



# **RIDISEGNO E INNOVAZIONE DEL SISTEMA SALUTE**

- 2.1. IL POLICLINICO DI SANT'ORSOLA AL 2020: PROGETTO DI SVILUPPO PER UN MODERNO OSPEDALE
- 2.2. INNOVAZIONE E TECNOLOGIA PER UNA NUOVA ACCESSIBILITÀ ED UNO SVILUPPO DELLA RICERCA ALL'OSPEDALE MAGGIORE E ALL'IRCCS DELLE NEUROSCIENZE DI BOLOGNA
- 2.3. LE CASE DELLA SALUTE COME DRIVER DELL'INNOVAZIONE NELL'ASSISTENZA PRIMARIA DI BOLOGNA
- 2.4. DISTRETTO INDUSTRIALE DELLA SANITÀ ELETTRONICA
- 2.5. VALORIZZAZIONE E INNOVAZIONE DELLE FILIERE PRODUTTIVE DELLA SANITÀ
- 2.6. **VALORIZZAZIONE DEI CENTRI DI COMPETENZA E DELLE INFRASTRUTTURE DI RICERCA**
- 2.7. L'INVECCHIAMENTO IN SALUTE E IL BENESSERE DELLA PERSONA COME DRIVER PER LO SVILUPPO DELL'INNOVAZIONE DEL SISTEMA SALUTE

## INTRODUZIONE AL PROGETTO

Una delle cause della mancanza di competitività dell'economia del sistema Italia è il basso tasso di innovazione presente nelle realtà produttive, dovuto a un basso livello di investimenti in ricerca e sviluppo ma anche alla mancanza di centri di eccellenza nel sistema pubblico che servano da traino per il settore privato e da polo di attrazione di risorse e saperi. E' ormai assodato che per affrontare le sfide economiche del futuro non ci si può affidare a prodotti a basso contenuto tecnologico, ma che occorre invece creare una economia della conoscenza basata sul valore aggiunto della ricerca avanzata. Tutto ciò è dimostrato dagli enormi investimenti in ricerca come risposta alla crisi economica degli ultimi anni fatti da Paesi come Francia, Stati Uniti e Germania.

Questo si applica anche alla ricerca biomedica che è in grado di portare a uno sviluppo non solo nel settore della sanità contribuendo all'aumento della salute e del benessere della popolazione, ma rappresenta anche un poderoso motore di sviluppo economico come dimostrano i distretti del modenese del biomedicale o le industrie farmaceutiche come Menarini presenti sul territorio bolognese.

La nuova frontiera della ricerca scientifica in campo biomedico è costituita dalle tecnologie cosiddette "omiche", ossia ad alta processività di dati e le tecniche di medicina rigenerativa. Fra le tecniche omiche di maggior interesse vi sono la genomica e la metagenomica, la epigenetica e la metabolomica. Queste tecniche possono fornire immense moli di dati che necessitano di opportuni centri di calcolo per poter essere adeguatamente analizzati. Inoltre, queste analisi omiche si basano su piattaforme tecnologiche in rapida evoluzione e di costo tale che nessun singolo centro di ricerca può sostenere individualmente. Per affrontare le sfide della ricerca biomedica del futuro è quindi opportuno che gli attori interessati si mettano in rete tra loro al fine di poter mettere a disposizione dei ricercatori le piattaforme e le risorse per poter eseguire tali analisi omiche senza inutili e dispendiosi duplicazioni di attrezzature e garantendo altresì l'aggiornamento continuo delle tecnologie, come avviene nei maggiori centri di ricerca internazionali.

Un discorso analogo vale anche per il materiale biologico su cui queste analisi vengono eseguite. Senza una adeguata disponibilità di campioni e di ampie casistiche di soggetti e pazienti, ogni analisi anche la più interessante non può essere eseguita o validata. Lo sforzo per raccogliere campioni biologici è estremamente oneroso, e il singolo gruppo di ricerca difficilmente ha a disposizione grandi raccolte su cui applicare le proprie tecniche di analisi. Per poter eseguire studi scientifici di alto livello è dunque necessario avere a disposizione non solo piattaforme tecnologiche avanzate, ma anche banche biologiche di grandi dimensioni che nessun singolo centro può raccogliere e mantenere.

Da qui discende la necessità di creare un coordinamento centralizzato delle raccolte esistenti presso gli enti di ricerca presenti nel territorio metropolitano, armonizzando per quanto possibile i protocolli di raccolta e conservazione dei campioni, secondo le direttive e la legislazione in materia di bioetica e difesa della privacy.

La gestione di una banca dati contenente tutte le informazioni relative ai campioni disponibili in una banca biologica bolognese e ancor di più la gestione dell'analisi dei dati scaturiti dalle piattaforme omiche necessita infine di un potere di calcolo quale quello presente in centri come il CINECA che insieme a reti di trasmissione dati come Lepida è quindi un attore fondamentale del presente progetto.

Il territorio di Bologna ha attori, competenze e saperi di eccellenza, ma che non hanno singolarmente risorse e massa critica sufficienti e sono solo parzialmente collegati tra loro. Il Piano Strategico Metropolitano è l'occasione per favorire un processo di integrazione tra questi attori nell'ottica di un sistema a rete che ottimizzi saperi e risorse e si offra come una rampa di lancio per ricerche di alto livello gestite a livello locale.

Tra le attività che possono proseguire parallelamente a quelle sopra descritte, si può inserire anche l'ambito di ricerca del Visual Institute of Developmental Sciences: cellule staminali adulte e terapia cellulare volte a dare un contributo migliorativo alla Medicina Rigenerativa.

