dei materiali e delle procedure, sia un costante aggiornamento del personale, tramite modalità di tutoraggio e di formazione. Il controllo di qualità valuta tutti gli aspetti delle procedure di Biobanking, comprese:

- a) verifica dal punto di vista diagnostico istopatologico dei biomateriali, con controllo, prima dell'utilizzo, delle caratteristiche dei tessuti raccolti con quantificazione della presenza di eventuale necrosi (scala semiquantitativa: assente, focale, estesa) e cellularità (scala semiquantitativa: assente, focale, estesa)
- b) verifiche periodiche di qualità dei tessuti congelati, con valutazione dei componenti cellulari mediante verifica dell'RNA estratto e eventualmente mediante quantificazione di alcuni geni housekeeping su campioni tissutali selezionati, da effettuare con periodicità annuale

c) controllo dell'associazione tra campioni biologici e dati clinici di follow-up e terapia

d) controllo della strumentazione e documentazione continua ed automatica della temperatura dei sistemi di criopreservazione