

UNIVERSITÀ DI PAVIA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

LA BIOBANCA DELLA RICERCA DELLA FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO DI PAVIA: MESSA A REGIME E AVVIO DEL BIOBANKING CON COMPLIANCE APPLICATA A PROGETTI DI RICERCA SOVRAZIENDALI E SURVEY DELLA CONSAPEVOLEZZA DEI RICERCATORI

Candidata: Gloria Cremaschi

Matricola: 543300

Relatore: Prof. Ing. Andrea Bocchieri

Tutor: Ing. Lea Ratiu Kloss

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE **1**

CAPITOLO 1 LE BIOBANCHE TRA RICERCA, QUALITÀ E ACCREDITAMENTO **5**

1.1 Le biobanche: infrastrutture strategiche per la ricerca biomedica 6

1.2 Tipologie di biobanche 7

1.2.1 In base alla tipologia di campioni conservati 7

1.2.2 In base alle finalità di utilizzo 9

1.3 La Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia 10

1.4 BBMRI-ERIC: Infrastruttura di Ricerca per le Biobanche e le Risorse Biomolecolari – Consorzio Europeo per un'Infrastruttura di Ricerca 12

1.5 Il questionario BBMRI 14

1.6 Aspetti etici, legali e normativi del biobancaggio 15

1.6.1 Il Regolamento per l'istituzione della Biobanca della Ricerca della Fondazione 16

1.6.2 Norma UNI CEI EN ISO 20387 19

1.6.2.1 Principali requisiti della norma 19

1.6.2.2 La ISO 20387 nel percorso di accreditamento 21

1.6.3 Lo schema di accreditamento Accredia 22

1.6.4 Confronto tra il questionario BBMRI e la checklist Accredia 27

1.6.5 L'accreditamento delle biobanche nel sistema europeo di mutuo riconoscimento 28

CAPITOLO 2 LA BIOBANCA DELLA RICERCA: STRUTTURA, SISTEMI DI GESTIONE E PROCEDURE OPERATIVE **29**

2.1 La struttura della Biobanca 30

2.1.1 Sala criogenica 32

2.1.2 Misure di monitoraggio e sicurezza presenti in Biobanca 35

2.1.3 Sala frigoriferi e congelatori 39

2.1.4 Control Room 41
2.2 Software BioManagement 42
2.3 Il collaudo della Biobanca 48
2.3.1 Documentazione di conformità e verifiche preliminari 50
2.3.2 Sistema medicale di distribuzione azoto liquido 50
2.3.3 Verifica dei sistemi di sicurezza e monitoraggio 52
2.3.4 Prove fonometriche 53
2.3.5 Esito del collaudo 55
2.4 Le SOP 55
2.4.1 Responsabilità, organizzazione e procedure 56
2.4.2 Gestione delle etichette 58
2.4.3 Crioconservazione 59
2.4.4 Carico campioni 61
2.4.5 Scarico campioni 62
2.4.6 Gestione degli allarmi 63
CAPITOLO 3 STRATEGIE DI COMUNICAZIONE: FORMAZIONE E QUESTIONARIO SUL BIOBANKING 65
3.1 Sezioni del questionario 67
3.2 Materiale informativo a supporto della partecipazione 68
3.3 Analisi dei dati 69
3.4 Formazione del personale 73
CAPITOLO 4 PROGETTO DI SCREENING PER CITTADINI CHE VIVONO IN SITI CONTAMINATI ("INSINERGIA") 74
4.1 Aree di studio e reclutamento della popolazione 77
4.2 Dimensionamento campionario 80
4.3 Ambulatori dedicati presso le ASST 82
4.4 Biomonitoraggio 83
4.5 Restituzione dei risultati del biomonitoraggio ai partecipanti 84

4.6 Biobancaggio presso la Biobanca della Ricerca dell'IRCCS Policlinico San Matteo 85
4.6.1 Analisi dei campioni presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche 87
4.6.2 Etichettatura delle aliquote 88
4.6.3 Trasporto presso la Biobanca della Ricerca 91
4.6.4 Registrazione delle aliquote nei sistemi gestionali 92
4.6.5 Stoccaggio nel congelatore 95
4.6.6 Verifica periodica di conformità e tracciabilità 99
CAPITOLO 5 PROGETTO DI SCREENING E VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ("CVRISK-IT") 100
5.1 Introduzione 101
5.2 Il rischio cardiovascolare e i principali fattori di rischio 101
5.3 Lo studio CVRisk-IT 103
5.4 Partecipazione allo studio 104
5.5 Consenso informato, tutela della privacy e gestione dei campioni biologici 106
5.6 Il contributo della Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nello studio CVRisk-IT 108
5.6.1 Preparazione, aliquotazione e trasferimento dei campioni biologici 109
5.6.2 Registrazione e identificazione dei campioni biologici 111
5.6.3 Biobank Vial Mapper: implementazione e funzionamento 113
5.6.4 Sicurezza e protezione dei dati 116
5.6.5 Conservazione e stoccaggio delle aliquote 116
CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE 118
INDICE DELLE FIGURE 121
INDICE DELLE TABELLE 123
ALLEGATI 124
Allegato 1 – Questionario di customer 124
Allegato 2 - Questionario sul biobanking 126

Allegato 3 - Indicatori biologici di esposizione 132

BIBLIOGRAFIA 133

INTRODUZIONE

Ogni individuo presenta caratteristiche biologiche proprie, che possono influenzare sia le modalità con cui una malattia si manifesta sia la risposta ai trattamenti. Anche a fronte della stessa diagnosi, infatti, pazienti diversi possono presentare caratteristiche cliniche, genetiche e molecolari differenti e, di conseguenza, rispondere in modo diverso alla stessa terapia. Da questa consapevolezza nasce il crescente interesse verso la medicina di precisione, che mira a considerare le specificità del singolo paziente al fine di rendere più mirate la diagnosi, la prognosi e la scelta del trattamento [1].

Per poter considerare le caratteristiche specifiche di ciascun paziente è quindi necessario disporre di informazioni biologiche che siano il più possibile affidabili e rappresentative. A tal proposito, i campioni biologici assumono particolare importanza per la ricerca, in quanto consentono di analizzare direttamente le caratteristiche biologiche dell'individuo e di metterle in relazione con il suo stato di salute o di malattia. Il loro valore, tuttavia, non dipende esclusivamente dalla disponibilità del materiale raccolto, ma anche dalle modalità con cui esso viene gestito. Ogni fase del processo, dalla raccolta alla conservazione e fino all'impiego nelle attività di ricerca, deve essere condotta secondo procedure controllate e standardizzate. Infatti, solo attraverso una corretta gestione è possibile preservare la qualità dei campioni, garantire la tracciabilità delle informazioni associate e ottenere risultati scientifici affidabili e riproducibili.

È proprio in questo contesto che si inseriscono le biobanche, strutture dedicate alla raccolta, alla gestione, alla conservazione e, ove previsto, alla distribuzione di campioni biologici umani e dei relativi dati associati, secondo procedure e criteri di qualità definiti. La loro funzione va oltre la semplice conservazione del materiale biologico, configurandosi come un sistema organizzato nel quale aspetti scientifici, tecnologici, gestionali, etici e normativi concorrono alla valorizzazione del campione come risorsa per la ricerca. La disponibilità di campioni biologici adeguatamente raccolti, conservati e documentati permette di supportare numerosi ambiti della ricerca biomedica, dallo studio dei meccanismi alla base delle patologie all'identificazione e allo sviluppo di nuovi

biomarcatori, fino alla ricerca di strategie diagnostiche e terapeutiche sempre più mirate. In questo modo, le biobanche rappresentano un importante punto di connessione tra la ricerca e la pratica clinica, favorendo lo sviluppo di approcci sempre più personalizzati nella diagnosi, nella prevenzione e nel trattamento delle patologie.

Il presente lavoro di tesi è dedicato alla Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e alle attività svolte nel corso del periodo di internato. L'elaborato si propone di descrivere la Biobanca Integrata-Genomica Multispecialistica, una struttura strategica a supporto della ricerca biomedica traslazionale, della medicina di precisione e dell'innovazione in ambito sanitario. Nel corso della tesi vengono descritti sia gli aspetti legati alla realizzazione e all'organizzazione della Biobanca, sia alcune delle attività e dei progetti sviluppati nell'ambito della sua operatività.

Nel primo capitolo viene fornita un'introduzione generale al tema delle biobanche, illustrandone la definizione, le principali tipologie e il ruolo nella ricerca scientifica. Vengono inoltre approfonditi gli aspetti normativi, etici e organizzativi che ne regolano il funzionamento, con particolare attenzione al contesto in cui si inserisce la Biobanca della Fondazione. Questa panoramica fornisce le basi necessarie per comprendere gli argomenti affrontati nei capitoli successivi.

Il secondo capitolo è dedicato alla Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. In particolare, vengono descritti gli spazi destinati alle attività di biobancaggio, i requisiti organizzativi e le procedure necessarie per la realizzazione, la validazione e il successivo avvio operativo della struttura. Vengono inoltre illustrate le principali attività svolte durante il periodo di internato, evidenziando il contributo fornito alle diverse fasi del progetto.

Il terzo capitolo presenta uno studio finalizzato alla valutazione del livello di conoscenza e consapevolezza del personale di ricerca della Fondazione relativamente al tema del biobanking. A tale scopo è stato predisposto e somministrato un questionario volto a indagare la conoscenza delle biobanche, delle modalità di conservazione dei campioni biologici e delle loro possibili applicazioni nell'ambito della ricerca scientifica. L'analisi dei dati raccolti

permette di evidenziare eventuali criticità e lacune informative, mettendo in luce l'importanza della formazione e della divulgazione scientifica per favorire una maggiore consapevolezza sul ruolo delle biobanche nella ricerca biomedica e nella medicina di precisione.

Il quarto capitolo è dedicato al progetto INSINERGIA, promosso dalla Regione Lombardia. Dopo una descrizione delle finalità e dell'organizzazione del progetto, vengono presentate le caratteristiche del protocollo di biomonitoraggio, le modalità di reclutamento dei partecipanti e le procedure previste per la gestione del materiale biologico. In particolare, viene approfondito il ruolo della Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nell'ambito delle attività di raccolta, gestione, conservazione e tracciabilità dei campioni biologici ottenuti nel corso dello studio.

Infine, il quinto e ultimo capitolo approfondisce il progetto CVRisk-IT, incentrato sulla valutazione del rischio cardiovascolare e sullo sviluppo di un approccio sempre più personalizzato alla prevenzione. Lo studio integra la valutazione dei tradizionali fattori di rischio con informazioni derivanti dall'imaging cardiovascolare e dall'analisi genetica. Nell'ambito del progetto viene inoltre descritto il percorso seguito dai campioni biologici presso la Biobanca della Fondazione, dalla loro preparazione e aliquotazione fino alla registrazione e alla conservazione a lungo termine, con particolare riferimento all'implementazione del sistema Biobank Vial Mapper per la gestione e la tracciabilità delle aliquote.

Il mio contributo personale si è articolato su più livelli, comprendendo attività di carattere organizzativo, documentale, tecnico e operativo. La partecipazione alle riunioni e agli incontri con la Direzione Scientifica della Fondazione mi ha consentito di seguire direttamente le diverse fasi di sviluppo della Biobanca e di approfondire gli aspetti organizzativi e gestionali connessi alla sua messa a regime. Nell'ambito del percorso di adeguamento ai requisiti normativi, ho predisposto un documento di confronto tra la checklist Accredia, i requisiti della norma UNI CEI EN ISO 20387 e le relative evidenze documentali necessarie. Ho inoltre sviluppato il questionario rivolto ai ricercatori della Fondazione, contribuendo alla definizione di uno strumento per la valutazione della

conoscenza e della consapevolezza sul biobanking. Parallelamente, il coinvolgimento diretto nei progetti INSINERGIA e CVRisk-IT mi ha permesso di partecipare in prima persona alle attività di laboratorio, occupandomi dell'etichettatura, dell'identificazione e della tracciabilità dei campioni biologici. A queste attività si è affiancato il contributo allo sviluppo del software Biobank Vial Mapper, nato da una specifica esigenza del progetto CVRisk-IT. Generalmente, infatti, la Biobanca dovrebbe essere coinvolta fin dalle fasi iniziali di uno studio, così da definire modalità di gestione e tracciabilità dei campioni compatibili con i propri sistemi. Nel caso di CVRisk-IT, invece, il progetto era già stato avviato prima dell'avvio operativo della Biobanca ed è stato quindi necessario sviluppare uno strumento che consentisse di raccordare, attraverso un processo di transcodifica, i codici identificativi delle aliquote con quelli previsti dal sistema gestionale della Biobanca.

CAPITOLO 1

LE BIOBANCHE TRA RICERCA, QUALITÀ E ACCREDITAMENTO

1.1 Le biobanche: infrastrutture strategiche per la ricerca biomedica

Le biobanche sono strutture organizzate dedicate alla gestione di campioni biologici e dei dati a essi associati, attraverso attività che comprendono la raccolta, la processazione, la conservazione e, ove previsto, la distribuzione del materiale biologico a fini di ricerca. La norma UNI CEI EN ISO 20387:2024 definisce la biobanca come *"soggetto giuridico, che svolge il biobanking"*, dove per biobanking si intende il *"processo di acquisizione e conservazione, unitamente ad alcune o a tutte le attività di raccolta, preparazione, preservazione, prova, analisi e distribuzione di materiale biologico definito e informazioni e dati relativi"* [2]. La norma stabilisce i requisiti generali che una biobanca deve rispettare per garantire la competenza, l'imparzialità e il corretto svolgimento delle proprie attività. Vengono inoltre definiti requisiti specifici per la gestione della qualità e per il mantenimento delle competenze necessarie ad assicurare l'adeguatezza dei materiali biologici e dei dati ad essi associati. Il concetto di biobanca non si limita quindi a identificare un luogo fisico destinato alla conservazione dei campioni, ma comprende una struttura organizzata e complessa, nella quale ogni fase del processo, dalla raccolta del materiale biologico fino alla sua eventuale distribuzione, è gestita attraverso procedure standardizzate e sistemi di controllo della qualità. I materiali conservati all'interno delle biobanche possono essere di diversa natura, ad esempio sangue, tessuti, cellule, DNA e altri derivati biologici. La loro conservazione è strettamente associata alla raccolta di informazioni cliniche, demografiche e molecolari, che contribuiscono a valorizzare il campione e a renderlo utilizzabile nell'ambito di specifici progetti di ricerca.

L'evoluzione delle biobanche è stata favorita dai progressi delle tecnologie molecolari e dalla crescente necessità di integrare dati biologici e clinici. La disponibilità di raccolte di campioni caratterizzate da elevati standard qualitativi ha permesso di condurre studi finalizzati all'identificazione di nuovi biomarcatori, alla comprensione dei meccanismi alla base delle patologie e allo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche sempre più personalizzate [3]. Le biobanche rappresentano quindi un punto di connessione tra attività assistenziale e ricerca scientifica, consentendo di trasformare il materiale

biologico proveniente dai pazienti in una risorsa per lo studio delle malattie. Per questo motivo è necessario che tutte le attività siano condotte secondo criteri rigorosi di qualità, tracciabilità e sicurezza, nel rispetto degli aspetti etici e normativi relativi alla gestione dei campioni e dei dati associati.

La crescente importanza delle biobanche ha favorito inoltre lo sviluppo di reti e infrastrutture nazionali e internazionali finalizzate alla standardizzazione delle procedure, all'interoperabilità dei dati e alla condivisione delle risorse biologiche. Tra queste, BBMRI-ERIC (Infrastruttura di Ricerca per le Biobanche e le Risorse Biomolecolari – Consorzio Europeo per un'Infrastruttura di Ricerca) rappresenta una delle principali infrastrutture europee dedicate al biobancaggio. La sua attività è volta a promuovere la collaborazione tra istituzioni di ricerca, ospedali e università e a facilitare l'accesso a campioni biologici e dati caratterizzati da elevati standard di qualità [4].

1.2 Tipologie di biobanche

Le biobanche possono essere classificate secondo diversi criteri, tra cui la natura dei campioni conservati e le finalità della raccolta e del loro utilizzo. In base alla tipologia di campioni conservati si distinguono, ad esempio, le biobanche genetiche e le biobanche di tessuti, mentre in relazione alle finalità della raccolta si distinguono le biobanche di popolazione e quelle orientate alla malattia.

1.2.1 In base alla tipologia di campioni conservati

Biobanche genetiche

Le biobanche genetiche hanno lo scopo di raccogliere, conservare e rendere disponibili campioni biologici destinati allo studio delle caratteristiche genetiche e genomiche degli individui. I campioni possono provenire da individui o famiglie affetti da patologie genetiche, da popolazioni con elevata frequenza di portatori o di soggetti affetti da specifiche malattie genetiche, oppure da gruppi

di popolazione caratterizzati da una ridotta variabilità genetica o da un elevato grado di endogamia. A queste raccolte possono inoltre aggiungersi campioni provenienti da studi di farmacogenetica e campioni utilizzati come gruppi di controllo negli studi caso-controllo [5].

Una delle principali funzioni delle biobanche genetiche è sostenere la ricerca sulle malattie genetiche, in particolare quelle rare, per le quali la disponibilità di un numero adeguato di campioni può risultare determinante. La raccolta di materiale biologico proveniente da famiglie o da gruppi di soggetti selezionati permette infatti di mettere a confronto le caratteristiche genetiche dei diversi soggetti e di individuare le varianti associate a specifiche patologie. Le biobanche consentono inoltre di conservare campioni biologici associati a dati genomici utili ad approfondire le basi genetiche delle malattie complesse e a comprendere i fattori che possono contribuire alla diversa suscettibilità individuale. I campioni conservati rappresentano anche una risorsa importante per studi finalizzati allo sviluppo e alla valutazione di nuove strategie terapeutiche. Inoltre, la possibilità di condividere campioni e informazioni tra diversi centri di ricerca favorisce la collaborazione scientifica e permette di aumentare le risorse disponibili per lo studio delle malattie genetiche [5].

Un altro aspetto importante delle biobanche genetiche è l'associazione dei campioni con informazioni anagrafiche, cliniche e, quando disponibili, genealogiche relative al soggetto da cui proviene il materiale biologico. La presenza di dati genetici e genomici, insieme ai dati clinici associati, rende particolarmente importante l'adozione di adeguate misure di sicurezza e di tutela dei dati personali. La gestione di queste informazioni deve pertanto avvenire nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali e dei principi etici applicabili alla ricerca biomedica [5].

Biobanche dei tessuti

Le biobanche dei tessuti sono strutture organizzate nelle quali vengono conservati campioni biologici provenienti principalmente dalle attività di anatomia patologica, destinati a essere utilizzati per diagnosi e ricerca. Esse svolgono un ruolo particolarmente rilevante nell'ambito della ricerca oncologica

e biomedica, poiché il valore scientifico dei campioni dipende non soltanto dalla loro corretta conservazione, ma anche dalla qualità e dall'affidabilità delle informazioni cliniche e patologiche a essi associate. Le tipologie di campioni conservati sono molto varie e comprendono materiali provenienti da procedure diagnostiche o terapeutiche, tessuti raccolti specificatamente per finalità di ricerca e conservati per possibili utilizzi futuri, materiale biologico proveniente da attività di trapianto non utilizzato o ritenuto non idonee e reperti autoptici derivanti da soggetti deceduti [5].

Accanto alle collezioni di più recente acquisizione, rivestono particolare importanza gli archivi storici costituiti da tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina, conservati sotto forma di blocchi e sezioni istologiche su vetrino. A queste raccolte si sono progressivamente affiancate collezioni di tessuti congelato, spesso ottenuti da materiale residuo non utilizzato. La gestione di queste diverse tipologie di campioni richiede procedure specifiche di raccolta, trattamento, conservazione e tracciabilità [5].

1.2.2 In base alle finalità di utilizzo

Biobanche di popolazione

Le biobanche di popolazione raccolgono campioni biologici provenienti da individui appartenenti alla popolazione generale, generalmente volontari sani, selezionati in modo da rappresentare una determinata area geografica o uno specifico gruppo di popolazione. L'obiettivo principale di queste biobanche è studiare il ruolo della variabilità genetica individuale e l'interazione tra fattori genetici e ambientali nello sviluppo di patologie complesse e multifattoriali [6] [7]. A questo scopo, le raccolte possono essere utilizzate nell'ambito di studi prospettici nei quali i partecipanti vengono seguiti nel tempo e i dati biologici possono essere messi in relazione con le informazioni cliniche ed epidemiologiche raccolte durante il follow-up. La disponibilità di ampie coorti di individui e la possibilità di integrare dati molecolari, clinici ed epidemiologici rendono queste biobanche particolarmente utili per l'identificazione di biomarcatori e fattori di rischio, contribuendo allo sviluppo di strategie di

prevenzione e di approcci sempre più mirati nell'ambito della medicina di precisione [8].

Biobanche orientate alla malattia

Le biobanche orientate alla malattia, spesso indicate anche come biobanche cliniche, raccolgono campioni biologici provenienti da pazienti affetti da specifiche patologie, con l'obiettivo di approfondirne i meccanismi patogenetici, identificare nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici e contribuire allo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più efficaci [6]. I campioni possono comprendere sangue, tessuti, cellule o altri materiali biologici ottenuti durante il percorso diagnostico e terapeutico del paziente e sono strettamente associati a dati clinici dettagliati, fondamentali per garantirne il valore scientifico [9].

In generale, le biobanche orientate alla malattia possono essere distinte, in relazione alla loro finalità principale, in biobanche diagnostico-terapeutiche e biobanche della ricerca. Queste ultime hanno come obiettivo principale la raccolta, la conservazione e la gestione di campioni biologici associati a informazioni cliniche e molecolari, destinati allo svolgimento di attività di ricerca. A questa categoria appartiene la Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, sulla quale si concentra il presente elaborato [10].

1.3 La Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

All'interno della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia è presente la Biobanca Integrata Tessuto-Genomica e Multispecialistica, un'infrastruttura di ricerca finalizzata alla raccolta, gestione, conservazione e distribuzione di materiale biologico umano e dei relativi dati clinici associati. La Biobanca si configura come una piattaforma trasversale a supporto delle attività di ricerca biomedica, mettendo a disposizione campioni biologici caratterizzati da elevati standard qualitativi per lo svolgimento di studi clinici e traslazionali e per lo sviluppo di approcci nell'ambito della medicina personalizzata [11].

La struttura contribuisce allo sviluppo di progetti scientifici multidisciplinari attraverso l'adozione di procedure standardizzate e di sistemi di controllo e tracciabilità finalizzati a garantire la corretta gestione e conservazione dei campioni, nonché la disponibilità delle informazioni a essi associate. Tali attività sono svolte nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali e di utilizzo del materiale biologico per finalità di ricerca.

L'obiettivo principale della Biobanca è preservare l'integrità biologica dei campioni e la validità dei dati correlati, consentendone l'impiego nell'ambito di progetti di ricerca presenti e futuri. A tale scopo vengono utilizzati sistemi di conservazione avanzati, tra cui contenitori criogenici e sistemi alimentati ad azoto liquido, finalizzati a preservare nel tempo l'integrità e le caratteristiche biologiche dei campioni.

Dal punto di vista organizzativo la Biobanca è articolata in due aree funzionali principali. La prima è dedicata alla conservazione di liquidi biologici umani, quali sangue, plasma, siero, saliva e sperma, nonché di campioni citologici e delle relative frazioni molecolari, tra cui DNA, RNA e proteine. La seconda area è destinata alla crioconservazione dei tessuti umani mediante sistemi alimentati ad azoto liquido, finalizzati alla conservazione a lungo termine del materiale biologico [11].

Le attività svolte comprendono l'accettazione dei campioni destinati alla ricerca, la registrazione e l'archiviazione delle informazioni associate, la preparazione e il processamento del materiale biologico, la conservazione secondo standard qualitativi definiti e la successiva distribuzione ai gruppi di ricerca autorizzati. Un ruolo rilevante è inoltre svolto dai sistemi di tracciabilità, che consentono di monitorare il percorso del campione e delle informazioni associate durante le diverse fasi di gestione, dalla presa in carico fino all'eventuale utilizzo per finalità scientifiche.

In quanto struttura multispecialistica, la Biobanca raccoglie campioni provenienti da differenti ambiti clinici. Tra le principali tipologie rientrano i campioni biologici umani associati alle aree tematiche di interesse dell'IRCCS, quelli provenienti da pazienti affetti da malattie rare, il materiale biologico

proveniente da pazienti oncologici e i campioni ottenuti da soggetti sani utilizzati come gruppi di controllo. I materiali conservati comprendono tessuti umani, liquidi biologici, campioni citologici, frazioni molecolari e campioni destinati allo studio del microbiota [10].

La varietà dei campioni raccolti permette alla Biobanca di supportare diverse attività di ricerca e di favorire la collaborazione tra istituti e gruppi di ricerca. In particolare, la Biobanca contribuisce alla realizzazione di studi multicentrici e multidisciplinari, rappresentando una struttura di supporto alla ricerca biomedica [11].

Gli aspetti relativi alla struttura della Biobanca, alla destinazione degli spazi e alle diverse fasi di avanzamento del progetto saranno approfonditi nel capitolo successivo.

1.4 BBMRI-ERIC: Infrastruttura di Ricerca per le Biobanche e le Risorse Biomolecolari – Consorzio Europeo per un'Infrastruttura di Ricerca

BBMRI-ERIC è l'infrastruttura di ricerca europea dedicata al coordinamento delle biobanche e delle risorse biomolecolari. È stata istituita nel 2013 ai sensi della legislazione UE con l'obiettivo di facilitare l'accesso a campioni biologici umani di elevata qualità e ai dati ad essi associati, promuovendo la collaborazione tra istituzioni scientifiche, centri di ricerca, università e strutture sanitarie dei Paesi membri [4].

Nel settembre 2025, con l'ingresso della Spagna come membro a pieno titolo, BBMRI-ERIC ha raggiunto 22 Paesi membri. L'infrastruttura comprende inoltre quattro Paesi o organizzazioni con status di osservatore. La composizione dell'infrastruttura è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1 - Paesi membri e osservatori di BBMRI-ERIC

Status	Paese/organizzazione
Membro	Austria

Membro	Belgio
Membro	Bulgaria
Membro	Cipro
Membro	Repubblica Ceca
Membro	Estonia
Membro	Finlandia
Membro	Germania
Membro	Grecia
Membro	Ungheria
Membro	Italia
Membro	Lettonia
Membro	Lituania
Membro	Malta
Membro	Paesi Bassi
Membro	Norvegia
Membro	Polonia
Membro	Slovacchia
Membro	Slovenia
Membro	Spagna
Membro	Svezia
Membro	Svizzera
Osservatore	Danimarca
Osservatore	Qatar
Osservatore	Turchia
Organizzazione osservatrice	IARC – Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro

Per garantire un'organizzazione uniforme e una gestione condivisa delle attività, il funzionamento dell'infrastruttura si basa su una struttura di governance e su modalità condivise di gestione e partecipazione dei membri. La raccolta, la conservazione e la condivisione dei campioni biologici devono inoltre avvenire nel rispetto delle normative nazionali e della legislazione europea in materia di protezione dei dati personali, con particolare riferimento al Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR) [12].

L’infrastruttura opera attraverso una rete distribuita di nodi nazionali che collaborano allo sviluppo di procedure, standard qualitativi e pratiche condivise per la gestione dei campioni biologici. BBMRI-ERIC promuove inoltre l’adozione di criteri condivisi in materia di qualità, aspetti etici, legali e sociali (ELSI), nonché lo sviluppo di strumenti informatici volti a favorire la condivisione sicura e interoperabile di campioni e dati per finalità di ricerca [4].

In Italia è presente il nodo nazionale BBMRI.it, nato grazie all’impegno congiunto del Ministero dell’Università e della Ricerca e del Ministero della Salute e a cui contribuiscono istituzioni di ricerca, quali l’Istituto Superiore di Sanità, il Consiglio Nazionale della Ricerca, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Università, Aziende Ospedaliere, ricercatori e gruppi di ricerca dell’università e del CNR [13].

Attraverso una rete di biobanche presenti sul territorio nazionale, BBMRI.it favorisce la raccolta, la conservazione e la condivisione di campioni biologici e dei relativi dati. L’infrastruttura promuove inoltre il rispetto di adeguati standard di qualità e dei principi etici e normativi. BBMRI.it contribuisce anche allo sviluppo della ricerca traslazionale e della medicina di precisione, favorendo la collaborazione tra la ricerca di base, la ricerca clinica e l’assistenza sanitaria.

1.5 Il questionario BBMRI

Al fine di entrare a far parte del nodo italiano di BBMRI, le biobanche candidate sono sottoposte a un processo di valutazione volto a descriverne l’organizzazione e le modalità di gestione delle attività di biobanking. A tale scopo viene utilizzato un questionario finalizzato alla raccolta strutturata delle informazioni relative alle caratteristiche delle biobanche candidate.

Per la Biobanca Integrata Tessuto-Genomica e Multispecialistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, il questionario è stato compilato raccogliendo le informazioni relative ai diversi ambiti considerati. Esso è costituito da circa novanta quesiti, comprendenti sia campi a risposta aperta,

utilizzati per informazioni generali e identificative della struttura, quali la denominazione, l'acronimo, l'ente di appartenenza, i recapiti e i dati del responsabile, sia domande a risposta chiusa o multipla, che permettono di descrivere l'organizzazione e le modalità operative della Biobanca.

Tra gli aspetti considerati rientrano la natura giuridica della Biobanca e la sua eventuale afferenza a un'entità legale, le tipologie di campioni biologici conservati, i servizi erogati e le relative modalità di gestione. Il questionario considera inoltre l'adozione di procedure operative standard (Standard Operating Procedures, SOP), l'organizzazione del sistema di gestione della qualità, le modalità di gestione dei dati e gli aspetti etici e normativi applicabili alle attività della Biobanca.

Un'ulteriore sezione è dedicata alla gestione dell'accesso ai campioni biologici da parte dei ricercatori, con particolare riferimento alle procedure adottate per la presentazione, la valutazione e l'autorizzazione delle richieste. La compilazione di questa sezione ha richiesto di descrivere le modalità attraverso cui la Biobanca disciplina l'accesso al materiale biologico e la gestione delle relative richieste secondo i criteri previsti da BBMRI.

1.6 Aspetti etici, legali e normativi del biobancaggio

Nel contesto del biobanking, la conservazione dei campioni biologici rappresenta soltanto una componente dell'intero processo di gestione del materiale biologico. La raccolta e l'impiego di materiale di origine umana comportano infatti implicazioni di natura etica e giuridica che riguardano direttamente i soggetti coinvolti, sia in relazione al consenso alla partecipazione sia alla gestione delle informazioni associate ai campioni. Risulta quindi necessario adottare procedure di gestione volte a tutelare i diritti dei soggetti coinvolti, garantendo un utilizzo corretto dei dati, adeguati livelli di sicurezza e una comunicazione trasparente delle procedure adottate. A tal proposito, a livello europeo il principale riferimento normativo in materia di protezione dei dati personali è rappresentato dal Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati

(UE) n. 2016/679 (General Data Protection Regulation, GDPR) [14]. Il regolamento è entrato in vigore il 24 maggio 2016 ed è divenuto applicabile a partire dal 25 maggio 2018, sostituendo la precedente Direttiva 95/46/CE. Il GDPR stabilisce i principali criteri che devono guidare la raccolta e il trattamento dei dati personali, tra cui i principi di liceità, correttezza e trasparenza, limitazione delle finalità, minimizzazione dei dati, esattezza, limitazione della conservazione, integrità e riservatezza, responsabilizzazione (accountability). Il principio di responsabilizzazione richiede ai titolari del trattamento non solo di rispettare i principi previsti dalla normativa, ma anche di essere in grado di dimostrare l'effettiva adozione e applicazione delle misure necessarie a garantirne il rispetto [15]. I principi sopra descritti sono sintetizzati nella Figura 1:

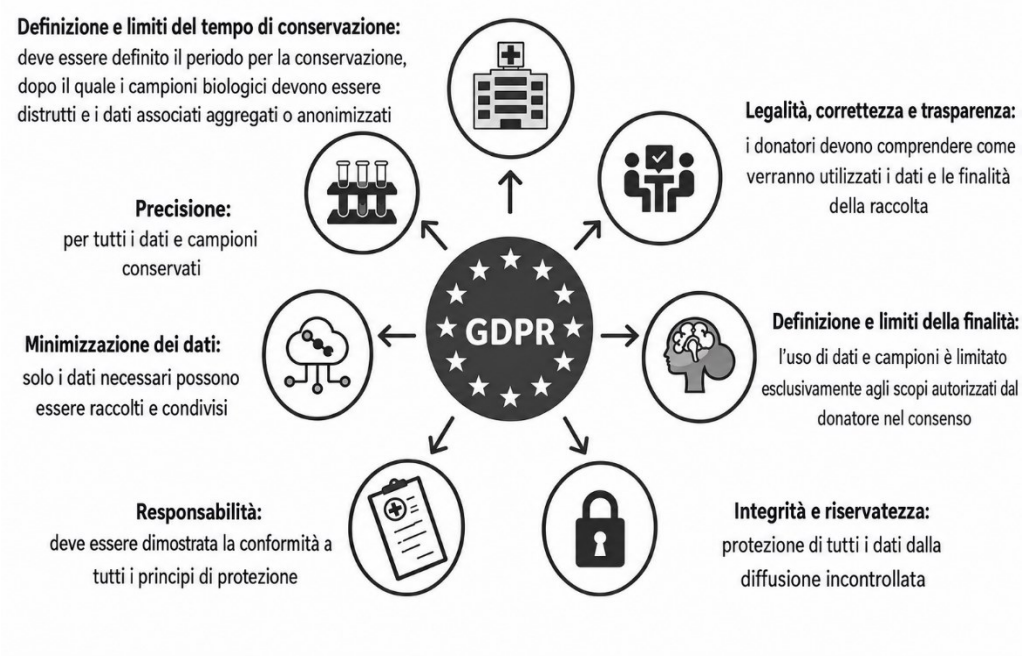


Figura 1 - Regolamento UE 2016/679

1.6.1 Il Regolamento per l'istituzione della Biobanca della Ricerca della Fondazione

Il principale documento di riferimento per l'organizzazione, la gestione e il funzionamento dell'infrastruttura di biobanking dell'IRCCS Policlinico San

Matteo di Pavia è il *Regolamento per l'istituzione della Biobanca della ricerca della Fondazione*, approvato con decreto n. 6/D.G/44 il 26/01/2026 [10].

