ISSN: 2704-8012

SUOR ORSOLA
BENINCASA
UNIVERSITÀ EDITRICE



EUROPEAN JOURNAL OF PRIVACY LAW & TECHNOLOGIES

www.ejplt.tatodpr.eu

SPECIAL ISSUE FOCUS

2022/1

EJPLT
ISSN: 2704-8012

EUROPEAN JOURNAL OF PRIVACY LAW & TECHNOLOGIES

Directed by Lucilla Gatt

2022/1

SPECIAL ISSUE FOCUS

SUOR ORSOLA BENINCASA
UNIVERSITÀ EDITRICE

European Journal of Privacy Law & Technologies
On line journal
Italian R.O.C. n. 25223



Co-founded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The Journal was born in 2018 as one of the results of the European project "Training Activities to Implement the Data Protection Reform" (TAtoDPR), co-funded by the European Union's within the REC (Rights, Equality and Citizenship) Programme, under Grant Agreement No. 769191.
From 2020, the Journal is co-funded by the Erasmus+ Programme of the European Commission within the European Project 'Jean Monnet Chair European Protection Law of Individuals in relation to New Technologies' (PROTECH) (611876-EPP-1-2019-1-IT-EPPJMO-CHAIR).

The contents of this Journal represent the views of the authors only and are their sole responsibility. The European Commission does not accept any responsibility for use that may be made of the information it contains.

The Issues form 2018/1 to 2020/1 were published by Giappichelli Publisher.
From Issue 2020/2 the Publisher is Suor Orsola Benincasa Università editrice.

Editing
Luciana Trama

Design and development
Flavia Soprani, Emanuele Garzia

© Copyright 2022 by Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, published in Febrary 2022
ISSN: 2704-8012
The Issue is licensed under a Creative Common Attribution 4.0 International Licence CC-BY-NC-ND
All the details at: *https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0*
Free access to the Issue at: *www.ejplt.tatodpr.eu*
The intellectual property of the individual essays remain with the authors.

European Journal of Privacy Law & Technologies

EJPLT
ISSN: 2704-8012

EDITOR IN CHIEF/DIRECTOR
Prof. Avv. Lucilla Gatt –Università Suor Orsola Benincasa di Napoli

VICE-DIRECTOR
Prof. Avv. Ilaria A. Caggiano – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli

ADVISOR BOARD – SCIENTIFIC COMMITTEE
Prof. Valeria Falce – Università Europea di Roma, Italy
Prof. Toni M. Jaeger-Fine – Fordham University, United States
Prof. Indranath Gupta – O.P. Jindal Global University, India
Prof. Antonios Karaiskos – Kyoto University, Japan
Prof. Roberto Montanari – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Prof. Roberta Montinaro – Università degli Studi di Napoli l'Orientale, Italy
Prof. Andrew Morris – University of Loughborough, United Kingdom
Prof. Juan Pablo Murga Fernandez – Universidad de Sevilla
Prof. Alex Nunn – University of Derby, United Kingdom
Prof. Avv. Salvatore Orlando – Università La Sapienza di Roma, Italy

REFEREES
Prof. Carlos Antonio Agurto Gonzáles – Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Peru
Prof. Miguel Álvarez Ortega – Kyoto University, Japan and Universidad de Sevilla
Prof. Avv. Giuseppina Capaldo – Università La Sapienza di Roma, Italy
Prof. Cristina Caricato – Università di Roma Sapienza
Prof. Roberto Carleo – Università degli Studi di Napoli Parthenope, Italy
Prof. Georges Cavalier – Université de Lyon, France
Prof. Carlos de Cores Helguera – Universidad CLAEH del Uruguay, Uruguay
Prof. Manuel Espejo Lerdo de Tejada – Universidad de Sevilla, Spain
Prof. Elżbieta Feret – Uniwersytet Rzeszowski, Poland
Prof. Giovanni Iorio – Università degli Studi di Milano Bicocca, Italy
Prof. Arndt Künnecke – Hochschule des Bundes für öffentliche Verwaltung, Germany
Prof. Martin Maguire – University of Loughborough, United Kingdom
Prof. Paola Manes – Alma Mater Studiorum Uiversità di Bologna, Italy
Prof. Giovanni Martini – Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Italy
Prof. Michala Meiselles – University of Derby, United Kingdom
Prof. Alessia Mignozzi – Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Italy
Prof. Salvatore Monticelli – Università di Foggia, Italy
Prof. Cinzia Motti – Università di Foggia, Italy
Prof. Nora Ni Loideain – Institute of Advanced Legal Studies of London, United Kingdom
Prof. Taiwo Oriola – University of Derby, United Kingdom
Prof. Francesco Rossi – Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy
Prof. Maria A. Scagliusi – Universidad de Sevilla, Spain
Prof. Avv. Laura Valle – Libera Università di Bolzano, Italy

European Journal of Privacy Law & Technologies

EJPLT
ISSN: 2704-8012

COORDINATOR OF THE EDITORIAL BOARD

Ph.D. Avv. Maria Cristina Gaeta – Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, Italy

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Prof. Sara Lorenzo Cabrera – Universidad de La Laguna, Spain
Prof. Manuel Pereiro Càrceles – University of Valencia, Spain
Prof. David T. Karamanukyan – Siberian Law University, Russia
Prof. Maria Ioannidou – Queen Mary University of London, United Kingdom
Prof. Jacopo Martire, University of Bristol Law School, United Kingdom
Prof. Avv. Ranieri Razzante – Università degli Studi di Bologna, Italy
Prof. Avv. Alessandra Sardu – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Prof. Hakeem Yusuf – University of Derby, United Kingdom
Ph.D. Avv. Andrea D'Alessio – Università degli Studi di Teramo, Italy
Ph.D. Domenico Fauceglia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Italy
Ph.D. Avv. Caterina del Federico – Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italy
Ph.D. Matteo Fermeglia – Hasselt University, Belgium
Ph.D. Avv. Paola Grimaldi – Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy
Ph.D. Dorota Habrat – Uniwersytet Rzeszowski, Poland
Ph.D. Avv. Anita Mollo – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Ph.D. Avv. Michael William Monterossi – Universität Luzern, Switzerland
Ph.D. Sara Saleri – Re:Lab, Italy
Ph.D. Kamil Szpyt – Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Poland
Ph.D (c) Avv. Livia Aulino – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Ph.D (c) Noel Armas Castilla – Universidad de Sevilla, Spain
Ph.D. (c) Gabriela García Vera – Uniwersytet Rzeszowski, Poland
Ph.D. (c) Emanuele Garzia – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Ph.D. (c) Pablo Guédon – Université Jean Moulin Lyon 3, France
Ph.D (c) Avv. Valeria Manzo – Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Italy
Ph.D. (c) Marie Potus – Université Jean Moulin Lyon 3, France
Ph.D. (c) Michele Scotto di Carlo – Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy
Ph.D (c) Hans Steege – Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover Volkswagen AG, Germany
Ph.D (c) Emiliano Troisi – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Avv. Delia Boscia – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Avv. Flora Nurcato – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Avv. Chiara Vitagliano – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Dr. Alessandra Fabrocini – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy
Dr. Simona Latte – Università Suor Orsola Benincasa di Napoli, Italy

pp.

1. Medicina di precisione, biobanche e tecnologie informati. *10*

2. Biobanche: tipi e caratteristiche. Campioni biologici, Data governance, aspetti etici e tutele. *18*

2.1. Concetto di biobanche *18*

2.2. Definizione e genesi delle biobanche *18*

2.3. Tipi di biobanche *19*

2.4. Componenti di base della biobanca *22*

2.5 Questioni bioetiche relative al biobancaggio *26*

2.6. Il ruolo delle biobanche nella medicina personalizzata 32

2.7. Ulteriori progressi 34

3. Biobancaggio e ricerca traslazionale tra buone pratiche di qualità e aspetti normative. 38

3.1. Esigenze di standardizzazione 38

3.2. Adesione ai principi FAIR *42*

3.3. Metodi di analisi e conservazione dei campioni *44*

3.4. Infrastrutture di biobanche *48*

3.5. Armonizzazione delle procedure *49*

3.6. Qualificazione dei campioni biologici *51*

3.7. Raccolta, elaborazione e conservazione dei campioni *52*

3.8. Framework legislativo *56*

3.9. Circolazione del materiale biologico *61*

3.10. Per una buona pratica della condivisione *62*

4. Tecniche avanzate di pseudonimizzazione dei dati. *70*

4.1. Gestione dell'identità *70*

4.2. Requisiti fondamentali per la pseudonimizzazione *71*

4.3. Tecniche avanzate di pseudonimizzazione *71*

4.4. Conclusioni e raccomandazioni per tutte le parti interessate *77*

5. Case Study: Imaging diagnostico, biopsia liquida e individuazione di un algoritmo per la definizione di indici prognostici e terapie personalizzate. *78*

5.1. Background *80*

5.2. Razionale *84*

5.3. Materiali e metodi *88*

5.4. Consenso Informato *94*

5.5. Privacy *94*

6. Conclusioni *94*

Bibliografia *102*

Indice delle tavole *112*

Guida S, 'Prospettive del Biobancaggio Traslazionale tra Aspetti Etici, Data Governance e Privacy ' (2022) EJPLT Special Issue -..,Available at: www.ejplt.tatodpr.eu

EJPLT
ISSN 2704-8012



Prospettive del Biobancaggio Traslazionale tra Aspetti Etici, Data Governance e Privacy.