## **Caratteristiche di strategicità del progetto**

Il territorio bolognese è caratterizzato da una rete di piccole-medie realtà produttive, molte delle quali possono trarre vantaggio dalla presenza nell'ambito metropolitano di centri di eccellenza nella ricerca che fungano da attrattori di risorse, e personale altamente qualificato formatosi in questi centri. Inoltre una sanità di eccellenza quale quella collegata a un sistema di ricerca avanzata è di fatto un fattore di richiamo di risorse dall'esterno, come già avviene non solo per Bologna ma tutte le città sede di riconosciute eccellenze sanitarie (Milano, Bergamo, Pavia, Genova per citarne solo alcune).

Nell'area metropolitana di Bologna sono presenti tutti gli attori strategici e le condizioni necessarie perché il progetto possa portare ricadute tangibili sul territorio.

Gli attori coinvolti (Università di Bologna, Istituto Ortopedico Rizzoli ed Policlinico Sant'Orsola-Malpighi) hanno importanti competenze nelle scienze omiche e posseggono sequenziatori di ultima generazione come ad esempio l'HisScanSq ubicato presso il Sant'Orsola e la piattaforma/progetto ALMAseq, oltre ad un insieme di laboratori a diverso titolo coinvolti in ricerche che coinvolgono tecniche omiche e di next-generation sequencing. Sul territorio sono inoltre presenti la Banca regionale dei tessuti cardiovascolari (BTCV) e la Banca delle cellule e del Tessuto Muscoloscheletrico (BTM) della Regione Emilia Romagna, nonché una serie di altre realtà di raccolta di campioni biologici. Recentemente un'ulteriore biobanca genetica presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli ha ottenuto l'approvazione dal Comitato Etico e la certificazione. Gioca un ruolo strategico anche la presenza del CINECA, maggiore centro di calcolo in Italia ed uno dei più importanti a livello mondiale, e Lepida, che opera nel settore delle infrastrutture delle telecomunicazioni.

## SEZIONE A: DESCRIZIONE DEL PROGETTO

### 1. Descrizione

#### a. obiettivi dell'intervento (indicare gli obiettivi generali)

Il progetto si propone di:

- a. potenziare e valorizzare le infrastrutture di ricerca esistenti con competenze nelle cosiddette "omiche" (Università di Bologna, Ospedale Rizzoli, ecc.);
- b. favorire la raccolta e la gestione integrata e condivisa dei big data generati da queste omiche, fra le quali il sequenziamento genico, tramite sistemi interoperabili tra piattaforme già esistenti;
- c. favorire l'adozione di un modello di sistema innovativo ed integrato di biobanche (Bologna BioBank, B3).

Il progetto intende inoltre integrare i dati provenienti dalla ricerca con quelli della sanità e dei servizi sociali. L'elaborazione completa di dati che contengono informazioni sul profilo genetico, epigenetico, metabolomico e metagenomico sul quadro clinico e sul contesto sociale in cui il cittadino vive, porterà forti ricadute sul sistema della ricerca ed industriale. I risultati di tali elaborazioni potranno fornire indicazioni anche ai policy makers nel definire le politiche legate alla prevenzione, all'assistenza socio-sanitaria e alla sostenibilità economica della sanità.

#### b. fasi di lavoro

Il progetto si articolerà in tre diverse fasi che attendono alla realizzazione degli obiettivi generali e specifici sopramenzionati:

1. La creazione di un laboratorio in rete per la **next-generation genomics**, ossia la combinazione tra **tecnologie di next-generation sequencing** e **analisi di big data**. In questa fase ci proponiamo di :

- Potenziare le infrastrutture per la Next Generation Genomics.
- Migliorare il livello di interoperabilità attraverso l'applicazione di tecnologie informatiche per la gestione dei big data provenienti dai diversi laboratori di ricerca in rete; ne consegue la creazione di **un'infrastruttura digitale unica per la gestione ed acquisizione dei campioni e dei dati**.

2. La creazione di un Hub di coordinamento organizzativo e operativo (**BioNetwork**) dei maggiori centri di ricerca e clinici dell'area metropolitana focalizzata sulle malattie muscolo-scheletriche, sull'invecchiamento e le malattie ad esso associate. Tale passaggio richiede:

- Un approfondito studio dello Stato dell'arte delle Biobanche presenti nell'area metropolitana di Bologna.

- L'armonizzazione delle procedure di trattamento campioni secondo gli standard internazionali e conseguentemente l'armonizzazione delle regole di Privacy e Bioetica.
- Riteniamo infine opportuno la realizzazione di un Hub centralizzato per il coordinamento del Network che avrà come scopo anche l'organizzazione di una rete logistica dedicata per la movimentazione dei campioni con rigidi controlli di qualità e sicurezza.

**3. Internazionalizzazione del sistema:** Favorire la valorizzazione del progetto nel suo complesso e delle sue singole componenti a livello europeo ed internazionale, al fine di rendere il sistema sanitario metropolitano un polo di eccellenza e favorire quindi l'attrazione di risorse e partnership strategiche in una dimensione nazionale ed internazionale.