Tale regolamento definisce l'assetto organizzativo della Biobanca, individuando i ruoli e le responsabilità delle diverse figure coinvolte, e disciplina le procedure operative necessarie a garantire la corretta raccolta, conservazione, gestione e distribuzione dei campioni biologici umani e dei relativi dati associati destinati alla ricerca scientifica.

A livello organizzativo la Biobanca si fonda su una struttura di governance articolata, caratterizzata dalla presenza di differenti figure con competenze e responsabilità specifiche. La direzione è affidata al Direttore Scientifico della Fondazione, che assume il ruolo di Direttore della Biobanca ed è responsabile della gestione e del coordinamento delle attività. A supporto delle decisioni scientifiche e operative è istituito un Comitato Tecnico-Scientifico della Biobanca (CTS-b), al quale compete, tra l'altro, la valutazione delle richieste di accesso ai campioni e la verifica della qualità e della rilevanza scientifica dei progetti di ricerca, nonché della loro conformità ai principi etici e alla normativa vigente. Completano l'assetto organizzativo ulteriori figure di riferimento, tra cui il Responsabile Medico, incaricato di garantire la correttezza degli aspetti clinici e sanitari; il Responsabile Unico del Progetto, che coordina le attività operative e gestionali; il Referente per la Qualità, responsabile dell'implementazione, del mantenimento e del monitoraggio del sistema di gestione della qualità. A tali figure si affianca il Comitato Etico, il quale valuta le proposte di studi clinici che prevedano la conservazione dei campioni biologici presso la Biobanca e approva preliminarmente la documentazione relativa al Consenso informato.

Un aspetto fondamentale del regolamento riguarda le modalità di accesso ai campioni biologici. Il materiale conservato può essere utilizzato esclusivamente per progetti di ricerca scientificamente validi, approvati dal Comitato Etico e sottoposti alla valutazione del Comitato Tecnico-Scientifico della Biobanca. La valutazione delle richieste tiene conto di diversi elementi, tra cui la qualità metodologica del progetto, la rilevanza clinico-scientifica, la competenza del gruppo di ricerca e la conformità ai principi etici e normativi applicabili.

Particolare attenzione viene riservata alla tutela de donatore e alla protezione dei dati personali. Attraverso procedure di pseudonimizzazione che impediscono l'identificazione diretta del soggetto e garantiscono la riservatezza delle informazioni.

Il regolamento considera inoltre il consenso informato un elemento fondamentale per il processo di biobancaggio. La conservazione e l'utilizzo del materiale biologico sono infatti possibili solo quando è stato acquisito uno specifico consenso informato da part del donatore. A tal proposito è prevista un'apposita informativa relativa al trattamento dei dati personali per la partecipazione alla procedura di biobancaggio per finalità di ricerca. Attraverso tale documento il donatore viene informato in merito alle modalità di raccolta, conservazione, utilizzo e, ove previsto, distribuzione del materiale biologico e dei dati ad esso associati. L'informativa è redatta in ottemperanza alla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (Regolamento (UE) 2016/679 [14]) e ha l'obiettivo di fornire informazioni al donatore sulla natura del trattamento, i diritti esercitabili e le responsabilità connesse al consenso prestato. Il donatore viene inoltre informato sulle finalità della Biobanca, le modalità di utilizzo dei campioni e i possibili benefici per la ricerca e la collettività. In qualsiasi momento il donatore può revocare il consenso; in quel caso il materiale biologico viene distrutto secondo le procedure previste e i dati associati vengono eliminati nel rispetto della normativa vigente.

Ulteriore elemento rilevante riguarda le modalità di accesso e di trasferimento dei campioni biologici e dei dati associati, regolate dal *Material and data Transfer Agreement*. Tale accordo definisce le condizioni per il trasferimento del materiale biologico, che può essere utilizzato unicamente per le finalità del progetto di ricerca autorizzato dal Comitato Etico e approvato secondo le procedure previste dal regolamento.

Gli ultimi articoli del regolamento sono dedicati ai principi di sostenibilità e al sistema di gestione della qualità adottato dalla Biobanca. Le attività sono svolte nell'ambito del Sistema di Gestione per la Qualità della Fondazione, certificato secondo la norma ISO 9001:2015, con l'obiettivo di perseguire anche la certificazione ISO 20387, specificatamente dedicata ai requisiti di qualità e

competenza delle biobanche. In questo modo è possibile garantire una gestione dei campioni e dei dati che sia affidabile, sicura e tracciabile, oltre a favorire la riproducibilità delle attività di ricerca.

Il regolamento stabilisce inoltre che il materiale biologico umano non possa essere oggetto di commercializzazione, consentendo esclusivamente il recupero dei costi sostenuti per la conservazione e la gestione dei campioni, secondo il principio del cost recovery.

Il regolamento pone quindi le basi per un modello di gestione della Biobanca orientato alla qualità, alla tracciabilità e alla tutela del donatore, integrando gli aspetti scientifici, etici, normativi e organizzativi con le esigenze di sostenibilità dell'infrastruttura.

1.6.2 Norma UNI CEI EN ISO 20387

Uno standard tecnico di particolare rilievo nel settore del biobanking è rappresentato dalla norma UNI CEI EN ISO 20387:2024, "Biotecnologie – Biobanking – Requisiti generali per il biobanking" [2]. La norma fornisce un quadro di riferimento per garantire che le attività di biobanking siano svolte in modo competente e imparziale, ponendo particolare attenzione alla qualità e alla tracciabilità dei materiali biologici e dei dati associati, in relazione agli utilizzi previsti.

1.6.2.1 Principali requisiti della norma

La norma adotta un approccio basato sull'intero ciclo di vita del materiale biologico, dalla raccolta o acquisizione fino alla distribuzione, allo smaltimento o alla distruzione, considerando anche la gestione dei dati associati.

I requisiti riguardano diversi ambiti, tra cui gli aspetti generali e organizzativi, le risorse, i processi di biobanking e il sistema di gestione per la qualità. Tra i requisiti generali rientrano la definizione di procedure documentate per le

principali attività della biobanca, insieme alla gestione degli aspetti di biosicurezza, bioprotezione, rischio e opportunità. La norma presta inoltre particolare attenzione all'imparzialità e alla riservatezza. A questo scopo, devono essere adottate misure per evitare possibili conflitti di interesse e per proteggere le informazioni riservate e i diritti dei soggetti coinvolti.

Dal punto di vista organizzativo, la biobanca deve essere identificabile come soggetto giuridico o come parte di esso e deve disporre di una struttura di governance e di responsabilità chiaramente definite. Per lo svolgimento delle attività sono necessarie risorse adeguate, comprendenti personale competente, strutture, apparecchiature, sistemi informativi e servizi di supporto. Le competenze del personale devono essere definite e mantenute attraverso adeguate attività di formazione, valutazione e aggiornamento, mentre strutture e apparecchiature devono essere sottoposte ai necessari controlli e interventi di manutenzione.

Infine, la norma prevede l'adozione di un sistema di gestione per la qualità, attraverso l'Opzione A, che definisce gli elementi minimi del sistema, oppure l'Opzione B, applicabile alle biobanche che dispongono di un sistema conforme alla ISO 9001, norma di riferimento per i sistemi di gestione per la qualità, e in grado di soddisfare i requisiti specifici del biobanking. Tra gli elementi previsti rientrano la gestione delle informazioni documentate e delle registrazioni, la gestione dei rischi e delle opportunità, il miglioramento, le azioni correttive, gli audit interni e i riesami della direzione.

L'integrazione degli aspetti organizzativi, tecnici e gestionali prevista dalla UNI CEI EN ISO 20387:2024 consente di definire un sistema orientato alla qualità e alla competenza della biobanca. L'applicazione dei requisiti previsti dalla norma contribuisce quindi a garantire una gestione controllata e tracciabile del materiale biologico e dei dati associati e costituisce un elemento fondamentale nel percorso di valutazione della conformità e di accreditamento della biobanca [2].

1.6.2.2 La ISO 20387 nel percorso di accreditamento

L'accreditamento rappresenta il riconoscimento formale, da parte di un organismo indipendente, della competenza di una biobanca a svolgere determinate attività di biobanking in conformità a requisiti prestabiliti. In Italia, il processo di accreditamento è affidato ad Accredia, organismo nazionale di accreditamento, che opera secondo gli specifici schemi e riferimenti normativi applicabili. Per le biobanche, la valutazione viene effettuata sulla base della UNI CEI EN ISO 20387 e degli eventuali ulteriori documenti applicabili allo specifico ambito di attività. L'accreditamento non si limita quindi alla verifica della presenza di procedure documentate, ma riguarda anche la capacità della biobanca di applicare in modo efficace e coerente i requisiti della norma nelle proprie attività operative.

Il percorso di accreditamento, secondo quanto indicato da Accredia, inizia con la presentazione della domanda e della documentazione richiesta, attraverso la quale la biobanca deve definire in maniera chiara il proprio campo di attività e fornire evidenza dell'organizzazione, delle risorse e dei processi adottati. La documentazione presentata viene poi esaminata per verificarne la completezza e per valutare se il sistema predisposto rispetti i requisiti applicabili.

A tale fase segue la valutazione da parte di un gruppo di valutazione qualificato, che verifica l'effettiva applicazione dei requisiti della UNI CEI EN ISO 20387 all'interno della biobanca. La valutazione comprende l'esame della documentazione e delle registrazioni, l'analisi dei processi e, ove previsto, l'osservazione delle attività svolte. Tra gli aspetti considerati rientrano, in particolare, la gestione del materiale biologico e dei dati associati, la competenza del personale, la gestione delle strutture e delle apparecchiature, la tracciabilità e il controllo della qualità.

Nel corso della valutazione possono emergere eventuali non conformità rispetto ai requisiti applicabili. Tali rilievi devono essere analizzati dalla biobanca, che è tenuta a individuare e attuare appropriate azioni correttive, documentando le attività svolte e fornendo le evidenze necessarie. La conclusione positiva del processo di valutazione consente all'organismo di accreditamento di assumere

la decisione relativa alla concessione dell'accreditamento per il campo di applicazione definito. Una volta ottenuto, l'accreditamento deve essere mantenuto nel tempo attraverso le attività di sorveglianza e le rivalutazioni previste, finalizzate a verificare il permanere della competenza e della conformità ai requisiti applicabili.

La conformità alla UNI CEI EN ISO 20387 e l'accreditamento sono concetti distinti ma strettamente correlati. La norma stabilisce infatti i requisiti che la biobanca deve soddisfare, mentre l'accreditamento rappresenta il riconoscimento formale della competenza della biobanca a svolgere determinate attività nel campo di applicazione accreditato. Il percorso di accreditamento, quindi, non consiste solamente nel creare una documentazione conforme alla norma, ma anche nel dimostrare che quanto previsto viene realmente applicato e controllato. In questo modo è possibile garantire nel tempo la qualità, l'affidabilità e la tracciabilità dei materiali biologici e dei dati associati.

La UNI CEI EN ISO 20387 assume quindi un ruolo centrale non soltanto come riferimento per la valutazione iniziale, ma anche come strumento per strutturare e mantenere un sistema organizzativo e tecnico orientato al miglioramento continuo. Il percorso di accreditamento consente quindi di trasformare i requisiti della norma in pratiche operative verificabili, contribuendo a rafforzare la fiducia degli utilizzatori nei confronti dei materiali biologici e dei dati messi a disposizione della biobanca [16].

1.6.3 Lo schema di accreditamento Accredia

Nel percorso di preparazione all'accreditamento secondo la UNI CEI EN ISO 20387:2024, uno strumento di riferimento è rappresentato dalla lista di riscontro predisposta da Accredia per la valutazione delle biobanche. Il documento, identificato come MD-09-12-S-DT, "Ispettore di sistema – Lista di riscontro per la valutazione di una Biobanca – UNI CEI EN ISO 20387:2024" [17] e consultabile sul sito ufficiale di Accredia, è strutturato sulla base dei requisiti

previsti dalla norma e consente di esaminare sistematicamente i diversi aspetti del sistema organizzativo e gestionale della biobanca.

La checklist riprende i requisiti della UNI CEI EN ISO 20387:2024 e li organizza secondo i diversi ambiti oggetto di valutazione, comprendendo i requisiti generali, strutturali, relativi alle risorse, ai processi, al sistema di gestione per la qualità e alla documentazione, come mostrato nella Tabella 2. Il suo utilizzo consente di tradurre i requisiti normativi in elementi concretamente verificabili, richiedendo alla Biobanca di dimostrare, attraverso adeguate evidenze documentali e operative, che quanto previsto dalla norma è stato effettivamente predisposto e applicato. La lista di riscontro permette quindi di verificare la presenza e l'applicazione dei requisiti relativi all'organizzazione e alla governance, alle risorse e alla gestione del personale, alle strutture e alle apparecchiature, ai processi di biobanking, alla gestione dei dati e al sistema di gestione per la qualità, associando tali requisiti alle relative evidenze.

Tabella 2 - Sintesi dei principali ambiti di verifica della checklist Accredia per la valutazione della Biobanca

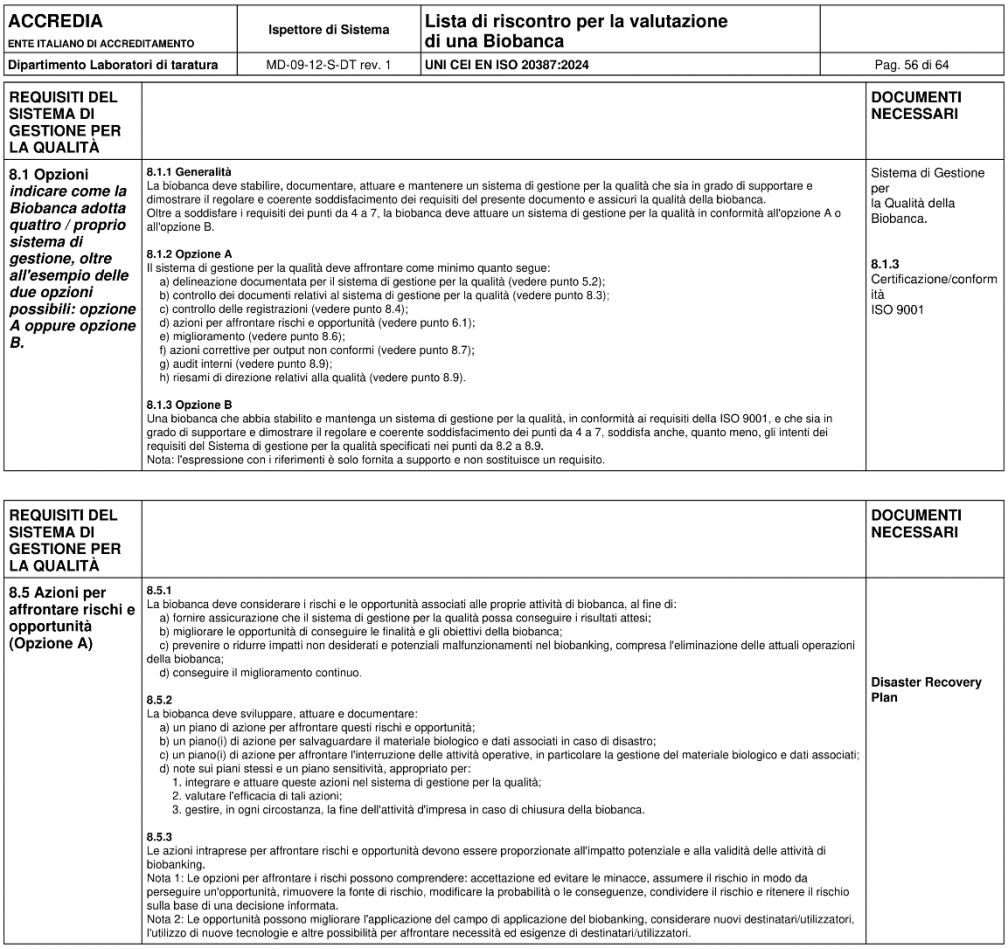
Area della checklist Accredia	**Cosa richiede**	**Cosa deve dimostrare la Biobanca**	**Esempi di evidenze da verificare**
Requisiti generali (§4)	La Biobanca deve operare in modo imparziale, riservato e conforme alle disposizioni applicabili	Che siano identificati e gestiti conflitti di interesse, riservatezza e requisiti etici e legislativi	Dichiarazioni di imparzialità, procedure sulla riservatezza, autorizzazioni e riferimenti normativi
Requisiti strutturali (§5)	Devono essere definiti organizzazione, ruoli e responsabilità	Che sia chiaro chi fa cosa e chi è responsabile delle diverse attività	Organigramma, funzionigramma, nomine, descrizione dei ruoli e delle responsabilità
Risorse (§6)	La Biobanca deve avere personale competente, strutture adeguate e apparecchiature idonee	Che le persone siano formate e che locali e apparecchiature siano adeguati alle attività svolte	Curriculum e formazione, registri di addestramento, manutenzione e taratura delle apparecchiature
Processi di biobanking (§7)	Il materiale biologico deve essere gestito correttamente durante tutte le fasi	Che ogni fase sia definita, controllata e tracciabile	Procedure di acquisizione, ricezione, identificazione, processamento, conservazione, recupero e distribuzione

Tracciabilità e gestione dei dati (§7)	Il materiale biologico deve poter essere rintracciato e collegato alle informazioni associate	Che sia possibile ricostruire la storia del campione e proteggere i dati	Sistemi informatici, codici identificativi, registrazioni, procedure di gestione e protezione dei dati
Sistema di gestione (§8)	Le attività devono essere documentate e controllate	Che procedure e documenti siano disponibili, aggiornati e applicati	Procedure, istruzioni operative, moduli, registrazioni e gestione delle informazioni documentate
Verifica e miglioramento (§8)	La Biobanca deve controllare il proprio sistema e migliorarlo nel tempo	Che eventuali problemi siano individuati, analizzati e gestiti	Audit interni, non conformità, azioni correttive, riesame della Direzione e indicatori

In preparazione alla visita di valutazione da parte degli ispettori Accredia, la checklist viene compilata dalla biobanca attraverso l'analisi dei requisiti previsti dalla norma e il confronto con la documentazione, le procedure e le modalità operative adottate. La verifica non si limita alla presenza della documentazione richiesta, ma comprende anche l'accertamento della sua effettiva applicazione nelle attività della Biobanca. Tale attività permette di verificare preventivamente la disponibilità delle evidenze necessarie a dimostrare l'applicazione dei requisiti e di individuare eventuali aspetti che necessitano di ulteriori approfondimenti, integrazioni o adeguamenti.

Nell'ambito del presente lavoro di tesi, è stata avviata un'attività preliminare di analisi della checklist Accredia, con riferimento alla Biobanca Integrata Tessuto-Genomica e Multispecialistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Al momento della stesura della presente tesi, l'attività si è concentrata principalmente sullo studio della norma UNI CEI EN ISO 20387:2024 e sulla comprensione dei requisiti in essa definiti, al fine di individuare le principali aree di interesse e le evidenze documentali e operative che dovranno essere prese in considerazione nell'ambito del percorso di accreditamento.

A tal proposito, per ciascun campo previsto dalla checklist sono stati individuati i relativi requisiti della norma UNI CEI EN 20387:2024 e, per ognuno di essi, è stata indicata la documentazione necessaria a dimostrarne la conformità. Un estratto del lavoro svolto è riportato in Figura 2; per esigenze di sintesi, il documento completo non è riportato.



ACCREDIA ENTE ITALIANO DI ACCREDITAMENTO	Ispettore di Sistema	Lista di riscontro per la valutazione di una Biobanca	
Dipartimento Laboratori di taratura	MD-09-12-S-DT rev. 1	UNI CEI EN ISO 20387:2024	Pag. 56 di 64

REQUISITI DEL SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ		DOCUMENTI NECESSARI
8.1 Opzioni ***indicare come la Biobanca adotta quattro / proprio sistema di gestione, oltre all'esempio delle due opzioni possibili: opzione A oppure opzione B.***	**8.1.1 Generalità** La biobanca deve stabilire, documentare, attuare e mantenere un sistema di gestione per la qualità che sia in grado di supportare e dimostrare il regolare e coerente soddisfacimento dei requisiti del presente documento e assicuri la qualità della biobanca. Oltre a soddisfare i requisiti dei punti da 4 a 7, la biobanca deve attuare un sistema di gestione per la qualità in conformità all'opzione A o all'opzione B. **8.1.2 Opzione A** Il sistema di gestione per la qualità deve affrontare come minimo quanto segue: a) delineazione documentata per il sistema di gestione per la qualità (vedere punto 5.2); b) controllo dei documenti relativi al sistema di gestione per la qualità (vedere punto 8.3); c) controllo delle registrazioni (vedere punto 8.4); d) azioni per affrontare rischi e opportunità (vedere punto 6.1); e) miglioramento (vedere punto 8.6); f) azioni correttive per output non conformi (vedere punto 8.7); g) audit interni (vedere punto 8.9); h) riesami di direzione relativi alla qualità (vedere punto 8.9). **8.1.3 Opzione B** Una biobanca che abbia stabilito e mantenga un sistema di gestione per la qualità, in conformità ai requisiti della ISO 9001, e che sia in grado di supportare e dimostrare il regolare e coerente soddisfacimento dei punti da 4 a 7, soddisfa anche, quanto meno, gli intenti dei requisiti del Sistema di gestione per la qualità specificati nei punti da 8.2 a 8.9. Nota: l'espressione con i riferimenti è solo fornita a supporto e non sostituisce un requisito.	Sistema di Gestione per la Qualità della Biobanca. **8.1.3** Certificazione/conformità ISO 9001

REQUISITI DEL SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ		DOCUMENTI NECESSARI
8.5 Azioni per affrontare rischi e opportunità (Opzione A)	**8.5.1** La biobanca deve considerare i rischi e le opportunità associati alle proprie attività di biobanca, al fine di: a) fornire assicurazione che il sistema di gestione per la qualità possa conseguire i risultati attesi; b) migliorare le opportunità di conseguire le finalità e gli obiettivi della biobanca; c) prevenire o ridurre impatti non desiderati e potenziali malfunzionamenti nel biobanking, compresa l'eliminazione delle attuali operazioni della biobanca; d) conseguire il miglioramento continuo. **8.5.2** La biobanca deve sviluppare, attuare e documentare: a) un piano di azione per affrontare questi rischi e opportunità; b) un piano(i) di azione per salvaguardare il materiale biologico e dati associati in caso di disastro; c) un piano(i) di azione per affrontare l'interruzione delle attività operative, in particolare la gestione del materiale biologico e dati associati; d) note sui piani stessi e un piano sensitività, appropriato per: 1. integrare e attuare queste azioni nel sistema di gestione per la qualità; 2. valutare l'efficacia di tali azioni; 3. gestire, in ogni circostanza, la fine dell'attività d'impresa in caso di chiusura della biobanca. **8.5.3** Le azioni intraprese per affrontare rischi e opportunità devono essere proporzionate all'impatto potenziale e alla validità delle attività di biobanking. Nota 1: Le opzioni per affrontare i rischi possono comprendere: accettazione ed evitare le minacce, assumere il rischio in modo da perseguire un'opportunità, rimuovere la fonte di rischio, modificare la probabilità o le conseguenze, condividere il rischio e ritenere il rischio sulla base di una decisione informata. Nota 2: Le opportunità possono migliorare l'applicazione del campo di applicazione del biobanking, considerare nuovi destinatari/utilizzatori, l'utilizzo di nuove tecnologie e altre possibilità per affrontare necessità ed esigenze di destinatari/utilizzatori.	**Disaster Recovery Plan**

Figura 2 - Estratto della checklist Accredia con associazione tra i requisiti della norma UNI CEI EN ISO 20387:2024 e la documentazione necessaria

Il confronto ha evidenziato che la Biobanca dispone già di una base documentale e organizzativa ben definita. Un riferimento importante è il Regolamento della Biobanca, che ne descrive la missione, l'organizzazione e le principali responsabilità. A questo si affiancano le procedure operative standard (SOP), che regolano le attività connesse alla gestione dei materiali biologici, e il sistema informativo della Biobanca, attraverso il quale vengono registrati e gestiti i campioni biologici e i dati ad essi associati. Tale sistema permette di garantire la tracciabilità del materiale e delle relative informazioni lungo le diverse fasi del loro ciclo di vita.

A partire da questa base, il lavoro ha permesso di mettere in relazione la documentazione già disponibile con i singoli requisiti previsti per l'accreditamento, individuando gli aspetti già adeguatamente documentati e quelli che necessitano invece di essere integrati o formalizzati.

L’analisi ha infatti evidenziato la necessità di predisporre e formalizzare alcuni documenti aggiuntivi. Un esempio riguarda la gestione del personale e delle competenze, per cui è necessario tenere traccia della formazione e dell’esperienza del personale e verificare il mantenimento delle competenze nel tempo. Analogamente, per la gestione delle apparecchiature e delle condizioni ambientali è necessario raccogliere e conservare in maniera sistematica le registrazioni relative ai controlli effettuati. Un ulteriore aspetto riguarda la gestione dei fornitori, per la quale devono essere formalizzati i criteri di selezione, qualificazione, monitoraggio e rivalutazione.

Altri documenti devono essere predisposti per completare e strutturare il sistema di gestione per la qualità della Biobanca. Tra questi rientrano la documentazione relativa alla valutazione dei rischi e delle opportunità, con il relativo registro, e quella relativa alla sostenibilità della Biobanca, necessaria per descrivere le risorse disponibili e le strategie adottate per garantire la continuità nel tempo. Devono inoltre essere formalizzate le modalità di gestione della documentazione e delle registrazioni, delle non conformità e delle azioni correttive, degli audit interni e del riesame della direzione, integrandole con quanto già previsto nell’ambito del sistema di gestione secondo la ISO 9001.

L’analisi dei singoli requisiti ha inoltre portato all’individuazione di strumenti specifici da introdurre. Un esempio riguarda il requisito 8.6, relativo al miglioramento, che prevede non solo l’identificazione delle opportunità di miglioramento, ma anche la raccolta di informazioni di ritorno da parte di fornitori, destinatari e utilizzatori della Biobanca. A questo scopo è stato predisposto un questionario di customer, riportato in Allegato 1, attraverso il quale raccogliere in maniera strutturata feedback, sia positivi che negativi, da parte dei soggetti coinvolti. I risultati ottenuti potranno quindi essere analizzati e utilizzati come ulteriore elemento per individuare possibili azioni di miglioramento del sistema di gestione, delle attività di biobanking e dei servizi offerti.

L’analisi preliminare della checklist Accredia rappresenta pertanto uno strumento utile per iniziare a correlare i singoli requisiti normativi con la documentazione e le procedure attualmente disponibili presso la Biobanca,

consentendo di acquisire una visione strutturata degli adempimenti richiesti dalla norma. Tale attività costituisce un primo passo verso la compilazione sistematica della checklist e potrà supportare l'identificazione di eventuali aspetti documentali, organizzativi o operativi da approfondire o implementare in preparazione al processo di accreditamento.

1.6.4 Confronto tra il questionario BBMRI e la checklist Accredia

Il questionario BBMRI e la checklist Accredia sono due strumenti distinti, utilizzati nell'ambito di percorsi differenti, ma caratterizzati da alcune aree di interesse comuni. Il questionario BBMRI è finalizzato alla raccolta delle informazioni necessarie alla candidatura della Biobanca al nodo italiano, mentre la checklist Accredia è direttamente collegata al percorso di accreditamento secondo la UNI CEI EN ISO 20387:2024 e viene utilizzata in preparazione alla visita di valutazione degli ispettori.

Nonostante le diverse finalità, entrambi gli strumenti prendono in considerazione aspetti fondamentali della gestione della Biobanca, quali l'organizzazione, il sistema di gestione della qualità, le procedure operative, la gestione dei dati, il materiale biologico e le modalità di accesso ai campioni. La principale differenza riguarda tuttavia la modalità di analisi: il questionario BBMRI ha un'impostazione prevalentemente descrittiva, volta a raccogliere informazioni sulla struttura e sulle sue attività, mentre la checklist Accredia segue i requisiti della UNI CEI EN ISO 20387:2024 e richiede di individuare le relative evidenze documentali e operative.

L'analisi di entrambi gli strumenti ha consentito di analizzare la Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo da prospettive differenti ma complementari, mettendo in relazione gli aspetti organizzativi e gestionali della Biobanca con i requisiti previsti nel percorso di accreditamento.

1.6.5 L’accreditamento delle biobanche nel sistema europeo di mutuo riconoscimento

Un importante sviluppo riguarda il riconoscimento, a livello europeo, dell’accreditamento delle biobanche secondo la norma EN ISO 20387. In Italia, Accredia è l’ente nazionale incaricato di verificare e attestare le competenze delle biobanche che richiedono l’accreditamento secondo tale norma. A sua volta, tuttavia, anche l’attività di Accredia viene sottoposta a valutazione a livello europeo: questo avviene attraverso la cosiddetta peer evaluation, una valutazione tra pari condotta nell’ambito di European co-operation for Accreditation (EA), finalizzata a verificare che l’ente nazionale operi in maniera competente e conforme ai requisiti previsti [16].

A maggio 2026 Accredia è stata sottoposta a questa valutazione specificatamente per l’accreditamento delle biobanche secondo la EN ISO 20387. La valutazione ha avuto esito positivo e, il 30 settembre 2026, tale risultato è stato confermato dall’EA Multilateral Agreement Council (EA MAC), l’organo di EA responsabile delle decisioni relative agli accordi di mutuo riconoscimento. Il superamento della peer evaluation rappresenta quindi un passaggio fondamentale, poiché consente ad Accredia di procedere verso l’adesione al nuovo Accordo multilaterale di mutuo riconoscimento europeo dedicato al biobanking (EA MLA), il cui avvio è previsto per ottobre 2026 [16].

L’adesione all’EA MLA è particolarmente importante per le biobanche italiane, perché permette agli accreditamenti rilasciati da Accredia di essere riconosciuti anche negli altri Paesi che partecipano all’Accordo. In altre parole, una biobanca italiana accreditata secondo la EN ISO 20387 non dovrà dimostrare nuovamente, in ciascun Paese aderente, la propria conformità agli stessi requisiti, poiché l’accreditamento rilasciato da Accredia sarà considerato equivalente a quello rilasciato dagli altri Enti nazionali firmatari. Il mutuo riconoscimento contribuisce quindi a creare una base comune di fiducia tra i diversi Paesi europei e può facilitare la collaborazione tra biobanche e istituzione di ricerca, nonché la condivisione e l’utilizzo di materiali biologici e dei dati ad essi associati [16].

CAPITOLO 2

LA BIOBANCA DELLA RICERCA: STRUTTURA, SISTEMI DI GESTIONE E PROCEDURE OPERATIVE

2.1 La struttura della Biobanca

La Biobanca della Ricerca dell'IRCCS Policlinico San Matteo è situata al piano -1 del Padiglione 11 della Fondazione (Figura 3).



Figura 3 - Padiglione 11 IRCCS Policlinico San Matteo

I locali destinati all'attività di biobancaggio sono progettati per garantire la corretta conservazione dei campioni biologici, nel rispetto delle condizioni ambientali richieste e assicurando la completa tracciabilità delle operazioni. La struttura si articola in tre aree principali:

- Sala frigoriferi e congelatori
- Sala criogenica
- Control Room

La disposizione degli spazi è riportata nella Figura 4, che mostra la planimetria dell'intero impianto. Dalla planimetria si osserva che gli spazi dedicati alla Biobanca della Ricerca sono adiacenti all'area criogenica del SIMT – Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale.