SERGIO GUIDA
Data Gov. & Privacy, eHealth, Behavioral AI
ORCID

Abstract

La medicina delle 4P nasce dalla confluenza di un approccio sistemico e dalla digitalizzazione che crea i grandi set di dati necessari per affrontare le complessità della malattia. Fondamentale è la tutela della privacy e del consenso informato e, date le preoccupazioni etiche, il coinvolgimento di tutti gli stakeholder dell'intero processo del biobancaggio traslazionale, cioè della messa a disposizione per finalità scientifiche, in qualità e nel rispetto dei diritti del paziente-cittadino, del materiale biologico inizialmente raccolto per scopi clinici. In estrema sintesi, una biobanca efficace dovrebbe offrire campioni biologici di alta qualità per la pianificazione di programmi di ricerca che andranno a vantaggio di tutti, nel pieno rispetto dei diritti di ciascuno.

P4 medicine arises from the confluence of a systemic approach and digitization that creates the large data sets needed to address disease complexities. Data protection and informed consent are fundamental as well as, given the ethical concerns, the involvement of all the stakeholders of the entire process of translational biobanking, that is, making available for scientific purposes, in proper quality and in compliance with the patient-citizen's rights, the biological material initially collected for clinical purposes. In a nutshell, an effective biobank should offer high quality biological samples for research programs that will benefit all people, while fully respecting everyone's rights.

© The author(s) 2022, published by SuorOrsolaUnivrsity Press. This contribution is licensed under a Creative Common Attribution 4.0 International Licence CC-BY-NC-ND, all the details on the license are available at: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Dico quod medicina est scientia qua humani corporis dispositiones noscuntur ex parte qua sanatur vel ab ea removetur,ut habita sanitas conservetur et amissa recuperetur. Medico tamen non attinet ut in sequendo demonstrativa procedat argumentatione, unde de his duabus diversitatibus ad veritatem exitus proveniat, neque patet ei semita ad hoc in quantum est medicus, neque hoc ipsum in aliqua suarum perscrutationum et suarum actionum Impedit.

Avicenna, Liber canonis



Scientia medicinae valde est absconsa. Ex quo sequitur, quod medici citius falluntur in suis experimentis quam non; ratio huius est, quia maxime stant ad auctoritates antiquorum medicorum et non ad intelligibile: et ideo bonum esset, quod dominus papa et reverendi domini cardinales ordinarent, quod fieret una ars medicinae constituta ex principiis innatis, sicut ego feci unam, quotiamo principia innata constituunt caelum et elementa, motum et omnia illa, quibus medicina indiget ad curationem infirmorum et ad cognoscendum suam infirmitatem.

R. Lullo, Petitio Raymundi in concilio generali ad acquirendam Terram sanctam

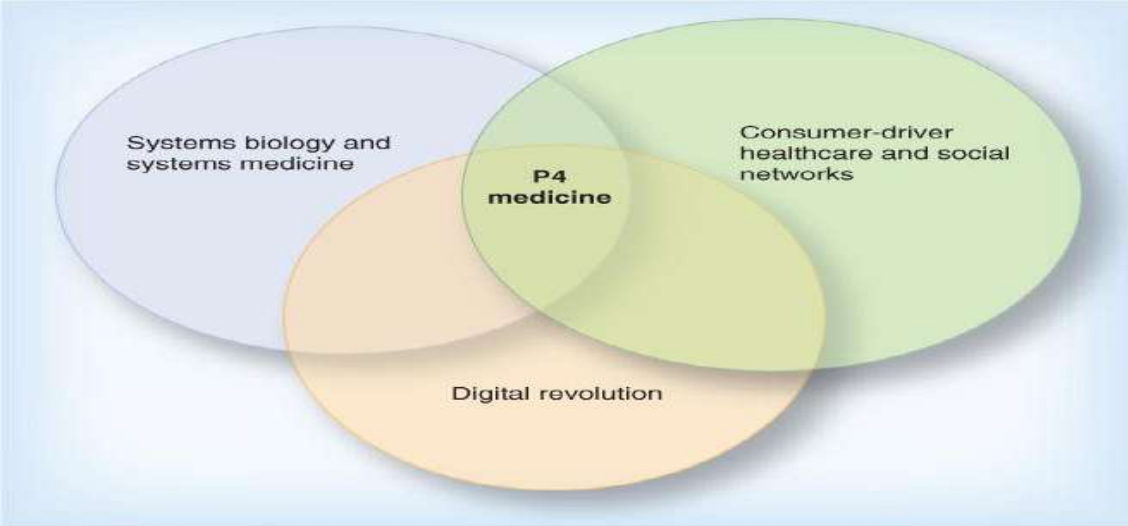


Keywords: Medicina delle 4P; biobancaggio traslazionale; dati genomici; biomarcatori molecolari; dati pseudonimizzati ; consenso informato.

1. Medicina di precisione, biobanche e tecnologie informatiche.

La «medicina di precisione»[1] è una rivoluzione nella medicina che vede il singolo paziente come il fulcro centrale dell'assistenza sanitaria. Il termine, tuttavia, non riflette l'enorme dimensionalità di questa nuova medicina che è predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa, una visione della medicina che è stata chiamata «medicina delle 4P»[2].

Ciò riflette un cambiamento di paradigma rivoluzionario piuttosto che evolutivo: la medicina delle 4P nasce dalla confluenza di un approccio sistemico alla medicina e dalla digitalizzazione della medicina che crea i grandi set di dati necessari per affrontare le complessità della malattia.



[1] Cfr. «il documento Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata, sulle applicazioni della genetica alla tutela della salute nell"ambito delle malattie multifattoriali e sui primi passi della c.d. medicina personalizzata (oggi si preferisce usare la locuzione «medicina di precisione»-PM), capace di «apprezzare direttamente la variabilità individuale nel rapporto fra struttura genetica, fattori ambientali, stile di vita, storia biografica dell"individuo», come si legge nel documento del COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA presso la PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI, *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 17 marzo 2016 in http://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/gestione-degli-incidental-findings-nelle-indagini-genomiche-con-le-nuove-piattaforme-tecnologiche/, 5.

[2] Cfr. «La medicina delle 4P sta emergendo dalla convergenza di tre megatrend:

- ✓ la capacità crescente della biologia dei sistemi e medicina dei sistemi per decifrare il biologico complessità della malattia;
- ✓ le capacità radicalmente potenziate della rivoluzione digitale per la raccolta, l'integrazione, l'archiviazione, l'analisi e la comunicazione di dati e informazioni, comprese le storie mediche convenzionali, i test clinici ei risultati degli strumenti della medicina dei sistemi;
- ✓ l'accesso dei consumatori alle informazioni e conseguente interesse a gestire la propria salute. I consumatori stanno guidando la trasformazione di assistenza sanitaria da questi megatrend»

in M. FLORES, G. GLUSMAN, K. BROGAARD, N. PRICE, L. HOOD, *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*. Personalized medicine, 2013, 10(6), 565–576 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204402/pdf/nihms532619.pdf, 566.

Fig. 1 *- Tre megatrend convergenti che guidano la trasformazione. La medicina delle 4P emerge all'incrocio di questi megatrend: predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa (Flores et al.,cit.).*

Gli approcci sistemici consentiranno la transizione dalla pratica medica reattiva convenzionale a una medicina delle 4P[3] più proattiva, invertiranno i costi crescenti dello sviluppo di farmaci e avranno enormi benefici sociali ed economici.

Personalmente aderisco a quella visione secondo la quale ogni paziente sarà associato a una nuvola di dati virtuale[4] di miliardi di punti-dati e che attraverso le tecnologie informatiche sarà possibile ridurre quella enorme dimensionalità dei dati a semplici ipotesi di salute e/o malattia per ogni individuo[5].