### c. metodologia e strumenti

La realizzazione di un Network per le -omics e le Biobanche, rappresenterebbe una risorsa indispensabile per la ricerca e la terapia in quanto garantirebbe processi standardizzati, sicurezza a lungo termine sia nella movimentazione che nello stoccaggio di materiale biologico e la possibilità di condividere i campioni cryopreservati con altri centri di ricerca Nazionali ed Internazionali. La trasformazione di aree di stoccaggio in un Network coordinato centralmente da un Hub, cioè strutture in grado di distribuire materiale biologico di qualità, permette di trasformare una "banca passiva" (solo costo) in una "banca attiva" (costo - distribuzione con prezzi a "cost recovery"). Oggi, è sempre più importante processare il materiale biologico con Procedure Standard (SOPs) condivise a livello Internazionale, cryoconservarlo per lunghi periodi (3 generazioni) e distribuirlo con i più alti livelli qualitativi. In particolare per le malattie rare e quelle neurodegenerative è importantissimo riuscire a mettere insieme e studiare campioni biologici provenienti da centri di raccolta di paesi e continenti diversi. Per riuscire in questo intento è necessario investire in organizzazione, strutture, e personale specializzato dedicato alla gestione delle Biobanche. È ovviamente necessario un adeguato supporto ai Laboratori di Diagnostica di ultima generazione e di Biobanche e al loro mantenimento che si può concretizzare non solo in termini di Infrastrutture dedicate ma anche di un regolare e costante aggiornamento di attività e iniziative che gravitano intorno ad essa. La formazione del personale deve essere specificatamente finalizzata agli obiettivi e alle modalità di raccolta del materiale per una banca ottimale, non trascurando ovviamente anche tutte le normative relative alla sicurezza del lavoro. L'attivazione per la valorizzazione delle infrastrutture di ricerca non si esaurisce, tuttavia, nella raccolta e distribuzione di materiale biologico ma mette in moto una serie di iniziative collaterali di carattere normativo ed etico-legale volte a definire non solo nuove modalità per l'acquisizione del consenso informato e per garantire la riservatezza delle informazioni disponibili, ma anche per stabilire le priorità per la distribuzione del materiale biologico e la possibile condivisione a livello Istituzionale delle informazioni generate dalle diverse ricerche condotte sugli stessi campioni. Se ben implementato e sostenuto, un Progetto di tale portata rappresenta un collante tra le diverse iniziative di ricerca e ne sinergizza risorse e risultati.

Qui di seguito un approfondimento sulle principali procedure e metodologie da applicare all'intero processo di implementazione delle infrastrutture di piattaforme digitali di analisi e della rete di biobanche.

## **Standardizzazione delle procedura di raccolta**

I campioni biologici “alimentano” il flusso di dati e di informazioni necessari a potenziare la struttura della ricerca biomedica, della ricerca delle industrie farmaceutica e della diagnostica, nonché in ultima istanza permettono di incrementare le conoscenze nel settore della biomedicina degli Istituti di Ricerca e delle strutture Ospedaliere e sanitarie in senso lato, con il fine ultimo di migliorare la salute pubblica. Il rapido avanzamento delle Biotecnologie applicate ha portato ad un considerevole aumento di interesse verso le collezioni di materiali biologici umani, che si presentano sotto un’infinità sempre crescente di forme: campioni di sangue, di sieri, di tessuti, di urine, di saliva, di lacrime, etc. In relazione alla sempre crescente richiesta di campioni biologici da utilizzare in studi di ricerca traslazionale, l’esperienza acquisita negli ultimi anni dimostra che una raccolta soddisfacente di campioni di alta qualità non può essere semplificata attraverso una limitazione del numero o della tipologia dei campioni raccolti, ma tutti i problemi funzionali devono essere affrontati contemporaneamente attraverso soluzioni innovative, dato che la maggior parte delle prerogative del sistema sono identici indipendentemente dal numero/tipo dei campioni che vengono raccolti. Al di là dei requisiti giuridici politici ed etici, da soddisfare in occasione della raccolta del campione, numerose condizioni fanno sì che vi sia una notevole eterogeneità nella qualità dei campioni biologici conservati in biobanche diverse, ed anche nel contesto della stessa biobanca, dovuti a processi e procedure non omogenei e ad altre cause complementari. Tra queste si annoverano:

- Mancata standardizzazione nella raccolta dei campioni
- Differenti procedure per ottenere il consenso informato
- Diversi sistemi informatici non interoperabili
- Mancanza di informazioni necessarie per identificare le fonti di variazione

A fronte di specifiche richieste da parte dei ricercatori, i fattori sopra elencati si traducono nella difficoltà da parte delle Biobanche di soddisfare le richieste qualitative dei ricercatori (viste le sempre più stringenti normative in materia di qualità e sicurezza del dato) con un tasso di fallimento dei controlli di qualità utilizzati per verificare l’appropriatezza del campione di circa il 30%. Di conseguenza, in un’elevata percentuale di casi (circa il 50%) i ricercatori non riescono ad ottenere i campioni necessari con le dovute caratteristiche qualitative, con un danno conseguente per la ricerca clinica quantificabile ad oltre il 40% degli studi.

## **Potenziare le infrastrutture per la Next Generation Genomics**

Le informazioni genomiche di qualsiasi organismo rappresentano il punto di riferimento per gli studi del genoma a livello internazionale. La pubblicazione della sequenza del genoma umano nel 2001, ha concettualmente sancito il passaggio della nostra generazione all’era delle scienze della vita basate sulla conoscenza della sequenza dei genomi. La rivelazione del genoma ha permesso agli scienziati di identificare nuovi geni, varianti genetiche, elementi funzionali e modelli di espressione attraverso i tessuti in un organismo. Da allora, anche in seguito alla disponibilità dei dati sui genomi di varie specie, è diventato sempre più chiaro che la decodifica delle informazioni contenute nelle sequenze è un passaggio fondamentale per comprendere meccanismi biologici complessi quali l’evoluzione delle specie o la predisposizione al cancro. Il metodo di sequenziamento Sanger, che rappresenta la prima generazione di sequenziatori, è stato ampiamente usato per la caratterizzazione di diversi genomi tra

cui quella degli esseri umani. I recenti sviluppi nella tecnologia genomica, come il Next Generation Sequencing (NGS), grazie a metodi meno costosi e ai tempi più brevi di analisi sta sostituendo i metodi tradizionali. L'NGS coinvolge le tecnologie high-throughput sequencing che generano da migliaia a milioni di sequenze di DNA in una singola reazione. Il costo del sequenziamento del DNA si è ridotto di oltre 1000 volte. Il potenziamento di tali tecnologie e la creazione di un Network per l'analisi delle sequenze e l'elaborazione dei Big Data, oltre alla riduzione dei costi avrà ripercussioni positive sul tempo di introduzione dei farmaci sul mercato, nonché sulla sempre crescente spesa sanitaria che se non gestita con l'obiettivo della prevenzione e della cura personalizzata, rischia nei prossimi anni di diventare finanziariamente insostenibile.