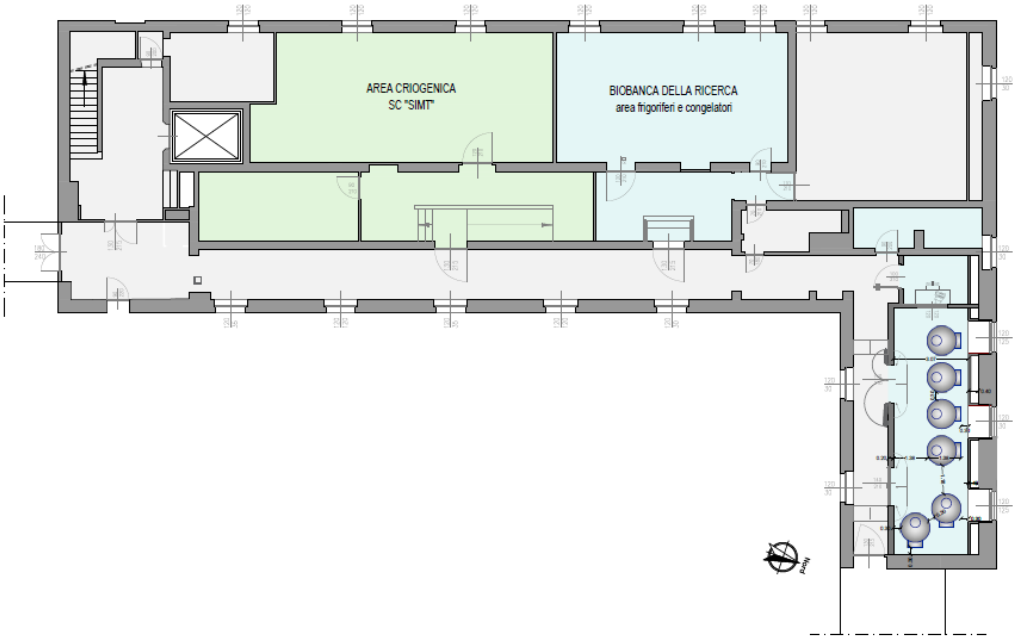


Figura 4 - Planimetria Biobanca della Ricerca IRCCS Policlinico San Matteo

Al momento dell'avvio dell'attività di internato, i lavori di realizzazione della Biobanca risultavano già completati e le principali infrastrutture erano state predisposte. Le apparecchiature presenti e le caratteristiche dei locali sono descritte nei paragrafi successivi.

2.1.1 Sala criogenica

La sala criogenica è dedicata alla conservazione di campioni biologici che richiedono il mantenimento a temperature estremamente basse. Al suo interno sono installati cinque contenitori criogenici ad azoto liquido, utilizzati per la conservazione dei campioni a una temperatura di circa -196°C (Figura 5).



Figura 5 - Sala criogenica

I contenitori criogenici, riportati in Figura 6, sono destinati alla crioconservazione di campioni biologici e sono caratterizzati da un'ampia apertura e da un'elevata capacità di stoccaggio. Al loro interno possono essere conservati campioni contenuti in paillette, cryovials, sacche o altri idonei sistemi di conservazione. La struttura dei contenitori, realizzata in acciaio inossidabile, garantisce adeguate prestazioni in termini di resistenza meccanica, affidabilità e mantenimento delle condizioni criogeniche necessarie alla corretta conservazione del materiale biologico [18].



Figura 6 - Contenitore ad azoto liquido

L'azoto liquido per la crioconservazione viene prodotto mediante distillazione frazionata criogenica dell'aria atmosferica, costituita prevalentemente da azoto e ossigeno. Dopo una fase preliminare di purificazione e compressione, l'aria viene progressivamente raffreddata fino alla liquefazione e successivamente sottoposta a distillazione, che consente di separane i principali componenti in funzione dei rispettivi punti di ebollizione. L'azoto, caratterizzato da una temperatura di ebollizione di circa -196°C a pressione atmosferica, viene quindi raccolto allo stato liquido e utilizzato per il mantenimento delle condizioni criogeniche necessarie alla conservazione dei campioni biologici. Le temperature estremamente basse consentono di ridurre in modo significativo l'attività biologica e i processi degradativi, contribuendo alla preservazione nel tempo dell'integrità dei campioni.

Per garantire la disponibilità di azoto liquido necessaria al funzionamento della sala criogenica, è stato installato un serbatoio criogenico esterno con una capacità di 5.000 litri, situato posteriormente al Padiglione 11. Il serbatoio è progettato per mantenere l'azoto allo stato liquido in condizioni di sicurezza ed è costituito da una struttura a doppia parete con isolamento sottovuoto, soluzione

che consente di ridurre al minimo gli scambi termici con l'ambiente esterno. L'erogazione dell'azoto avviene a pressione controllata, al fine di garantire una distribuzione stabile e continua verso l'impianto criogenico [19].

Dal serbatoio esterno, l'azoto liquido viene distribuito, mediante una rete di tubazioni dedicate, fino ai contenitori criogenici presenti all'interno della Biobanca, dove viene utilizzato per il mantenimento delle condizioni necessarie alla conservazione dei campioni biologici. L'impianto criogenico è sottoposto a interventi di manutenzione periodica e a verifiche finalizzate a garantire un adeguato servizio di assistenza e intervento in caso di necessità o di eventuali anomalie del sistema, al fine di ridurre il rischio di interruzioni nella fornitura di azoto liquido e di conseguenti alterazioni delle condizioni di conservazione dei campioni [20].

Un riferimento normativo specifico per la progettazione e la gestione delle sale criogeniche è rappresentato dalla UNI 11827:2021 [21], relativa alle sale criogeniche dotate di sistemi automatizzati di rifornimento di azoto. La norma definisce requisiti riguardanti l'intero sistema criogenico, comprendendo il serbatoio di stoccaggio, la rete di distribuzione dell'azoto, i contenitori criogenici, l'ambiente di installazione, i sistemi di supervisione e automazione e gli impianti destinati alla sicurezza. Particolare attenzione è rivolta agli aspetti connessi al monitoraggio delle condizioni ambientali e alla rilevazione di eventuali sistemi di carenza di ossigeno, che possono verificarsi in seguito a perdite o evaporazione dell'azoto liquido. La norma prende inoltre in considerazione i sistemi di allarme e le ulteriori misure necessarie a garantire la sicurezza degli operatori e la continuità della conservazione dei campioni biologici. La corretta progettazione, gestione e manutenzione dell'impianto criogenico rappresentano pertanto elementi fondamentali sia per la tutela del personale operante nella sala sia per la salvaguardia dell'integrità e della qualità dei campioni conservati.

2.1.2 Misure di monitoraggio e sicurezza presenti in Biobanca

La Biobanca è dotata di sistemi di monitoraggio e di sicurezza finalizzati a garantire il corretto funzionamento dell'impianto criogenico, la continuità delle attività di conservazione e la tutela degli operatori presenti nei locali. Tra questi rientra il sistema di messa a freddo della linea di distribuzione dell'azoto, necessario per predisporre la linea al successivo riempimento dei contenitori criogenici. L'operazione può essere eseguita automaticamente dal sistema di supervisione oppure manualmente mediante l'apposito pulsante presente all'interno della Biobanca. In caso di richiesta di reintegro, il sistema avvia la fase di raffreddamento della linea e, una volta raggiunte le condizioni impostate, procede al riempimento dei contenitori, contribuendo a ridurre gli sprechi di azoto e a ottimizzare il funzionamento dell'impianto [20].

Un elemento fondamentale per la sicurezza della sala criogenica è costituito dall'impianto di ventilazione HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning), che garantisce un adeguato ricambio dell'aria all'interno dei locali. Il sistema contribuisce al mantenimento di idonee condizioni ambientali per gli operatori e, in caso di eventuale fuoriuscita di azoto, favorisce la dispersione del gas, limitandone l'accumulo nell'ambiente (Figura 7). L'impianto è configurato per operare secondo due differenti livelli di ventilazione: in condizioni di normale esercizio viene mantenuta una portata minima corrispondente a 10 ricambi d'aria per ora (volumi/ora), mentre in condizioni di emergenza la portata viene incrementata fino a 25 ricambi d'aria per ora [22]. L'attivazione della modalità di emergenza avviene automaticamente in seguito al rilevamento, da parte del sistema di monitoraggio ambientale, di una riduzione della concentrazione di ossigeno al di sotto della soglia impostata. L'aumento della portata di ventilazione consente di favorire il rapido ricambio dell'aria e la conseguente riduzione della concentrazione di azoto, contribuendo a ripristinare condizioni ambientali più sicure per gli operatori.

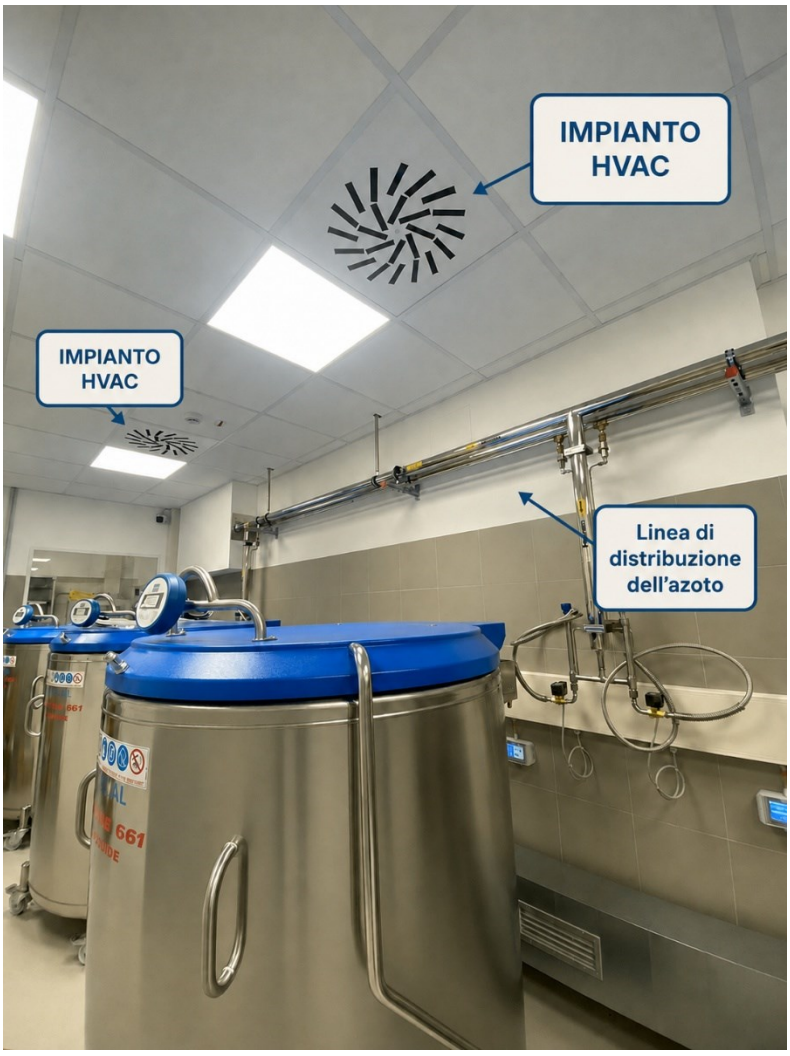


Figura 7 - Impianto HVAC e linea di distribuzione dell'azoto
presenti nei locali della Biobanca

Sebbene l'azoto non sia un gas tossico né infiammabile, una sua eventuale fuoriuscita e successiva evaporazione può determinare una riduzione della concentrazione di ossigeno nell'ambiente, con conseguente rischio di asfissia per gli operatori presenti nella sala. Per questo motivo, la progettazione e la gestione della sala criogenica devono prevedere adeguati sistemi di monitoraggio della concentrazione di ossigeno, sistemi di ventilazione e dispositivi di segnalazione delle eventuali condizioni di pericolo [23]. A tal fine, all'interno della Biobanca è installato un sistema di rilevazione della concentrazione di ossigeno, costituito da sette sensori distribuiti tra la sala criogenica, il corridoio e la Control Room (Figura 8, Figura 9). Ciascun sensore è configurato con due soglie di intervento. Al raggiungimento della prima soglia, corrispondente a una concentrazione di ossigeno pari o inferiore al 19%, viene attivato il sistema di ventilazione forzata e vengono emesse segnalazioni acustiche e visive. Qualora la concentrazione di

ossigeno scenda al di sotto del 18%, viene invece attivata la seconda soglia di allarme, che determina l'interruzione dell'erogazione di azoto. In entrambi i casi, l'evento viene inoltre segnalato al personale dedicato della Fondazione, consentendo una tempestiva gestione della situazione [20].



Figura 8 - Rilevatore di ossigeno



Figura 9 - Sistema di monitoraggio delle concentrazioni di ossigeno dei diversi locali, installato nella Control Room

Oltre ai sistemi finalizzati al monitoraggio delle condizioni ambientali, la Biobanca dispone di ulteriori dispositivi destinati alla sicurezza degli operatori e al controllo degli accessi. A tal proposito è presente un sistema di identificazione basato su badge RFID (Radio Frequency Identification), che consente di limitare l'accesso ai soli operatori autorizzati e di registrare gli ingressi e le uscite, garantendo la tracciabilità degli accessi ai locali.

Per garantire la sicurezza degli operatori, la Biobanca è dotata di un sistema uomo a terra costituito da dispositivi portatili, collocati nella Control Room. Il dispositivo deve essere indossato dal personale autorizzato durante la permanenza nei locali della Biobanca ed è in grado di rilevare automaticamente eventuali condizioni di immobilità o perdita della posizione verticale. Qualora il dispositivo rimanga in posizione orizzontale per un intervallo di tempo prestabilito, viene generato un segnale di allarme, consentendo l'attivazione tempestiva delle procedure di verifica e, se necessario, di soccorso. Tale sistema costituisce un'importante misura di sicurezza per gli operatori che svolgono attività in ambienti ad accesso controllato (Figura 10).



Figura 10 - Sistema uomo a terra

Nella sala criogenica è inoltre installato un dispositivo di Watch dog (Figura 11), costituito da un pulsante che deve essere azionato dall'operatore a intervalli regolari, almeno una volta ogni cinque minuti. Qualora il pulsante non venga premuto entro l'intervallo previsto, il sistema genera automaticamente un segnale di allarme, consentendo al personale della Control Room di verificare

tempestivamente le condizioni dell'operatore. Il sistema Watch dog rappresenta quindi un'ulteriore misura di protezione, particolarmente rilevante nelle attività svolte all'interno della sala criogenica, dove la presenza di azoto liquido e il potenziale rischio di riduzione della concentrazione di ossigeno rendono necessario un costante monitoraggio delle condizioni di sicurezza degli operatori.



Figura 11 - Watch dog

2.1.3 Sala frigoriferi e congelatori

La sala frigoriferi, riportata in Figura 12, è destinata alla conservazione di campioni biologici mediante apparecchiature frigorifere operanti a differenti intervalli di temperatura. In particolare, il locale è predisposto per l'installazione di congelatori con temperature comprese tra -20 e -80°C e di frigoriferi biologici con temperature comprese tra +2 e +8°C.

Il locale è stato progettato per contenere fino a 12 apparecchiature, già individuate in collaborazione con il Servizio di Ingegneria Clinica della Fondazione. Al momento della stesura del presente elaborato, risultano installati esclusivamente i congelatori a -80°C destinati alla conservazione dei campioni relativi al progetto INSINERGIA, descritto nel Capitolo 4.



Figura 12 - Sala frigoriferi

Ad aprile 2026 è stata presentata una proposta per l'ampliamento del sistema di monitoraggio della sala frigoriferi, con l'obiettivo di estendere le funzionalità di supervisione ambientale e di controllo degli accessi [24].

La soluzione proposta prevede l'installazione di un sistema integrato costituito da datalogger, sensori e dispositivi di supervisione, finalizzato al monitoraggio continuo dei principali parametri ambientali e dello stato del locale. In particolare, sono previsti:

- il monitoraggio continuo della temperatura dei frigoriferi e dei congelatori mediante sonde;
- il monitoraggio della temperatura e dell'umidità ambientale della sala;
- il controllo degli accessi tramite lettori RFID, per l'identificazione del personale autorizzato;
- il monitoraggio dello stato della porta mediante sensori reed magnetici, in grado di rilevarne l'apertura e la chiusura;

- l’aggiornamento del software di supervisione con una nuova interfaccia grafica dedicata alla sala frigoriferi e la configurazione delle relative soglie di allarme [24].

L’implementazione della soluzione proposta, non ancora attuata, consentirebbe una supervisione centralizzata dell’intera area, garantendo la registrazione continua dei parametri monitorati, una maggiore sicurezza degli accessi e una gestione più efficace delle eventuali condizioni di allarme, contribuendo così a preservare l’integrità dei campioni biologici conservati.

2.1.4 Control Room

La Control Room rappresenta il centro di supervisione e gestione della Biobanca. All’interno del locale è presente la postazione informatica dedicata al controllo e alla gestione delle apparecchiature di conservazione (Figura 13). Sul computer è installato il software di supervisione dei locali della Biobanca, che permette di monitorare i principali parametri di funzionamento degli impianti e delle apparecchiature, nonché di rilevare e gestire eventuali anomalie e condizioni di allarme.



Figura 13 - Postazione informatica Control Room

Nel locale è inoltre presente una stampante per etichette, utilizzata per la generazione delle etichette identificative dei campioni. Nell'ambito del progetto INSINERGIA, la stampante viene utilizzata per generare le etichette che vengono successivamente portate al laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, situato presso il Padiglione 32 della Fondazione, dove vengono utilizzate per l'identificazione delle aliquote ottenute dalle due provette di sangue raccolte per ciascun paziente (Figura 14).



Figura 14 - Stampante per etichette

2.2 Software BioManagement

La gestione di una biobanca richiede strumenti informatici in grado di garantire la tracciabilità dei campioni biologici, la sicurezza dei dati e la standardizzazione delle procedure. A tale scopo, presso la Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia viene utilizzato BioManagement (Figura 15), software sviluppato e fornito dalla ditta operante nel settore delle tecnologie e dei servizi per la crioconservazione e la gestione dei campioni biologici, aggiudicataria della procedura per l'affidamento chiavi in mano del servizio di conduzione omnicomprensiva della Biobanca della Ricerca. La piattaforma consente la gestione informatizzata del ciclo di vita dei campioni biologici e dei

dati ad essi associati, supportando le attività di identificazione, registrazione, movimentazione e tracciabilità del materiale biologico [25].



Figura 15 - Schermata di accesso al software BioManagement

L'utilizzo di una piattaforma informatizzata consente di mantenere un collegamento univoco tra il campione biologico, il soggetto donatore, la documentazione associata e la relativa posizione di conservazione. In questo modo, le diverse informazioni che caratterizzano il campione vengono raccolte all'interno di un unico sistema, favorendone la rintracciabilità e riducendo il rischio di errori durante le operazioni di registrazione e movimentazione. L'accesso alla piattaforma è consentito esclusivamente agli utenti autorizzati mediante autenticazione con credenziali personali, al fine di garantire la sicurezza dei dati e la tracciabilità delle operazioni effettuate.

Dopo l'autenticazione, la schermata principale (Home) permette di accedere alle diverse funzionalità della piattaforma (Figura 16).

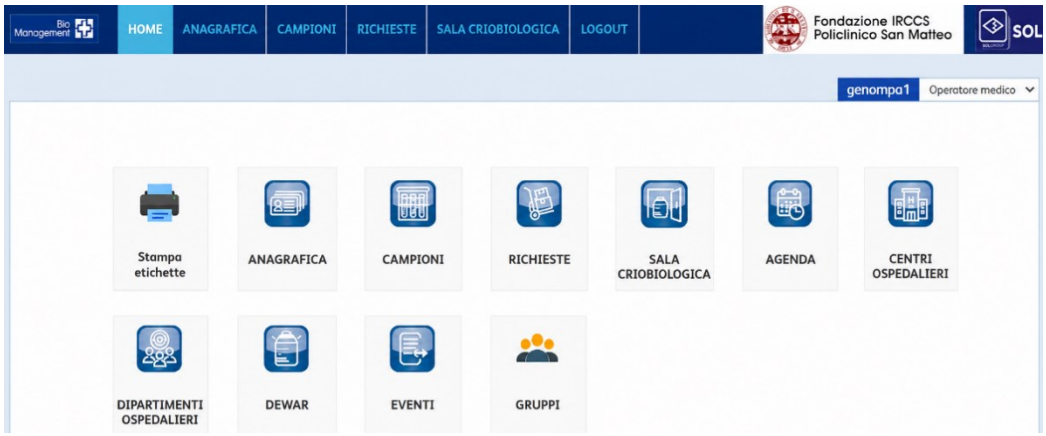


Figura 16 - Schermata Home software BioManagement

Una prima fase fondamentale nella gestione del campione è rappresentata dalla corretta identificazione del soggetto donatore. Attraverso la sezione Anagrafica viene quindi creato il relativo profilo, nel quale vengono inseriti i dati anagrafici necessari all'identificazione del soggetto, quali cognome, nome, data di nascita, sesso, nazione e comune di nascita, codice fiscale, oltre alle informazioni anagrafiche relative ai genitori. La registrazione di tali informazioni costituisce il punto di partenza per la successiva associazione dei campioni al soggetto di riferimento, permettendo di mantenere nel tempo il legame tra il materiale biologico e i dati identificativi presenti nel sistema.

A partire dall'anagrafica del donatore è possibile registrare i campioni biologici attraverso la sezione Campioni. Per ciascun campione vengono inserite le informazioni necessarie alla sua identificazione e gestione, tra cui l'identificativo univoco del campione, il codice a barre, lo stato del campione (fresco o congelato), la tipologia di materiale biologico, la destinazione d'uso, la struttura di provenienza, l'unità ospedaliera di riferimento e il collegamento al paziente donatore precedentemente registrato (Figura 17).

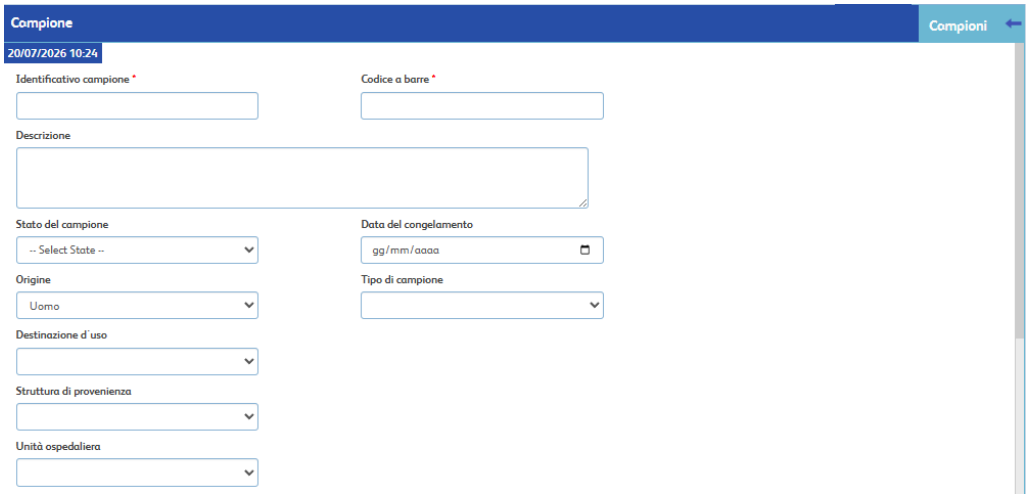


Figura 17 - Nuovo campione

L'associazione tra donatore e campione rappresenta un elemento centrale del sistema di tracciabilità, in quanto consente di ricostruire in ogni momento la relazione tra il materiale biologico e le informazioni ad esso associate. Una volta completata la registrazione, i dati vengono archiviati nel database e il campione diventa consultabile all'interno del sistema. La disponibilità di queste informazioni in forma strutturata permette inoltre di supportare le successive

attività di conservazione, movimentazione e reperimento del materiale biologico.

Un ulteriore aspetto rilevante riguarda la tracciabilità delle movimentazioni. Il trasferimento di un campione da una fase all'altra del processo deve infatti essere documentato in modo da poter ricostruire la sua storia e conoscerne lo stato operativo. A questo scopo, BioManagement dispone della sezione Richieste, attraverso la quale vengono registrate e monitorate le operazioni di carico e scarico.

Le richieste di carico comprendono le informazioni relative alla richiesta e alla destinazione del campione, che può essere rappresentata da un dewar ad azoto liquido o da un congelatore. Le richieste di scarico consentono invece di documentare il prelievo del materiale biologico. A ciascuna richiesta possono essere associati uno o più campioni mediante il relativo identificativo. Il sistema permette inoltre di distinguere le richieste ancora da processare da quelle già completate (Figura 18).

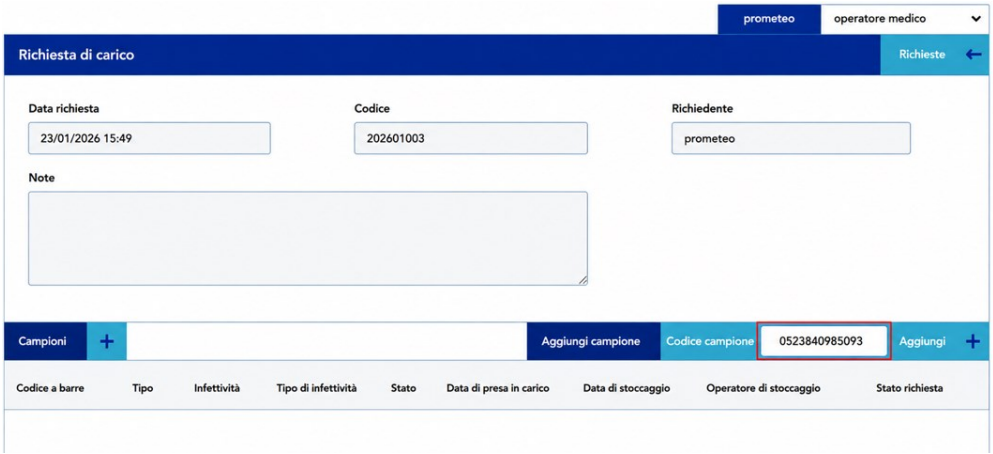
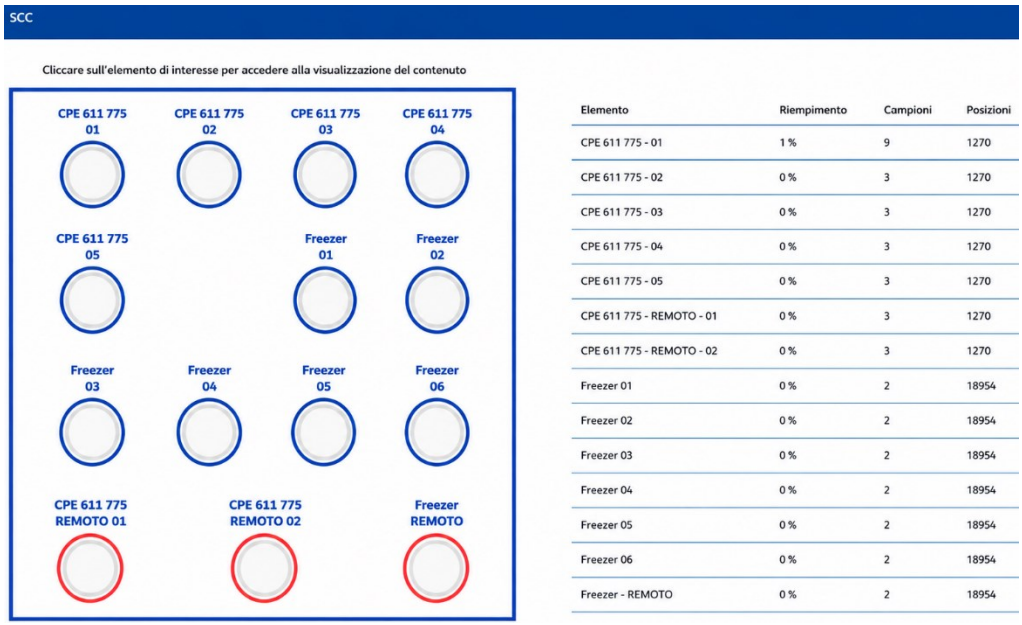


Figura 18 - Richieste di carico e scarico

La registrazione delle movimentazioni consente quindi di documentare il percorso del campione all'interno della Biobanca e di mantenere una registrazione delle operazioni eseguite. Questo aspetto assume particolare importanza nel contesto del biobanking, nel quale la possibilità di ricostruire la storia del campione rappresenta un requisito fondamentale per garantirne la corretta gestione e la rintracciabilità.

La tracciabilità non riguarda tuttavia soltanto le operazioni informatiche, ma anche la posizione fisica del campione all'interno delle strutture di conservazione. Tale esigenza è supportata dalla sezione Sala Criobiologica, che riproduce all'interno del sistema l'organizzazione delle unità di conservazione presenti nella Biobanca. L'operatore addetto allo stoccaggio, una volta preso in carico il campione, ne effettua lo stoccaggio selezionando la posizione di conservazione all'interno del dewar o del congelatore. Il sistema consente di visualizzare la disposizione dei dewar e dei congelatori, nonché la relativa struttura interna, articolata in rack, ripiani e singoli posizioni. Per ogni rack è possibile conoscere il numero di campioni contenuti e il relativo livello di riempimento. Selezionando il singolo ripiano è possibile visualizzare i campioni conservati, risalire al paziente donatore, consultare tutte le informazioni associate al campione e verificare l'eventuale presenza di richieste di carico o scarico ad esso collegate. Il flusso operativo descritto è rappresentato nelle Figure 19-22.



Elemento	Riempimento	Campioni	Posizioni
CPE 611 775 - 01	1 %	9	1270
CPE 611 775 - 02	0 %	3	1270
CPE 611 775 - 03	0 %	3	1270
CPE 611 775 - 04	0 %	3	1270
CPE 611 775 - 05	0 %	3	1270
CPE 611 775 - REMOTO - 01	0 %	3	1270
CPE 611 775 - REMOTO - 02	0 %	3	1270
Freezer 01	0 %	2	18954
Freezer 02	0 %	2	18954
Freezer 03	0 %	2	18954
Freezer 04	0 %	2	18954
Freezer 05	0 %	2	18954
Freezer 06	0 %	2	18954
Freezer - REMOTO	0 %	2	18954

Figura 19 - Visualizzazione delle unità di conservazione presenti nella sala criobiologica e relativo riepilogo dei campioni presenti

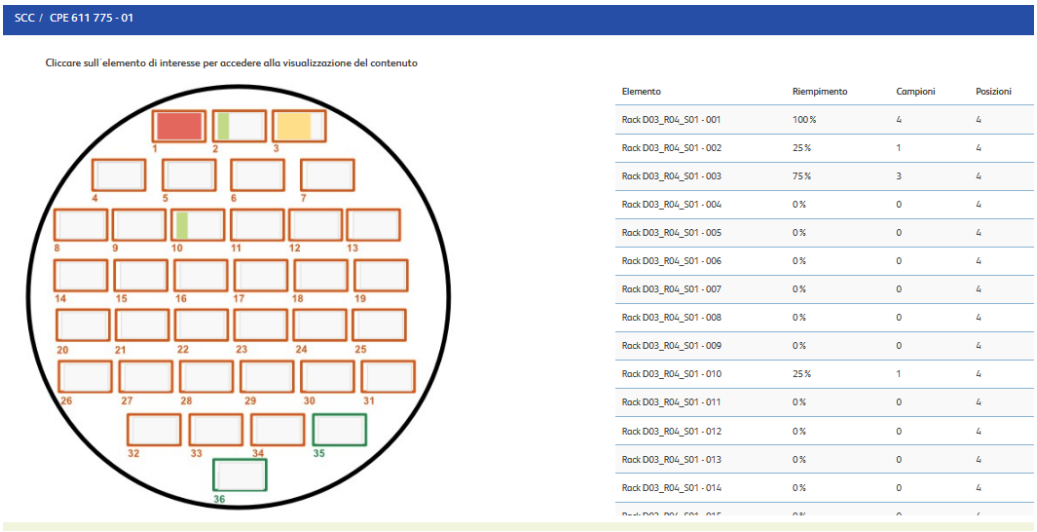


Figura 20 - Rack dewar 01

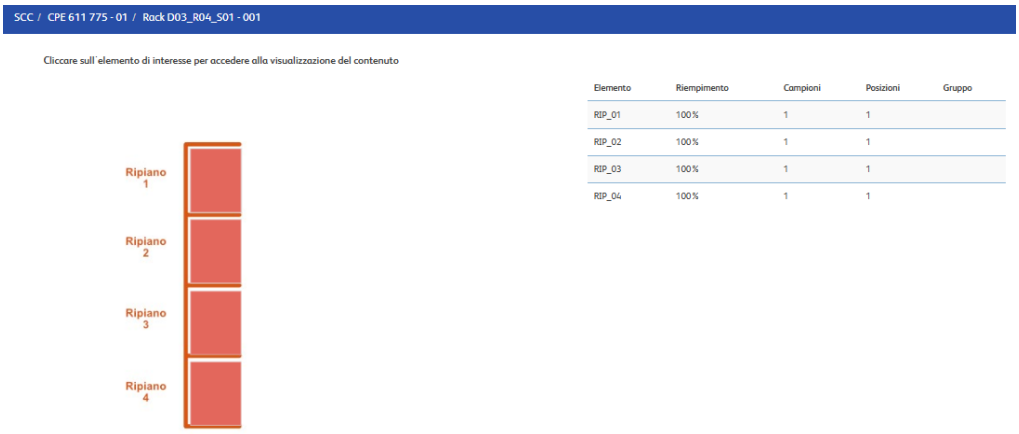


Figura 21 - Ripiani dewar 01, rack 001

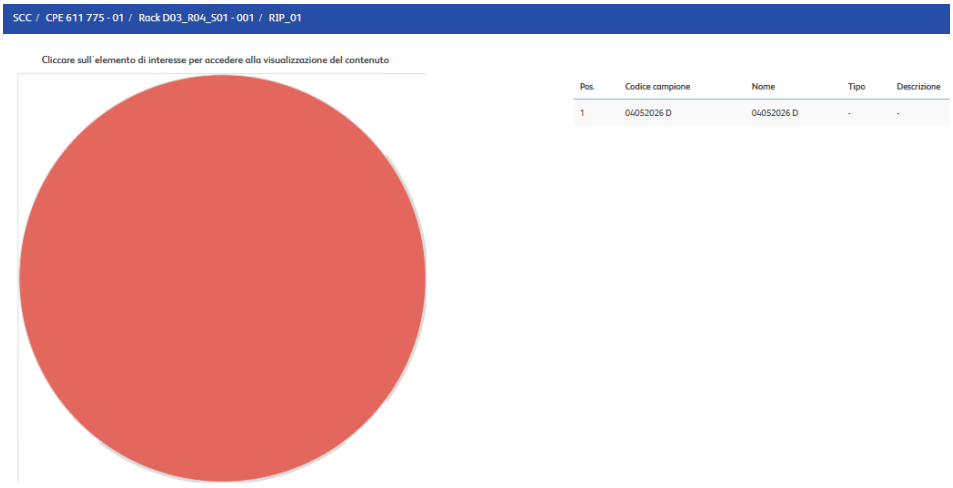


Figura 22 - Posizioni campioni dewar 01, rack 001, ripiano 001

Un'ulteriore funzionalità del software riguarda la gestione delle etichette identificative dei campioni (Figura 23). Attraverso l'apposita sezione dedicata è possibile generare le etichette inserendo il codice identificativo dell'Istituto (per la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo il codice è 01), l'anno di registrazione, il codice del laboratorio, la settimana di acquisizione del campione e il numero di etichette da produrre; nell'ambito del progetto INSINERGIA, il codice associato all'Istituto viene sostituito dalla sigla IN, che identifica il progetto.