[3] Cfr. ad es. «Genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica analizzano le componenti dei loro sistemi con tecnologie sempre più avanzate di *data-mining* che consentono di identificare le relazioni latenti tra i dati quantitativi a disposizione. Sorgenti di dati che la biologia sistemica utilizza per elaborare modelli che si avvicinino alla complessità degli organismi viventi: secondo la formulazione di Hood, che negli anni '80 ha progettato il primo sequenziatore peptidico e il primo sequenziatore automatico di Dna, 'la biologia guida la tecnologia che guida il calcolo computazionale'. Lo sviluppo delle scienze -omiche consente misurazioni multiparametriche che rendono il prelievo una 'finestra diagnostica sulla salute dell'individuo'. Si arriva così alla medicina sistemica, che, come descritta da Hood, permette di fornire approfondimenti sui meccanismi delle malattie, stratificare malattie complesse in sottotipi distinti con maggiore efficacia dei farmaci, fornire nuovi approcci alla targetizzazione degli stessi farmaci, generare metriche per la valutazione del benessere. La Medicina delle 4P è la parte clinica della medicina sistemica» in J. CONDEMI, *Medicina delle 4P: un modello di medicina per il futuro*, Smart Health in https://www.internet4things.it/smart-health/medicina-delle-4p-un-modello-di-medicina-per-il-futuro/.

[4] Cfr. «nella medicina dei sistemi, ogni individuo avrà una 'nuvola di dati personali'. Il *cloud* di dati personali fungerà da cartella clinica, contenente tutti i dati sanitari multidimensionali per ogni individuo raccolti nel tempo, inclusi il genoma, le misurazioni del sangue, i dati sullo stile di vita (livelli di attività e stress, tra gli altri), trascrittoma e dati sul microbioma intestinale. La raccolta e l'analisi di questi dati produrrà un flusso di informazioni altamente personalizzate sulla salute e la malattia di ogni persona. Inoltre, le informazioni 'utilizzabili' possono essere fornite a ciascun individuo in base all'accumulo di dati nel proprio *cloud* di dati personali», in FLORES ET AL., cit., 567.

[5] Per tutti si veda L. HOOD, R. BALLING, C. AUFFRAY, *Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches.* Biotechnol J. 2012 7(8):992-1001. doi: 10.1002/biot.201100306, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962497 /pdf/nihms-525368.pdf.



Fig. 2 *- Un diagramma schematico dei miliardi di diversi tipi di punti dati digitali che diventeranno una parte tipica della cartella di un paziente in 10 anni. Si notino i tipi molto diversi di dati che vanno da molecolari e cellulari a cartelle cliniche fino alle influenze ambientali catturate dai social network*[6]*.*

Tali dati saranno «multiscala» a tutti i livelli di organizzazione biologica e di tipo estremamente eterogeneo: questa enorme quantità di dati rappresenta una sfida sorprendente del rapporto segnale-rumore (S/N). La chiave per affrontare questa sfida S/N è adottare un «approccio sistemico olistico» alla malattia e di questo il *case study* esaminato è un esempio concreto e diretto: «la medicina predittiva punta a 'predire', cioè prevedere, sulla base dell'elaborazione dei dati genomici e dei biomarcatori molecolari di ogni individuo, il fattore di rischio di una malattia prima che si manifesti[7]. L'incrocio dei dati crea uno storico da cui è possibile simulare diversi scenari possibili, riguardo la predizione di malattie cardiache, la diagnosi di quelle croniche, ma anche la probabilità di successo di un intervento terapeutico.

---

[6] La figura e il commento sono tratti da Q. TIAN, N. PRICE, L. HOOD, *Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine.* J Intern Med. 2012 Feb; 271(2):111-21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x, in https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142401/, 2.

[7] E' interessante notare come «sebbene il termine medicina delle 4P sia stato introdotto in letteratura nel 2011, molti dei suoi principi possono essere collegati agli insegnamenti di Ippocrate del IV secolo a.C. La sua concezione del corpo umano non era dissimile da quella dei biologi dei sistemi odierni; lo ha descritto come 'un organismo unificato da considerare come un tutto coerente e integrato'. Questo quadro gli ha permesso di interpretare la malattia in un modo nuovo e di vedere la salute e la malattia come un continuum, proprio come i sostenitori della medicina delle 4P. Ippocrate scriveva 'le malattie non colpiscono mai solo una parte del corpo, ma influenzano l'equilibrio della salute di tutto il corpo'. Di conseguenza, si è concentrato sull'interpretazione delle tendenze attuali di ciascuna malattia e dell'ambiente fisico e sociale del paziente per prevedere la progressione della malattia. Così facendo, 'il miglior medico è colui che può prevenire e prevedere le malattie', il che ha forti paralleli con l'enfasi della medicina delle 4P del 21 ° secolo sulla predizione e la prevenzione», come evidenziato in C. FIALA, J. TAHER, E.P. DIAMANDIS, *P4 Medicine or O4 Medicine? Hippocrates Provides the Answer*, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 4, Issue 1, 1 July 2019, Pages 108–119 in https://academic.oup.com/jalm/article/4/1/108/5603054, 109-110.

Un esempio è la radiomica, l'analisi che estrae informazioni predittive delle immagini diagnostiche tramite algoritmi di AI. La radiomica integra dati genotipici e fenotipici negli altri dati clinici e permette di caratterizzare i tessuti in modo non invasivo»[8].

E così il *case study* che illustrerò mostra appunto come la tecnologia e le innovazioni *data-driven* possano e debbano diventare parte integrante della gestione della cura di malattie terribili come il cancro[9]. In questo processo è necessario affrontare sfide specifiche, come aumentare la fiducia e coinvolgere l'intero ecosistema degli *stakeholder*, per beneficiare appieno di queste innovazioni[10].

Un ruolo centrale sarà sempre più quello delle biobanche e banche dati genetiche: se fino a pochi anni fa erano viste solo come depositi di campioni biologici e di altre informazioni relativi a persone che li 'mettevano a disposizione', oggi le biobanche sono molto più di questo e da semplici «raccolte di campioni e tessuti e dei dati ad essi associati» messi a disposizione dai singoli individui si sono trasformate in vere e proprie infrastrutture che operano a diversi livelli, da locale a mondiale. Senza dubbio lo sviluppo delle tecniche e delle conoscenze nella medicina molecolare e nella genomica hanno contribuito allo sviluppo di queste strutture, che ha portato con sé anche una serie di nuove domande e sfide di tipo scientifico, etico e legale del tutto inedite[11].

Come andrò poi a dettagliare, una biobanca è un luogo dove vengono conservati tutti I tipi di campioni biologici umani, come sangue, tessuti, cellule e DNA. Nelle biobanche sono raccolti anche I dati relativi ai campioni e altre risorse biomolecolari che possono essere utilizzate nella ricerca sanitaria: è questa la definizione di biobanca riportata sul sito dell'Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche e delle Risorse BioMolecolari (BBMRI-

---

[8] Come si legge ad es. in CONDEMI, cit..

[9] Cfr. «Va sottolineato che il principio fondamentale di un approccio sistemico alla medicina è che la malattia insorge come conseguenza di una o più reti perturbate dalla malattia nelle cellule dell'organo in questione, che ora siamo in grado di leggere in modo sempre più dettagliato. Poiché le malattie derivano da reti perturbate, ci sono segnali precoci che possono essere monitorati, anche presintomaticamente, quando arriviamo a una profonda comprensione del loro funzionamento. Pertanto, una delle principali sfide per la medicina delle 4P riguarda il crescente apprezzamento della complessità della malattia riflesso in queste reti molecolari perturbate dalla malattia come svelate attraverso analisi sempre più sofisticate di dati -omici in continua crescita» in TIAN ET AL., cit., 2.

[10] Cfr. H. KONDYLAKIS, C. AXENIE, D. KIRAN BASTOLA, D. G. KATEHAKIS, A. KOUROUBALI ET AL., *Status and Recommendations of Technological and Data-Driven Innovations in Cancer Care: Focus Group Study*. J Med Internet Res. 2020 Dec 15;22(12):e22034. doi: 10.2196/22034, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772066/?report=printable.

[11] Degna di grande attenzione la riflessione secondo cui «tra le tante sfide etiche, la corretta condivisione, archiviazione e utilizzo delle informazioni personali sono questioni importanti da affrontare per garantire la privacy dei pazienti e, quindi, la loro disponibilità e accettazione a divulgare i propri dati. Il giuramento di Ippocrate afferma: 'Qualunque cosa io possa dire o sentire nel corso di un trattamento, o anche non correlato al trattamento, riguardo alla vita di uomini di cui non si dovrebbe parlare all'esterno, la terrò per me, serbando tali cose in confidenza', sottolineando la responsabilità del medico di prendersi cura e proteggere la vita e i sentimenti dei pazienti» in S. PULCIANI, A. DI LONARDO, C. FAGNANI, D. TARUSCIO, *P4 Medicine versus Hippocrates*. Annali dell'Istituto superiore di sanita, 2017, 53(3), 185–191 in https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_17_03_02.pdf/3e6f0fe0-3bb5-52b2-92b0-6e8baa500978 ?t=1581096682026, 189.