A Bologna sono presenti numerosi laboratori afferenti all'Università interessati alle tecniche di next generation sequencing, collettivamente raccolti sotto la sigla ALMASeq. Altri ancora sono coinvolti in studi che prevedono l'utilizzo di altre tecniche omiche, come metagenomica e metabolomica. Raggruppare e mettere in rete le competenze e le risorse di questi gruppi con la realizzazione di una rete di biobanche e un coordinamento centralizzato porterà ad un aumento in scala geometrica dei risultati ottenibili, sia in termini di output scientifico e di knowledge tecnologico sia in termini di richiamo di risorse italiane ed estere, in particolare progetti europei di ricerca nell'ambito di Horizon 2020.

### **Infrastruttura digitale unica per i Big Data**

Una delle sfide maggiori per ricercatori, clinici e il Servizio Sanitario Regionale è capire come fattori genetici, diagnostici, ambientali e clinici uniti da dinamiche estremamente complesse portino a specifiche malattie. L'analisi dei dati scientifici ottenuti grazie a ricerche con campioni biologici e provenienti da biobanche, le quali includono meccanismi molecolari, diagnosi e trattamenti, portano alla definizione di:

- meccanismi patologici alla base delle malattie.
- identificazione di coorti di pazienti con alto rischio per malattie per esempio croniche implementando così la vigilanza e l'adeguatezza della terapia.
- sviluppo e validazione di metodiche diagnostiche innovative
- sviluppo di trattamenti terapeutici appropriati per paziente sulla base dei propri fattori di rischio clinico.

Ad oggi non esiste ancora un sistema informatico completo per la raccolta di dati clinici genetici e diagnostici che associ anche il rischio clinico e la costruzione di alberi genetici familiari. I sistemi tuttora in uso come i fascicoli elettronici e i Data repository per le immagini cliniche non riuniscono diversi tipi di dati e non danno una visione completa della malattia e dello stato patologico del paziente. Inoltre i sistemi informatici sono differenziati tra le diverse strutture sanitarie e difficilmente sono compatibili e dialogano tra loro perché generati con algoritmi differenti. L'obiettivo è quindi quello di definire nuovi algoritmi per l'aggregazione, il data mining, data sourcing così da rispondere a query specifiche e disegnare "scenari" innovativi dal punto di vista clinico. Tale realizzazione sarà possibile anche grazie a nuove ricerche nel campo della semantica, della visualizzazione dati ed immagini sia in 2D che in 3D. I servizi avranno come caratteristica comune l'integrazione e

l'interoperabilità tra le strutture e i data repository seguiranno l'idea progettuale per l'applicazione delle nuove tecnologie ICT di Cloud computing.

### **Stato dell'arte delle Biobanche**

Le maggiori organizzazioni Internazionali, tra cui OECD, NCI, ISBER e Telethon, riconoscendo il ruolo determinante delle Biobanche/BRC, hanno pubblicato Linee Guida su come realizzare Biobanche/CRB e su come gestirle. La Commissione Europea ha finanziato numerosi progetti di collaborazione e di reti che coinvolgono le biobanche come EUROBIOBANK, GenomeEutwin, nel quinto programma quadro; ENGAGE, EUHEALTHGEN, COGENE e PHOEBE, nel sesto; BBMRI, 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, allo scopo di favorire la ricerca biomedica e biologica. Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) è l'hub della rete delle biobanche italiane partecipanti al progetto europeo.

In Italia, Telethon ha finanziato un progetto per la creazione di una rete nazionale di biobanche genetiche. 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, 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 tutti i centri di ricerca pubblici (Università, CNR, Ospedali, IRCCS, etc.) hanno al loro interno banche di materiale biologico che rappresentano collezioni spontanee mantenute in aree di stoccaggio (es. congelatori a -80°C e/o in contenitori di azoto liquido a -196°C) non specificamente dedicate e gestite dal personale operante nei laboratori, non formato e specializzato per l'attività di biobanking. Inoltre in molti casi queste aree di stoccaggio non sono gestite correttamente e, per motivi organizzativi e/o finanziari, non sono dotate di sistemi di accesso, monitoraggio e controllo adeguati. Anche l'archiviazione dei dati relativi ai materiali biologici è di frequente effettuata in maniera approssimativa, con archivi cartacei o informatici di base (es. elenchi Excel o FileMaker), e non mediante infrastrutture IT dedicate che consentano una più adeguata raccolta e gestione dei dati relativi ai campioni biologici, nonché una eventuale condivisione tra più Centri afferenti alla biobanca.

Il progetto di sistema innovativo ed integrato di **biobanche** nell'area metropolitana di Bologna si inserisce perfettamente nel quadro nazionale ed internazionale.

### **L'armonizzazione normativa delle procedure a livello internazionale**

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. 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. A fronte di questa aumentata richiesta l'attuale disponibilità di tessuto umano è insufficiente e pertanto si ritiene necessaria la creazione di reti di banche dei tessuti e cellule umani. 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 nazionali e internazionali.

## **Privacy e Bioetica**

L'armonizzazione sul piano etico e giuridico dovrà tener conto:

### *Tutela della riservatezza*

Le attività delle biobanche richiedono particolare attenzione a numerosi aspetti di natura giuridica, poiché il materiale biologico umano ed i dati genetici ad esso collegati devono essere trattati con modalità che garantiscano la dignità, i diritti e la libertà della persona. Il problema è affrontato da diversi documenti europei ed in particolar modo dalla Direttiva europea n. 95/46/CE relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali. La protezione dei dati personali da parte deve evitare, inoltre, il rischio di qualsiasi forma di discriminazione fondata sulle caratteristiche genetiche, da parte di datori di lavoro o compagnie assicurative, in conformità con quanto affermato dall'articolo 21 della Carta dei diritti fondamentali dell'unione europea e l'articolo 11 della Convenzione di Oviedo. Ad ogni individuo è riconosciuto il diritto al rispetto della propria vita privata in merito alle informazioni sulla propria salute, il diritto di conoscere ogni dato raccolto inerente la stessa e il rispetto della propria volontà di non essere informato (art. 10 Convenzione di Oviedo).