Il sistema genera quindi etichette univoche in formato PDF, caratterizzate da una numerazione progressiva riportata nelle ultime tre cifre del codice identificativo. Il file generato può essere stampato mediante la stampante dedicata installata nella Control Room della Biobanca. Per ciascun campione vengono stampate due etichette identiche.

La produzione di due etichette per ogni campione risponde a specifiche esigenze di tracciabilità documentale: una viene applicata sulla provetta destinata alla conservazione all'interno del dewar o congelatore, mentre la seconda viene applicata al modulo di consenso informato del donatore, archiviato presso la Biobanca. Tale procedura garantisce la corrispondenza univoca tra il campione biologico e la relativa documentazione, contribuendo al mantenimento degli standard di qualità e tracciabilità richiesti per le attività di biobanking.



Figura 23 – Etichette

2.3 Il collaudo della Biobanca

Prima dell'avvio delle attività di una biobanca è necessario verificare che tutte le infrastrutture, le apparecchiature e i sistemi informatici siano pienamente funzionanti e conformi ai requisiti previsti dalle procedure di qualità. Il collaudo rappresenta pertanto una fase essenziale del processo di realizzazione della struttura, poiché consente di accertare l'idoneità degli ambienti e dei sistemi

destinati alla conservazione dei campioni biologici, garantendone sicurezza, affidabilità e continuità operativa.

Nel caso della Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, il collaudo è stato articolato in una serie di verifiche tecniche riguardanti i diversi impianti e le apparecchiature installate, con l'obiettivo di accertarne il corretto funzionamento e la conformità alle normative vigenti e alle specifiche di progetto. Le attività hanno interessato, tra gli altri, il sistema di distribuzione dell'azoto liquido, i sistemi di sicurezza e le apparecchiature destinate alla conservazione criogenica dei campioni biologici.

Il riferimento normativo è rappresentato dall'articolo 116 del Decreto Legislativo 31 marzo 2023, n. 36 (Codice dei contratti pubblici) [26], che disciplina il collaudo e la verifica di conformità dei contratti pubblici. Tale procedura ha la finalità di verificare che quanto realizzato rispetti le caratteristiche tecniche, qualitative ed economiche previste dal contratto e sia conforme alle prescrizioni progettuali.

Per una biobanca che opera nell'ambito della ricerca clinica e traslazionale, garantire il corretto funzionamento degli impianti è un requisito indispensabile per preservare nel tempo la qualità dei campioni biologici conservati. Le condizioni di conservazione, infatti, possono influenzare direttamente l'integrità del materiale biologico e, di conseguenza, l'affidabilità dei dati e dei risultati ottenuti attraverso il suo utilizzo nella ricerca. Un malfunzionamento delle apparecchiature, un'interruzione del monitoraggio o un errore nella tracciabilità potrebbero infatti compromettere campioni raccolti in anni di attività clinica e di ricerca. Per questo motivo il collaudo rappresenta non soltanto un adempimento previsto dalla normativa sui contratti pubblici, ma anche uno strumento indispensabile di garanzia della qualità, della sicurezza e dell'affidabilità dell'intera infrastruttura.

2.3.1 Documentazione di conformità e verifiche preliminari

Prima dell'esecuzione delle prove funzionali, il processo di collaudo della Biobanca ha previsto una fase preliminare di verifica della documentazione tecnica e delle dichiarazioni di conformità relative alle apparecchiature e agli impianti installati. Tale attività ha avuto lo scopo di attestare la corretta realizzazione degli impianti secondo il progetto approvato, la conformità ai requisiti normativi applicabili e l'impiego di materiali e componenti idonei all'utilizzo previsto.

Attraverso tale documentazione è stato possibile verificare la rispondenza dei sistemi installati ai requisiti progettuali e normativi, con particolare riferimento agli impianti di distribuzione dei gas medicali, all'unità di trattamento dell'aria e all'impianto elettrico.

Particolare attenzione è stata riservata ai quadri elettrici, per i quali la documentazione tecnica di collaudo ha previsto l'esecuzione delle verifiche in conformità alla norma CEI EN 61439-2. Le verifiche hanno interessato gli aspetti costruttivi, meccanici ed elettrici dell'insieme, comprendendo il controllo delle caratteristiche di isolamento, dell'efficienza del circuito di protezione, della resistenza alle sollecitazioni termiche e al cortocircuito, nonché della corretta esecuzione del cablaggio e delle prove di sicurezza elettrica [27].

Sono state inoltre acquisite le dichiarazioni di corretta posa in opera a regola d'arte degli impianti tecnologici e delle opere edili, attestanti che le attività di installazione erano state eseguite in conformità al progetto esecutivo e alle prescrizioni normative applicabili.

2.3.2 Sistema medicale di distribuzione azoto liquido

Tra le principali attività di collaudo svolte presso la Biobanca della Ricerca rientra la verifica del sistema medicale di distribuzione dell'azoto liquido (LINMED), fondamentale per garantire l'alimentazione continua delle apparecchiature criogeniche destinate alla conservazione dei campioni biologici. Il sistema è progettato per distribuire l'azoto liquido in modo controllato ai punti

di utilizzo, assicurando il mantenimento delle condizioni criogeniche necessarie alla corretta conservazione del materiale biologico e il rispetto dei requisiti di sicurezza.

L'impianto è stato progettato, realizzato e collaudato in conformità al Regolamento (UE) 2017/745 [28] relativo ai dispositivi medici e risponde ai requisiti della norma UNI 11827:2021 [23], specifica per gli impianti di distribuzione di fluidi criogenici destinati all'impiego sanitario. Nell'ambito delle verifiche è stata inoltre accertata l'assenza di materiali di origine animale e di nanoparticelle, in conformità ai requisiti applicabili del Regolamento (UE) 2017/745 [28].

Nell'ambito del collaudo sono state eseguite diverse verifiche finalizzate ad accertare il corretto funzionamento del sistema e la sua rispondenza ai requisiti di sicurezza, affidabilità e prestazione previsti dalla normativa vigente. Il collaudo si è articolato in più fasi, finalizzate a verificare la conformità del sistema sotto il profilo costruttivo, funzionale e della sicurezza.

Una prima fase ha riguardato il serbatoio criogenico fisso e la relativa area di installazione, verificandone la rispondenza al progetto approvato, l'idoneità della configurazione adottata e la presenza delle condizioni necessarie a garantirne un esercizio sicuro. In particolare, sono stati verificati il corretto posizionamento del serbatoio, la corrispondenza della capacità installata con quella prevista e la presenza dei sistemi di protezione e monitoraggio dei principali parametri di funzionamento, quali livello e pressione. Tali controlli hanno consentito di accertare la conformità dell'area di stoccaggio ai requisiti progettuali e alle prescrizioni di sicurezza.

Successivamente sono state eseguite le prove di installazione e di messa in servizio del sistema di alimentazione criogenica, finalizzate a verificarne il corretto funzionamento nelle condizioni operative previste. Le attività hanno riguardato la verifica della rispondenza delle apparecchiature installate al progetto, il corretto avviamento e la stabilizzazione del sistema, nonché il controllo dei dispositivi di regolazione, misura e sicurezza necessari alla gestione dell'impianto. In particolare, sono state accertate la corretta pressurizzazione del circuito, l'efficienza dei componenti criogenici e delle

valvole di sicurezza e il regolare intervento dei sistemi di allarme associati alle condizioni di basso livello e bassa pressione.

Un'ulteriore fase del collaudo ha interessato la linea criogenica sottovuoto destinata al trasferimento dell'azoto liquido verso i sistemi di conservazione. Le verifiche hanno riguardato la tenuta della tubazione, la corretta identificazione e manovrabilità delle valvole, la conformità dell'etichettatura e l'assenza di particolato all'interno della linea, confermandone l'idoneità al trasporto dell'azoto liquido in condizioni criogeniche [29].

2.3.3 Verifica dei sistemi di sicurezza e monitoraggio

La sicurezza della Biobanca è stata valutata attraverso la verifica dei sistemi destinati alla prevenzione e alla gestione delle condizioni anomale, con particolare attenzione agli aspetti legati alla presenza di azoto liquido negli ambienti di conservazione. A tale scopo è stato eseguito il collaudo SAT (Site Acceptance Test), strutturato secondo un approccio di qualificazione IQ/OQ/PQ, comprendente le verifiche relative alla corretta installazione dell'impianto, al suo funzionamento e al mantenimento delle prestazioni previste [30]. In particolare, il processo di qualificazione ha previsto:

- IQ (Installation Qualification), finalizzata alla verifica della corretta installazione del sistema, della conformità alle specifiche progettuali e della completezza della documentazione tecnica allegata;
- OQ (Operation Qualification), volta alla verifica del corretto funzionamento dell'impianto e delle sue principali funzionalità operative;
- PQ (Performance Qualification), finalizzata alla verifica delle prestazioni del sistema nelle condizioni operative previste.

Le verifiche hanno coinvolto i principali componenti dell'impianto, tra cui i sensori per la rilevazione della concentrazione di ossigeno e dei parametri termoigrometrici, i segnalatori acustico-visivi, i pulsanti di emergenza, i dispositivi di controllo della linea criogenica, i trasduttori di temperatura e

pressione, i convertitori di comunicazione con i criocontenitori, i lettori RFID per la gestione degli accessi, oltre al quadro di automazione e al sistema informatico di supervisione, responsabili della gestione centralizzata dell'impianto e della registrazione degli eventi.

Particolare attenzione è stata dedicata al sistema di monitoraggio della concentrazione di ossigeno, elemento fondamentale negli ambienti in cui viene utilizzato azoto liquido. Eventuali perdite o dispersioni del fluido criogenico possono infatti determinare una riduzione della concentrazione di ossigeno nell'aria ambiente, generando condizioni potenzialmente pericolose per la sicurezza degli operatori.

2.3.4 Prove fonometriche

Nell'ambito delle attività di collaudo sono state eseguite prove fonometriche finalizzate alla verifica dell'impatto acustico generato dall'impianto di climatizzazione e ventilazione a servizio dei locali della Biobanca. L'impianto, costituito da un'unità esterna collegata agli ambienti interni mediante canalizzazioni di mandata e ripresa dell'aria, è stato dotato di una barriera fonoassorbente per la mitigazione delle emissioni sonore verso l'edificio ospedaliero limitrofo (Figura 24).



Figura 24 - Barriera fonoassorbente antirumore

Le misurazioni effettuate in data 26 febbraio 2026 hanno previsto misurazioni in diversi punti dell'area di installazione e in corrispondenza della facciata dell'edificio ospedaliero, considerata il recettore maggiormente esposto. Poiché il rumore prodotto dall'unità risultava in parte mascherato dalla rumorosità

ambientale già presente nell'area ospedaliera, l'analisi è stata integrata mediante valutazioni statistiche dei livelli sonori registrati, attraverso gli indicatori percentili L_{90} e L_{95}, consentendo di isolare il contributo specifico dell'impianto.

I risultati hanno evidenziato che, in corrispondenza della facciata dell'edificio ospedaliero, il livello di emissione risulta inferiore a 50 dB(A), valore previsto come limite diurno per le aree classificate in Classe II dal Piano di Classificazione Acustica del Comune di Pavia (Figura 25) [31].

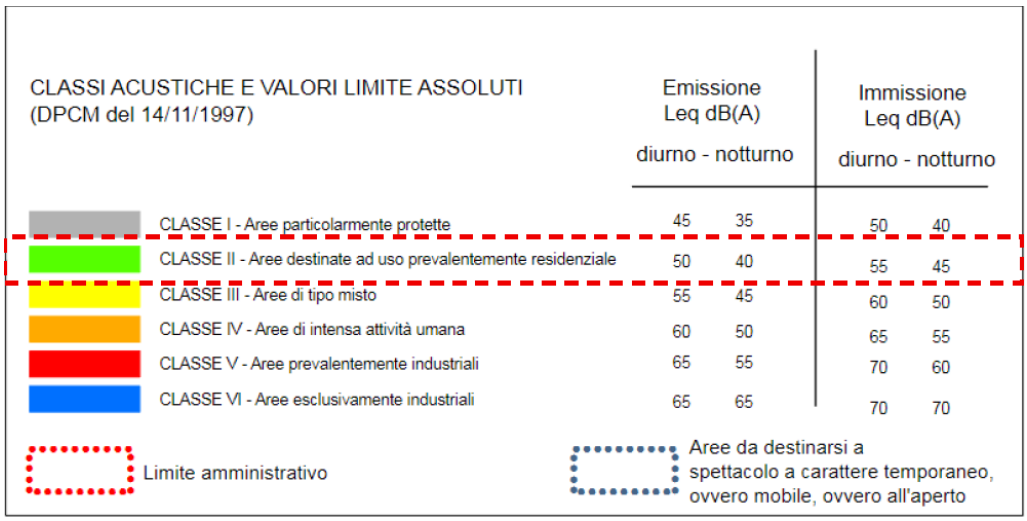


Figura 25 - Valori limite acustici

Tale risultato è stato ulteriormente confermato da una campagna di misura della durata di circa quattro ore, dalla quale è emerso un livello sonoro specifico pari a circa 48 dB(A).

Il confronto tra le misurazioni sperimentali e le simulazioni eseguite in fase progettuale ha inoltre confermato l'efficacia della barriera fonoassorbente. In assenza di tale intervento, il livello di emissione previsto avrebbe raggiunto circa 55 dB(A), superando il limite normativo; la mitigazione acustica adottata ha invece consentito di ricondurre i livelli sonori entro i valori consentiti, garantendo la conformità dell'impianto ai requisiti di progetto e alla normativa vigente.

2.3.5 Esito del collaudo

Al termine delle verifiche tecniche sui diversi impianti e sulle opere realizzate, è stato effettuato il sopralluogo finale da parte del Direttore dei Lavori, finalizzato ad accertare la conformità complessiva della Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia rispetto al progetto approvato e alle prescrizioni contrattuali.

Nel corso delle verifiche finali è stato accertato che i lavori sono stati eseguiti a regola d'arte, nel rispetto delle normative tecniche vigenti e delle indicazioni progettuali. È stata inoltre verificata la conformità qualitativa e quantitativa delle opere realizzate, l'utilizzo dei materiali previsti dal progetto, il completamento di tutte le lavorazioni e il ripristino delle aree interessate dall'intervento.

Sulla base dell'esito favorevole delle verifiche, in data 18 maggio 2026 il Direttore dei Lavori ha rilasciato il Certificato di Regolare Esecuzione, con il quale è stata attestata la corretta realizzazione dei lavori relativi alla Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Il certificato ha confermato la conformità delle opere eseguite rispetto al progetto approvato e alle prescrizioni contrattuali, sancendo la conclusione delle attività di collaudo e la riconsegna delle aree di cantiere alla Fondazione.

2.4 Le SOP

Una delle attività svolte durante il periodo di internato ha riguardato la revisione delle Procedure Operative Standard (SOP, *Standard Operating Procedures*) fornite dalla ditta incaricata. Le SOP sono documenti ufficiali che descrivono in modo dettagliato e standardizzato le modalità di esecuzione delle attività operative, definendo responsabilità, materiali, attrezzature e procedure da seguire.

Al termine di un'accurata attività di revisione e aggiornamento, le SOP sono state trasmesse alla Direzione Scientifica della Fondazione per la valutazione, l'approvazione e la validazione, con richiesta di eventuali osservazioni entro il

30 luglio 2026. Non essendo pervenute osservazioni entro il termine stabilito, le procedure sono state considerate approvate.

L'adozione delle SOP ha lo scopo di garantire l'uniformità nell'esecuzione dei processi, ridurre la variabilità legata all'intervento dell'operatore, assicurare la tracciabilità delle operazioni e mantenere elevati standard di qualità e sicurezza.

Le procedure coprono l'intero ciclo di vita del campione biologico, comprendendo tutte le fasi, dalla raccolta all'accettazione, dalla lavorazione alla conservazione, fino alla distribuzione e all'eventuale smaltimento.

Nei paragrafi successivi vengono descritte le principali Procedure Operative Standard adottate dalla Biobanca della Fondazione, suddivise in base ai rispettivi ambiti di applicazione, evidenziandone le finalità e il ruolo fondamentale nel garantire la qualità, la tracciabilità e l'affidabilità delle attività svolte.

2.4.1 Responsabilità, organizzazione e procedure

Il servizio CryoManagement (CM), operativo presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, è organizzato in modo da garantire una gestione controllata dei campioni biologici, assicurando la definizione delle responsabilità, la tracciabilità delle attività e la corretta gestione degli accessi al software BioManagement.

La responsabilità dei campioni è affidata al Responsabile di Gruppo (RG), che coordina le attività del proprio gruppo e rappresenta il principale referente per gli utenti autorizzati, collaborando con il Responsabile Medico della Biobanca (RCM). Tale ruolo può essere ricoperto direttamente dal Responsabile dell'Unità Operativa (RUO) oppure essere formalmente delegato a un Utente del Servizio CryoManagement (US). L'istituzione di un nuovo Gruppo CM, costituito da utenti appartenenti a una o più Unità Operative, avviene mediante comunicazione del RUO al RCM, indicando il responsabile designato e gli utenti da abilitare.

L’accesso al sistema BioManagement è consentito esclusivamente agli utenti autorizzati, ai quali il Configurato del Servizio (CS) assegna credenziali personali e un codice identificativo univoco. Gli utenti possono appartenere a uno o più Gruppi CM e, se necessario, ricoprire il ruolo di Responsabile di Gruppo. È inoltre previsto un profilo Guest, riservato a ricercatori e clinici, che consente la consultazione dei campioni disponibili e l’inoltro delle richieste di materiale biologico. Tutte le operazioni eseguite nel software vengono registrate automaticamente, garantendo la completa tracciabilità delle attività.

Per poter operare nel Servizio CryoManagement è necessario completare uno specifico percorso di formazione, organizzato dal Responsabile Medico della Biobanca su richiesta del RUO. Al termine dell’addestramento viene rilasciato un attestato di abilitazione e redatto il relativo verbale, mentre eventuali aggiornamenti delle procedure o del software sono accompagnati da ulteriori attività formative rivolte al personale coinvolto.

Dal punto di vista organizzativo, il Servizio CryoManagement si avvale di figure con responsabilità operative, tecniche e gestionali, tra cui il Responsabile dei Servizi Medicali, il Responsabile del Servizio CryoManagement, il Responsabile dell’area nord-ovest per gli appalti del Servizio CM, che ricopre anche il ruolo di Responsabile Medico della Biobanca, i Tecnici operativi e il personale di supporto. L’organigramma viene formalizzato in un documento condiviso tra la ditta incaricata e la Fondazione e aggiornato in occasione di modifiche organizzative.

Le attività del Servizio sono disciplinate dalle Procedure Operative Standard (SOP), che rappresentano il riferimento documentale per gli aspetti organizzativi, tecnici e gestionali della crioconservazione dei campioni biologici. La loro elaborazione segue un processo strutturato che comprende la redazione da parte del Responsabile Medico della Biobanca, la revisione e l’approvazione da parte della Fondazione, nonché la successiva diffusione agli utenti. Una volta approvate, le SOP vengono archiviate presso la Biobanca, trasmesse all’Ufficio Qualità della Fondazione e rese disponibili attraverso la rete aziendale.

2.4.2 Gestione delle etichette

L'identificazione dei campioni biologici si basa su un sistema di etichettatura con codice a barre, che garantisce l'univocità dell'identificazione e la completa tracciabilità del materiale biologico durante tutte le fasi di gestioni, movimentazione e conservazione. La procedura descrive le modalità di generazione, stampa, distribuzione e applicazione delle etichette, assicurando la corretta associazione tra il campione e le informazioni registrate nel software BioManagement.

La generazione delle etichette avviene attraverso il software BioManagement, mentre la stampa viene effettuata mediante una stampante termica dedicata. Ogni etichetta riporta un codice a barre alfanumerico univoco composto da dodici caratteri, la cui struttura è riportata nella Tabella 3:

Tabella 3 - Struttura del codice a barre

Posizioni	Tipo di carattere	Significato	Esempio
1-2	Due numeri oppure una lettera e un numero	Identificano l'Istituto presso cui è attivo il Servizio CryoManagement	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo = 01
3-5	Tre numeri	Identificano l'anno di generazione del campione	2026 = 026
6-7	Due lettere, due numeri oppure una combinazione lettera/numero	Identificano il Gruppo di provenienza del campione	AA, 12, A1
8-9	Due numeri	Identificano la settimana di	01 = prima settimana di gennaio

		generazione del campione	
10-12	Tre numeri progressivi	Identificano il singolo campione	001-999

La distribuzione delle etichette agli Utenti del Servizio CryoManagement (US) è affidata ai Tecnici della ditta incaricata, che ne registrano la consegna mediante l'apposito Modulo di distribuzione etichette con codice a barre, del quale curano anche la corretta compilazione, assicurando la tracciabilità di questa fase.

A ciascun campione biologico viene assegnato un codice a barre univoco e non riutilizzabile, che identifica in modo esclusivo il contenitore associato al campione biologico. Anche nel caso di campioni suddivisi in più aliquote, ciascuna aliquota riceve un codice identificativo differente, assicurando la completa tracciabilità durante l'intero ciclo di vita del campione. L'etichetta viene applicata sul contenitore del campione prima del congelamento, secondo modalità che consentano la lettura del codice e l'ispezione visiva del contenuto. Per i campioni già congelati, l'applicazione avviene con una tecnica specifica che permette all'etichetta di avvolgere il contenitore senza comprometterne l'adesione. La registrazione della posizione del campione all'interno della scatola criogenica e del relativo dewar completa il sistema di tracciabilità, consentendone l'immediata identificazione e localizzazione attraverso il software BioManagement.

2.4.3 Crioconservazione

La crioconservazione rappresenta la fase centrale delle attività svolte dalla Biobanca, poiché consente di preservare nel tempo l'integrità e le caratteristiche biologiche dei campioni. La relativa SOP definisce i criteri di conservazione adottati dal Servizio CryoManagement, individuando le responsabilità del

personale e i sistemi di monitoraggio necessari a garantire condizioni ottimali durante l'intero periodo di stoccaggio.

Le attività di crioconservazione e il corretto funzionamento delle apparecchiature presenti nella Sala Criobiologica sono affidati ai Tecnici. Gli US, invece, rimangono responsabili delle procedure di congelamento e scongelamento dei campioni, nonché della scelta dei materiali di confezionamento, quali cryovials, sacche o altri contenitori criocompatibili, verificandone l'idoneità all'impiego a temperature criogeniche.

Particolare attenzione è dedicata agli aspetti di sicurezza connessi alla manipolazione dell'azoto liquido. La procedura prescrive l'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione individuale, lo svolgimento delle attività in ambienti opportunamente aerati e l'adozione di tutte le misure necessarie per prevenire il rischio di ustioni criogeniche e di atmosfere ipossiche. Viene inoltre sottolineata l'importanza di limitare al minimo le variazioni di temperatura durante le fasi di congelamento, conservazione e scongelamento, al fine di preservare la vitalità e le caratteristiche biologiche dei campioni.

Il mantenimento di adeguate condizioni termiche costituisce un requisito essenziale per una corretta crioconservazione. Per convenzione, si definiscono criogeniche le temperature uguali o inferiori a -100°C. Presso la Biobanca della Fondazione i campioni vengono conservati in dewar contenenti azoto liquido, mantenuto a circa -196°C. A seconda delle esigenze di conservazione, i campioni possono essere mantenuti sia nella fase liquida dell'azoto sia nella fase gassosa sovrastante, utilizzando contenitori appositamente dedicati.

Prima di essere impiegati per la conservazione dei campioni, tutti i dewar vengono sottoposti a un processo di convalida volto a verificare il mantenimento delle temperature richieste anche nelle condizioni operative più sfavorevoli. Le verifiche vengono effettuate nella zona più critica del contenitore, ossia quella più vicina all'apertura, quando il livello di azoto liquido raggiunge la soglia minima che attiva il riempimento automatico. Eventuali aree che non consentono il mantenimento delle temperature previste vengono escluse dalla conservazione dei campioni.

Per evitare alterazioni del materiale biologico è fondamentale mantenere la temperatura al di sotto della soglia critica di -130°C, oltre la quale può iniziare la cristallizzazione dell'acqua intracellulare, potenzialmente dannosa per l'integrità cellulare. Considerando il margine di errore delle sonde di temperatura e un ulteriore fattore di sicurezza, la SOP individua una temperatura critica nominale pari a -135°.

Ogni dewar è dotato di due sonde di temperatura collegate a un sistema di monitoraggio continuo. Il sistema registra in modo continuo la temperatura e il livello di azoto liquido, archiviando automaticamente i dati nel software BioManagement. Inoltre integra funzioni di supervisione e di allarme che consentono di individuare tempestivamente eventuali anomalie e intervenire prima che vengano compromesse le condizioni di conservazione.

La localizzazione dei campioni è gestita attraverso il software BioManagement, che registra la posizione di ogni campione identificandolo in modo univoco in base al dewar, al rack, al ripiano e alla specifica posizione occupata. Ogni dewar è inoltre corredato da una Scheda Dewar contenente le informazioni identificative del contenitore, i parametri di funzionamento e la configurazione interna del sistema di conservazione, mantenuta costantemente aggiornata dal personale tecnico.

Nel complesso, la SOP descrive un sistema di crioconservazione basato sulla convalida delle apparecchiature, sul monitoraggio continuo delle condizioni ambientali e sulla completa tracciabilità dei campioni biologici, con l'obiettivo di garantirne la sicurezza, la qualità e la corretta conservazione nel tempo.

2.4.4 Carico campioni

Il carico dei campioni biologici rappresenta la fase in cui il materiale viene preso in carico dalla Biobanca e trasferito nella posizione definitiva di conservazione, garantendone la registrazione nel sistema gestionale e la completa tracciabilità. Il processo coinvolge gli utenti autorizzati del software BioManagement e i

Tecnici del Servizio CryoManagement, le cui attività sono associate alle rispettive credenziali personali di accesso.

La procedura prevede che il carico dei campioni venga richiesto attraverso il software, dove gli utenti autorizzati possono inoltrare richieste riferite a un singolo campione oppure a gruppi di campioni. Durante questa fase vengono inserite le informazioni necessarie per lo stoccaggio e le eventuali indicazioni operative destinate al personale tecnico incaricato della conservazione. Una volta confermata la richiesta i campioni assumono nel sistema lo stato di "Richiesta di carico in corso" e possono essere presi in carico dai tecnici.

L'esecuzione del carico prevede l'identificazione del campione mediante lettura del codice a barre e l'assegnazione della sua posizione definitiva all'interno dei sistemi di conservazione, registrando il contenitore criogenico, il rack, il ripiano e la posizione nella scatola criogenica. In questo modo viene garantita la corrispondenza tra il campione fisico e le informazioni archiviate nel software BioManagement.

Durante tutte le operazioni devono inoltre essere rispettate le norme di sicurezza per la manipolazione dell'azoto liquido e le condizioni necessarie a preservare la qualità del materiale biologico. Per questo motivo i campioni devono rimanere all'esterno dei sistemi di conservazione solo per il tempo strettamente necessario; qualora siano richieste manipolazioni più prolungate, devono essere mantenuti in contenitori contenenti alcuni centimetri di azoto liquido, in modo che i campioni rimangano parzialmente immersi e mantengano la temperatura criogenica fino al completamento dello stoccaggio.

2.4.5 Scarico campioni

La procedura di scarico disciplina il prelievo dei campioni biologici dalla Sala Criobiologica e la loro riconsegna agli utenti autorizzati che ne hanno fatto richiesta. Analogamente alle altre procedure di movimentazione, tutte le

operazioni vengono registrate nel software BioManagement, garantendo la tracciabilità del campione durante l'intero processo.
La richiesta di scarico viene inserita in BioManagement e può riguardare uno o più campioni. La SOP raccomanda di inoltrare la richiesta con adeguato anticipo, così da consentire la pianificazione delle attività del Servizio CryoManagement; nei casi di urgenza è invece previsto un contatto diretto con il Tecnico responsabile.
Una volta ricevuta la richiesta, il Tecnico individua il campione mediante la mappa di stoccaggio del software, ne verifica l'identità attraverso la lettura del codice a barre e procede al prelievo dalla posizione di conservazione. Il campione viene quindi trasferito in un contenitore criogenico idoneo e consegnato all'utente richiedente, che ne registra la presa in carico nel sistema, completando così la procedura di scarico.
Anche durante questa fase devono essere mantenute le condizioni criogeniche previste dalla SOP, limitando al minimo il tempo di esposizione dei campioni all'esterno dei sistemi di conservazione e utilizzando, quando necessario, appositi contenitori con azoto liquido.

2.4.6 Gestione degli allarmi

La Sala Criobiologica è dotata di un sistema di monitoraggio continuo finalizzato a rilevare tempestivamente eventuali anomalie che possano compromettere la sicurezza degli operatori o la corretta conservazione dei campioni biologici. La relativa SOP ne disciplina la gestione, definendo le figure coinvolte, i canali di segnalazione e gli interventi necessari per il ripristino delle normali condizioni operative.

La gestione degli allarmi coinvolge il personale del Servizio CryoManagement, il Centro Gestione Emergenze (CGE), il personale reperibile di Medigas e le eventuali ditte esterne incaricate degli interventi tecnici. Durante l'orario lavorativo gli allarmi sono gestiti dal personale della ditta incaricata presente presso la Fondazione, mentre nelle fasce di reperibilità le segnalazioni vengono inoltrate al servizio dedicato, che provvede ad attivare il personale tecnico

competente. Al termine di ogni intervento viene redatto un verbale contenente la tipologia di allarme, il personale coinvolto e le attività eseguite.

Per garantire la sicurezza degli operatori, la procedura stabilisce specifiche condizioni per l'accesso e la permanenza nella Sala Criobiologica. L'accesso è consentito esclusivamente al personale autorizzato mediante badge e solo dopo aver verificato che la concentrazione di ossigeno nell'ambiente rientri nei limiti di sicurezza. Qualora la concentrazione di ossigeno scenda al di sotto dei limiti di sicurezza, il personale deve evacuare tempestivamente i locali; eventuali interventi di emergenza possono essere effettuati solo da operatori adeguatamente addestrati e dotati dei dispositivi di protezione previsti. In tutti i locali della Sala Criobiologica sono inoltre installati pulsanti di emergenza che interrompono il flusso di azoto mediante la chiusura dell'elettrovalvola della linea criogenica e attivano contemporaneamente il sistema di allarme.