ERIC)[12], che ha anche un nodo nazionale italiano (BMRI.it), nato dall'impegno congiunto del Ministero dell'Università e della Ricerca e del Ministero della Salute[13].

Il fine ultimo delle biobanche è quindi quello di dare un contributo alla ricerca scientifica per migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di diverse patologie e per riuscire a identificare nuove terapie efficaci: dunque, uno strumento senza pari per arrivare alla medicina di precisione e personalizzata.

La raccolta e l'analisi di campioni biologici ai fini di ricerca non è certo una novità legata alla nascita delle biobanche, ma è anzi una pratica piuttosto comune negli studi clinici. Alcune differenze saltano immediatamente agli occhi quando si confrontano le raccolte di campioni per singoli studi e le biobanche: per esempio queste sono in genere raccolte molto più ampie[14].

Ma la caratteristica che più di tutte distingue questi due tipi di archivi è il fatto che mentre i campioni utilizzati per un singolo studio clinico restano spesso confinati al gruppo di ricerca e allo studio per i quali sono stati inizialmente raccolti, le biobanche sono state pensate sin dalla loro origine per fornire materiale a tutti coloro che ne facciano richiesta, anche se nel rispetto di una serie di ferree regole di gestione, come vedremo di seguito.

---

[12] In particolare, «BBMRI-ERIC è un'infrastruttura di ricerca europea per il biobancaggio. Riuniamo tutti i principali attori del settore biobancario - ricercatori, biobancari, industria e pazienti - per promuovere la ricerca biomedica. A tal fine, offriamo servizi di gestione della qualità, supporto per questioni etiche, legali e sociali e una serie di strumenti online e soluzioni software. In definitiva, il nostro obiettivo è rendere possibili nuovi trattamenti», come si legge al sito https://www.bbmri-eric.eu/.

[13] BMRI.it è appunto il Nodo Nazionale della Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche e delle Risorse BioMolecolari (BBMRI-ERIC). «All'infrastruttura 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. Inoltre, un network di *stakeholders*, che include associazioni di pazienti tra cui Uniamo, Federazione Italiana Malattie Rare e FAVO, Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia, aziende in ambito biomedico e biotecnologico e associazioni scientifiche, supporta e collabora con il nodo per definire obiettivi e fornire *expertise*. BBMRI.it è una infrastruttura distribuita in tutto il territorio nazionale che include Biobanche, Centri di risorse Biologiche e Collezioni collocati in diverse regioni italiane e tre *Common Services* (CS Gestione della qualità, CS Information Technology, CS ELSI per le questioni etiche, legali e sociali) », come riportato al sito https://www.bbmri.it/.

[14] Cfr. «Gli studi osservazionali tendono a concentrarsi sulla raccolta di una vasta gamma di misure da un piccolo numero di partecipanti o su informazioni meno dettagliate su un gran numero di partecipanti. Al contrario, la biobanca britannica combina un'ampia dimensione del campione con ampi dati fenotipici e genotipici, nonché un monitoraggio continuo della salute dei partecipanti attraverso il collegamento alle cartelle cliniche elettroniche. L'ovvio vantaggio di condurre ricerche su un'unica grande popolazione ben fenotipica è che i saggi e le misurazioni sono stati eseguiti in modo standardizzato invece di integrare i dati di più studi costituiti da caratteristiche dei partecipanti ampiamente variabili e metodologie diverse.
La profondità e l'ampiezza senza precedenti dei dati disponibili nella biobanca britannica offre un'opportunità senza precedenti per affrontare un'ampia gamma di domande di ricerca relative ai risultati della salute cardiovascolare. La classificazione e la sottoclassificazione delle malattie possono essere migliorate combinando i diversi dati fenotipici e genotipici con le cartelle cliniche. L'ampia dimensione del campione consente ai ricercatori di eseguire la stratificazione del rischio su fenotipi ben definiti per concentrarsi su popolazioni ad alto e basso rischio di malattie cardiovascolari, ad es. quelli con i livelli più bassi e più alti di livelli di lipidi circolanti. Inoltre, i percorsi meccanicistici tra fattori di rischio e risultati possono essere esplorati utilizzando i dati genetici, biomarcatori e di *imaging*. *UK Biobank* è già il più grande studio di *imaging* multimodale mai realizzato; studi precedenti che hanno incorporato l'*imaging* cardiovascolare hanno generalmente incluso alcune migliaia di partecipanti, il che ha limitato le potenziali opportunità di ricerca disponibili. La biobanca britannica fornirà un potere statistico sufficiente per studiare i fenotipi derivati dall'*imaging* in associazione con una serie di esiti sanitari incidenti, nonché l'interazione tra cuore, corpo e cervello nella determinazione del rischio di malattia» in T.J. LITTLEJOHNS, C. SUDLOW, N.E. ALLEN, R. COLLINS, *UK Biobank: opportunities for cardiovascular research*. European heart journal, 2019, 40(14), 1158–1166, in https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx254, 1162.

Sono parimenti rilevanti le questioni di tipo etico e legale che si associano all'utilizzo di «dati sensibili» e che hanno subito ulteriori modifiche con l'introduzione del Regolamento Europeo sulla protezione dei dati 2016/679 (GDPR) e le sue richieste in termini di trasparenza e informazione.

Perciò ho voluto dedicare ampio spazio alla disciplina italiana e dell'Unione europea in materia di biobanche di ricerca, che si è concentrata su raccolta, utilizzo e circolazione dei campioni da vivente, nella prospettiva del bilanciamento tra diritti alla privacy, all'identità e all'autodeterminazione, da un lato, e interesse pubblico alla ricerca scientifica, dall'altro. Dall'insieme dei principi e delle disposizioni così come da molti casi pratici reali, la soluzione più utilizzata come più idonea a contemperare gli interessi contrapposti è la pseudonimizzazione del campione, che può avvenire usando varie tecniche.

Come analizzo poi in dettaglio *infra*, tra le misure tecniche e organizzative per la sicurezza e per la protezione dei dati in base alla progettazione, la pseudonimizzazione può ridurre i rischi per gli interessati e aiutare i responsabili e gli incaricati del trattamento a soddisfare i loro obblighi di protezione dei dati.

Tuttavia, anche la collaborazione dei cittadini e la creazione di biobanche da sole non bastano. Sarà sempre più importante saper leggere in modo corretto i dati disponibili per poter far fruttare il grande patrimonio di informazioni celate nei campioni biologici. Si parla di *big data*, un'espressione che in medicina si riferisce proprio ad ampie collezioni di dati difficili da gestire con gli strumenti informatici tradizionali[15] e la cui analisi richiede competenze specifiche e molto avanzate[16] in settori estremamente orientati al futuro quali, ad es., la bioinformatica[17].

I sistemi bioinformatici sono il *driver* chiave di valore che gioca un ruolo critico nel determinare la portata scientifica che una biobanca avrà nella vasta comunità di ricerca.

---

[15] Cfr. ad es. «I big data non possono essere facilmente raggruppati in categorie funzionali chiaramente delimitate. A seconda di come vengono interrogati e combinati con altri set di dati, un determinato set di dati può attraversare le categorie in modi imprevedibili. Ad esempio, i dati sulla salute possono essere estratti dai nostri acquisti di beni di uso quotidiano, dai nostri scambi sui social media e dalle nostre ricerche sul web. La nuova analisi dei dati cambia costantemente i tipi di risultati che diventano possibili. Vanno oltre l'identificazione precoce dei focolai e dei modelli di malattia per includere previsioni sulla traiettoria dell'evento o sulla probabilità che si ripresenti. Queste nuove possibilità rendono ancora più complessa una buona *governance* dei dati, che ne garantisca l'uso etico» in E. VAYENA, M. SALATHÉ, L.C. MADOFF, J.S. BROWNSTEIN, *Ethical challenges of big data in public health*. PLoS Comput Biol. 2015 Feb 9; 11(2):e1003904. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003904, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321985/pdf/pcbi.1003904.pdf, 2.

[16] Per un panoramica generale si veda ad es. H.L. CHOONG, J.Y. HYUNG, *Medical big data: promise and challenges* in Kidney Res Clin Pract 36:3-11, 2017, pISSN: 2211-9132, eISSN: 2211-9140 in https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.1.3.