### *Identificazione del campione (rintracciabilità) e anonimato*

In generale l'identificazione di un campione può variare dalla irreversibile anonimata alla completa identificazione, secondo i differenti livelli convenzionalmente utilizzati per classificare i campioni. Quando gli scopi scientifici del trattamento non possono essere raggiunti senza l'identificazione anche temporanea degli interessati, il titolare adotta specifiche misure per mantenere separati i dati identificativi già al momento della raccolta. La necessità di armonizzare questi due aspetti (rintracciabilità e riservatezza dei soggetti coinvolti) si evidenzia nella Direttiva 2004/23/CE del 31 marzo 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. L'art. 8 di tale Direttiva prevede che gli Stati membri debbano assicurare che i centri dei tessuti adottino tutte le misure necessarie a garantire la rintracciabilità del percorso dei tessuti e delle cellule di origine umana, anche attraverso sistemi di etichettatura e di assegnazione di codici a ciascuna donazione e ai suoi prodotti.

### *Informativa e Consenso*

Tra i tanti profili di natura giuridica ed etica legati alle biobanche, si aggiungono quelli che hanno particolare attinenza con l'attività del Garante tra le quali, in particolare, vanno sottolineate quelle

dell'informativa e del consenso informato. Con particolare riferimento alla normativa sulla protezione dei dati personali, al soggetto donatore dovrà essere fornita un'adeguata informativa che contenga: le finalità perseguite; i risultati conseguibili, anche in relazione alle notizie inattese che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati; il diritto dell'interessato di opporsi al trattamento per motivi legittimi; la possibilità dell'interessato di limitare l'accesso ai propri dati e ai campioni, nonché la disponibilità ad usare questi ultimi per ulteriori scopi; il periodo di conservazione dei dati e dei campioni biologici. Il consenso scritto e informato è richiesto agli interessati, tanto per le banche pubbliche che per quelle private. Nel caso delle biobanche genetiche, il consenso informato al prelievo deve essere esteso alla conservazione e ad un suo eventuale uso, a scopo di diagnosi e/o di ricerca. Riguardo a questo aspetto, anche se non riferito esplicitamente alle biobanche, la Convenzione Europea di Oviedo stabilisce la liceità di utilizzare campioni conservati purché siano fornite informazioni adeguate, sia garantito l'anonimato e sia ottenuto un consenso scritto.

### **Rete logistica**

Il trasporto di campioni biologici dalla sede remota di prelievo al laboratorio può richiedere diverse ore, durante le quali i campioni sono sottoposti ad agitazione meccanica dovuta alle vibrazioni dell'auto e a temperature molto diverse. Mentre alcuni campioni, infatti, possono essere refrigerati, altri necessitano una permanenza a temperatura ambiente al fine di evitare un'attivazione cellulare legata al freddo. Inoltre, anche se i campioni sono immediatamente centrifugati all'arrivo, essi permangono in laboratorio per un periodo variabile di tempo in attesa del completamento delle analisi. Tutte queste variabili possono influenzare i risultati dei vari test analitici, anche se l'impatto reale sui singoli test (o pannelli analitici) non è al momento definito.

Un'aumentata integrazione trasversale rispetto al territorio di servizi logistici a supporto di una gestione razionale dei processi sanitari costituisce una priorità del progetto. Nello specifico caso della movimentazione dei campioni biologici, finalizzati a test analitici o a stoccaggio in criogenia, si prevedono in successione:

- una fase esplorativa, in cui obiettivo consiste nella determinazione delle soglie di tolleranza, rispetto alla distanza percorsa, del tempo, della temperatura e di altre condizioni ambientali per le diverse tipologie di test analitici di laboratorio
- una fase pilota, in cui si prevede l'adozione degli accorgimenti individuati nella fase precedente e la verifica dei livelli qualitativi conseguiti

### **Hub di Coordinamento**

Il Modello Hub & Spoke è una tipologia organizzativa e logistica che permette di massimizzare le prestazioni pur non potendo contare sui mezzi necessari per completare una configurazione di rete capillare, senza rinunciare a nessun passaggio fondamentale del ciclo. Questo modello presso alcune reti ospedaliere, prevede la definizione di un unico centro (hub) la gestione di procedure ad alta complessità, supportata da una rete di servizi (spoke) che svolgono attività tempestive e di semplice routine. Il modello Hub & Spoke (letteralmente: mozzo e raggi) parte dal presupposto che per determinate situazioni ad alta complessità siano necessarie competenze costose che non possono

essere assicurate in modo diffuso ma devono invece essere concentrate in un centro ad alta specializzazione a cui vengono demandate attività complesse. Questo modello permetterebbe al Network di Razionalizzare il sistema gestionale e produttivo con evidenti vantaggi tramite economie di scale e una centralizzazione delle operazioni complesse evitando così la dispersione dei dati e l'insorgenza di inesattezze e problematiche gestionali. Tale organizzazione prevede la definizione del centro Hub sia sulla base delle infrastrutture che sulla centralità geografica, inoltre saranno oggetto di definizione le attività che lo stesso dovrà compiere e il livello di responsabilità che dovrà assumere.