Il monitoraggio è affidato a un sistema di supervisione che controlla i dewar e gli altri componenti dell'impianto criogenico, registrando gli eventi e inviando automaticamente notifiche ai referenti predefiniti. Gli allarmi vengono classificati in base alla loro criticità: quelli che possono compromettere la conservazione dei campioni richiedono un intervento entro quattro ore, mentre per gli eventi meno critici è previsto un tempo massimo di otto ore. Gli allarmi che interessano la sicurezza del personale richiedono invece un intervento immediato.

Le anomalie prese in considerazione comprendono la riduzione della concentrazione di ossigeno, i malfunzionamenti dei sistemi di sicurezza e dell'impianto di supervisione, i guasti dell'alimentazione elettrica, le criticità del sistema criogenico e le variazioni dei principali parametri di funzionamento dei dewar, come temperatura, livello di azoto liquido e comunicazione con il sistema di controllo. Per ciascuna di queste condizioni la SOP definisce le verifiche da eseguire e le azioni correttive da adottare, prevedendo, quando necessario, l'attivazione dei sistemi di backup e delle procedure di emergenza per garantire la continuità della conservazione dei campioni biologici.

CAPITOLO 3

STRATEGIE DI COMUNICAZIONE: FORMAZIONE E QUESTIONARIO SUL BIOBANKING

Nell'ambito delle attività svolte durante il periodo di internato, ho fra l'altro sviluppato un questionario in collaborazione con la Direzione Scientifica della Fondazione, finalizzato a valutare il livello di conoscenza, consapevolezza e atteggiamento dei ricercatori dell'IRCCS Policlinico San Matteo nei confronti delle biobanche e dell'attività di biobancaggio.

La popolazione di riferimento è costituita da circa 900 ricercatori, invitati a partecipare alla compilazione del questionario mediante una mailing list dedicata. Ciascun partecipante ha ricevuto un'e-mail contenente il link per accedere al questionario; l'accesso alla compilazione è pertanto consentito esclusivamente ai soggetti in possesso di tale link.

La compilazione è aperta dal 24 agosto 2026 al 19 ottobre 2026 e il questionario viene somministrato attraverso la piattaforma Microsoft Forms, che consente di registrare l'account istituzionale dei partecipanti che completano il questionario, permettendo di monitorare l'avvenuta partecipazione dei ricercatori invitati e l'andamento della raccolta delle risposte. Le risposte raccolte non sono tuttavia associate all'identità dei partecipanti nell'ambito dell'analisi dei dati.

Il questionario, riportato nell'Allegato 2, è composto da 33 quesiti a risposta chiusa ed è stato strutturato con l'obiettivo di raccogliere sia informazioni di carattere descrittivo sia dati relativi alle conoscenze, alla consapevolezza e alle opinioni dei ricercatori sul tema delle biobanche e del biobancaggio. La scelta di utilizzare domande chiuse consente di standardizzare la raccolta dei dati e di agevolare le successive analisi statistiche. Lo strumento è stato sviluppato appositamente per il presente studio, prendendo spunto da questionari e strumenti già descritti in letteratura [32]. I quesiti sono stati elaborati e formulati in funzione degli obiettivi dello studio e del contesto della Fondazione.

Prima dell'avvio della compilazione, ai partecipanti viene fornita una breve informativa relativa alle modalità di partecipazione e al trattamento dei dati. La partecipazione al questionario è libera e volontaria e non sono raccolti dati personali direttamente identificativi. Le informazioni raccolte sono utilizzate esclusivamente a fini statistici nell'ambito delle attività di alfabetizzazione e sensibilizzazione sul biobancaggio promosse dalla Fondazione e sono analizzate

in forma aggregata, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (GDPR) e dei principi di riservatezza [14].

3.1 Sezioni del questionario

Il questionario, costituito da otto sezioni, si apre con una domanda filtro, finalizzata a identificare il personale effettivamente coinvolto, anche parzialmente, in attività di ricerca biomedica e/o nella gestione di dati o campioni biologici. In caso di risposta affermativa, il partecipante accede alla prima sezione del questionario, dedicata alla raccolta dei dati anagrafici e professionali, comprendenti informazioni relative a genere, età, livello di istruzione, qualifica professionale, ruolo nell'ambito della ricerca, dipartimento di appartenenza, rapporto lavorativo e anzianità lavorativa e di ricerca. In caso di risposta negativa alla domanda filtro, la compilazione si conclude, in quanto il questionario è rivolto esclusivamente al personale della Fondazione coinvolto in attività di ricerca.

Le sezioni successive sono dedicate alle conoscenze e all'esperienza dei partecipanti in materia di biobanche e biobancaggio. In particolare, vengono indagate la conoscenza del tema, l'eventuale formazione ricevuta e la consapevolezza della presenza di una biobanca della ricerca all'interno della Fondazione. Vengono inoltre raccolte informazioni relative all'eventuale esperienza diretta di collaborazione con una biobanca e all'utilizzo e deposito di campioni biologici, nonché alla conoscenza degli obiettivi e delle principali attività connesse al biobancaggio.

Una sezione specifica è dedicata alle percezioni e agli atteggiamenti nei confronti del biobancaggio, attraverso una serie di affermazioni rispetto alle quali ai partecipanti viene richiesto di esprimere il proprio livello di accordo mediante una scala Likert a cinque punti, da "fortemente in disaccordo" a "fortemente d'accordo". Gli aspetti considerati riguardano, in particolare, l'importanza delle biobanche per la ricerca, il loro contributo alla collaborazione tra gruppi di ricerca, la qualità e la sicurezza dei campioni e dei dati associati, le procedure di accesso ai campioni e la loro utilità nelle diverse fasi della ricerca.

Ulteriori quesiti riguardano gli aspetti etici, legali e di sicurezza connessi al biobancaggio, con particolare attenzione alla protezione dei dati personali e al rispetto delle norme etiche. Una sezione specifica è inoltre dedicata al consenso informato e ai diritti dei donatori, approfondendo la percezione dei ricercatori in merito alle modalità di informazione, alle procedure per la raccolta e la gestione del consenso e alla possibilità per il donatore di richiedere la cessazione della conservazione e dell'utilizzo del proprio campione.

Infine, il questionario indaga i bisogni formativi futuri, valutando la percezione del livello di conoscenza del biobancaggio all'interno della Fondazione e l'interesse verso ulteriori approfondimenti. L'ultima domanda consente ai partecipanti di indicare gli aspetti del biobancaggio sui quali desidererebbero ricevere una maggiore formazione, tra cui gli aspetti etici e normativi, la gestione e l'accesso ai campioni, la gestione e condivisione dei dati, il consenso informato e l'organizzazione di una biobanca.

3.2 Materiale informativo a supporto della partecipazione

Al fine di favorire la partecipazione dei ricercatori della Fondazione, è stata realizzata una locandina informativa, riportata in Figura 26, che accompagna l'invito alla compilazione del questionario. La locandina, inviata ai ricercatori insieme al link per accedere al questionario, ha l'obiettivo di fornire una sintesi delle finalità dell'iniziativa e delle modalità di partecipazione, sensibilizzando al contempo il personale sull'importanza del biobancaggio e sul ruolo della biobanca della Fondazione a supporto della ricerca biomedica.

Il materiale informativo è stato predisposto utilizzando un linguaggio chiaro e accessibile, riportando le principali informazioni necessarie a comprendere l'iniziativa e a favorire una partecipazione consapevole alla compilazione del questionario.



Figura 26 - Locandina informativa per la partecipazione al questionario sul biobanking

3.3 Analisi dei dati

I dati analizzati si riferiscono a un estratto dei risultati complessivi, poiché, al momento della stesura dell'elaborato, la raccolta delle risposte al questionario non era ancora conclusa. L'analisi prende pertanto in considerazione le risposte di 105 partecipanti.

Per 20 partecipanti la compilazione si è conclusa in corrispondenza della domanda filtro relativa allo svolgimento di un ruolo nell'ambito della ricerca presso la Fondazione, alla quale hanno risposto negativamente. I restanti 85 partecipanti hanno invece proseguito con la compilazione del questionario.

Dall'analisi emerge che il 94% degli 85 partecipanti dichiara di conoscere i termini "biobanca" e "biobancaggio". Tra coloro che ne hanno già sentito parlare, la maggior parte (49 partecipanti) valuta il proprio livello di conoscenza come medio. Una quota rilevante riferisce tuttavia una conoscenza limitata: 19 partecipanti indicano un livello basso e 4 un livello molto basso. Solo una minoranza dichiara invece un livello di conoscenza alto (7 partecipanti) o molto alto (1 partecipante). La distribuzione del livello di conoscenza percepito è riportata nella Figura 27.

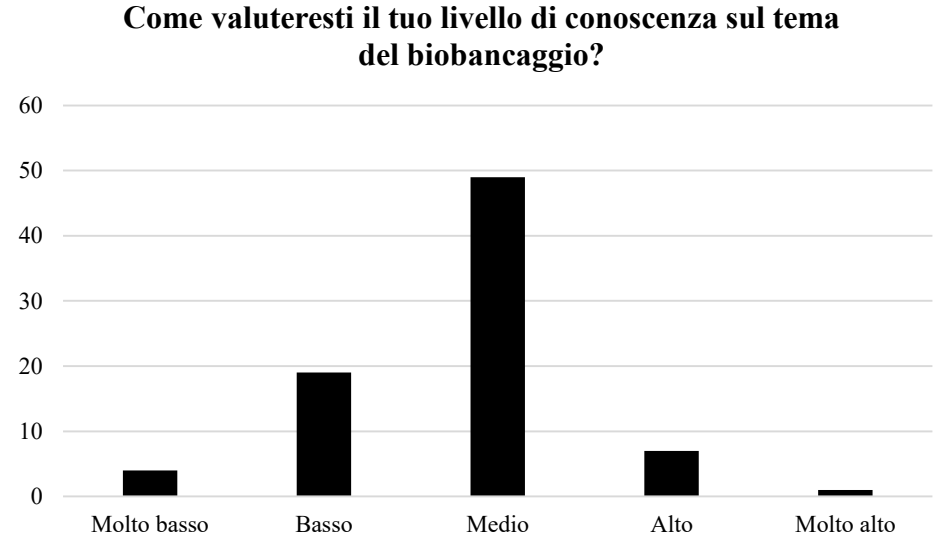


Figura 27 - Distribuzione dei partecipanti in base al livello di conoscenza

Nonostante la diffusa conoscenza dei termini, la formazione specifica sul tema risulta limitata: 71 degli 80 partecipanti (88,8%) dichiarano infatti di non aver mai ricevuto una formazione relativa alle biobanche e al biobancaggio.

Per quanto riguarda la conoscenza della Biobanca all'interno della Fondazione, 67 degli 80 partecipanti che avevano precedentemente dichiarato di conoscere i termini "biobanca" e "biobancaggio" affermano di essere a conoscenza della sua presenza (83,8%), mentre 13 dichiarano di non esserne a conoscenza (16,2%).

Le sezioni successive del questionario sono state strutturate utilizzando una scala Likert a 5 punti, in cui il valore 1 corrisponde a “fortemente in accordo” e il valore 5 a “fortemente in disaccordo”. Di conseguenza, punteggi medi più bassi indicano un maggior grado di accordo con le affermazioni proposte. Per gli item formulati in senso negativo è stata effettuata una ricodifica inversa dei punteggi, al fine di garantire un’interpretazione uniforme dei risultati.

Nella sezione relativa alle percezioni e agli atteggiamenti verso il biobancaggio, la media complessiva delle risposte è pari a circa 2,32, indicando un orientamento tendenzialmente favorevole nei confronti del biobancaggio. Le risposte alle diverse affermazioni mostrano, nel complesso, una distribuzione piuttosto omogenea, con una prevalenza delle categorie di accordo. Per la maggior parte degli item, infatti, circa il 45% dei partecipanti si dichiara fortemente d’accordo e una percentuale analoga si dichiara d’accordo, mentre risultano più contenute le percentuali relative alle categorie di disaccordo. Una maggiore eterogeneità nelle risposte si osserva, invece, in relazione all’affermazione riguardante la chiarezza delle procedure di accesso alla Biobanca, per la quale si osserva una distribuzione più articolata tra le diverse categorie di risposta (Figura 28).

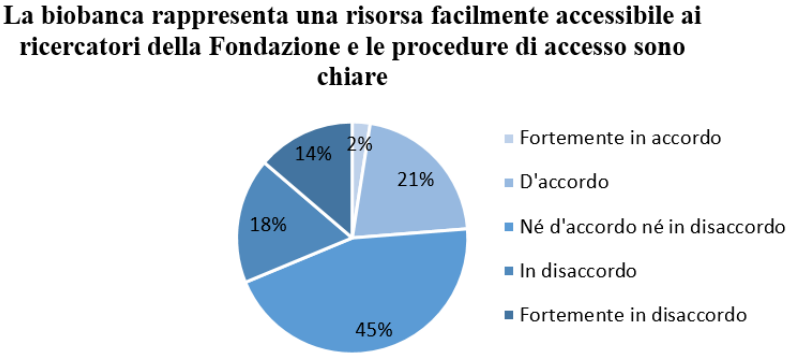


Figura 28 - Distribuzione delle risposte relative alla percezione della chiarezza delle procedure di accesso alla Biobanca (N=85)

Le sezioni relative agli aspetti etici, legali e di sicurezza e al consenso e ai diritti del donatore presentano una media complessiva pari a circa 1,97. Il valore rilevato indica un elevato grado di accordo con le affermazioni proposte e, complessivamente, una particolare sensibilità nei confronti degli aspetti etici e della tutela dei diritti del donatore.

In particolare, si rileva un'attenzione verso il rispetto delle norme etiche nell'utilizzo dei campioni biologici, la protezione delle informazioni personali, l'importanza del consenso informato e il diritto a ricevere informazioni sui possibili utilizzi futuri dei campioni. Analogamente, viene riconosciuta l'importanza del diritto del donatore di richiedere la cessazione della conservazione e dell'utilizzo del proprio campione biologico.

Infine, l'ultima sezione ha indagato i bisogni formativi futuri, chiedendo ai partecipanti di esprimere il proprio grado di accordo rispetto all'utilità di ricevere ulteriori approfondimenti nell'ambito di biobanche e biobancaggio e di indicare gli aspetti sui quali riterrebbero maggiormente utile focalizzare la formazione.

I risultati mostrano un interesse verso ulteriori opportunità formative sul tema. Nessuno dei partecipanti ha infatti espresso disaccordo rispetto all'utilità di approfondire le proprie conoscenze in materia. In particolare, il 41% degli 85 partecipanti si è dichiarato fortemente d'accordo, il 52% d'accordo e il 7% né d'accordo né in disaccordo. Per quanto riguarda i contenuti di maggiore interesse, l'aspetto indicato più frequentemente riguarda le modalità di accesso ai campioni conservati nella Biobanca, selezionato dal 70,6% dei partecipanti. Seguono le procedure per il conferimento dei campioni alla Biobanca, l'organizzazione della Biobanca e le modalità e le circostanze in cui è necessario coinvolgere il Comitato Etico (Figura 29).

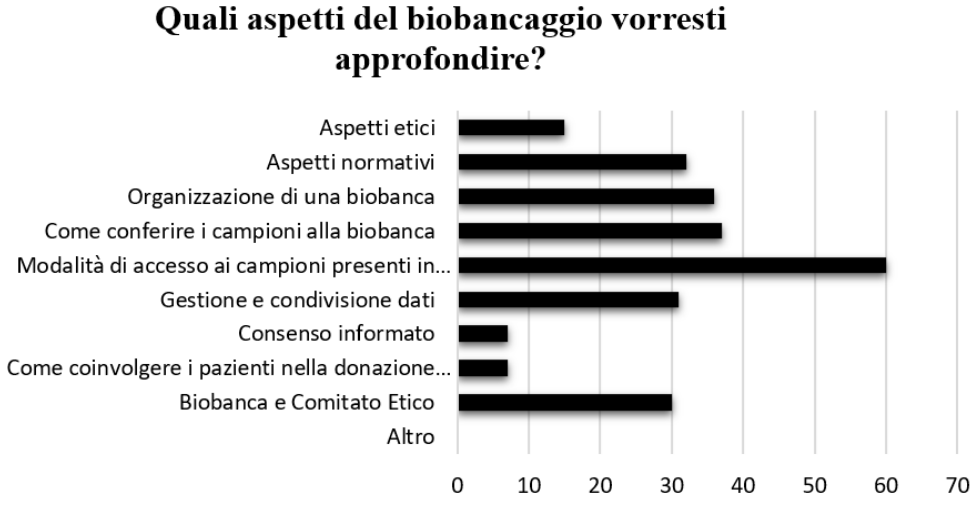


Figura 29 - Aspetti del biobancaggio che i partecipanti desidererebbero approfondire. Domanda a risposta multipla (N=85)

Nel complesso, i risultati delineano un interesse significativo verso ulteriori opportunità formative e, in particolare, un bisogno di approfondimento degli aspetti pratici, organizzativi e procedurali legati al funzionamento e all'utilizzo della Biobanca. Tali evidenze rappresentano pertanto un utile punto di partenza per orientare la successiva attività di formazione rivolta al personale che è già stata programmata con avvio nell'autunno del 2026.

3.4 Formazione del personale

Nell'ambito delle attività di sensibilizzazione sul biobancaggio promosse dalla Fondazione, è previsto per il mese di novembre 2026 un corso di formazione rivolto ai ricercatori, finalizzato ad approfondire le conoscenze relative alle biobanche e alle principali attività di biobancaggio, con particolare riferimento agli aspetti scientifici, tecnici, etici, normativi e organizzativi.

Il questionario descritto rappresenta uno strumento per la valutazione dell'efficacia del percorso formativo. La prima somministrazione, di cui sopra, precede lo svolgimento del corso e ha lo scopo di rilevare il livello di conoscenza, consapevolezza e atteggiamento dei ricercatori nei confronti delle biobanche e del biobancaggio prima dell'intervento formativo. Al termine del corso, il questionario verrà nuovamente somministrato ai partecipanti, consentendo di effettuare una valutazione post-formazione.

Il confronto tra i risultati ottenuti nelle due somministrazioni permetterà di valutare eventuali variazioni nelle conoscenze e negli atteggiamenti dei partecipanti e di verificare l'efficacia del percorso formativo nel favorire l'acquisizione di nuove conoscenze sul biobancaggio. I risultati ottenuti potranno inoltre fornire indicazioni utili per individuare eventuali ulteriori esigenze formative e per orientare la progettazione di future attività di formazione e sensibilizzazione all'interno della Fondazione.

CAPITOLO 4

PROGETTO DI SCREENING PER CITTADINI CHE VIVONO IN SITI CONTAMINATI (“INSINERGIA”)

Il progetto INSINERGIA nasce nell'ambito delle iniziative finalizzate al miglioramento della valutazione dell'esposizione della popolazione ai contaminanti ambientali presenti in Siti di Interesse Nazionale (SIN) per le bonifiche. L'obiettivo principale è quello di sviluppare un approccio condiviso a livello nazionale per il biomonitoraggio umano e per la valutazione del rischio sanitario associato all'esposizione a contaminanti persistenti, quali inquinanti organici persistenti, sostanze perfluoroalchiliche e polifluoroalchiliche (PFAS) ed elementi metallici. Parallelamente, il progetto promuove la creazione di una rete interregionale di strutture e competenze dedicate al biomonitoraggio umano, favorendo l'armonizzazione delle metodologie e delle procedure operative.

INSINERGIA è sviluppato nell'ambito del Piano Nazionale per gli Investimenti Complementari (PNC) ed è coordinato da Regione Lombardia, in conformità agli atti regionali che ne hanno definito l'avvio, il coordinamento e le modalità di attuazione. Dal punto di vista etico e regolatorio, il protocollo ha seguito il previsto iter di valutazione e approvazione da parte dei Comitati Etici Territoriali (CET), con particolare riferimento alle procedure di reclutamento dei partecipanti, al consenso informato, al trattamento dei dati personali e alla gestione dei campioni biologici.

Lo studio coinvolge cinque Siti di Interesse Nazionale ubicati sul territorio lombardo: il SIN Brescia-Caffaro, afferente all'ATS di Brescia; il SIN Sesto San Giovanni-Cologno Monzese e il SIN Pioltello-Rodano, entrambi afferenti all'ATS di Milano; il SIN Broni, afferente all'ATS di Pavia e il SIN Laghi di Mantova, afferente all'ATS della Val Padana [33].

Il biomonitoraggio umano rappresenta uno strumento essenziale per stimare l'esposizione della popolazione ai contaminanti ambientali. A differenza delle sole misurazioni effettuate nell'ambiente, esso permette di valutare la quota di sostanze effettivamente assorbita dall'organismo mediante l'analisi di matrici biologiche, quali sangue, siero, plasma e urine, nelle quali vengono ricercati i contaminanti o i loro metaboliti. Questo approccio consente di ottenere una valutazione integrata dell'esposizione, considerando contemporaneamente le diverse fonti e le possibili vie di assorbimento delle sostanze chimiche. Per queste caratteristiche, il biomonitoraggio è oggi considerato dall'Organizzazione

Mondiale della Sanità (OMS) e dall'Unione Europea uno strumento di riferimento per la sorveglianza epidemiologica e per la pianificazione di interventi di prevenzione e tutela della salute pubblica [34].

Il protocollo di studio prevede il reclutamento di soggetti residenti nelle aree individuate, ai quali viene proposto un percorso comprendente la compilazione di un questionario relativo alle caratteristiche socio-demografiche, alle esposizioni ambientali e professionali, agli stili di vita e allo stato di salute, l'esecuzione di accertamenti biochimici e la determinazione di biomarcatori di esposizione ai contaminanti di interesse. L'integrazione dei dati biologici con le informazioni raccolte mediante questionario permette di valutare in maniera più completa i determinanti dell'esposizione e le possibili implicazioni sanitarie.

Dal punto di vista organizzativo, il progetto è coordinato da Regione Lombardia con il coinvolgimento delle Agenzie di Tutela della Salute (ATS), delle Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST) e dei laboratori del Sistema Regionale della Prevenzione Sanitaria (SRPS), in particolare delle Unità Operative Ospedaliere di Medicina del Lavoro (UOOML). Tali strutture collaborano nelle attività di reclutamento, gestione degli ambulatori, analisi di laboratorio, elaborazione epidemiologica e interpretazione dei risultati, garantendo un approccio multidisciplinare e standardizzato.

La Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo è stata coinvolta nel progetto in qualità di Biobanca accreditata della Regione Lombardia per il biobancaggio dei campioni biologici raccolti dai soggetti aderenti allo studio. L'attività è stata autorizzata dall'IRCCS Policlinico San Matteo mediante Decreto del Direttore Generale n. 1099/2026. Alla Biobanca è affidata la ricezione, la lavorazione e la conservazione a lungo termine dei campioni biologici, affinché possano essere resi disponibili per eventuali future attività di ricerca, nel rispetto delle normative vigenti e del consenso espresso dai partecipanti. In questo contesto, l'approvazione e la validazione delle SOP ha rappresentato un passaggio fondamentale. La disponibilità di procedure aggiornate, validate e condivise ha infatti costituito un requisito essenziale per garantire che le attività di gestione e crioconservazione dei campioni fossero

svolte secondo modalità standardizzate, tracciabili e conformi ai requisiti di qualità previsti dal progetto [33].

4.1 Aree di studio e reclutamento della popolazione

La selezione delle aree coinvolte nel progetto è stata effettuata sulla base delle caratteristiche ambientali, industriali e territoriali proprie di ciascun Sito di Interesse Nazionale. Ogni area presenta infatti una storia industriale differente e specifiche criticità ambientali che hanno guidato la definizione delle attività di biomonitoraggio.

Nel SIN Brescia-Caffaro l'attenzione è rivolta principalmente alla presenza storica di PCB e di elementi metallici, tra cui piombo, cadmio e mercurio, associati alle attività industriali svolte nel territorio. Il SIN Sesto San Giovanni-Cologno Monzese, caratterizzato da un importante passato industriale legato alla siderurgia e alla chimica, rappresenta un contesto idoneo per valutare gli effetti di una possibile esposizione residua a contaminanti derivanti da tali produzioni. Il SIN Pioltello-Rodano è stato incluso per approfondite l'esposizione a specifici contaminanti associati alla presenza di un polo chimico. Il SIN Laghi di Mantova è stato selezionato per valutare l'esposizione a elementi metallici e composti organici persistenti, mentre il SIN Broni presenta una problematica storicamente legata alla presenza di amianto e alle attività industriali connesse alla lavorazione di fibre e materiali contenenti tale sostanza.

La diversa natura delle contaminazioni presenti nei vari SIN richiede un approccio metodologico condiviso, ma sufficientemente flessibile da adattarsi alle caratteristiche di ciascun territorio. Per questo motivo, il protocollo di biomonitoraggio prevede analisi mirate ai contaminanti ritenuti maggiormente rilevanti per ogni area di studio, pur garantendo uniformità nelle modalità di raccolta, gestione e analisi dei dati [33].

La popolazione oggetto dello studio è costituita da soggetti adulti di età compresa tra 20 e 50 anni, residenti stabilmente da almeno dieci anni nelle aree individuate. La scelta di questo intervallo anagrafico è finalizzata a includere

individui potenzialmente esposti in modo prolungato ai contaminanti presenti sul territorio e in grado di fornire informazioni dettagliate riguardo alle proprie abitudini di vita, alla storia lavorativa e alle possibili fonti di esposizione. Per garantire l'omogeneità del campione e limitare possibili fattori di confondimento nell'interpretazione dei risultati, il protocollo definisce specifici criteri di esclusione. Tra questi rientrano, ad esempio, i soggetti sottoposti a dialisi, in trattamento chemioterapico o in terapia con farmaci chelanti, nonché le persone ricoverate recentemente per condizioni acute.

Il reclutamento dei partecipanti avviene mediante un campionamento stratificato basato sull'anagrafe degli assistiti. I soggetti vengono selezionati casualmente all'interno degli strati definiti dal protocollo e successivamente invitati a partecipare allo studio attraverso il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale, che provvedono alla convocazione presso i propri ambulatori. In particolare, ciascuna ATS genera l'elenco nominativo dei potenziali partecipanti applicando i criteri di inclusione ed esclusione previsti dal protocollo e procedendo alla stratificazione per sesso, classe di età, comune di residenza e Medico di Medicina Generale di riferimento. Per ciascun soggetto estratto vengono inoltre identificati fino a cinque sostituti appartenenti allo stesso panel del MMG, al fine di garantire il raggiungimento della numerosità campionaria prevista anche in caso di mancata adesione, rifiuto o irreperibilità.

L'arruolamento avviene attraverso il Medico di Medicina Generale, che accede all'elenco dei propri assistiti selezionati e provvede al contatto dei potenziali partecipanti, gestendo l'intero processo di adesione allo studio e la successiva prenotazione delle attività previste dal protocollo. Gli esiti del contatto, comprendenti adesione, rifiuto, mancata reperibilità o rinvio, vengono registrati all'interno del sistema gestionale. In caso di rifiuto o mancata risposta, il sistema abilita automaticamente la convocazione del primo soggetto sostituto individuato per lo stesso MMG. In caso di adesione, il MMG acquisisce il consenso informato e supporta il partecipante nella compilazione del questionario oppure lo indirizza al Portale di progetto per l'autocompilazione. Il questionario viene quindi sottoposto a verifica di completezza e corretta validazione da parte del MMG. Una volta completata la validazione, il sistema

abilita la prenotazione della visita e del successivo prelievo presso gli ambulatori dedicati [33].

L'intero processo di reclutamento e arruolamento è supportato dalla piattaforma informatica dedicata al progetto, messa disposizione da ATS Milano e denominata Banca Biologica Democratica (BBD). La piattaforma consente la gestione del consenso informato, la compilazione dei questionari, la prenotazione del prelievo e l'invio delle comunicazioni di promemoria rivolte ai cittadini e agli operatori coinvolti nel percorso. L'accesso avviene mediante autenticazione tramite SPID o CIE per i cittadini e tramite credenziali dedicate per i Medici di Medicina Generale e gli altri operatori autorizzati. Il sistema gestionale garantisce inoltre la tracciabilità e il controllo dell'intero percorso di arruolamento, assicurando il rispetto delle procedure previste dal protocollo e impedendo l'accesso al Punto Prelievi in assenza di un questionario correttamente compilato e validato.

Poiché il progetto prevede, oltre alle analisi di biomonitoraggio, anche la possibilità di conservare aliquote supplementari di materiale biologico presso la Biobanca della Ricerca dell'IRCCS Policlinico San Matteo, il consenso informato distingue chiaramente due livelli di adesione. Il primo riguarda la partecipazione allo studio di biomonitoraggio e comprende la compilazione del questionario, l'esecuzione dei prelievi e delle analisi previste dal protocollo. Il secondo concerne la donazione e la conservazione delle aliquote biologiche presso la Biobanca, finalizzata allo stoccaggio del materiale biologico per eventuali future attività di ricerca autorizzate, nel rispetto della normativa vigente e della volontà espressa dal partecipante.

Il trattamento dei dati personali e dei campioni biologici avviene nel rispetto del Regolamento (UE) 2016/679 (General Data Protection Regulation – GDPR) [14] e della normativa nazionale vigente. L'accesso ai dati identificativi è consentito esclusivamente al personale autorizzato, adottando adeguate misure di sicurezza volte a garantirne la riservatezza. La partecipazione allo studio è volontaria e il consenso può essere revocato in qualsiasi momento, senza alcuna conseguenza per il partecipante. Su richiesta dell'interessato, i campioni biologici non ancora

analizzati possono essere distrutti, fatti salvi quelli già utilizzati per le analisi previste dal protocollo.

La distribuzione dei soggetti assegnati a ciascun MMG è riportata nella Tabella 4:

Tabella 4 - Assistiti per MMG

SIN	N. MMG	N. soggetti	Assistiti per MMG
Laghi di Mantova	53	280	5
Pioltello, Rodano	21	200	9
SSG, Cologno M.	65	569	8
Broni	28	200	7
Brescia Caffaro	127	938	7
Totale	294	2187	

4.2 Dimensionamento campionario

La numerosità del campione è stata definita sulla base di criteri statistici e operativi, con l'obiettivo di garantire un'adeguata capacità dello studio di individuare eventuali differenze nei livelli dei biomarcatori di esposizione tra le diverse aree coinvolte. Il disegno dello studio prevede infatti il confronto dei valori medi dei biomarcatori tra i cinque SIN inclusi nel progetto e un gruppo di controllo.

La stima della dimensione campionaria è stata effettuata considerando un livello di significatività $\alpha = 0,05$ e una potenza statistica dell'80% ($\beta = 0,20$), assumendo una differenza minima rilevabile tra i gruppi compresa tra il 20% e il 30% della deviazione standard del biomarcatore analizzato. Il confronto tra i gruppi è stato impostato mediante analisi della varianza (ANOVA). Tra gli scenari valutati, è stata selezionata l'ipotesi corrispondente a una differenza del 25% della deviazione standard, ritenuta il miglior compromesso tra la capacità dello studio di rilevare variazioni biologicamente rilevanti e la sostenibilità

organizzativa del reclutamento. Infatti, l'ipotesi del 20% avrebbe richiesto una numerosità campionaria maggiore, difficilmente sostenibile dal punto di vista operativo, mentre una differenza del 30% avrebbe comportato una minore sensibilità nell'identificazione di possibili variazioni tra le aree. Sulla base di tali considerazioni, la numerosità campionaria stimata è risultati pari a 2187 soggetti, garantendo il rispetto del requisito minimo di almeno 200 partecipanti per ciascun gruppo previsto dal protocollo nazionale INSINERGIA. Tale numerosità consente pertanto di mantenere la coerenza con il protocollo nazionale e di assicurare un adeguato confronto tra i diversi contesti territoriali inclusi nel progetto [33].

Il calcolo della numerosità è stato effettuato secondo la seguente formula:

$$N = \frac{(k-1)\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2}{f^2} + k$$

dove:

- k = 5 (SIN)
- $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \approx 1.96$ (per α=0.05)
- $Z_{1-\beta} = 0.84$ (per una potenza statistica di 0.80)
- $f = 0.125$ corrispondente a Δ/2, con Δ = 0.25

Lo studio prevede inoltre un gruppo di controllo costituito da 200 soggetti, reclutati all'interno del territorio delle ATS lombarde coinvolte (Brescia, Milano, Pavia, Val Padana) e selezionati in comuni privi di Siti di Interesse Nazionale (SIN), Siti di Interesse Regionale (SIR) o altre sorgenti note di contaminazione ambientale rilevanti per gli inquinanti oggetto dello studio. La scelta delle aree di controllo tiene inoltre conto del basso impatto industriale, della comparabilità socio-demografica con le popolazioni residenti nei SIN e della fattibilità organizzativa del reclutamento. Considerando anche il gruppo di controllo, la popolazione complessiva prevista dallo studio è pari a 2.387 partecipanti, distribuiti secondo quanto riportato nella Tabella 5 [33].