[17] Cfr. ad es. «la bioinformatica gioca un ruolo fondamentale nel determinare i risultati scientifici di una biobanca. *Database* completi incorporano una varietà di informazioni relative ai campioni biologici in un sistema interoperabile, integrativo e sicuro. (..) La ricerca sulla scoperta di nuovi farmaci, la profilazione genetica, la convalida e lo sviluppo di biomarcatori richiedono tutti sistemi costruiti per memorizzare e collegare i dati diagnostici iniziali altamente annotati del bio-campione, i dati riguardanti i protocolli diagnostici e terapeutici e gli esiti clinici risultanti. Adottando procedure operative standard, una biobanca garantisce che solo campioni biologici e dati completamente controllati siano forniti alla comunità di ricerca, garantendo così la massima possibilità di successo nella ricerca proposta» in T. VORA, N. THACKER, *Impacts of a biobank: Bridging the gap in translational cancer medicine*. Indian journal of medical and paediatric oncology, official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology, 2015, vol. 36,1 : 17-23. doi:10.4103/0971-5851.151773 in https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810570/.

Database completi che integrano una moltitudine di fonti di dati relative a *biospecimen* in un sistema semanticamente interoperabile avranno un impatto maggiore sull'adattamento delle esigenze della ricerca del settore sia privato che pubblico. Inoltre, i sistemi costruiti per archiviare e collegare dati di diagnosi iniziale di casi di pazienti altamente annotati, dati associati a protocolli terapeutici e risultati clinici risultanti possono essere utilizzati più ampiamente per supportare la ricerca sulla scoperta di nuovi farmaci, i test genetici e la convalida e lo sviluppo di biomarcatori.

Una risorsa di dati centralizzata consentirà alla comunità di ricerca di accedere (attraverso un processo di controllo eticamente e scientificamente valido) a questi campioni biologici, derivati e dati per il loro utilizzo in programmi di ricerca traslazionale[18]. Infine, l'adozione di procedure operative standard di biobanche svolge un ruolo fondamentale nel garantire che ai ricercatori vengano forniti solo campioni biologici e dati che sono stati completamente controllati dalla qualità. Come in qualsiasi settore, l'adozione e il rispetto delle migliori pratiche innalza il livello di qualità, migliora l'efficienza e riduce l'incertezza attraverso la standardizzazione delle norme aziendali e delle specifiche dei prodotti. Ciò consentirà ai ricercatori di accedere a campioni di qualità appropriata per lo scopo di ricerca e il metodo analitico previsti[19].

Fondamentale per tutte queste pratiche è con tutta evidenza la tutela della privacy e del consenso informato; anzi, date le preoccupazioni etiche che circondano i campioni biologici, anche il coinvolgimento del pubblico è estremamente prezioso, così come di tutti gli *stakeholder* dell'intero processo.

---

[18] Vedremo poi in dettaglio come «una biobanca di ricerca, spesso *disease-oriented* (oncologica, neurologica, cardiovascolare, etc.) o multispecialistica, non svolge direttamente un'attività di ricerca, bensì un'attività al servizio dei ricercatori, dei pazienti e dei cittadini. Proprio in questo la biobanca esprime pienamente la sua terzietà, il suo essere garante: si trova infatti in una posizione intermedia tra i cittadini, pazienti e i ricercatori garantendo i diritti in gioco dei singoli e delle famiglie, e ai ricercatori la elevata qualità dei dati biobancati da cui sviluppare ricerca», come si legge in MINISTERO DELLA SALUTE-DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ, *Documento di indirizzo per Biobanche e Centri di Risorse Biologiche IRCCS - Il materiale biologico IRCCS*, settembre 2020 in http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3008_allegato.pdf, 18-19.

[19] Cfr. J. ROGERS, T. CAROLIN, J. VAUGHT, C. COMPTON, *Biobankonomics: A Taxonomy for Evaluating the Economic Benefits of Standardized Centralized Human Biobanking for Translational Research*, *JNCI Monographs*, Volume 2011, Issue 42, June 2011, Pages 32–38 in https://academic.oup.com/jncimono/article/2011/42/32/936116 , 33.

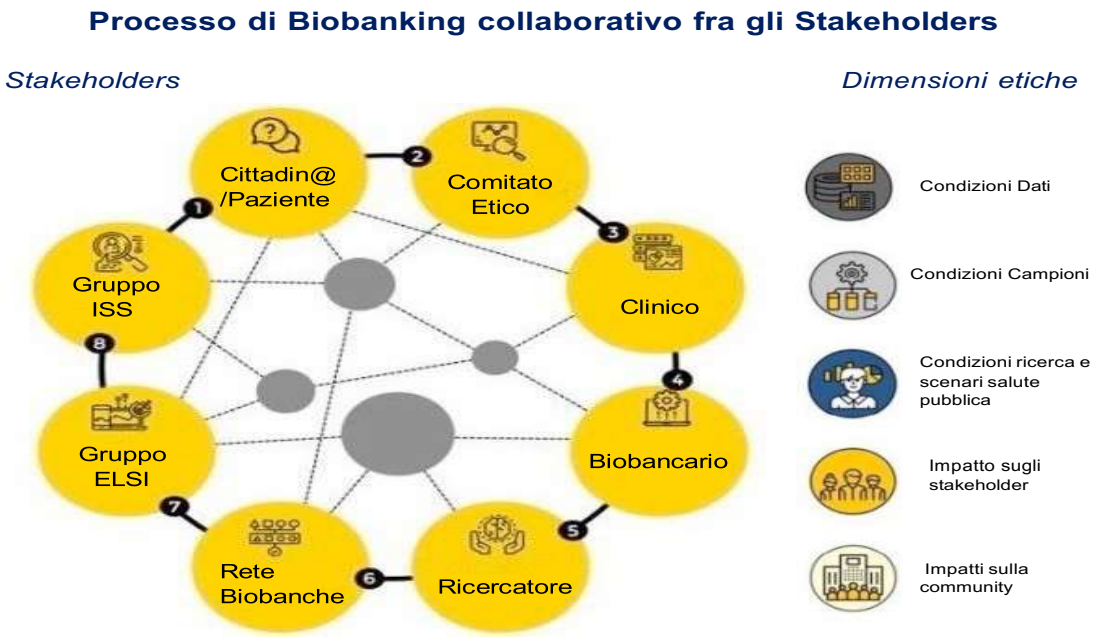


Fig. 3 *- Processo di biobanking collaborativo fra gli stakeholder*[20].

Viene qui schematizzato il processo, collaborativo fra gli *stakeholder*, del biobancaggio (in tutto il testo vengono utilizzate indifferentemente le parole *biobanking* e biobancaggio).

Esso prevede:

- ✓ ciascuno come parte attiva del sistema, differentemente insostituibile;
- ✓ cittadino e paziente come attivatori, partecipanti e destinatari del processo;
- ✓ il Comitato Etico che valuta e monitora;
- ✓ il clinico che informa e raccoglie il campione;
- ✓ il biobancario che conserva e tutela, custodisce e ha cura;
- ✓ il ricercatore che apre e sviluppa nuovi scenari di salute e di ricerca;
- ✓ la Rete di Biobanche disposte a condividere il patrimonio informativo;
- ✓ il Gruppo ELSI (*Ethical, Legal, and Social Issues/Implications*) di BBMRI;
- ✓ IL Gruppo ISS.

Del resto, «grande è la sfida del biobancaggio traslazionale, ovvero della messa a disposizione per finalità scientifiche, in qualità e nel rispetto dei diritti del paziente-cittadino, del materiale biologico inizialmente raccolto per scopi clinici (diagnostici, terapeutici, o ad altro titolo detenuto).

---

[20] La figura e il commento sono tratti dalla *Nota* elaborata da S. GUIDA ET AL. nell'ambito dei lavori «2021 BBMRI.IT WG ELSI BIOBANCAGGIO TRASLAZIONALE» ed inviata a febbraio 2021 al Gruppo di lavoro ISS che sta procedendo, anche alla luce del D. Lgs.14 maggio 2019, n. 52 (Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. (19G00059) (GU Serie Generale n.136 del 12-06-2019), in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/ 12/19G00059/sq)', all'elaborazione delle *Linee di indirizzo per l'utilizzo a scopo di ricerca di materiale biologico a clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto.*

Non solo il Decreto legislativo del 14 maggio 2019 [21] ci sprona a promuovere e ad indirizzare la semplificazione del riuso per scopi scientifici di questi materiali, ma il confronto aperto con la comunità allargata di BBMRI.it e le richieste pervenute all'*help-desk* ELSI hanno evidenziato come proprio qui si giochi la messa a fattore comune del *biobanking* come diritto di salute e di ricerca, come processo traslazionale frutto di un grande e consapevole lavoro di squadra tra clinici, pazienti-cittadini, biobancari, ricercatori»[22].

2. Biobanche: tipi e caratteristiche. Campioni biologici, Data governance, aspetti etici e tutele.

2.1. Concetto di biobanche

L'immenso sviluppo nel campo della ricerca biomedica ha moltiplicato la sfida nell'eterno problema di ottenere, conservare e analizzare campioni umani.

La possibilità di raccogliere materiale biologico durante le attività di routine dei professionisti medici e biologici è stato il fattore scatenante per gestirlo in modo organizzato.