#### d. risultati attesi (indicare cambiamenti osservabili e misurabili)

- Le tecnologie di sequenziamento oggi esistenti nell'area metropolitana sono potenziate e migliorate e sarà creato un laboratorio in rete per la next-generation genomics, che realizza una sinergia tra tecnologie di next-generation sequencing e analisi di big data.
- E' attiva una infrastruttura digitale unica per la gestione ed acquisizione dei BigData generati dalle analisi "omiche" e dalle tecnologie di next-generation sequencing.
- Esiste una rete di biobanche integrate in grado di raccogliere e sistematizzare campioni biologici dei maggiori centri di ricerca e clinici dell'area metropolitana focalizzata sulle malattie muscoloscheletriche, sull'invecchiamento e le malattie ad esso associate. Il network per le -omics e le Biobanche è gestito da un hub di coordinamento (BioNetwork) preposto che garantisce che le procedure di trattamento campioni siano armonizzate secondo gli standard internazionali e le regole di Privacy e Bioetica. Le fasi di raccolta, trasporto e stoccaggio sono gestiti dall'hub di coordinamento attraverso rigorosi controlli di qualità e sicurezza.
- Il sistema sanitario metropolitano rappresenta un polo di eccellenza e favorisce quindi l'attrazione di risorse e partnership strategiche in una dimensione nazionale ed internazionale.

#### e. ambito territoriale di impatto del progetto/localizzazione

Sono presenti nell'area metropolitana di Bologna tutti gli attori strategici e le condizioni necessarie perché il progetto possa portare ricadute tangibili sul territorio. Gli attori coinvolti (Università di Bologna, l'Istituto Ortopedico Rizzoli ed il Policlinico sant'Orsola Malpighi) hanno forte competenza nelle scienze omiche e posseggono sequenziatori di ultima generazione come ad esempio l'HisScanSq ubicato presso il sant'Orsola e la piattaforma/progetto ALMAseq. Sul territorio sono inoltre presenti la Banca regionale dei tessuti cardiovascolari (BTCV) e la Banca delle cellule e del Tessuto Muscoloscheletrico (BTM) della Regione Emilia Romagna. Recentemente un'ulteriore biobanca genetica presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli ha ottenuto l'approvazione dal Comitato Etico e la certificazione. Gioca un ruolo strategico anche la presenza del CINECA, maggiore centro di calcolo in Italia ed uno dei più importanti a livello mondiale, e Lepida, che opera nel settore delle infrastrutture delle telecomunicazioni.

## 2. Attori/Enti coinvolti e/o da coinvolgere

Denominazione ente/ associazione /organizzazione	Contributo al progetto	Già coinvolto nel progetto
<b>Università di Bologna</b>	Tutte le fasi di lavoro	SI
Policlinico Sant'Orsola	Tutte le fasi di lavoro	NO
Istituto Ortopedico Rizzoli	Tutte le fasi di lavoro	SI
CINECA	Infrastruttura digitale unica per la gestione ed acquisizione dei campioni e dei dati; Supercalcolo BigData	NO
Lepida	Reti di trasmissioni piattaforme digitali	NO
VID (Visual Institute of Developmental Sciences)	Azione parallela	SI

## 3. Grado di maturità attuativa/istituzionale

É già in atto una prima sperimentazione (progetto pilota)?	NO
É già presente uno studio di fattibilità operativa?	NO
Se no, si può promuovere subito uno studio di fattibilità operativa?	SI
Esiste l'esigenza di creare condizioni di contesto preliminari favorevoli? Quali?	SI

## Stima tempi di realizzazione (cronoprogramma)

Il progetto prevede la realizzazione degli obiettivi generali e specifici in 36 mesi come rappresentato nel cronoprogramma:

ATTIVITA'	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
<b>NEXT GENERATION GENOMICS</b>													
Potenziare Infrastrutture													
Infrastruttura Digitale per Big Data													
<b>NETWORK DI BIOBANCHE</b>													
Stato dell'Arte													
Armonizzazione Procedure													
Privacy e Bioetica													
Rete Logistica													
Hub di Coordinamento													
<b>INTERNAZIONALIZZAZIONE</b>													

## SEZIONE B: ELEMENTI DI SPECIFICITÀ DEL PROGETTO

### 1. Se esiste, descrizione del progetto pilota

L'idea progettuale nasce dal radicato e decennale Know How dei proponenti nell'ambito Diagnostico, Biotecnologico e anche dall'esistenza di Infrastrutture e procedure che rispondono a vari livelli agli Standard Internazionali sia per la raccolta dei campioni biologici che per il sequenziamento del Genoma. Di seguito riportiamo le due esperienze pilota, il Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale dell'Università di Bologna e la SSD di Genetica Medica e Malattie Rare Ortopediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, che grazie alle esperienze in essere si propongono come coordinatori nella creazione e armonizzazione del **Network –OMICS-BIOBANKS**.

Il CIG e il Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale dell'Università di Bologna, sotto la responsabilità del Prof. Claudio Franceschi, sono impegnati da anni nella creazione e mantenimento di una biobanca finalizzata allo studio della longevità e delle patologie età-associate. La suddetta biobanca raccoglie materiale biologico e i relativi dati socio-demografici, fenotipici e genetici ottenuti da numerosi progetti di ricerca sia nazionali che internazionali (GEHA, Markage, PRIN06, PRIN09) e rappresenta una delle più grandi collezioni al mondo per lo studio della longevità. E' stata infatti chiamata a far parte della piattaforma P3G (<http://www.p3g.org/>) che fornisce un catalogo dei progetti internazionali di ricerca epidemiologica in corso. Così come partecipa attivamente al nodo italiano delle biobanche di popolazione (Hub italiano delle biobanche di popolazione - HIBP; <http://www.iss.it/hibp/>), che partecipa a sua volta al consorzio europeo di biobanche BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure; <http://bbmri.eu/>). Da tutte queste esperienze sia nazionali sia internazionali è emersa la necessità di un rigoroso impegno a livello territoriale per il mantenimento della biobanca intesa come bene prezioso per la comunità non solo scientifica ma anche sociale. Inoltre, il tentativo di condivisione dei dati fenotipici svolto nell'ambito del HIBP (progetto pilota) ha evidenziato tutti i limiti che si erano ipotizzati all'inizio dell'esperienza, ovvero la difficoltà di comparare dati raccolti con metodologie diverse all'interno delle diverse biobanche e la conseguente necessità quindi di mettere in condivisione in futuro non i dati già raccolti in modo indipendente ma i campioni biologici stessi in modo da effettuare dosaggi e misurazioni utilizzando strumentazioni e metodologie standardizzate e uniformi. A questo proposito sempre nell'ambito di HIBP è stato fatto un grande sforzo di armonizzazione per individuare le linee guida da adottare non solo nella raccolta dei campioni biologici ma anche nella redazione di un consenso informato che preveda espressamente l'utilizzo del campione in reti di biobanche.