Tabella 5 - Ripartizione del campione di studio tra i SIN e il gruppo di controllo

SIN	N. partecipanti
Laghi di Mantova	280
Pioltello, Rodano	200
SSG, Cologno Monzese	569
Broni	200
Brescia-Caffaro	938
Controllo	200
Totale	**2387**

4.3 Ambulatori dedicati presso le ASST

L'attuazione del progetto ha richiesto la definizione di un'organizzazione logistica e operativa standardizzata, finalizzata a garantire uniformità nelle procedure di reclutamento, nella raccolta dei dati e nella gestione dei campioni biologici presso tutti i centri coinvolti. A tal fine sono stati individuati ambulatori dedicati presso cinque Aziende Socio-Sanitarie Territoriali (ASST) della Regione Lombardia: ASST Spedali Civili di Brescia, ASST Nord Milano, ASST Melegnano e Martesana, ASST Mantova e ASST Pavia. La distribuzione territoriale di tali sedi è stata pianificata per assicurare un'elevata accessibilità ai residenti dei comuni interessati dallo studio.

Ciascun ambulatorio è stato organizzato per garantire un percorso assistenziale standardizzato comprendente l'accoglienza dei partecipanti, la raccolta del consenso informato e l'esecuzione dei prelievi biologici. Il personale coinvolto comprende almeno un medico, preferibilmente specialista o in formazione specialistica in medicina del lavoro, igiene e sanità pubblica, epidemiologia o discipline affini, adeguatamente formato sulle procedure dello studio, e almeno

un infermiere responsabile dell'esecuzione dei prelievi e della loro corretta gestione.

Particolare attenzione è dedicata alla gestione dei campioni biologici, che vengono temporaneamente conservati nel rispetto delle condizioni di temperatura prevista dalle procedure operative e successivamente trasferiti alle rispettive destinazioni. Una parte dei campioni rimane presso le ASST per l'esecuzione di accertamenti biochimici di base; una seconda parte viene trasportata presso la Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, dove viene sottoposta alle procedure di biobancaggio; infine, una terza parte viene inviata ai laboratori specialistici/UOOML del Servizio Regionale di Riferimento per la Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro (SRPS), per le analisi di biomonitoraggio.

Per ottimizzare il flusso dei partecipanti e ridurre i tempi di attesa, l'accesso agli ambulatori avviene esclusivamente su appuntamento. Le prenotazioni sono effettuate prevalentemente dai Medici di Medicina Generale aderenti al progetto mediante agende condivise o tramite contatto telefonico con i referenti territoriali. Questa modalità organizzativa garantisce un percorso efficiente e standardizzato, in conformità con i requisiti metodologici del progetto [33].

4.4 Biomonitoraggio

Il protocollo di biomonitoraggio prevede la determinazione di specifici biomarcatori di esposizione in campioni biologici di sangue, siero e urine, al fine di valutare l'esposizione della popolazione ai principali contaminanti ambientali. La scelta dei biomarcatori è stata effettuata sulla base delle caratteristiche degli inquinanti di interesse e della disponibilità di metodiche analitiche validate presso i laboratori della rete regionale.

Le determinazioni comprendono metalli e metalloidi, composti organici volatili (COV) e i relativi metaboliti urinari, idrocarburi policiclici aromatici (PA), sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) e policlorobifenili (PCB), selezionati in relazione alle principali sorgenti di contaminazione presenti nei

Siti di Interesse Nazionale oggetto dello studio. L'elenco completo dei biomarcatori analizzati, delle matrici biologiche impiegate e dei laboratori di riferimento è riportato nell'Allegato 3. Le analisi sono eseguite presso i laboratori del Servizio Regionale di Riferimento (SRPS) delle Unità Operative Ospedaliere di Medicina del Lavoro (UOOML) della Regione Lombardia, secondo competenze analitiche specifiche e procedure standardizzate, al fine di garantire uniformità metodologica e controllo della qualità dei risultati [33].

La fase analitica è accompagnata da un percorso strutturato di restituzione dei risultati ai partecipanti, finalizzato a garantire trasparenza e partecipazione attiva della popolazione coinvolta.

4.5 Restituzione dei risultati del biomonitoraggio ai partecipanti

La restituzione dei risultati avviene tramite la Banca Biologica Democratica, che permette ai partecipanti di ricevere i risultati delle analisi effettuate sui campioni conferiti. La partecipazione allo studio, infatti, non si conclude con la raccolta del materiale biologico, ma prosegue anche nella fase di restituzione dei risultati prodotti dalla ricerca. L'obiettivo è fare in modo che ciascun partecipante possa conoscere e comprendere il significato dei risultati che lo riguardano, senza limitarsi alla semplice consegna di un referto, aggregando i dati provenienti dai diversi laboratori e, ove applicabile, lo stato dei campioni conservati in Biobanca. La piattaforma rende disponibili anche una sintesi interpretativa dei risultati, validata dalle UOOML, finalizzata a facilitarne la comprensione e a contestualizzarli rispetto ai valori di riferimento disponibili. Qualora vengano rilevati valori che richiedono un'attenzione particolare, il partecipante viene contattato e supportato e, se necessario, indirizzato verso ulteriori approfondimenti con il supporto dei professionisti sanitari coinvolti. Inoltre ciascun partecipante può consultare nel proprio Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) i referti ufficiali prodotti dai laboratori coinvolti nel progetto [33].

Al termine delle analisi sarà predisposto un report pubblico contenente una sintesi dei principali risultati dello studio, con informazioni aggregate sui livelli di esposizione ai contaminanti ambientali e sulle evidenze emerse. Il documento

sarà diffuso attraverso i canali istituzionali e presentato in occasione di incontri dedicati con la popolazione e le autorità locali, promuovendo la condivisione dei risultati della ricerca e la consapevolezza sui temi della prevenzione ambientale [33].

Questo modello di restituzione permette alla Banca Biologica Democratica di assumere un ruolo più vicino ai cittadini, favorendo un rapporto di collaborazione con la ricerca scientifica. I partecipanti non sono considerati semplici donatori di campioni biologici, ma soggetti attivamente coinvolti nel percorso di ricerca, ai quali vengono restituite informazioni utili sul proprio profilo di esposizione ambientale attraverso un processo strutturato e supportato da figure professionali qualificate.

4.6 Biobancaggio presso la Biobanca della Ricerca dell'IRCCS Policlinico San Matteo

Nell'ambito del progetto INSINERGIA, la Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo svolge un ruolo centrale nella gestione, processamento e conservazione dei campioni biologici provenienti dai soggetti arruolati nello studio. L'attività di biobancaggio rappresenta una fase essenziale del progetto, in quanto consente la standardizzazione dei processi di trattamento e la conservazione a lungo termine dei campioni biologici.

Il processo di biobancaggio è supportato da sistemi informativi dedicati, quali il software gestionale BioManagement della Biobanca della Ricerca e la piattaforma della Banca Biologica Democratica, che consentono la gestione coordinata delle informazioni associate ai campioni, la tracciabilità delle attività svolte e la gestione strutturata dei dati secondo le procedure previste dal progetto.

Il workflow del processo di biobancaggio è riportato in Figura 30:

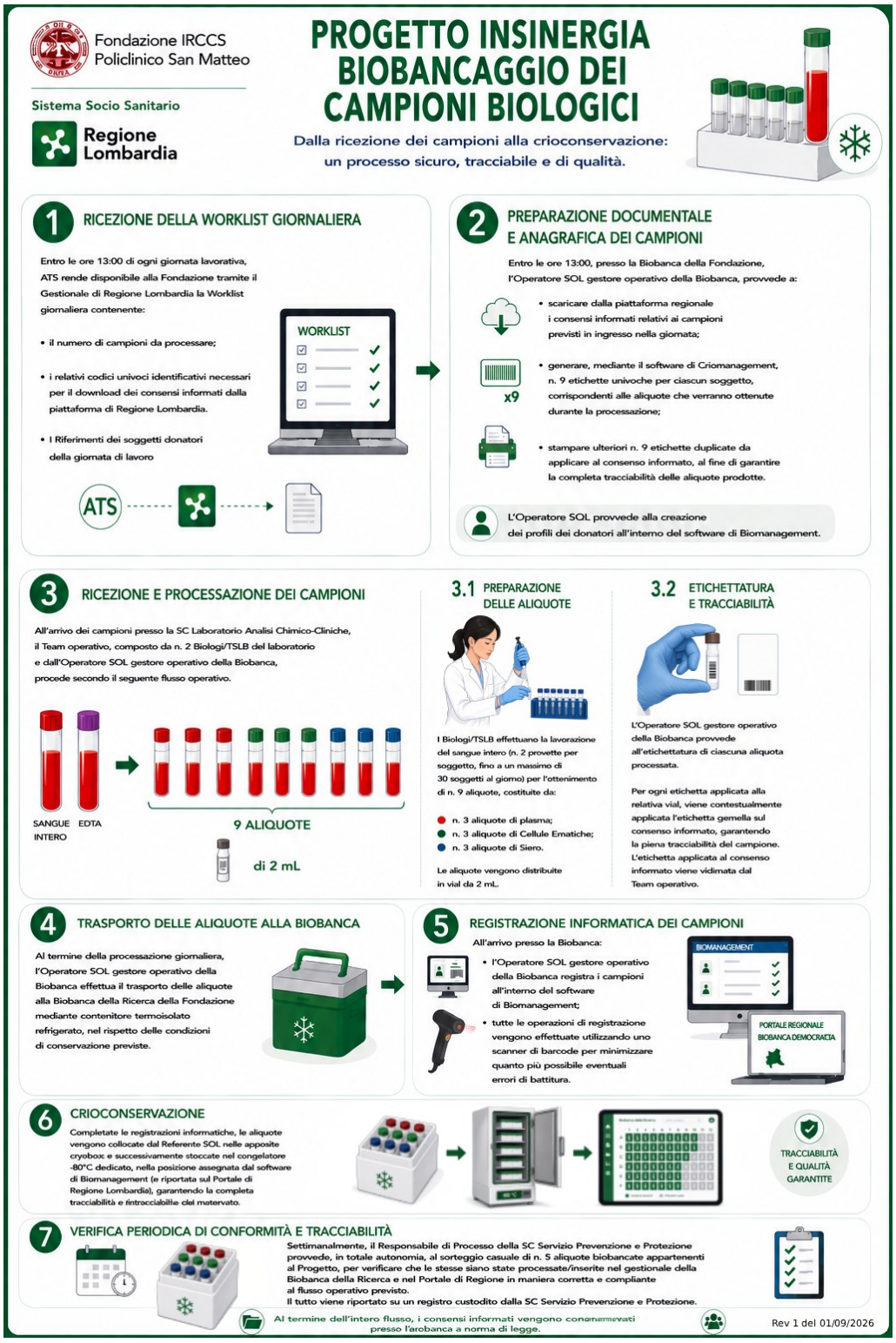


Figura 30 - Workflow progetto INSINERGIA

4.6.1 Analisi dei campioni presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche

In seguito al prelievo ematico effettuato dai Medici di Medicina Generale (MMG) operanti nelle aree SIN coinvolte nello studio, due provette vengono trasportate presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo mediante un servizio di corriere dedicato. Per garantire la corretta lavorazione del materiale biologico e preservarne le caratteristiche analitiche, i campioni devono pervenire entro le ore 13.00 presso l'accettazione del Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, situato nel Padiglione 32 della Fondazione.

Le provette destinate alla lavorazione comprendono un campione di sangue intero raccolto in una provetta da circa 7 mL con tappo viola contenente EDTA e un campione raccolto in una provetta da circa 7 mL con tappo giallo contenente un attivatore della coagulazione (Figura 31).

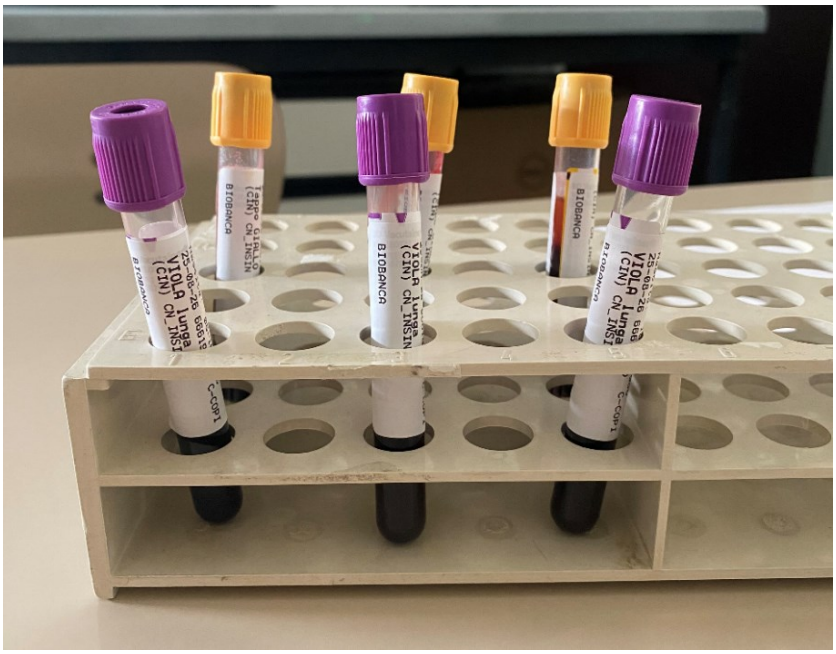


Figura 31 - Provette in accettazione presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche

Una volta accettati, i campioni vengono processati da biologici assunti nell'ambito del progetto INSINERGIA, specificamente formati per garantire l'uniformità delle procedure operative. Dalla provetta contenente EDTA vengono inizialmente preparate tre aliquote della componente cellulare, ciascuna di circa 0,5 mL, trasferite in cryovial da 2 mL. Successivamente, entrambe le

provette vengono sottoposte a centrifugazione a 4000 × g per 10 minuti mediante la centrifuga illustrata in Figura 32. La centrifugazione del campione raccolto in EDTA determina la separazione del sangue nelle sue componenti, consentendo il recupero del plasma dalla frazione superiore della provetta, mentre la componente corpuscolata rimane sul fondo. Nel campione raccolto nella provetta con tappo giallo, la presenza dell'attivatore della coagulazione favorisce la formazione del coagulo; la successiva centrifugazione consente quindi di ottenere il siero, ossia la frazione liquida del sangue priva dei fattori della coagulazione.

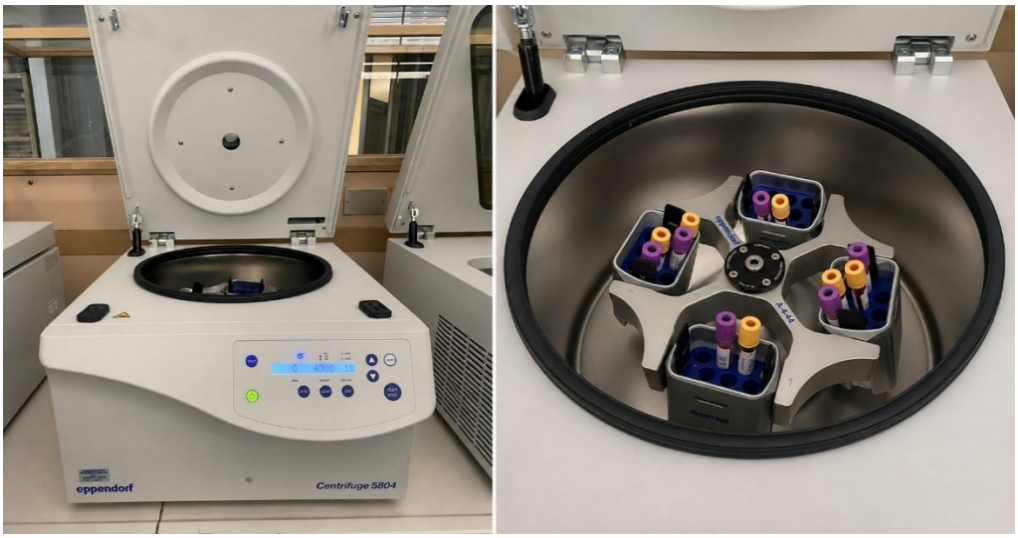


Figura 32 - Centrifuga presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche

Al termine della lavorazione vengono ottenute tre aliquote di plasma e tre aliquote di siero, ciascuna di circa 0,5 mL. Complessivamente, per ogni partecipante si ottengono quindi nove aliquote biologiche destinate alla conservazione presso la Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo: tre della componente cellulare, tre di plasma e tre di siero.

4.6.2 Etichettatura delle aliquote

Una volta completata la preparazione delle aliquote si procede alla fase di identificazione ed etichettatura dei campioni, passaggio essenziale per garantire

la completa tracciabilità del materiale biologico lungo l'intero percorso di conservazione e utilizzo. L'identificazione univoca di ciascuna aliquota rappresenta infatti un requisito indispensabile per evitare errori di attribuzione e mantenere la corretta associazione tra il campione biologico e il relativo donatore.

Dopo l'inserimento dei dati del partecipante da parte del Medico di Medicina Generale nel gestionale della Banca Biologica Democratica, l'operatore autorizzato ad accedere al software di ATS Milano, può visualizzare la documentazione associata al soggetto, comprensiva del consenso informato e del relativo codice identificativo univoco espresso mediante codice a barre. Tale codice, riportato anche sulle provette di sangue intero trasportate presso la Fondazione, consente di mantenere la corretta associazione tra il materiale biologico e il donatore. La documentazione associata al partecipante viene quindi stampata per le successive fasi operative.

Mediante il software BioManagement, in uso presso la Biobanca della Fondazione, vengono inoltre generate e stampate, mediante l'apposita stampante presente nella Control Room della Biobanca, nove etichette identificative progressive in duplice copia per ciascun partecipante. Una copia viene applicata sulla relativa aliquota, mentre la seconda viene apposta sul consenso informato.

L'etichettatura viene eseguita con procedura di controllo incrociato (double check) dal biologo e dall'operatore responsabile del biobancaggio. Il biologo applica l'etichetta sull'aliquota corrispondente, mentre l'operatore applica la copia identica della medesima etichetta sul consenso informato, nell'apposita sezione dedicata alla specifica matrice biologica (cellule ematiche, siero o plasma). Questa modalità operativa consente di verificare in tempo reale la corretta corrispondenza tra ciascuna aliquota e la relativa documentazione, garantendo la completa tracciabilità del campione lungo l'intero percorso di biobancaggio e assicurando il rispetto degli standard qualitativi e delle procedure previste per la gestione dei campioni biologici.

L'intera procedura viene ripetuta per ciascuna delle nove aliquote ottenute da ogni donatore. Per agevolare le operazioni di manipolazione e ridurre il rischio di errori durante le successive fasi di conservazione e recupero dei campioni, è

stato inoltre adottato un sistema di identificazione cromatica. In particolare, il tappo delle provette viene contrassegnato mediante pennarello indelebile con colori differenti a seconda della tipologia di matrice biologica contenuta: verde per le cellule ematiche, blu per il siero e rosso per il plasma (Figura 33).



Figura 33 - Sistema di identificazione cromatica delle aliquote

La gestione dell'identificazione delle aliquote ha rappresentato un elemento particolarmente rilevante nell'ambito delle attività svolte, considerando che

ciascun partecipante genera nove aliquote biologiche. Tale numerosità rende infatti necessario un sistema strutturato di controllo volto a garantire la corretta associazione tra campione, identificativo univoco e documentazione del partecipante, minimizzando il rischio di errori durante tutte le fasi del processo di biobancaggio.

4.6.3 Trasporto presso la Biobanca della Ricerca

Completata l'etichettatura, le cryovial vengono organizzare all'interno di apposite scatole secondo una disposizione prestabilita. Le nove aliquote di ciascun partecipante sono collocate sulla medesima riga della scatola, mantenendo la stessa sequenza per tutte le matrici biologiche (Figura 34). Questa modalità di organizzazione facilita le successive operazioni di stoccaggio, recupero e verifica dei campioni, migliorando l'efficienza gestionale e riducendo il rischio di errori.

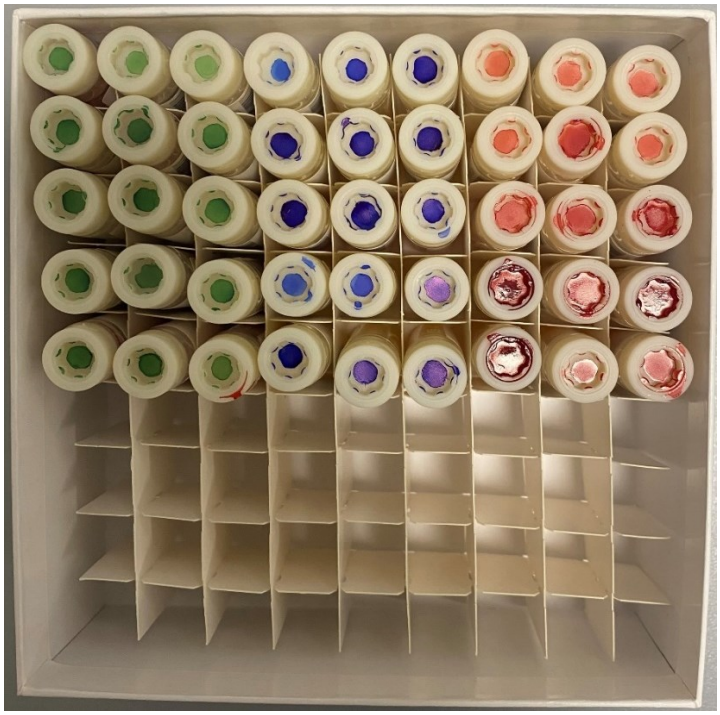


Figura 34 - Ordine di disposizione delle cryovials

Al termine delle attività svolte presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, le scatole contenenti le aliquote vengono collocate in una borsa termica

refrigerata con ghiaccio, al fine di mantenere la temperatura idonea durante il trasferimento. Il materiale biologico viene quindi trasportato manualmente dall'operatore presso la Biobanca della Ricerca, situata presso il Padiglione 11 della Fondazione, dove viene preso in carico per la conservazione a lungo termine secondo le procedure previste dalla Biobanca.

4.6.4 Registrazione delle aliquote nei sistemi gestionali

Presso la Biobanca della Ricerca si completa il processo di biobancaggio mediante la registrazione informatica delle aliquote e il loro stoccaggio nel congelatore dedicato.

Giunti presso la Biobanca della Ricerca, l'operatore incaricato provvede alla registrazione dei campioni nel software gestionale BioManagement. Attraverso questo sistema ogni aliquota viene censita e associata a una specifica posizione di conservazione all'interno del congelatore presente nella sala frigoriferi, garantendone la completa rintracciabilità.

Dopo aver effettuato l'accesso, il tecnico procede all'inserimento delle aliquote mediante l'apposita sezione dedicata. Per ciascuna aliquota vengono registrate le seguenti informazioni:

- l'identificativo del campione, corrispondente al codice a barre originariamente assegnato dal gestionale di ATS Milano e riportato sulle provette pervenute in Fondazione. Il codice viene registrato mediante lettore barcode, in modo da ridurre il rischio di errori di trascrizione manuale;
- il codice a barre identificativo dell'aliquota, generato dal software BioManagement e applicato sia sulla cryovial sia, in copia, sul consenso informato del donatore. Anche in questo caso, l'identificazione avviene mediante lettura automatizzata del codice;
- lo stato del campione (fresco o congelato). Nel progetto INSINERGIA viene selezionata l'opzione "congelato", specificando la relativa data di congelamento;
- la tipologia della matrice biologica (cellule ematiche, siero o plasma);

- la struttura di provenienza del campione, identificata nel Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche della Fondazione;
- la destinazione d'uso del campione, registrata come "ricerca";
- il codice identificativo del paziente.

L'associazione dell'aliquota al donatore avviene mediante il codice identificativo del paziente, collegato all'anagrafica precedentemente creata. Tale anagrafica può essere predisposta non appena risultano disponibili i dati del partecipante nel gestionale di ATS Milano e comprende le informazioni identificative del donatore, quali nome, cognome e codice fiscale. Al termine dell'inserimento ciascuna aliquota risulta univocamente associata al relativo donatore.

La procedura viene ripetuta per tutte le nove aliquote ottenute da ciascun donatore. Considerato l'elevato numero di dati da registrare e la necessità di evitare errori di associazione tra campioni e pazienti, è stata adottata una procedura operativa che prevede la gestione di un donatore alla volta. Solo dopo aver verificato la corretta registrazione delle nove aliquote associate a quello specifico soggetto (tre di cellule ematiche, tre di siero e tre di plasma, ciascuna identificata con il proprio codice a barre) e averne completato la registrazione dello stoccaggio nel software, si procede con il donatore successivo. Questa modalità operativa costituisce un'importante misura di controllo qualità, poiché riduce significativamente il rischio di errori durante la fase di registrazione e garantisce la corretta associazione tra campioni biologici, documentazione e dati anagrafici.

Una volta completata la registrazione delle aliquote, viene generata la richiesta di carico mediante il profilo "operatore medico", associando le nove aliquote appartenenti allo stesso donatore.

Successivamente, accedendo al sistema con il profilo "operatore di stoccaggio", viene presa in carico la richiesta e si procede allo stoccaggio definitivo dei campioni. In questa fase viene registrata l'esatta ubicazione di ciascuna aliquota all'interno della Biobanca, specificando il congelatore di destinazione, il ripiano e la posizione occupata nella relativa cryobox. La registrazione puntuale della posizione di conservazione garantisce la completa tracciabilità delle aliquote e

ne consente il rapido reperimento per eventuali utilizzi futuri nell'ambito delle attività di ricerca.

Al termine della procedura di registrazione e stoccaggio, tutte le nove aliquote risultano correttamente associate al rispettivo donatore e collocate nella posizione di conservazione assegnata. Si conclude così la gestione del singolo donatore, mentre l'intero processo viene successivamente ripetuto per ciascuno degli altri partecipanti i cui campioni sono stati lavorati nella medesima giornata, seguendo le stesse procedure operative e egli stessi controlli di qualità.

In parallelo alle operazioni svolte in BioManagement, l'operatore provvede alla registrazione delle aliquote anche nel software gestionale della Banca Biologica Democratica di ATS Milano (Figura 35). Tale attività viene eseguita contestualmente alla registrazione in BioManagement, al fine di garantire la corrispondenza tra i dati presenti nei due sistemi informatici e assicurare la completa tracciabilità dei campioni biologici. Nel software della Banca Biologica Democratica l'anagrafica dei partecipanti risulta già disponibile, poiché viene inserita preventivamente dal Medico di Medicina Generale (MMG) al momento del prelievo. L'attività dell'operatore consiste pertanto nella registrazione delle aliquote biologiche ottenute da ciascun donatore.

Anche nella Banca Biologica Democratica l'organizzazione del congelatore segue un criterio standardizzato: ogni riga è riservata alle aliquote appartenenti a un singolo partecipante, facilitando l'identificazione dei campioni e mantenendo il collegamento con il relativo soggetto. Una volta assegnata la posizione di conservazione, per ciascuna aliquota vengono registrati il codice identificativo univoco del campione, acquisito mediante lettore barcode, la data di stoccaggio, la tipologia della matrice biologica (cellule, siero o plasma) e il volume disponibile, espresso in millilitri (mL).

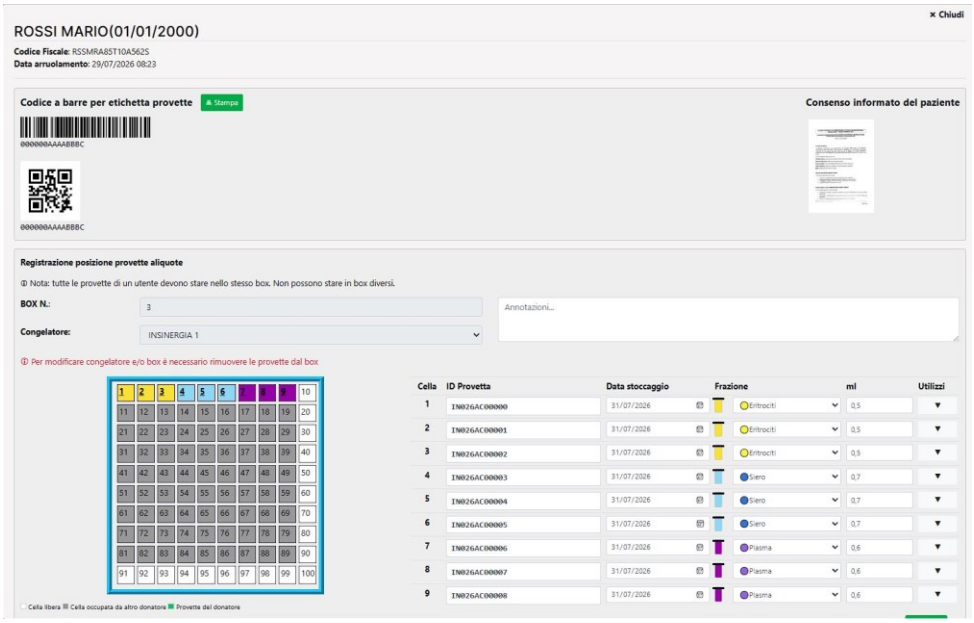


Figura 35 - Interfaccia del software Banca Biologica Democratica per la registrazione e la gestione delle provette aliquotate e della loro posizione nel box di conservazione

4.6.5 Stoccaggio nel congelatore

L'ultima fase del processo di biobancaggio consiste nello stoccaggio delle aliquote all'interno del congelatore dedicato alla Biobanca della Ricerca.

Le cryovial vengono inserite nelle rispettive cryobox, secondo la posizione precedentemente assegnata nel software BioManagement. Le cryobox utilizzate sono dotate di una griglia composta da 81 posizioni numerate progressivamente, ciascuna destinata ad accogliere una cryovial (Figura 36).

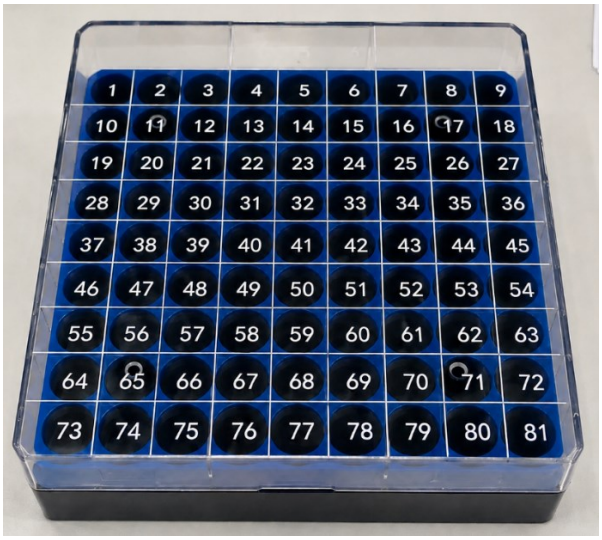


Figura 36 - Cryobox

Le cryobox vengono quindi trasferite nel congelatore a -80°C dedicato esclusivamente al progetto INSINERGIA (Figura 37).



Figura 37 - Congelatore -80°C progetto INSINERGIA

Il congelatore è organizzato in sei ripiani, ciascuno dei quali può ospitare fino a 60 cryobox, per una capacità complessiva di 360. Poiché ogni cryobox è destinata a contenere le aliquote di nove donatori, un singolo congelatore può conservare il materiale di un massimo di 3.240 partecipanti (360 × 9). La capacità teorica del sistema di stoccaggio è stata pertanto verificata in relazione alla numerosità massima prevista per lo studio, pari a 2.387 partecipanti, risultando adeguata a garantire la conservazione del materiale biologico dell'intera popolazione prevista in un unico congelatore.

All'interno del congelatore le cryobox non vengono disposte casualmente, ma sono collocate secondo uno schema organizzativo prestabilito che consente di identificare in modo univoco la posizione di ciascun contenitore e di garantire la completa tracciabilità dei campioni durante le operazioni di stoccaggio e recupero. Lo schema di disposizione è riportato in Figura 38:

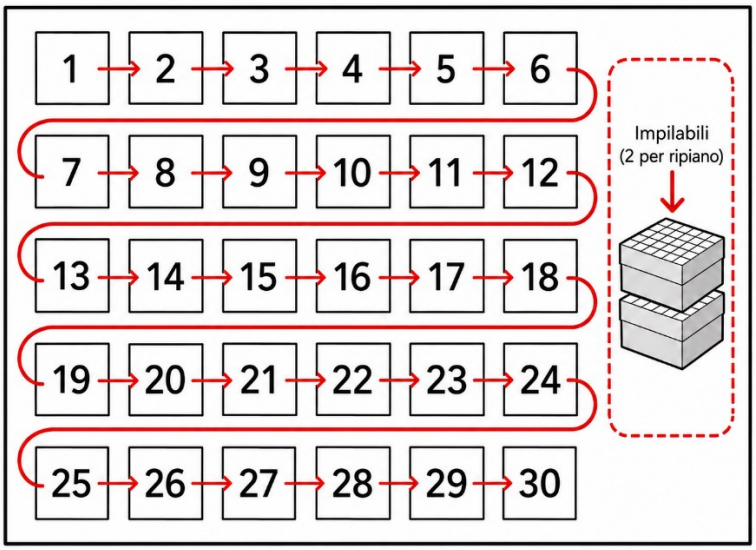


Figura 38 - Organizzazione delle cryobox all'interno di un ripiano del congelatore

A supporto della conservazione dei campioni biologici nel congelatore a -80°C, è stato adottato un sistema di monitoraggio continuo della temperatura, basato sulla piattaforma Spylog (Figura 39), con l'obiettivo di garantire il controllo costante delle condizioni di conservazione e la tempestiva gestione di eventuali anomalie. Il sistema consente di acquisire e registrare in modo continuativo i dati relativi alla temperatura interna del congelatore, permettendo di mantenere uno storico delle condizioni di conservazione dei campioni e di verificare nel tempo il rispetto dei parametri prestabiliti.