Però le unità di patologia ospedaliera sono limitate nella conservazione di un gran numero di campioni conservati; inoltre, sono progettate principalmente per diagnosticare i campioni ottenuti, ciò che implica lo status legale dei campioni limitati (analisi limitate a scopi diagnostici, non per la ricerca) e determinati metodi di raccolta. Così, è nata la nuova soluzione rappresentata dalle biobanche.

2.2. Definizione e genesi delle biobanche

L'ampia eterogeneità e il continuo sviluppo di un controllo centrale su tali iniziative rende difficile dare una definizione sufficiente.

Principalmente, le biobanche sono depositi professionali di campioni biologici[23].

---

[21] Nel DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52 *Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.* (19G00059) (GU Serie Generale n.136 del 12-06-2019) in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/12/19G00059/sg., all'art.1 si legge «Al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, sono apportate le seguenti modifiche: (..) b) all'articolo 3, dopo il comma 13, è aggiunto, in fine, il seguente: «13-bis. Le strutture presso le quali si svolgono le sperimentazioni cliniche favoriscono l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto. L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, con il supporto anche dell' INFRASTRUTTURA DI RICERCA EUROPEA DELLE BIOBANCHE E DELLE RISORSE BIOMOLECOLARI - BBMRI, previo parere del CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI e del GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, con appositi atti di indirizzo, nel rispetto del principio del consenso informato e della disciplina in materia di protezione dei dati personali e assicurando elevati standard qualitativi, individua criteri omogenei per l'utilizzo dei campioni biologici, tenendo conto delle modalità di accesso e di acquisizione del consenso del paziente sull'uso successivo del campione prelevato».

[22] Come riportato alla pagina web *Per una buona pratica del biobancaggio traslazionale* del GRUPPO DI LAVORO ELSI 2021 di BBMRI.it nel sito https://www.malatirari.it/eventi/elsi/.

[23] Cfr. W. PASKAL, A.M. PASKAL, T. DĘBSKI ET AL., *Aspects of Modern Biobank Activity – Comprehensive Review.* Pathol. Oncol. Res. , 2018, 24, 771–785 in https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12253-018-0418-4.pdf, 771.

Le attività nell'ambito di una biobanca includono: l'archiviazione di campioni raccolti nel tempo, combinati con dati di origine clinici, epidemiologici e generali.

Inoltre, i campioni raccolti vengono elaborati, principalmente analizzati e adeguatamente conservati per essere condivisi con la più ampia comunità scientifica.

Forniscono anche dettagli sull'acquisizione, la manipolazione e la conservazione di ciascun campione (ad es. «tempo di ischemia», metodo di conservazione, condizioni di spedizione).

Il flusso di lavoro della biobanca deve essere mantenuto in modo rigorosamente organizzato.

Come tratterò ampiamente, le procedure operative standard (SOP)[24] garantiscono la corretta implementazione dei componenti essenziali di biobanche (anonimizzazione dei donatori dei campioni, campioni: impeccabilità del processo di acquisizione, trasporto, preparazione e analisi, condizioni di conservazione adeguate e termini di condivisione dei campioni (secondo le norme locali / internazionali)).

Per questi motivi, le biobanche combinano un'ampia varietà di dati principalmente per scopi di ricerca.

2.3. Tipi di biobanche

La necessità di correlare un'ampia varietà di dati ha dato origine a particolari tipi di *biorepository*, vale a dire (Fig 4):

1. biobanche basate sulla popolazione,
2. orientate alla malattia e
3. dei tessuti

[24] Trattate diffusamente *infra*.

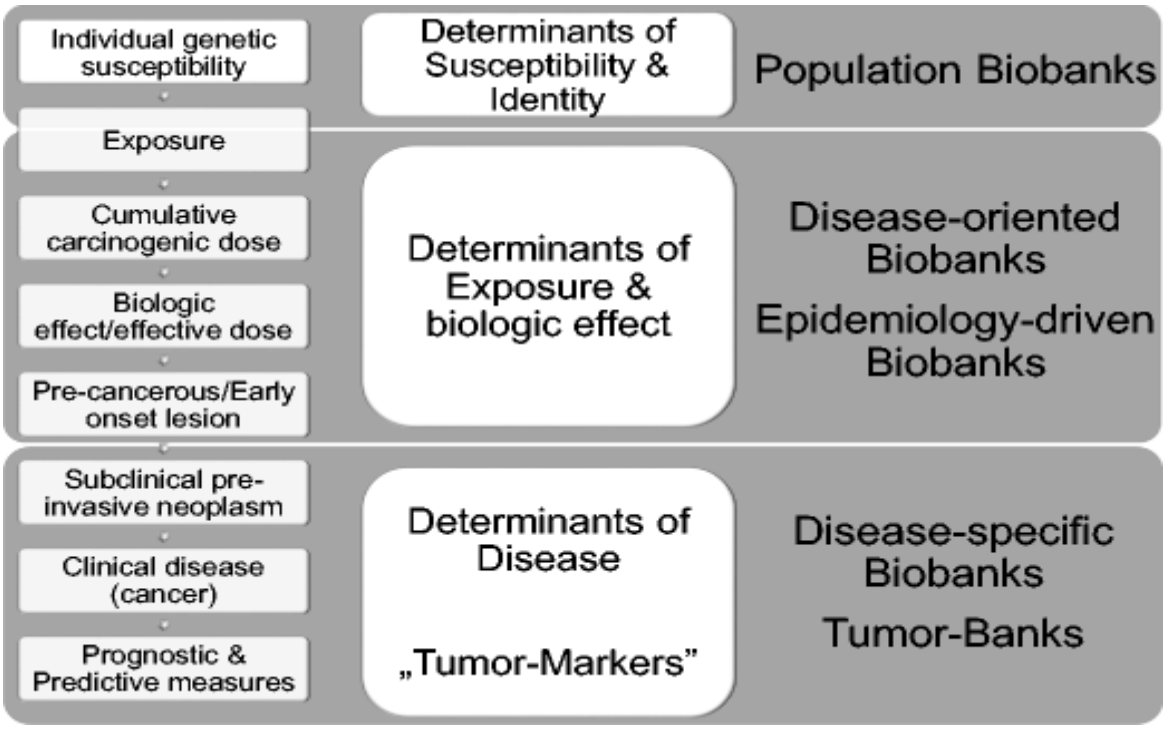


Fig. 4 *- Tipi di biobanche in base al tipo di ricerca sui biomarcatori. Il diverso stadio della storia naturale di una malattia (colonna di sinistra) definisce i tipi di biomarcatori che possono essere utilizzati (seconda colonna). Infine, il tipo di biobanca deriva dalla classificazione dei biomarcatori (colonna di destra)*[25].

1) Quelle basate sulla popolazione comprendono campioni e dati epidemiologici/clinici raccolti da volontari senza criteri di inclusione o esclusione specifici, quindi il materiale mira a rispecchiare lo stato della popolazione generale. Uno dei migliori esempi di questo tipo è la biobanca del DNA di popolazione, istituita per esaminare il genoma umano nell'ambito di progetti PHG (*Public Health Genomics*) come HuGENet, Estonian Biobank in Estonian Genome Center, CARTaGENE. Ad esempio, il progetto FarGen mira a sequenziare interi genomi dei residenti delle Isole Faroe per ottenere dati di salute pubblica più approfonditi (http://www.fargen.fo). Le biobanche menzionate non solo raccolgono dati sul DNA o molecolari, ma combinano anche vari dati clinici (esame fisico, dati demografici, risultati di test di laboratorio, dati vari di questionari ecc.). I risultati del primo sequenziamento del genoma umano hanno consentito lo sviluppo di tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS) e ciò ha avuto un'enorme influenza sulle biobanche poiché riduce il costo e il tempo di analisi per campione e produce informazioni complete sul genoma, l'epigenoma, il trascrittoma di ogni paziente e altro ancora. I campioni di specifici tipi di tessuto sono la fonte di dati sullo stato di salute

[25] Figura e commento tratti da PASKAL, cit., 772.

pubblica: le biobanche citologiche cervicali sono un esempio di tale tipologia.

Le biobanche basate sulla popolazione sono la fonte di campioni per molti gruppi di ricerca e in realtà la forza e l'importanza di tali raccolte sono enormi grazie al carattere su larga scala.