La SSD di Genetica Medica e Malattie Rare Ortopediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli svolge il suo compito assistenziale verso pazienti affetti da patologie ereditarie dell'apparato scheletrico. L'Ambulatorio di Genetica, diretto dal Dott. Luca Sangiorgi, è stato istituito il 15/03/2003. Forte di questa esperienza decennale nell'ambito delle malattie rare scheletriche la SSD di Genetica Medica ha coordinato assieme al Servizio Presidi Ospedalieri della Regione Emilia Romagna la realizzazione della rete regionale hub & spoke per le Displasie rare

Scheletriche, diventandone dal 2009 anche centro di coordinamento. La Biobanca di genetica nasce quindi all'interno della SSD di Genetica Medica come naturale evoluzione da una collezione di campioni ad una biobanca genetica e da una progressiva presa di coscienza dell'importanza dei campioni biologici nell'ambito della ricerca e dal desiderio di potenziare tale ambito di ricerca nella realtà clinica e diagnostica.

La Biobanca di Genetica Medica è stata riconosciuta dal Comitato Etico dello IOR e risponde ai principali requisiti riguardanti biobanche genetiche e di ricerca:

- **Certificazione ed accreditamento:** il Sistema di Gestione per la Qualità della SSD di Genetica Medica e Malattie Rare Ortopediche è certificato dal 2008 secondo la Norma UNI EN ISO 9001:2008 per i seguenti prodotti-servizi: Erogazione di prestazioni diagnostiche, Erogazione del servizio di "Counseling genetico", Esecuzione di progetti di ricerca. Inoltre dal 2010 la Struttura è accreditata a livello istituzionale per la Regione Emilia Romagna secondo la Delibera Consiglio regionale n. 327 del 27 febbraio 2004, "Applicazione della L.R. n. 34/98 in materia di autorizzazione e di accreditamento istituzionale delle strutture sanitarie e dei professionisti alla luce dell'evoluzione del quadro normativo nazionale. Revoca di precedenti provvedimenti".
- Utilizzo di un sistema qualità certificato come appena riportato e che sarà ulteriormente implementato per quel che concerne la processazione dei campioni dal loro ingresso fino alla criopreservazione utilizzando Procedure Operative Standard (SOPs) condivise e accettate a livello internazionale.
- Particolare rilievo viene riservato agli aspetti sociali, legali ed etici, all'interno della struttura si pone particolare attenzione all'informativa ed al consenso firmato: in particolare esistono moduli ed informative specifiche per tipologia di campione e di indagine che sarà effettuata. Per quel che concerne la garanzia di riservatezza del trattamento dei dati personali, sia il materiale cartaceo (opportunamente archiviato in locali cui può accedere solamente personale autorizzato) che la raccolta, la gestione e lo storage dei dati sia personali che da correlare ai campioni.
- La necessità di una gestione informatizzata dei dati associati ai campioni biologici potrà essere soddisfatta dalla piattaforma GePhCARD, già in uso presso la nostra struttura. Questo strumento risponde egregiamente ai principali requisiti di gestione delle informazioni, in quanto assicura l'anonimizzazione del paziente e ne tutela la privacy dei dati sensibili (D.M.12\12\2006 n.306 e D.M. 27\4\2009) consentendo la raccolta, la gestione e lo storage dei dati da correlare ai campioni ed è inoltre, uno strumento compatibile con gli standard maggiormente usati nel settore biomedicale (HL7, DICOM, EHRs).

## **2. Fattori critici di successo (FCS)**

**Descrizione dei FCS negativi (fattori, elementi, situazioni, posizioni, stati che possono compromettere il successo del progetto; probabilità che insorgano); contromisure previste:**

- ⤴ Basso livello di investimenti in Ricerca e Sviluppo nella realtà italiana. Il progetto presentato ha grosse potenzialità e impatto tanto sul versante della ricerca scientifica e del sistema sanitario, quanto sulle opportunità di sviluppo economico del territorio. Tuttavia la fase di realizzazione richiede grossi impegni economico-finanziari iniziali in Ricerca e Sviluppo, che fino ad ora il sistema regionale e/o nazionale non ha deciso di investire. Il Piano Strategico Metropolitan può essere un'occasione importante per unire le risorse già esistenti e, con uno sforzo aggiuntivo, dare vita al sistema di infrastrutture proposto, favorendo lo sviluppo della ricerca avanzata e dell'economia della conoscenza.
- ⤴ Utilizzo di procedure diversificate e di piattaforme digitali, informatiche e di calcolo non uniformi. Al fine di accrescere il potenziale offerto da una sola banca e dai dati generati dal sequenziamento, e realizzare "economie di scala" nell'utilizzo di un sistema interoperabile di più biobanche e piattaforme, è un elemento cruciale la standardizzazione delle procedure e delle piattaforme di calcolo e di analisi. Questo elemento richiede che vi sia una piattaforma di calcolo condivisa e un grosso sforzo in termini di coordinamento tra gli attori, di organizzazione unitamente a una necessaria attività di Monitoring & Evaluation costante durante tutta il corso del progetto.