Figura 39 - Sistema Spylog

Un aspetto particolarmente rilevante del sistema di monitoraggio è la gestione degli eventi anomali. Qualora la temperatura del congelatore si discosti dai valori

definiti come accettabili, Spylog è in grado di generare e trasmettere un segnale di allarme, consentendo al personale responsabile di intervenire tempestivamente. La rilevazione precoce di un'anomalia permette infatti di limitare il tempo di esposizione dei campioni a condizioni di temperatura non conformi e di ridurre il rischio di compromissione della loro integrità e stabilità. A seguito della ricezione dell'allarme, viene effettuata una valutazione della situazione e, ove necessario, viene attivato un intervento tecnico finalizzato all'identificazione e alla risoluzione della causa dell'anomalia. Nel caso in cui il ripristino delle corrette condizioni di conservazione non possa essere garantito in tempi adeguati, è previsto il trasferimento dei campioni biologici presso un congelatore di backup dedicato al progetto. La disponibilità di tale unità consente di garantire la continuità della conservazione a -80°C anche in caso di indisponibilità del congelatore principale (Figura 40).



Figura 40 - Congelatore di backup per la conservazione dei campioni: (a) vista esterna dell'apparecchiatura; (b) vista interna con i compartimenti di stoccaggio

Al termine delle operazioni, vengono archiviati i consensi informati cartacei presso i locali della Biobanca, secondo le procedure interne e nel rispetto della normativa vigente.

4.6.6 Verifica periodica di conformità e tracciabilità

Settimanalmente, il responsabile di Processo della SC Servizio Prevenzione e Protezione provvede, in totale autonomia, al sorteggio casuale di cinque aliquote biobancate appartenenti al Progetto, al fine di verificare la corretta processazione e registrazione delle stesse nel gestionale della Biobanca della Ricerca e nel Portale di Regione, in conformità con il flusso operativo previsto.

Gli esiti delle verifiche effettuate vengono registrati in apposito registro, custodito dalla SC Servizio Prevenzione e Protezione.

CAPITOLO 5

PROGETTO DI SCREENING E VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ("CVRISK-IT")

5.1 Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità nella popolazione adulta e anziana e costituiscono una delle principali problematiche di sanità pubblica. Secondo i dati epidemiologici più recenti, le patologie dell'apparato cardiocircolatorio sono responsabili di oltre il 32% dei decessi complessivi in Europa, rappresentando la principale causa di morte, seguite dalle patologie oncologiche, responsabili di circa il 22% dei decessi. Anche in Italia, secondo i dati ISTAT, le malattie cardiovascolari sono responsabili di quasi un terzo dei decessi complessivi, con una proporzione pari al 27,7% negli uomini e al 33,7% nelle donne. Il loro impatto aumenta ulteriormente nelle fasce di età più avanzate, nelle quali gli eventi cardiovascolari rappresentano una delle principali cause di morte. In particolare, l'infarto miocardico continua a rappresentare una delle principali cause di mortalità nella popolazione di età superiore ai 65 anni. La prevenzione cardiovascolare riveste pertanto un ruolo centrale nella riduzione dell'incidenza di eventi quali infarto miocardico, ictus cerebrale e morte cardiovascolare [35].

Per questo motivo, l'identificazione precoce dei soggetti maggiormente a rischio rappresenta un elemento fondamentale nell'ambito della prevenzione. La possibilità di stimare il rischio individuale di sviluppare un evento cardiovascolare consente, infatti, di individuare precocemente i soggetti che potrebbero beneficiare di interventi mirati sui principali fattori di rischio e adottare strategie preventive personalizzate, finalizzate alla riduzione della probabilità di insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori.

5.2 Il rischio cardiovascolare e i principali fattori di rischio

Il rischio cardiovascolare indica la probabilità che un individuo sviluppi un evento cardiovascolare in un determinato periodo di tempo. Esso non dipende da un singolo fattore, ma dall'interazione di numerose caratteristiche individuali, tra cui età, sesso, pressione arteriosa, concentrazione dei lipidi plasmatici,

abitudine al fumo, presenza di diabete, familiarità, caratteristiche genetiche e stile di vita [36].

Per stimare il rischio cardiovascolare sono stati sviluppati diversi modelli predittivi. Tra quelli attualmente raccomandati in Europa vi sono SCORE2 e SCORE2-OP, utilizzati rispettivamente nella popolazione adulta e in quella anziana. In particolare, SCORE2 è rivolto principalmente agli adulti tra i 40 e i 69 anni che non hanno avuto precedenti malattie cardiovascolari e che non sono affetti da diabete, mentre SCORE2-OP è stato sviluppato per la popolazione anziana, generalmente a partire dai 70 anni. I due modelli prendono in considerazione diversi fattori di rischio cardiovascolare. SCORE2 considera età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e colesterolo HDL, mentre SCORE2-OP utilizza variabili simili e considera anche la presenza di diabete. Questi fattori vengono valutati insieme e non singolarmente, attraverso un modello statistico che tiene conto anche del rapporto tra l'età e gli altri fattori di rischio. In questo modo, a partire dai dati individuali, l'algoritmo permette di stimare la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni [37] [38].

Tuttavia, la stima ottenuta attraverso i modelli predittivi può non essere sufficiente in tutti i soggetti, in particolare nei casi in cui il livello di rischio risulta intermedio e la conseguente strategia preventiva non sia immediatamente definibile. In questi casi, le linee guida prevedono la possibilità di prendere in considerazione ulteriori informazioni, definite modificatori del rischio, che possono contribuire a una più accurata stratificazione del rischio cardiovascolare individuale.

Tra i principali modificatori del rischio rientra la predisposizione genetica, che può essere valutata attraverso i Polygenic Risk Scores (PRS), ovvero punteggi che combinano l'effetto di numerose varianti genetiche associate al rischio di malattia cardiovascolare. Un ulteriore importante modificatore è rappresentato dalla calcificazione delle arterie coronarie, valutabile mediante il Coronary Artery Calcium Score (CAC), ottenuto attraverso una TC cardiaca senza mezzo di contrasto. La presenza e l'entità delle calcificazioni coronariche costituiscono un indicatore della presenza di aterosclerosi e possono pertanto contribuire alla

riclassificazione del rischio. Infine, l'aterosclerosi carotidea può essere valutata mediante ecografia, attraverso la misurazione dello spessore intima-media (intima media thickness, IMT) e l'identificazione di eventuali placche aterosclerotiche. L'integrazione di queste informazioni con i tradizionali fattori di rischio può quindi consentire una valutazione più completa e personalizzata del profilo di rischio cardiovascolare [35].

L'integrazione dei fattori di rischio tradizionali con informazioni genetiche e strumentali rappresenta pertanto un possibile approccio per migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nei soggetti nei quali la stima convenzionale non consente di definire con chiarezza la strategia preventiva. In questo contesto si inserisce lo studio CVRisk-IT, volto a valutare il possibile contributo di tali informazioni nell'ambito della prevenzione cardiovascolare personalizzata.

5.3 Lo studio CVRisk-IT

Lo studio CVRisk-IT nasce con l'obiettivo di approfondire un approccio più personalizzato alla prevenzione cardiovascolare. L'idea alla base del progetto è quella di integrare i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare con informazioni aggiuntive, di tipo genetico e strumentale. In questo modo, per ogni individuo vengono considerate diverse tipologie di dati, tra cui informazioni cliniche, genetiche e di imaging, così da ottenere una valutazione più completa del profilo di rischio cardiovascolare e di individuare strategie preventive maggiormente adeguate alle caratteristiche della singola persona.

In particolare, lo studio vuole valutare se l'integrazione di queste diverse informazioni possa migliorare la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni e permettere di rendere la prevenzione sempre più personalizzata. Le informazioni aggiuntive considerate appartengono principalmente a due categorie. La prima riguarda i dati ottenuti attraverso l'imaging cardiovascolare, in particolare la valutazione del Coronary Artery Calcium Score (CAC) e l'ecografia carotidea. La seconda comprende invece le informazioni genetiche, attraverso l'utilizzo del Polygenic Risk Score (PRS).

L’ipotesi dello studio è quindi che l’integrazione di queste informazioni con la stima convenzionale ottenuta mediante SCORE2 o SCORE2-OP possa permettere una migliore definizione del profilo di rischio individuale e, conseguentemente, favorire strategie di prevenzione cardiovascolare più personalizzate [35].

Si tratta di uno studio nazionale randomizzato e controllato, finanziato dal Ministero della Salute, che coinvolge 17 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) appartenenti alla Rete Cardiologica. Tra i centri coinvolti vi è anche l’IRCCS Policlinico San Matteo.

Il 30 gennaio 2025 lo studio è entrato ufficialmente nella sua fase di arruolamento, con l’inizio della partecipazione dei soggetti coinvolti nel progetto.

5.4 Partecipazione allo studio

La valutazione del rischio cardiovascolare è stata strutturata attraverso un percorso finalizzato all’identificazione precoce di soggetti apparentemente sani, ma caratterizzati da un profilo di rischio cardiovascolare meritevole di approfondimento. La popolazione eleggibile comprende soggetti di età compresa tra 40 e 80 anni, privi di precedenti diagnosi di malattia cardiovascolare o diabete, per un totale di 30.000 partecipanti. Tale criterio di selezione consente di focalizzare l’intervento preventivo sulla popolazione in prevenzione primaria, nella quale l’identificazione precoce dei fattori di rischio e della presenza di aterosclerosi subclinica può assumere particolare rilevanza clinica.

L’arruolamento avviene presso i centri IRCCS coinvolti nello studio, ai quali i soggetti interessati possono rivolgersi spontaneamente. La partecipazione è volontaria e subordinata all’acquisizione del consenso informato. Il partecipante ha inoltre la possibilità di revocare il proprio consenso in qualsiasi momento, senza conseguenze sul percorso assistenziale [35].

Lo studio è articolato in due fasi consecutive. La prima coinvolge l'intero campione di 30.000 partecipanti e prevede una valutazione multidimensionale finalizzata alla caratterizzazione del profilo di rischio cardiovascolare individuale. A tal fine vengono raccolte informazioni cliniche, anagrafiche e relative allo stile di vita e vengono eseguiti esami ematici. Per ciascun partecipante sono previsti due campioni ematici: il primo è destinato agli esami di laboratorio convenzionali, senza acquisizione di informazioni genetiche, mentre il secondo è destinato all'eventuale analisi genetica. Il campione destinato alla componente genetica viene conservato per essere utilizzato nei soggetti eventualmente assegnati al relativo gruppo di studio; negli altri casi può essere impiegato per ulteriori analisi coerenti con le finalità della ricerca [35].

I dati ottenuti consentono di stimare e stratificare il rischio cardiovascolare individuale mediante i modelli di predizione considerati nello studio.

La seconda fase è riservata a un sottogruppo di partecipanti selezionato sulla base del livello di rischio cardiovascolare emerso dalla valutazione iniziale. I soggetti classificati ad alto rischio vengono esclusi dalla fase sperimentale e indirizzati verso il percorso di prevenzione e trattamento standard previsto dalle linee guida. Circa 12.000 soggetti classificati a rischio intermedio vengono invece ammessi alla seconda fase e assegnati casualmente a diversi gruppi previsti dal protocollo – gruppo di controllo, gruppo genetico, gruppo imaging e gruppo genetico + imaging – al fine di valutare le strategie di prevenzione oggetto dello studio. In questa fase, i dati già raccolti vengono utilizzati per caratterizzare meglio il rischio cardiovascolare individuale, con l'obiettivo di capire se il soggetto classificato inizialmente come "profilo intermedio" presenta in realtà caratteristiche che lo avvicinano a un profilo di rischio più elevato o, al contrario, più basso. In base al gruppo di assegnazione, vengono quindi effettuate analisi genetiche per la determinazione del Polygenic Risk Score e/o indagini strumentali, tra cui l'ecocolordoppler carotideo e la TC coronarica per la determinazione del Calcium Score. È inoltre previsto un follow-up longitudinale dei partecipanti, finalizzato a monitorare nel tempo l'evoluzione del profilo di rischio cardiovascolare e l'eventuale insorgenza di eventi clinici. Sono pertanto programmate successive valutazioni a 6 e 18 mesi e, successivamente, a 5 e 10 anni dall'ultima visita [35].

Dal punto di vista della sicurezza, le procedure previste dallo studio presentano complessivamente un profilo di rischio contenuto. Il prelievo ematico può comportare principalmente effetti locali di lieve entità, come dolore, ecchimosi o modesto sanguinamento nella sede del prelievo. Anche la determinazione rapida del colesterolo e l'ecocolordoppler carotideo presentano rischi molto limitati: la prima è una procedura minimamente invasiva, mentre il secondo è un esame ecografico non invasivo. La TC coronarica senza mezzo di contrasto comporta invece un'esposizione a radiazioni ionizzanti. Nel protocollo CVRisk-IT, l'impiego di apparecchiature TC di ultima generazione consente di contenere tale esposizione, con una dose indicativa di circa 0,5-1 mSv. L'esame non prevede la somministrazione di mezzo di contrasto per via endovenosa né una preparazione specifica [39].

5.5 Consenso informato, tutela della privacy e gestione dei campioni biologici

La partecipazione al progetto CVRisk-IT prevede specifiche garanzie a tutela dei partecipanti, con particolare attenzione al consenso informato, alla protezione dei dati personali e alla gestione dei campioni biologici raccolti nel corso dello studio. La partecipazione è subordinata all'acquisizione di un consenso informato, attraverso il quale il soggetto viene adeguatamente informato sulle finalità della ricerca, sulle procedure previste, sui possibili rischi e benefici e sulle modalità di trattamento dei dati e del materiale biologico. Il consenso costituisce pertanto un elemento fondamentale del rapporto tra partecipante e ricerca, garantendo il rispetto del principio di autonomia e la possibilità di effettuare una scelta libera e consapevole [40].

La protezione della riservatezza dei partecipanti è garantita mediante specifiche procedure organizzative e informatiche. I dati personali, estratti dalla documentazione clinica originaria, vengono infatti associati a un codice alfanumerico e archiviati all'interno del database dello studio in forma codificata. In questo modo, nelle successive fasi di gestione, analisi e trasferimento dei dati, l'identità del partecipante non viene direttamente associata alle informazioni cliniche attraverso nome e cognome. L'accesso alle

informazioni identificative è limitato alle fasi in cui tale identificazione risulta necessaria, quali la raccolta dei dati e il successivo monitoraggio dei partecipanti [40].

Particolare attenzione è dedicata anche alla gestione dei campioni biologici. I campioni ematici raccolti nel corso dello studio vengono processati e conservati presso una biobanca e trattati mediante sistemi di codifica. La conservazione e l'eventuale utilizzo del materiale biologico sono regolati da uno specifico consenso informato relativo alla biobanca, distinto dagli aspetti connessi alla partecipazione allo studio. Ciò consente di disciplinare in maniera specifica sia la conservazione del materiale biologico sia il suo possibile impiego nell'ambito delle finalità di ricerca previste dal progetto e di eventuali studi futuri correlati.

Nel contesto di CVRisk-IT, la raccolta e conservazione dei campioni biologici assumono particolare rilevanza in quanto permettono di integrare le informazioni cliniche e strumentali con dati biologici e, per i soggetti inclusi nella componente genetica, con informazioni relative alla predisposizione individuale alla malattia cardiovascolare. La disponibilità di una raccolta biologica di ampie dimensioni può inoltre rappresentare una risorsa per la ricerca futura, favorendo lo sviluppo di ulteriori studi e collaborazioni scientifiche e contribuendo a una migliore comprensione dei meccanismi alla base delle malattie cardiovascolari [40].

La sicurezza delle informazioni è ulteriormente garantita mediante l'impiego di sistemi di criptazione per la conservazione e il trasferimento delle informazioni codificate. Anche la documentazione cartacea è sottoposta a specifiche misure di sicurezza, attraverso la conservazione in armadi chiusi a chiave o in ambienti ad accesso controllato. Nelle attività di divulgazione scientifica, comprese le pubblicazioni e le presentazioni congressuali, vengono utilizzati esclusivamente dati aggregati o anonimi, in modo da impedire l'identificazione dei singoli partecipanti [40].

Il consenso alla conservazione e all'utilizzo dei campioni biologici non implica necessariamente un beneficio clinico diretto per il singolo partecipante. Il valore di tale partecipazione risiede principalmente nel contributo alla costituzione di

una risorsa biologica e informativa destinata alla ricerca, potenzialmente utile per migliorare la conoscenza dei determinanti della malattia cardiovascolare e per sviluppare strategie di prevenzione sempre più personalizzate. In questo senso, la biobanca rappresenta una componente strategica del progetto, poiché consente di conservare materiale biologico per analisi presenti e future e di creare una base per lo sviluppo della ricerca cardiovascolare traslazionale [40].

5.6 Il contributo della Biobanca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nello studio CVRisk-IT

La Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo rappresenta uno dei 17 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) coinvolti nel progetto CVRisk-IT. Nell'ambito dello studio, la Fondazione contribuisce alla raccolta, aliquotazione e stoccaggio dei campioni biologici raccolti dai soggetti partecipanti, mettendo a disposizione le proprie strutture e competenze nell'ambito del biobancaggio e della gestione dei materiali biologici destinati alla ricerca.

Nella fase iniziale del progetto, i campioni biologici sono stati biobancati in congelatori -80°C provvisori della Fondazione. Con l'avvio della Biobanca della Ricerca, è stata individuata la possibilità di trasferire la gestione e la conservazione dei campioni di CVRisk-IT all'interno della nuova struttura, con l'obiettivo di garantire un sistema organizzato e standardizzato per la ricezione, la processazione, la tracciabilità e la crioconservazione dei materiali biologici.

Il processo di gestione dei campioni previsto nell'ambito del progetto è illustrato in Figura 41 e si articola in diverse fasi, che hanno inizio con la ricezione della worklist e si concludono con la conservazione dei campioni a temperatura controllata.

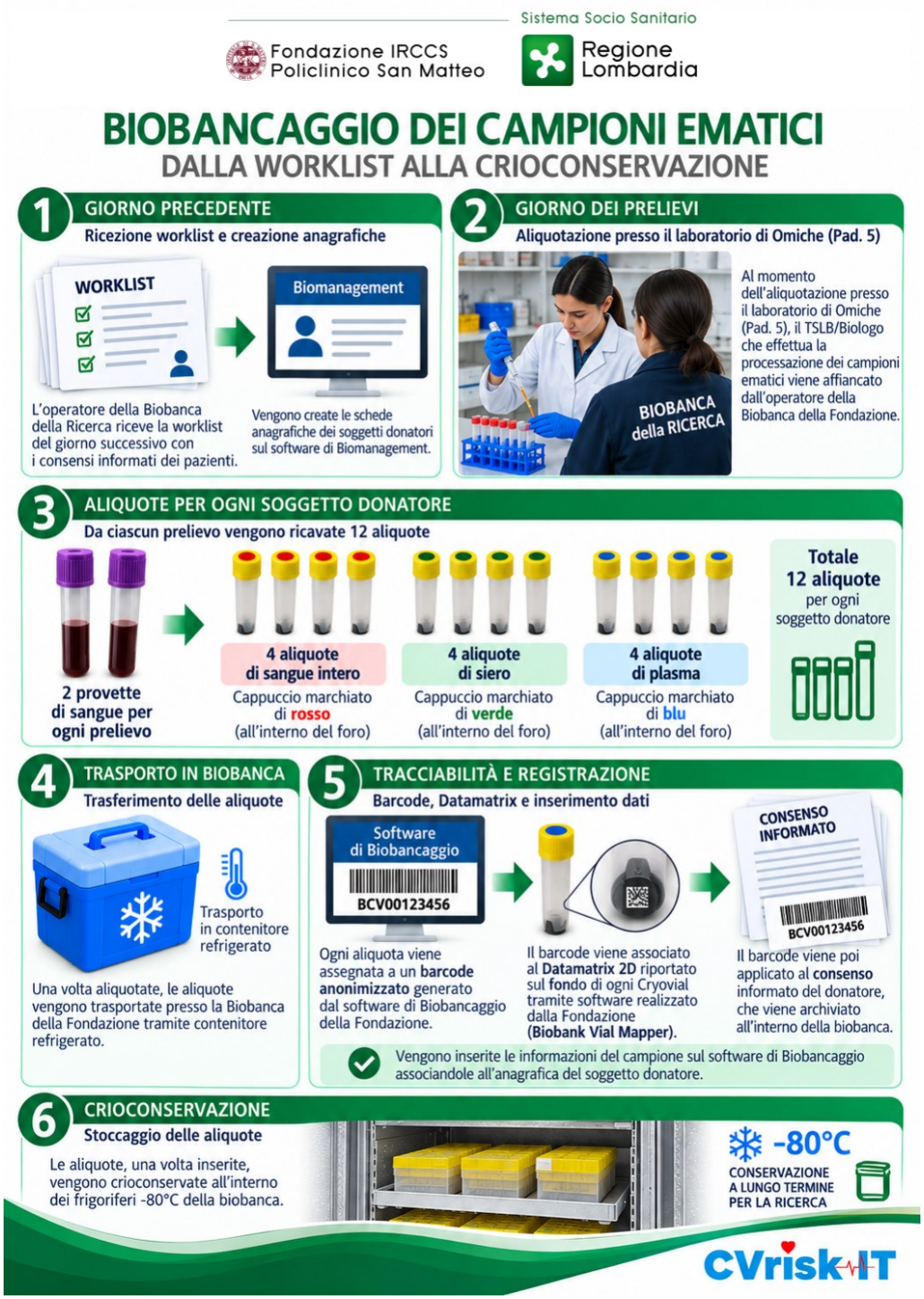


Figura 41 - Workflow CVRisk-IT

5.6.1 Preparazione, aliquotazione e trasferimento dei campioni biologici

Il processo prende avvio nella giornata precedente al prelievo, quando l'operatore della Biobanca della Ricerca riceve la worklist relativa ai soggetti che saranno sottoposti al prelievo nella giornata successiva. La ricezione

anticipata della lista consente di predisporre le schede anagrafiche dei soggetti sul software di BioManagement, analogamente a quanto avviene per il progetto INSINERGIA. Contestualmente, viene verificata la disponibilità dei relativi consensi informati. Questa attività preliminare permette di predisporre il sistema alla successiva registrazione dei campioni e di associare correttamente ciascun materiale biologico al soggetto di riferimento.

Il giorno del prelievo, i campioni ematici vengono sottoposti ad aliquotazione presso il laboratorio delle scienze Omiche, afferente alla SC Medicina Molecolare, malattie rare e terapie avanzate, situato presso il Padiglione 5 della Fondazione. La processazione dei campioni viene effettuata dal personale del laboratorio, affiancato dall'operatore della Biobanca della Fondazione, al fine di garantire la corretta gestione del materiale biologico durante le diverse fasi operative.

Da ciascun prelievo vengono ottenute complessivamente dodici aliquote, suddivise in quattro aliquote di sangue intero, quattro di siero e quattro di plasma, ciascuna del volume di 0,25 mL. Le aliquote vengono conservate all'interno di cryovial da 0,5 mL. La suddivisione del campione in più aliquote consente di disporre di materiale biologico sufficiente per le successive attività di ricerca e, allo stesso tempo, di gestire separatamente le diverse matrici biologiche ottenute dal prelievo. Per consentire una rapida e immediata identificazione della tipologia di materiale biologico, le cryovial sono contraddistinte da una marcatura cromatica:

- rosso per le aliquote di sangue intero;
- verde per le aliquote di siero;
- blu per le aliquote di plasma.

Tale sistema di riconoscimento visivo facilita la corretta gestione delle aliquote nelle successive fasi di trasporto, registrazione e conservazione.

Al termine della fase di aliquotazione, le cryovial vengono disposte all'interno di cryobox dedicate e trasferite presso la Biobanca della Fondazione mediante un contenitore refrigerato. Il trasferimento viene effettuato in condizioni tali da preservare il materiale biologico fino al suo ingresso nella struttura di conservazione. Questa fase assume particolare rilevanza nell'ambito della

gestione pre-analitica, poiché il mantenimento di condizioni di trasporto adeguate contribuisce a preservare l'integrità dei campioni e a garantire la corretta prosecuzione delle successive fasi di registrazione e stoccaggio.

5.6.2 Registrazione e identificazione dei campioni biologici

La registrazione e la gestione informatizzata dei campioni biologici vengono effettuate mediante l'utilizzo integrato di due sistemi software: BioManagement, il software gestionale della Biobanca, e Biobank Vial Mapper, un applicativo sviluppato specificamente nell'ambito del progetto CVRisk-IT per rispondere alle esigenze di identificazione e tracciabilità delle aliquote.

Il processo di registrazione dei campioni segue una logica analoga a quella adottata nell'ambito del progetto INSINERGIA, pur differenziandosi per alcune caratteristiche legate principalmente alle dimensioni delle cryovial utilizzate. In particolare, le provette destinate alla conservazione dei campioni di CVRisk-IT presentano dimensioni ridotte (capacità 0,5 mL) rispetto a quelle impiegate nel progetto INSINERGIA (capacità 2 mL), come mostrato in Figura 42.

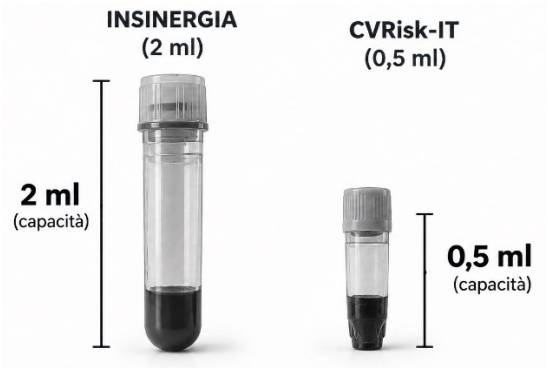


Figura 42 - Confronto dimensionale tra le cryovial utilizzate nei progetti INSINERGIA e CVRisk-IT

Tale caratteristica rende difficoltosa l'applicazione dell'etichetta identificativa sulla superficie laterale della cryovial, poiché lo spazio disponibile non è sufficiente a garantire un'applicazione adeguata dell'etichetta e una successiva lettura dell'identificativo.

Per ovviare a questa problematica è stato quindi adottato un sistema di identificazione basato sull'utilizzo di un codice Data Matrix 2D 12x12, posizionato sul fondo di ciascuna cryovial. Il Data Matrix consente di associare in maniera univoca ciascuna aliquota al relativo identificativo, occupando uno spazio ridotto e risultando pertanto particolarmente adatto alle dimensioni delle cryovial utilizzate. La decodifica e la gestione di questi codici vengono effettuate attraverso il software Biobank Vial Mapper.

Parallelamente, attraverso il software BioManagement, viene generato per ciascuna aliquota un barcode anonimizzato, associato al relativo campione e al soggetto donatore. Il codice viene riportato sul consenso informato del donatore e costituisce l'elemento che permette di mantenere il collegamento tra il soggetto e il materiale biologico raccolto, nel rispetto delle modalità di gestione dei dati previste dal progetto. Il barcode generato mediante BioManagement viene quindi associato al corrispondente Data Matrix 2D presente sul fondo della cryovial, creando una relazione univoca tra l'identificativo del campione registrato nel sistema informatico e la specifica aliquota fisicamente conservata.

Per velocizzare le operazioni di registrazione e identificazione, viene utilizzato un sistema di webcam in grado di acquisire e decodificare simultaneamente i Data Matrix presenti sulle cryovial, consentendo il riconoscimento di più aliquote in un'unica operazione. Questa funzionalità risulta particolarmente importante nella fase di gestione dello storico: per i campioni già conservati nei congelatori a -80°C e che devono essere trasferiti in Biobanca, è fondamentale che le operazioni di registrazione nei software siano eseguite nel minor tempo possibile, così da ridurre al minimo il tempo di permanenza dei campioni al di fuori delle condizioni di conservazione previste e preservarne la completa integrità.

L'integrazione dei due sistemi permette quindi di gestire il campione attraverso diversi livelli di identificazione. Da un lato, il barcode anonimizzato consente di associare l'aliquota alle informazioni registrate nel sistema di biobancaggio e al relativo consenso informato; dall'altro, il Data Matrix 2D permette di identificare la singola cryovial e di mantenerne la tracciabilità durante le successive operazioni di movimentazione e conservazione. L'utilizzo di

entrambi i sistemi è particolarmente importante nel contesto della Biobanca, dove la gestione di numerosi campioni rende necessario disporre di sistemi di identificazione univoci e affidabili, che consentano di riconoscere e rintracciare correttamente ogni aliquota nelle diverse fasi della sua gestione.

5.6.3 Biobank Vial Mapper: implementazione e funzionamento

Il software Biobank Vial Mapper è un applicativo full stack sviluppato utilizzando Next.js, un framework basato su TypeScript per la realizzazione di applicazioni web. L'architettura dell'applicativo comprende una componente di front-end e una componente di back-end, integrate tra loro per fornire all'utente un ambiente completo per la gestione e l'elaborazione dei dati relativi ai campioni biologici.

Il front-end rappresenta la parte dell'applicativo con cui l'utente interagisce direttamente. Esso comprende l'interfaccia grafica, le pagine, i menu, i moduli e tutti gli elementi visuali attraverso i quali è possibile visualizzare le informazioni e svolgere le operazioni previste dal software. Il front-end si occupa quindi principalmente della presentazione dei dati e dell'interazione con l'utente, inviando al back-end le richieste relative alle operazioni da eseguire.

Il back-end, invece, costituisce la componente applicativa che opera in secondo piano e implementa la logica di business del sistema. Esso riceve le richieste provenienti dal front-end, le elabora applicando le regole definite dall'applicazione e gestisce le operazioni di lettura, inserimento, modifica e cancellazione dei dati. Il back-end svolge inoltre un ruolo fondamentale nella gestione della comunicazione con il database e contribuisce a garantire la corretta gestione dei dati e delle operazioni effettuate dall'utente.

Per la persistenza e la conservazione dei dati, Biobank Vial Mapper utilizza PostgreSQL, un sistema di gestione di basi di dati relazionali (RDBMS). PostgreSQL consente di organizzare le informazioni dell'applicativo all'interno di una struttura relazionale, garantendo meccanismi di consistenza, integrità e affidabilità dei dati.

L’interazione tra l’applicazione e il database è gestita attraverso Prisma, un ORM (*Object-Relational Mapping*) che funge da livello di astrazione tra il codice del back-end e il database PostgreSQL. Prisma permette infatti di rappresentare nel codice dell’applicazione le entità e le relazioni presenti nel database e di eseguire le operazioni sui dati attraverso un’interfaccia strutturata, riducendo la necessità di scrivere direttamente query SQL. In questo contesto, Prisma costituisce quindi un componente dell’infrastruttura applicativa che facilita e standardizza l’accesso ai dati da parte del back-end.

Logica di funzionamento

La logica di funzionamento di Biobank Vial Mapper è basata sull’associazione automatizzata delle cryovial ai relativi dati identificativi attraverso la lettura dei codici presenti sui contenitori.

Il processo ha inizio con la lettura, mediante barcorde scanner, del codice Data Matrix 2D 12x12 presente sul fondo della cryovial. Il Data Matrix viene analizzato attraverso i propri elementi strutturali, tra cui il finder pattern, il synchronization pattern e la quiet zone, che consentono al sistema di identificare correttamente il simbolo, determinarne l’orientamento e verificarne la leggibilità prima di procedere all’acquisizione del codice (Figura 43).

Il finder pattern è la struttura di riferimento che permette allo scanner di individuare il Data Matrix all’interno dell’immagine acquisita e determinarne l’orientamento. Grazie a tale struttura, lo scanner è in grado di determinare la posizione della matrice anche quando la cryovial non viene presentata perfettamente allineata.

Il synchronization pattern, chiamato anche clock track, è costituito dai due lati del Data Matrix caratterizzati dall’alternanza di moduli chiari e scuri. La sua funzione è fornire un riferimento per la determinazione della struttura della griglia e, conseguentemente, per l’individuazione delle singole celle che compongono il codice.