2) L'impostazione di criteri di inclusione o esclusione durante la raccolta dei campioni porta a biobanche orientate alla malattia (o biobanche orientate alla malattia per l'epidemiologia). Lo scopo è quello di determinare fattori di esposizione specifici per una malattia mediante l'attenta raccolta di campioni da un paziente, spesso costituiti da vari campioni del soggetto. Ad esempio, il progetto HiWATE (Impatti sulla salute dell'esposizione a lungo termine ai sottoprodotti della disinfezione nell'acqua potabile) si concentra sulla determinazione dei rischi per la salute umana causati dai sottoprodotti nell'acqua potabile. Gli studi richiedono un'ampia gamma di campioni (ad es. sperma, biomarcatori nel sangue). Negli studi associati EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) le biobanche svolgono il ruolo di fonte di dati per es. ruolo dell'IGF-I nello sviluppo del cancro ovarico, oppure consumo di pesce e mortalità e influenza dello stile di vita sul rischio di cancro al seno. Sempre più spesso, esse risolvono anche un problema di raccolta di un numero significativo di campioni dai pazienti con malattie rare. Esempio eccellente, MRC *Center Biobank for Neuromuscular Diseases* a Newcastle e Londra ha contribuito alla diagnostica, alla ricerca scientifica di base, all'industria, allo sviluppo di farmaci e alla terapia delle malattie neuromuscolari. Le biobanche orientate alla malattia raccolgono anche materiali raccolti da pazienti affetti da malattie infettive. L'UCSF ASB (*AIDS Specimen Biobank*) raccoglie le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) che hanno contribuito alla scoperta dei fattori che causano l'AIDS. L'epidemia di Ebola in Africa ha portato l'OMS a istituire *Ebola Biobank*, 100.000 campioni di sangue, sperma, urina e latte materno da pazienti confermati e sospetti di Ebola conservati e analizzati per aumentare la comprensione e la previsione dei focolai.

Per la terribile pandemia Covid-19, purtroppo ancora in corso, ci sono state alcune iniziative di rilevanza globale, anche se basate in singoli Paesi[26].

[26] Un esempio importante è dato da *UK BIOBANK*, che è un database biomedico su larga scala e una risorsa di ricerca contenente informazioni genetiche e sanitarie approfondite da mezzo milione di partecipanti del Regno Unito. Il database, che viene regolarmente aggiornato con dati aggiuntivi, è accessibile a livello globale a ricercatori e scienziati autorizzati che intraprendono ricerche vitali sulle malattie più comuni e pericolose per la vita. La risorsa di ricerca *UK Biobank* è un importante contributo al progresso della medicina e dei trattamenti moderni e ha consentito diverse scoperte scientifiche che migliorano la salute umana. *UK Biobank* ha compiuto passi rapidi per aiutare ad affrontare la pandemia globale intraprendendo quattro iniziative principali: studio sierologico, studio di *imaging* ripetuto COVID-19, studio degli anticorpi di auto-test del coronavirus e collegamento dei dati sanitari. Su ogni progetto vengono resi noti tutti gli sviluppi al sito web https://www.ukbiobank.ac.uk/learn-more-about-uk-biobank/covid-19-hub. I 20.000 volontari, una combinazione degli attuali partecipanti alla biobanca britannica e dei loro figli e nipoti di età superiore ai 18 anni, hanno contribuito a produrre risultati rappresentativi della popolazione del Regno Unito. Uno dei risultati più significativi dello studio è che il 99% dei partecipanti che erano risultati positivi a una precedente infezione ha conservato gli anticorpi contro SARS-CoV-2 per 3 mesi dopo essere stato infettato e l'88% lo ha fatto per i 6 mesi completi dello studio. Questa scoperta fornisce una prima

3) Infine, le biobanche dei tessuti, note anche come banche dei tumori, mirano ad esplorare la biologia di un particolare campione raccogliendo e confrontando i tessuti sani e quello neoplastico. In generale, lo scopo principale è quello di approfondire la conoscenza delle basi molecolari della malattia e/o determinare nuovi biomarcatori applicabili di un disturbo esaminato. Questi progetti richiedono l'isolamento di particelle intracellulari come DNA, RNA e proteine. Infine, i dati biologici ottenuti dalle analisi ad alto rendimento vengono combinati e correlati con i dati clinici. A titolo esemplificativo, vale la pena menzionare i seguenti progetti: *European Human Tumor Frozen Tissue Bank*, *National Cancer Institute Office of Biorepository and Biospecimen Research*, *Canadian Tumor Repository Network* (CTRNet).

Un quadro d'insieme relativo al nostro Paese è nella figura seguente.



Fig. 5 *- Tipi Biobanche - Italia.*

2.4. Componenti di base della biobanca

Il Centro comune di ricerca della Commissione europea (ECJR)[27]enuncia le caratteristiche generali delle biobanche come[28]:

---

indicazione che gli anticorpi prodotti a seguito di un'infezione naturale possono proteggere la maggior parte delle persone da infezioni successive per almeno 6 mesi. Lo studio è disponibile in https://www.ukbiobank.ac.uk/learn-more-about-uk-biobank/news/uk-biobank-study-shows-that-covid-19-antibodies-remain-for-at-least-6-months.

[27] Il «Centro comune di ricerca» è il servizio scientifico interno della Commissione Europea. Fornisce un supporto al processo decisionale dell'UE mediante consulenze scientifiche indipendenti e basate su prove concrete (https://ec.europa.eu/info/departments/joint-research-centre_it).

[28] Cfr. PASKAL, cit., 773.

a. raccolta e conservazione di materiali biologici combinati con dati medici ed epidemiologici,
b. sviluppo dinamico come raccolta continua in una prospettiva a lungo termine,
c. associazione con un progetto di ricerca in corso,
d. applicazione della pseudo-anonimizzazione degli esemplari a tutela della privacy dei donatori,
e. implementazione di standard e procedure di *governance*.

Una combinazione di soluzioni di conservazione biologica professionale, nuovi sistemi di elaborazione dei dati bioinformatici e una *governance* aziendale compongono un modello di biobanca per molteplici scopi (Fig. 6): i campioni sono preparati per la ricerca di base, lo sviluppo di farmaci e altre ricerche non pianificate alla data di raccolta dei campioni.

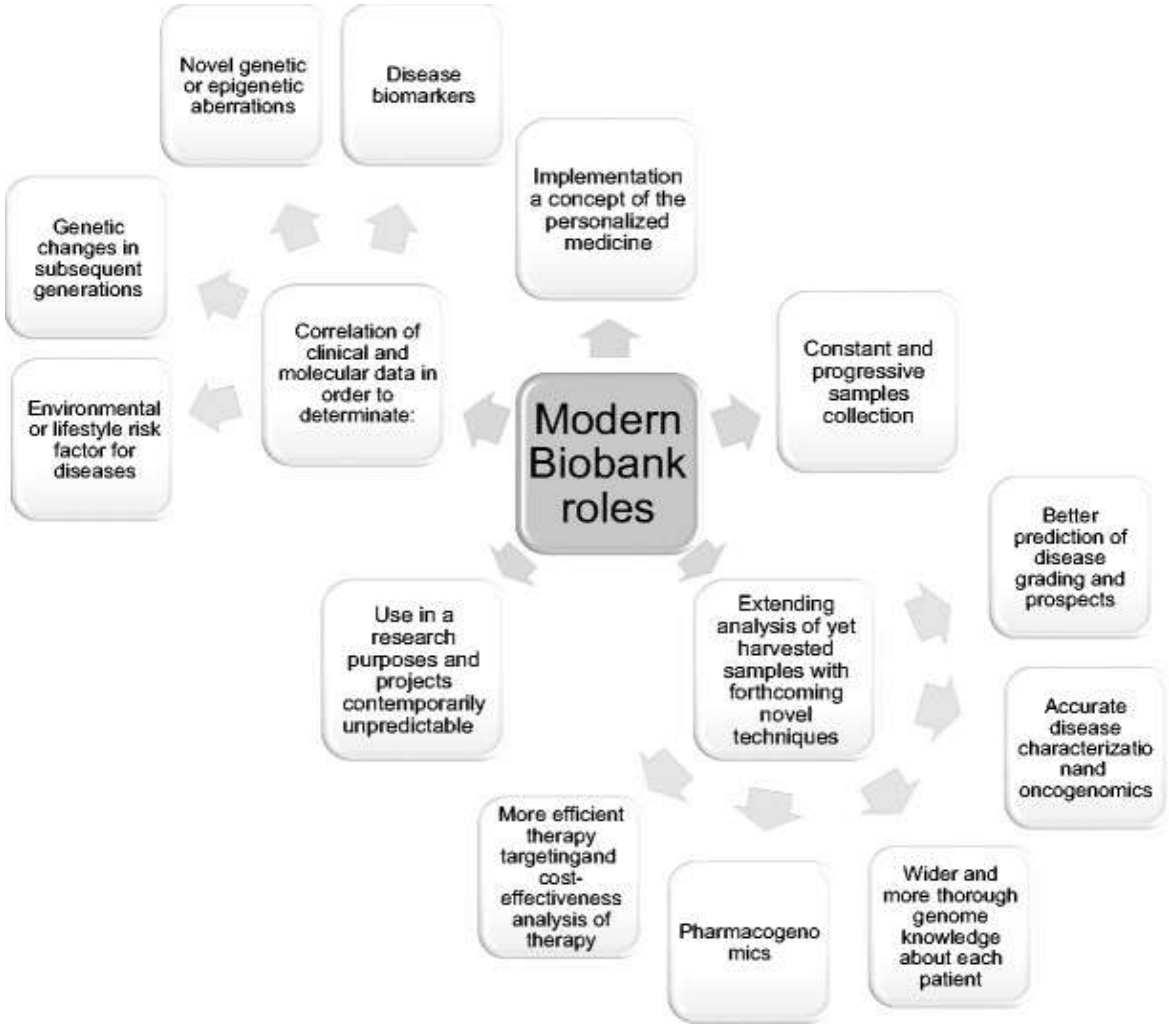


Fig. 6 *- Schema dei ruoli delle biobanche*[29].