Descrizione dei FCS positivi (fattori, elementi, situazioni, posizioni, stati che possono favorire il successo del progetto; probabilità che insorgano); misure previste:

- ⤴ Competenze: Presenza nel territorio di importanti attori nel campo della ricerca (Università di Bologna, l'istituto Ortopedico Rizzoli ed il Policlinico sant'Orsola Malpighi) che hanno importanti competenze nelle scienze omiche e in ambito genetico e in particolare sulle malattie muscolo-scheletriche, sull'invecchiamento e le malattie ad esso associate.
- ⤴ Infrastrutture di ricerca: Il sistema della ricerca e della sanità bolognese possiede già le seguenti infrastrutture di ricerca: sequenziatori di ultima generazione come ad esempio l'HisCanSq ubicato presso il sant'Orsola e la piattaforma/progetto ALMAseq, un insieme di laboratori a diverso titolo coinvolti in ricerche che coinvolgono tecniche omiche e di next-generation sequencing. Sul territorio sono inoltre presenti la Banca regionale dei tessuti cardiovascolari (BTCV) e la Banca delle cellule e del Tessuto Muscoloscheletrico (BTM) della Regione Emilia Romagna, nonché una serie di altre realtà di raccolta di campioni biologici. E' infatti in fase di certificazione un'ulteriore biobanca genetica presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli.
- ⤴ Infrastrutture di calcolo e tecnologiche: presenza nel territorio bolognese del CINECA, importante centro di supercalcolo a livello nazionale.



### 3. Stima soggetti interessati (se applicabile)

Breve descrizione dei soggetti interessati	Diretta/indiretta	Stima numerica

## SEZIONE C: QUADRO ECONOMICO/SOSTENIBILITÀ FINANZIARIA

### 1.a Stima costi di realizzazione progetto

I costi sono da individuare.

### 1.b Stima risorse umane necessarie per la realizzazione progetto

Le risorse umane necessarie sono da individuare.

## 2. Costi "a regime" del progetto attuato (se applicabile)

- i. L'intervento prevede risparmi di gestione su altre linee di servizio e funzioni?

Se sì, indicare quale servizio o funzione potrebbe essere interessato a risparmi di gestione e in che misura

Ente	Servizio o funzione	Stima dei risparmi annui

- ii. L'intervento prevede nuovi o maggiori costi di gestione di servizio e funzione?

Se sì, indicare quale servizio o funzione potrebbe essere interessato a nuovi o maggiori costi di gestione e in che misura

Ente	Nuovo servizio (SI/NO)	Servizio o funzione	Stima dei nuovi o maggiori costi annui di gestione

### 3. Possibili Fonti finanziarie per la realizzazione del progetto (non applicabile ai progetti di sola regolazione o amministrazione)

Le possibili fonti finanziarie sono da individuare.

Ente / soggetto pubblico	Asse e/o riferimento e/o fondo	normativa di riferimenti	Già attivato/ da attivare	Altre risorse messe a disposizione (management, tecnologie, infrastrutture, ecc.)

Ente / organizzazione / associazione privata	Già attivato/ da attivare	Altre risorse messe a disposizione (management, tecnologie, infrastrutture, ecc.)

Finanziamento attraverso tariffe a carico dell'utenza finale	% sul costo totale

## SEZIONE D: PROGETTI CONNESSI

### 1. Integrazione con altri progetti del medesimo o di altro Gruppo di lavoro (se applicabile)

Titolo del progetto	Indicare i vantaggi derivanti dalla sinergia/collegamento
IRMA - Iniziativa per il Rinascimento della Manifattura	Il progetto avrà come risultato lo sviluppo di attività imprenditoriali, in particolare nel settore delle ICT e delle infrastrutture di ricerca. IRMA favorirà le imprese che vogliono fare innovazione e la nascita di imprese ad alto contenuto di conoscenza.
JoReL - Joint research labs materiali & processi manifatturieri avanzati e ICT	Il joint lab nel settore ICT può rappresentare una valida infrastruttura di supporto alla necessità di elaborazione di BigData e di creazione di piattaforme tecnologiche.
Iniziativa per la promozione dell'internazionalizzazione del sistema Bologna	Il sistema Bologna punterà alla promozione del polo di eccellenza sul settore del sequenziamento e sulla valorizzazione della ricerca a Bologna
Il Policlinico di Sant'Orsola al 2020: progetto di sviluppo per un moderno ospedale	Il Policlinico S.Orsola sarà attore del progetto sulle Infrastrutture di ricerca: il sistema di biobanche sarà un'infrastruttura di ricerca del progetto del nuovo ospedale
Innovazione e tecnologia per una nuova accessibilità ed uno sviluppo della ricerca all'Ospedale Maggiore e all'IRCCS delle Neuroscienze di Bologna	Sinergie tra le infrastrutture di ricerca e lo sviluppo della ricerca all'Ospedale Maggiore e all'IRCCS delle Neuroscienze di Bologna
Riordino della rete ospedaliera metropolitana e le case della salute come driver dell'innovazione nell'assistenza primaria di Bologna	La rete ospedaliera metropolitana e le case della salute saranno centri importanti di raccolta di campioni biologici
Distretto della Sanità Elettronica e sistematizzazione dell'informazione sanitaria	Le informazioni sanitarie che emergono dal sistema della Sanità Elettronica saranno messi in collegamento e incrociati con le informazioni e i dati emersi dalle piattaforme tecnologiche di ricerca a fini sia di ricerca sia di programmazione sanitaria
Valorizzazione e innovazione delle filiere produttive della sanità	L'innovazione generata dalla ricerca crea opportunità imprenditoriali per lo sviluppo di prodotti funzionali alla cura

L'invecchiamento in salute e il benessere della persona come driver per lo sviluppo dell'innovazione del sistema salute	Il sistema integrato di biobanche e di sistemi di calcolo di BigData è elemento fondamentale del progetto indicato per l'utilizzo delle informazioni e dati sia ai fini della ricerca sia ai fini della programmazione sanitaria.
---	---

## 2. Integrazione con progetti complementari (se applicabile)

Titolo del progetto	Indicato nel piano strategico metropolitano (SI/NO)	Indicare i vantaggi derivanti dalla sinergia/collegamento

## **Referenti/responsabili del progetto**

Prof. Claudio Franceschi (UNIBO)

Dott. Luca Sangiorgi (IOR)

## **Elenco Allegati (se presenti)**