La quiet zone è invece lo spazio libero che circonda il Data Matrix. Essa non contiene informazioni relative al codice e deve essere sufficientemente libera da altri simboli, testo, grafi o elementi grafici ad alto contrasto. La sua funzione è creare una separazione visiva tra il codice e gli elementi circostanti, facilitandone l'individuazione da parte dello scanner.

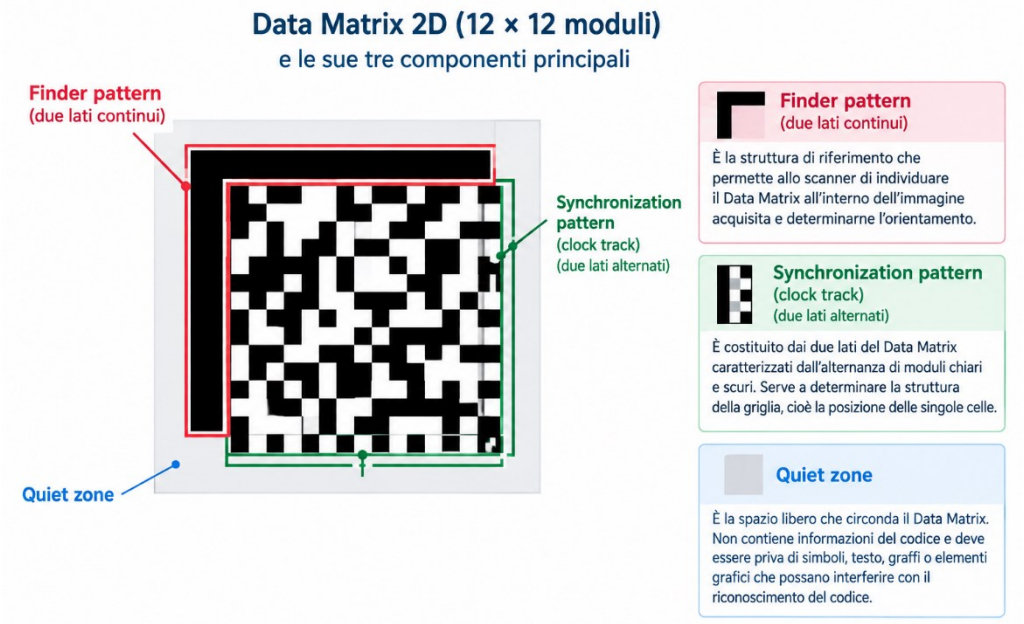


Figura 43 - Struttura di un codice DataMatrix

Una volta acquisito il Data Matrix dalla cryovial, viene effettuata la lettura del codice a barre associato e generato dal sistema BioManagement. L'associazione tra il Data Matrix della cryovial e il relativo codice a barre consente di collegare in maniera univoca la specifica aliquota alle informazioni corrispondenti presenti nel sistema di gestione della Biobanca.

Completata l'identificazione, il sistema procede con la registrazione delle 12 aliquote previste e con la relativa associazione al codice fiscale del soggetto. Il codice fiscale viene sottoposto a una procedura di verifica formale, finalizzata a controllarne la correttezza sulla base dei criteri previsti dalla normativa di riferimento.

5.6.4 Sicurezza e protezione dei dati

Particolare attenzione è stata posta alla protezione dei dati memorizzati nel database. Le informazioni gestite dall'applicativo vengono infatti cifrate mediante l'algoritmo AES-256-GCM, un algoritmo di cifratura simmetrica che garantisce sia la riservatezza dei dati sia la loro integrità attraverso un meccanismo di autenticazione associato alla cifratura.

L'applicativo utilizza due chiavi crittografiche distinte, entrambe di 32 byte, con funzioni differenti. La prima, denominata encryption key, viene utilizzata per la cifratura dei dati prima della loro memorizzazione nel database. La seconda, denominata lookup key, viene utilizzata per le operazioni di ricerca e confronto necessarie all'individuazione dei record corrispondenti, evitando di dover esporre direttamente i dati sensibili durante le operazioni di interrogazione.

Questa separazione delle chiavi consente di distinguere le operazioni di scrittura e cifratura da quelle di ricerca, introducendo un ulteriore livello di protezione nell'accesso alle informazioni.

Dal punto di vista infrastrutturale, l'applicativo è deployato localmente su un server Debian dedicato. Il server opera inoltre in una configurazione disconnessa della rete, adottata come ulteriore misura di sicurezza per ridurre la superficie di esposizione del sistema e limitare la possibilità di accessi non autorizzati dall'esterno.

Nel complesso, l'architettura di sicurezza combina quindi cifratura dei dati, separazione delle chiavi crittografiche, controllo delle operazioni di accesso al database e isolamento dell'infrastruttura di esecuzione, con l'obiettivo di garantire la riservatezza e l'integrità delle informazioni gestite dall'applicativo.

5.6.5 Conservazione e stoccaggio delle aliquote

Completate le fasi di registrazione, identificazione e associazione informatica, le aliquote vengono trasferite nei sistemi di conservazione della Biobanca della Ricerca e stoccate a -80°C. La crioconservazione rappresenta la fase conclusiva

del processo di gestione del campione e consente di preservare il materiale biologico nel lungo periodo, rendendolo disponibile per le successive attività di ricerca previste nell'ambito dello studio CVRisk-IT.

La registrazione informatica, integrata con l'identificazione mediante barcode e Data Matrix, permette infine di mantenere nel tempo la tracciabilità delle aliquote, facilitandone l'eventuale localizzazione, movimentazione e recupero durante le successive fasi dello studio.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Conclusioni

La presente tesi nasce dall'esperienza svolta durante il periodo di internato presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e ha l'obiettivo di descrivere la Biobanca Integrata Tessuto-Genomica e Multispecialistica, approfondendone gli aspetti organizzativi, strutturali e procedurali e concentrando l'attenzione sulle attività svolte e ai contributi apportati durante il percorso.

Al momento dell'inizio del periodo di internato, la struttura della Biobanca risultava già realizzata. Il percorso si è quindi inserito in una fase successiva, caratterizzata dall'esecuzione dei collaudi, dalla messa a punto degli ambienti e dalla progressiva definizione delle procedure necessarie alla futura operatività. Il coinvolgimento in questa fase mi ha permesso di comprendere concretamente come la realizzazione di una biobanca non si limiti alla predisposizione di spazi e strumenti destinati alla conservazione dei campioni biologici, ma richieda l'integrazione di aspetti tecnologici, informatici, organizzativi e gestionali.

L'esperienza di internato ha rappresentato, in questo contesto, un'importante occasione di confronto e approfondimento all'interno di una realtà multidisciplinare, in una fase particolarmente significativa del suo sviluppo: quella del passaggio da una struttura già realizzata alla progressiva costruzione della sua operatività. L'osservazione diretta delle attività, la partecipazione attiva alle riunioni e agli incontri di carattere organizzativo e lo sviluppo diretto di alcuni aspetti della fase progettuale, insieme allo studio degli aspetti normativi, mi ha consentito di mettere in relazione gli aspetti teorici con la loro applicazione in un contesto reale, evidenziando il ruolo centrale che organizzazione, procedure, competenze e collaborazione assumono nel funzionamento di una biobanca.

Particolarmente significativo è stato inoltre il coinvolgimento diretto nei progetti INSINERGIA e CVRisk-IT, che mi ha consentito di approfondire concretamente le modalità di interazione e coordinamento tra diverse figure professionali coinvolte nelle attività. Nell'ambito di INSINERGIA, la mia partecipazione ha

riguardato le diverse fasi del percorso dei campioni biologici, dalle attività svolte presso il laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, con la collaborazione di due biologhe, fino al successivo trasferimento e stoccaggio in Biobanca, con il coinvolgimento anche di un operatore della ditta incaricata. Anche nell'ambito di CVRisk, le attività sono state svolte in collaborazione con differenti professionalità, evidenziando come la gestione di progetti di ricerca richieda il coordinamento tra competenze diverse e un'organizzazione strutturata delle attività.

Prospettive future

Il percorso di sviluppo della Biobanca proseguirà attraverso una serie di attività volte a consolidarne progressivamente l'organizzazione e l'operatività. In questa prospettiva, è prevista la conclusione della somministrazione del questionario sul biobanking e l'analisi dei dati raccolti, seguite da specifiche attività formative rivolte al personale. Una successiva somministrazione del questionario consentirà di valutare l'eventuale evoluzione del livello di conoscenza e consapevolezza rispetto ai principi e alle finalità del biobanking.

Parallelamente, è previsto il progressivo trasferimento nella Biobanca dei campioni biologici già presenti presso la Fondazione, con l'obiettivo di favorirne una gestione centralizzata, standardizzata e tracciabile. Tale attività rappresenterà un passaggio importante verso la piena operatività della struttura e la valorizzazione del patrimonio biologico disponibile.

Proseguirà inoltre il percorso di accreditamento della Biobanca, attraverso il progressivo adeguamento e consolidamento delle procedure e dei requisiti necessari, con l'obiettivo di garantire standard di qualità e affidabilità nella gestione dei campioni e nelle attività connesse.

Un ulteriore sviluppo sarà rappresentato dal coinvolgimento della Biobanca in nuovi progetti di ricerca, nell'ambito dei quali la struttura potrà contribuire alla raccolta, gestione, conservazione e distribuzione di campioni biologici secondo procedure standardizzate e nel rispetto dei requisiti etici e normativi. L'integrazione progressiva della Biobanca nelle attività di ricerca della

Fondazione potrà favorire una sempre maggiore valorizzazione delle risorse biologiche disponibili e rafforzarne il ruolo a supporto della ricerca biomedica.

In questo percorso di sviluppo si inserisce anche il progetto SATELLITES, che rappresenta una delle prospettive a breve termine per la Biobanca ed è finalizzato alla creazione di una rete nazionale di biobanche dedicate alle malattie rare. Il progetto prevede il potenziamento e la messa in rete delle biobanche già esistenti, attraverso l'armonizzazione e la standardizzazione delle procedure di raccolta, conservazione, gestione e distribuzione dei campioni biologici e dei relativi dati clinici.

In questo contesto, l'IRCCS Policlinico San Matteo sarà coinvolto nella costituzione della Biobanca Diffusa delle Malattie Rare, collaborando con le altre Unità Operative partecipanti. In particolare, è previsto il biobancaggio di campioni di sangue e tessuto di pazienti con cardiomiopatie, arteriopatie sindromiche e non sindromiche e sindromi complesse con coinvolgimento cardiaco, inclusa l'amiloidosi, destinati a future attività di ricerca o a specifici progetti scientifici.

L'adozione di procedure condivise e di criteri comuni per la gestione dei campioni e dei dati consentirà di facilitarne lo scambio e l'utilizzo tra i diversi centri, rafforzando la collaborazione all'interno della rete e favorendo lo sviluppo di nuovi studi nell'ambito delle malattie rare.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 - Regolamento UE 2016/679 16
Figura 2 - Estratto della checklist Accredia con associazione tra i requisiti della norma UNI CEI EN ISO 20387:2024 e la documentazione necessaria 25
Figura 3 - Padiglione 11 IRCCS Policlinico San Matteo 30
Figura 4 - Planimetria Biobanca della Ricerca IRCCS Policlinico San Matteo31
Figura 5 - Sala criogenica 32
Figura 6 - Contenitore ad azoto liquido 33
Figura 7 - Impianto HVAC e linea di distribuzione dell'azoto presenti nei locali della Biobanca 36
Figura 8 - Rilevatore di ossigeno 37
Figura 9 - Sistema di monitoraggio delle concentrazioni di ossigeno dei diversi locali, installato nella Control Room 37
Figura 10 - Sistema uomo a terra 38
Figura 11 - Watch dog 39
Figura 12 - Sala frigoriferi 40
Figura 13 - Postazione informatica Control Room 41
Figura 14 - Stampante per etichette 42
Figura 15 - Schermata di accesso al software BioManagement 43
Figura 16 - Schermata Home software BioManagement 43
Figura 17 - Nuovo campione 44
Figura 18 - Richieste di carico e scarico 45
Figura 19 - Visualizzazione delle unità di conservazione presenti nella sala criobiologica e relativo riepilogo dei campioni presenti 46
Figura 20 - Rack dewar 01 47
Figura 21 - Ripiani dewar 01, rack 001 47
Figura 22 - Posizioni campioni dewar 01, rack 001, ripiano 001 47
Figura 23 – Etichette 48
Figura 24 - Barriera fonoassorbente antirumore 53
Figura 25 - Valori limite acustici 54
Figura 26 - Locandina informativa per la partecipazione al questionario sul biobanking 69
Figura 27 - Distribuzione dei partecipanti in base al livello di conoscenza 70

Figura 28 - Distribuzione delle risposte relative alla percezione della chiarezza delle procedure di accesso alla Biobanca (N=85) 71
Figura 29 - Aspetti del biobancaggio che i partecipanti desidererebbero approfondire. Domanda a risposta multipla (N=85) 72
Figura 30 - Workflow progetto INSINERGIA..... 86
Figura 31 - Provette in accettazione presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche 87
Figura 32 - Centrifuga presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche..... 88
Figura 33 - Sistema di identificazione cromatica delle aliquote 90
Figura 34 - Ordine di disposizione delle cryovials..... 91
Figura 35 - Interfaccia del software Banca Biologica Democratica per la registrazione e la gestione delle provette aliquotate e della loro posizione nel box di conservazione 95
Figura 36 - Cryobox 95
Figura 37 - Congelatore -80°C progetto INSINERGIA 96
Figura 38 - Organizzazione delle cryobox all'interno di un ripiano del congelatore 97
Figura 39 - Sistema Spylog 97
Figura 40 - Congelatore di backup per la conservazione dei campioni: (a) vista esterna dell'apparecchiatura; (b) vista interna con i compartimenti di stoccaggio 98
Figura 41 - Workflow CVRisk-IT 109
Figura 42 - Confronto dimensionale tra le cryovial utilizzate nei progetti INSINERGIA e CVRisk-IT 111
Figura 43 - Struttura di un codice DataMatrix 115

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1 - Paesi membri e osservatori di BBMRI-ERIC 12
Tabella 2 - Sintesi dei principali ambiti di verifica della checklist Accredia per la valutazione della Biobanca 23
Tabella 3 - Struttura del codice a barre 58
Tabella 4 - Assistiti per MMG 80
Tabella 5 - Ripartizione del campione di studio tra i SIN e il gruppo di controllo 82

ALLEGATI

Allegato 1 – Questionario di customer

Il presente questionario ha lo scopo di raccogliere informazioni relative alla soddisfazione degli utilizzatori dei servizi offerti della Biobanca. I dati raccolti saranno analizzati al fine di individuare eventuali opportunità di miglioramento delle attività di biobanking, dei servizi erogati e del sistema di gestione per la qualità.

Tipologia di utilizzatore

- □ Ricercatore interno
- □ Ricercatore esterno
- □ Unità Operativa/Struttura della Fondazione
- □ Ente o istituzione esterna
- □ Altro: _____

Servizio utilizzato

- □ Richiesta di materiale biologico
- □ Richiesta di dati/informazioni associati ai campioni
- □ Deposito/conferimento di materiale biologico
- □ Supporto tecnico-scientifico
- □ Altro: _____

Per ciascuna delle seguenti informazioni indicare il livello di soddisfazione utilizzando una scala da 1 a 5, dove:

1 = per nulla soddisfatto | 2 = poco soddisfatto | 3 = abbastanza soddisfatto | 4 = soddisfatto | 5 = molto soddisfatto | N/A = non applicabile

Aspetto valutato	1	2	3	4	5	N/A
Chiarezza delle informazioni relative ai servizi offerti dalla Biobanca	□	□	□	□	□	□
Facilità di accesso e di richiesta dei servizi	□	□	□	□	□	□
Chiarezza e facilità delle procedure e della modulistica necessarie per usufruire dei servizi della Biobanca	□	□	□	□	□	□
Disponibilità e cortesia del personale	□	□	□	□	□	□
Competenza e supporto forniti dal personale	□	□	□	□	□	□
Tempi di evasione delle richieste	□	□	□	□	□	□
Rispetto delle tempistiche concordate	□	□	□	□	□	□
Facilità di accesso al sito della Biobanca	□	□	□	□	□	□

Facilità di utilizzo e di reperimento delle informazioni necessarie sul sito	□	□	□	□	□	□
Chiarezza e reperibilità delle informazioni di contatto della Biobanca	□	□	□	□	□	□
Efficacia nella gestione di eventuali problematiche	□	□	□	□	□	□
Adeguatezza delle modalità di invio, accettazione, consegna e/o ritiro dei campioni	□	□	□	□	□	□
Adeguatezza del materiale biologico fornito rispetto alla richiesta	□	□	□	□	□	□
Adeguatezza delle informazioni/dati associati ai campioni	□	□	□	□	□	□
Adeguatezza delle informazioni relative alla tracciabilità dei campioni/materiale biologico	□	□	□	□	□	□
Chiarezza delle modalità di trasferimento del materiale e dei dati e degli eventuali accordi previsti (MTA)	□	□	□	□	□	□
Corrispondenza tra il servizio richiesto e il servizio ricevuto	□	□	□	□	□	□
Qualità complessiva del servizio ricevuto	□	□	□	□	□	□

Valutazione complessiva

Nel complesso, quanto è soddisfatto/a dei servizi offerti dalla Biobanca?

□ 1 – Per nulla soddisfatto/a

□ 2 – Poco soddisfatto/a

□ 3 – Abbastanza soddisfatto/a

□ 4 – Soddisfatto/a

□ 5 – Molto soddisfatto/a

Aspetti particolarmente positivi

Quali aspetti del servizio ritiene particolarmente soddisfacenti?

Criticità riscontrate

Ha riscontrato problemi o aspetti che potrebbero essere migliorati?

□ No

□ Si. Specificare:

Suggerimenti per il miglioramento

Ha suggerimenti o proposte per migliorare i servizi o le attività della Biobanca?

Allegato 2 - Questionario sul biobanking

Domanda filtro

Nel tuo attuale ruolo in Fondazione, ti occupi – anche parzialmente o come supporto logistico, amministrativo o di laboratorio – di ricerca biomedica e/o della gestione di dati/campioni biologici?

- o Sì
- o No

Dati anagrafici

1. Genere
    - o Maschio
    - o Femmina
    - o Non binario
    - o Preferisco non rispondere

2. Età
    - o Fino a 30 anni
    - o Da 31 a 50
    - o 51 anni e oltre

Stato professionale

3. Qual è il tuo livello di istruzione più alto?
    - o Diploma di scuola secondaria di secondo grado
    - o Laurea Triennale
    - o Laurea Magistrale/Specialistica/a ciclo unico
    - o Master universitario di I o II livello
    - o Scuola di specializzazione
    - o Dottorato di ricerca (PhD)

4. Qual è la tua qualifica professionale?
    - o Medico
    - o Infermiere
    - o Ostetrico
    - o Assistente Sanitario
    - o Ricercatore Sanitario
    - o Tecnico Sanitario di Radiologia Medica

- Tecnico della Prevenzione negli Ambienti e nei Luoghi di Lavoro
- Tecnico di Neurofisiopatologia
- OTA/OSS
- Farmacista
- Tossicologo
- Biotecnologo
- Biologo
- Laureato in Chimica e Chimica e tecnologie farmaceutiche
- Tecnico sanitario di laboratorio
- Bioinformatico/Data scientist
- Ingegnere (biomedico/clinico/gestionale etc.)
- Altra professione Sanitaria
- Altra professione non Sanitaria

5. Qual è il tuo ruolo nell'ambito della ricerca?
   - Ricercatore
   - Study coordinator
   - Data manager
   - Tecnico di laboratorio
   - Statistico
   - Altro tipo di supporto alla ricerca

6. Dipartimento di appartenenza
   - Presidenza - Direzione Generale - Direzione Scientifica - Direzione Sanitaria - Direzione Amministrativa
   - Dipartimento Cardiotoracovascolare
   - Dipartimento Chirurgico
   - Dipartimento Emergenza urgenza
   - Dipartimento Medico
   - Dipartimento Oncologia - comprehensive Cancer Center
   - Dipartimento Medicina Diagnostica e di Laboratorio
   - Dipartimento Servizi diagnostici e per immagini
   - Dipartimento Salute Donna e Materno infantile
   - Dipartimento Testa collo
   - Dipartimento della Ricerca

7. Qual è il tuo rapporto lavorativo?
   - Dipendente a tempo indeterminato
   - Dipendente a tempo determinato
   - Dipendente "piramide" tempo indeterminato, ricercatore
   - Dipendente "piramide" tempo indeterminato, supporto alla ricerca
   - Dipendente "piramide" tempo determinato, ricercatore
   - Dipendente "piramide" tempo determinato, supporto alla ricerca
   - Universitario convenzionato
   - Contrattista
   - Contratto Libero professionale
   - Borsista
   - Specializzando

8. Da quanto tempo lavori in Fondazione?
   - Meno di 1 anno
   - Fino a 5 anni
   - Da 5 fino a 10 anni
   - Da 10 a 20 anni

- Oltre 20 anni

9. Da quanto tempo sei attivo nell'ambito della ricerca?
    - Meno di 1 anno
    - Fino a 5 anni
    - Da 5 anni fino a 10 anni
    - Da 10 fino a 20 anni
    - Oltre 20 anni

Conoscenze sul biobancaggio

10. Hai mai sentito parlare di biobanca o biobancaggio?
    - Sì
    - No

11. Come valuteresti il tuo livello di conoscenza sul tema del biobancaggio?
    - Molto basso
    - Basso
    - Medio
    - Alto
    - Molto alto

12. Hai mai ricevuto una formazione specifica sul tema delle biobanche o del biobancaggio?
    - Sì
    - No

13. Se sì, attraverso quale modalità?
    - Corso universitario
    - Corso aziendale
    - Attività di ricerca
    - Aggiornamento professionale
    - Altro

14. Sei a conoscenza della presenza di una biobanca della ricerca in Fondazione sita al Padiglione 11?
    - Sì
    - No

Esperienza nell'utilizzo delle biobanche

15. Hai mai collaborato con una biobanca nell'ambito della tua attività di ricerca e/o usato/depositato campioni?
    - Sì
    - No

16. Quali sono i principali obiettivi del biobancaggio?
    - Pianificazione dello studio
    - Raccolta dei campioni
    - Stesura di pubblicazioni dei risultati della ricerca

- Conservazione dei campioni
- Condivisione dei campioni/dati con altri gruppi di ricerca
- Analisi dei dati associati ai campioni
- Finanziamento diretto di fondi per la ricerca

Indica il tuo livello di accordo con le seguenti affermazioni

Percezioni e atteggiamenti verso il biobancaggio

17. Le biobanche sono importanti per il progresso della ricerca medica
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

18. La presenza di una biobanca favorisce la collaborazione tra gruppi di ricerca
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

19. Rispetto alle collezioni di campioni biologici, la biobanca garantisce una maggior sicurezza e qualità dei campioni e dei dati ad essi associati.
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

20. Le procedure di raccolta e codifica dei campioni per la biobanca comportano un eccessivo dispendio di tempo per il personale ricercatore
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

21. Conosco le procedure operative di accesso ai campioni biologici conservati presso una biobanca per un mio potenziale progetto di ricerca
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

22. In quale fase della ricerca ritieni che una biobanca possa essere più utile?
    - Pianificazione dello studio
    - Raccolta dei campioni
    - Conservazione dei campioni
    - Analisi dei dati associati ai campioni
    - Condivisione dei campioni con altri gruppi di ricerca
    - Non so

23. La biobanca rappresenta una risorsa facilmente accessibile ai ricercatori della Fondazione e le procedure di accesso sono chiare
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

Indica il tuo livello di accordo con le seguenti affermazioni
Aspetti etici, legali e di sicurezza

24. Le biobanche proteggono adeguatamente le informazioni personali dei donatori
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

25. I campioni biologici conservati nelle biobanche devono essere utilizzati nel rispetto delle norme etiche
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

Indica il tuo livello di accordo con le seguenti affermazioni

Consenso e diritti del donatore

26. È importante che una persona riceva una nota informativa specifica sulla donazione e firmi un consenso prima di donare un campione biologico a una biobanca
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

27. In Fondazione le procedure per la raccolta e gestione del Consenso informato specifico per il biobancaggio sono chiare ed efficienti
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

28. È difficoltoso informare adeguatamente i pazienti/donatori sui possibili utilizzi dei campioni biologici
    - Fortemente in disaccordo

- In disaccordo
- Né d'accordo né in disaccordo
- D'accordo
- Fortemente in accordo

29. I donatori dovrebbero essere informati sui possibili utilizzi futuri dei campioni biologici conservati nella biobanca
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

30. I donatori dovrebbero avere il diritto di richiedere la cessazione della conservazione e dell'utilizzo del proprio campione biologico
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né d'accordo né in disaccordo
    - D'accordo
    - Fortemente in accordo

Indica il tuo livello di accordo con le seguenti affermazioni

Bisogni formativi futuri

31. Il tema del biobancaggio è sufficientemente conosciuto all'interno della Fondazione
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né in accordo né in disaccordo
    - In accordo
    - Fortemente d'accordo

32. Sarebbero utili ulteriori approfondimenti sull'argomento
    - Fortemente in disaccordo
    - In disaccordo
    - Né in accordo né in disaccordo
    - In accordo
    - Fortemente d'accordo

33. Quali aspetti del biobancaggio vorresti approfondire?
    - Aspetti etici
    - Aspetti normativi
    - Organizzazione di una biobanca
    - Come conferire i miei campioni alla biobanca
    - Modalità di accesso ai campioni presenti in biobanca
    - Gestione e condivisione dati
    - Consenso informato
    - Come coinvolgere i pazienti nella donazione di campioni
    - Biobanca e comitato etico: quando e come coinvolgerli nel procedimento di autorizzazione alla ricerca
    - Altro (specificare)

Allegato 3 - Indicatori biologici di esposizione

PRESTAZIONI ANALITICHE DEI LABORATORI SRPS C/O LE UOOML			
BIOMARCATORI DA VERBALE PROGETTO NAZ.LE	**ANALITICA Reg. Lombardia**	**LAB. resp.le**	**LAB. scorta**
HEAVY METALS su siero: Antimonio, Berillio, Cadmio, Cobalto, Cromo, Indio, Manganese, Nichel, Piombo, Platino, Rame, Tallio, Vanadio, Arsenico, Cromo VI Mercurio	Rame siero	Lecco	Varese
	Piombo Sangue	Varese	Lecco
	Cromo Sangue	Desio	Varese
	Antimonio, Cadmio, Cobalto, Cromo, Manganese, Nichel, Indio, Piombo, Rame, Tallio, Vanadio, Arsenico su Urine (Analisi multielementale con ICP-MS)	Brescia	Milano
	Platino su Urine (Analisi quantitativa con ICP-MS)	Brescia	
	Berillio su Urine (Analisi quantitativa con ICP-MS)	Brescia	
	Mercurio urine	Milano	Desio, Brescia
COV su urine: Composti aromatici (BTEX) Composti alifatici clorurati ed MtBE	Benzene, Toluene, Etilbenzene, Xileni; Composti alifatici clorurati; Metilterbutiletere Su urine	Desio	Milano
IPA URINE (1-Idrossipirene)	1-naftolo 2-naftolo 2-fluorenolo 1-fenantrolo 2-fenantrolo 3-fenantrolo 4+9-fenantrolo 1-idrossipirene	Milano	
PFAS su siero: PFOS e PFOA	PFOS, PFOA, PFHxA, PFNA su Siero Tutti analiti persistenti e comunemente usati in indagini epidemiologiche	Milano	
PCB SU SIERO	PCB "DL" e "NDL"	Brescia	

BIBLIOGRAFIA

[1] Valent P, Orfao A, Kubicke S, et al. Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions. HemaSphere. 2021.

[2] UNI CEI EN ISO 20387:2024. Biotecnologie – Biobanking – Requisiti generali per il biobanking. 2024.

[3] Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation. EPMA Journal.

[4] BBMRI-ERIC, Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium. https://www.bbmri-eric.eu/.

[5] Linee Guida per la certificazione delle biobanche (2006) - Presidenza del Consiglio dei Ministri, Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie.

[6] Coppola, L., Cianflone, A., Grimaldi, AM et al. Biobanking nell'assistenza sanitaria: evoluzione e direzioni future. J Transl Med 17 , 172 (2019).

[7] Annaratone, L., De Palma, G., Sapino, A., Botti, G., Berrino, E., Marchiò, C. (2021). Basic principles of biobanking: From biological samples to precision medicine for patients. Virchows Archiv, 479(2), 233-246.

[8] Asslaker M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. Brief Funct Genomics Proteomics. 2007.

[9] Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. Brief Funct Genomic Proteomic. 2007.

[10] RA D.G. 73 - Regolamento per l'istituzione della Biobanca della ricerca della Fondazione.

[11] Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo https://www.sanmatteo.org/.

[12] Statuto BBMRI ERIC.

[13] BBMRI.it. Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy – Nodo nazionale BBMRI-ERIC. http://www.bbmri.it/.

[14] Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, 27 aprile 2016. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, 2016.

[15] Sancesario G, Pezzati P. Ricerca sul materiale biologico: ritorno al futuro. Biochim Clin. 2021;45(3):299-304.

[16] ACCREDIA - Ente Italiano di Accreditamento.

[17] Accredia, MD-09-12-S-DT – Ispettore di sistema – Lista di riscontro per la valutazione di una Biobanca – UNI CEI EN ISO 20387:2024, rev. 01, 2025.

[18] Cryopal, ESPACE Range: Large Capacity Cryopreservation Containers for the Storage of Your Biological Samples, catalogo tecnico, Cryopal.

[19] SOL S.p.A. Offerta tecnica. Procedura aperta per l'affidamento chiavi in mano del servizio di conduzione omnicomprensiva della Biobanca Integrata Tessuto-Genomica della Ricerca della Fondazione. Documentazione tecnica interna.

[20] Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Capitolato tecnico prestazionale per la Biobanca Integrata Tessuto-Genomica della Ricerca. 2024.

[21] UNI – Ente Italiano di Normazione. UNI 11827:2021. Sala criogenica con sistema automatizzato di rifornimento di azoto – Progettazione, realizzazione e collaudo. Milano: UNI, 2021.

[22] SOL S.p.A, Dettagli servizio DRP SOL e criobanche SOL, documentazione tecnica interna.

[23] UNI 11827:2021, Sala criogenica con sistema automatizzato di rifornimento di azoto – Progettazione, realizzazione e collaudo, UNI – Ente Italiano di Normazione, 2021.

[24] SINTESY S.r.l., G. Ferraglio, Ampliamento del sistema di monitoraggio Biobanca, offerta tecnica n. STS01863, documento tecnico interno redatto per Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, 20 aprile 2026.

[25] SOL S.p.A. Manuale tecnico del software BioManagement. Documentazione interna.

[26] Italia. Decreto Legislativo 31 marzo 2023, n. 36. Codice dei contratti pubblici. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 31 marzo 2023.

[27] EITEC di Lissana Alberto, Dichiarazione di conformità – Quadri elettrici per bassa tensione secondo CEI EN 61439-2, quadro elettrico Q3 – Biobanca, commessa C25086, documento aziendale.

[28] Regolamento (UE) 2017/745 relativo ai dispositivi medici.

[29] MEDIGAS. Verbale di collaudo - Sistema medicale di distribuzione azoto liquido (LINMED), Sez. 8 - FT04. Rev. 2. Documento tecnico interno.

[30] Documentazione di collaudo della Biobanca della Ricerca della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia: Site Acceptance Test (SAT) e qualificazione IQ/OQ/PQ dell'impianto.

[31] Comune di Pavia, Revisione del Piano di Classificazione Acustica del territorio comunale, marzo 2014.

[32] Wells et al. (2014), Development and Validation of the Biobanking Attitudes and Knowledge Survey (BANKS).

[33] Regione Lombardia. Progetto INSINERGIA – Biomonitoraggio nei SIN della Lombardia. Documento tecnico di progetto.

[34] World Health Organization Regional Office for Europe. Human biomonitoring: assessment of exposure to chemicals and their health risks – Summary for decision-makers. 2023.

[35] CVrisk-IT, Il progetto di ricerca, CVrisk-IT https://www.cvrisk.it/cvrisk/scopri-lo-studio-cvrisk-it/il-progetto-di-ricerca/.

[36] Istituto Superiore di Sanità. Progetto CUORE. Carta del rischio cardiovascolare. https://www.cuore.iss.it/valutazione/carte?utm.

[37] SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe.

[38] SCORE2-OP Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions.

[39] CVrisk-IT. Perché è importante partecipare. CVrisk-IT. https://www.cvrisk.it/cvrisk/scopri-lo-studio-cvrisk-it/perche-e-importante-partecipare.

[40] CVrisk-IT. Consenso e Privacy. CVrisk-IT. https://www.cvrisk.it/cvrisk/consenso-e-privacy.

[41] Petrini C, editor. Biobanche. Catalogo delle risorse biologiche umane. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007.

[42] Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, de Blasio P, Geary P. Biobanking for better healthcare. Molecular Oncology. 2008.