[29] Figura e commento tratti da PASKAL, cit., 774.

Procedure operative standard

Esistono una varietà di procedure operative standard (SOP) o protocolli di *best practice* per le biobanche e la determinazione di quale utilizzare dipende spesso dalle particolari esigenze della clinica o dello studio che viene eseguito. La *International Society for Biological and Environmental Repositories* (ISBER) e il *National Cancer Institute Biorepository and Biospecimen Reseach Branch* (NCI BBRB) hanno pubblicato le migliori pratiche disponibili online.

ISBER ha pubblicato un manuale sulle biobanche chiamato *Best Practices for Repositories* che include argomenti come raccolta, elaborazione e recupero dei campioni, formazione, questioni etiche e molti altri[30].

I gestori di *biorepository* possono trarre vantaggio dalle *best practice* ISBER per garantire la conformità alle *best practice* stabilite dalla comunità di *repository* globale (pur se non costituiscono uno standard obbligatorio), nonché supportare lo sviluppo di SOP nel contesto del sistema di gestione della qualità[31].

Allo stesso modo, l'NCI BBRB fornisce linee guida per promuovere *biospecimen* e qualità dei dati e per affrontare questioni etiche e legali[32].

---

[30] «La quarta edizione delle ISBER BEST PRACTICES: *Recommendations for Repositories* presenta le pratiche più efficaci per la gestione di raccolte e depositi di campioni biologici e ambientali. Si tratta di pratiche basate sull'evidenza o basate sul consenso per la raccolta, la conservazione a lungo termine, il recupero e la distribuzione dei campioni. Promuovono la disponibilità di campioni biologici e ambientali di alta qualità per la ricerca futura. Nel 2019 è stato reso disponibile l'*Addendum* ISBER sulle migliori pratiche: conservazione criogenica dei campioni a base di azoto liquido», si legge sulla *home page* del sito https://www.isber.org/page/BPR.

[31] Cfr. «gli argomenti trattati nelle *Best Practices* ISBER includono considerazioni sullo sviluppo del *repository*, requisiti organizzativi e personale; finanziamento, gestione dei costi e altre questioni finanziarie; aspetti della gestione fisica delle strutture quali sicurezza, prevenzione incendi, preparazione alle emergenze, attrezzature di stoccaggio e ambienti; requisiti, regolamenti e tracciabilità per l'imballaggio e la spedizione dei campioni; gestione della qualità, inclusi lo sviluppo e la manutenzione delle procedure operative standard, gli standard di qualità, la convalida dei metodi e gli audit; questioni generali di sicurezza e normative locali, regionali e nazionali; programmi di formazione, documentazione e registrazioni; considerazioni sulla raccolta dei campioni; questioni legali ed etiche per la raccolta di campioni biologici; e condivisione e distribuzione di campioni e dati. (..) Le raccomandazioni fornite nel documento riflettono la conoscenza collettiva e l'esperienza dei membri ISBER nella fornitura di campioni e dati associati in una forma che soddisfi specifici criteri di qualità e in conformità con tutti i requisiti e le normative necessarie. Piuttosto che fornire procedure dettagliate, il documento si compone di principi in base ai quali tali politiche e procedure dovrebbero essere sviluppate. Resta inteso che il raggiungimento della piena conformità con le pratiche stabilite nel documento è considerato il *gold standard* del successo del *repository*, ma si riconosce che non sarà possibile per tutti raggiungere questo obiettivo. I *repository* dovrebbero decidere il modo migliore per incorporare queste raccomandazioni e dovrebbero fare riferimento direttamente alle proprie normative e requisiti nazionali / federali, regionali e locali, a seconda dei casi» in L. CAMPBELL, J. ASTRIN, Y. DESOUZA, J. GIRI, A. PATEL ET AL., *The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process*, Biopreservation and Biobanking Vol. 16, No. 1 - Special Section on Standards, Tools, and Best Practices for Modern Biobanking, in https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/ 10.1089/bio.2018.0001, 4.

[32] Cfr. «migliori pratiche di manipolazione dei campioni biologici sono sempre più importanti per la ricerca sul cancro poiché l'analisi molecolare avanzata diventa routine negli studi clinici e più frequentemente disponibile nella medicina standard di cura. I campioni biologici e i dati clinici associati raccolti in modo coerente e consolidato possono facilitare notevolmente la convalida dei biomarcatori tumorali e lo sviluppo e la convalida dei test diagnostici clinici. Al fine di stabilire una serie di linee guida per migliorare la qualità della ricerca relativa ai *biospecimen, Biorepository e Biospecimen Research Branch* dell'NCI hanno sviluppato le NCI BEST PRACTICES FOR BIOSPECIMEN RESOURCES che includono raccomandazioni tecniche sulla manipolazione dei *biospecimen* nonché *best practice* etiche e normative. La 3° versione rivista del 2016 si è concentrata sull'aggiornamento delle migliori pratiche tecniche e operative con raccomandazioni basate su ricerche, linee guida e standard più recenti per la raccolta, l'elaborazione e la conservazione di campioni biologici; migliori pratiche informatiche riviste; e sezioni etiche, legali e politiche aggiornate che descrivono i nuovi sviluppi in materia di restituzione dei risultati della ricerca, consenso informato per la

Le SOP utilizzate da queste organizzazioni assistono i professionisti e li aiutano a fornire un buon processo decisionale clinico durante lo sviluppo di una biobanca. La privacy dei pazienti e la sicurezza del personale delle biobanche sono temi ricorrenti in tutte le SOP.

Sistemi IT

Come già detto, nelle biobanche una bioinformatica efficiente è una questione cruciale. I sistemi IT devono servire i *database* in tempo reale, di facile accesso e di facile utilizzo. Inoltre, la protezione della privacy e le componenti di pseudo-anonimizzazione non possono essere trascurate, come poi esaminerò in dettaglio. L'enorme numero di dati digitali sensibili richiede hardware e software ottimizzati.

- *Hardware*

L'accesso alle informazioni nel mondo in evoluzione di oggi sta diventando più facile utilizzando la tecnologia dell'informazione (IT). È importante accedere ai dati attraverso computer idonei in grado di gestire l'infrastruttura richiesta dai sistemi software. E' fondamentale archiviare l'hardware in stanze chiuse, eseguire il backup di tutti i dati e cercare di sostituirli quando si stanno avvicinando alla fine della loro aspettativa di vita. I dischi rigidi del computer, i dischi rigidi esterni, le chiavette USB e altre memorie portatili devono essere adeguatamente crittografati secondo gli standard più recenti[33].

- *Software*

Altrettanto importante per il ruolo delle biobanche nell'acquisizione e nell'elaborazione di campioni biologici è la gestione dei dati clinici e di ricerca rilevanti per ciascuno di questi. Pertanto, è fondamentale mantenere un sistema software che supporti la raccolta, l'analisi e la gestione dei dati fornendo al contempo una forte sicurezza e protezione della privacy. Ci sono molti diversi tipi di software sul mercato, ma in generale il software dovrebbe avere alcune caratteristiche importanti che sono raccomandate nelle suddette linee guida pratiche. Queste includono consentire agli utenti autorizzati di operare in vari luoghi e computer e di avere un facile accesso a documenti e record. Inoltre, il software dovrebbe fornire un ambiente sicuro che protegga i dati, includa un ID esclusivo e non modificabile per tutti i campioni biologici e la capacità di monitorare continuamente la posizione del campione. La crittografia, che è il processo di codifica dei dati in un sistema software, è un

---

ricerca genomica, condivisione dei dati e impegno della comunità. Queste migliori pratiche mirano ad aiutare i pazienti migliorando la riproducibilità dei dati della ricerca sul cancro. Le migliori pratiche NCI sono anche fondamentali per la NIH PRECISION MEDICINE INITIATIVE, parte della quale mira a istituire la più grande biobanca di ricerca del mondo che sosterrà gli studi che utilizzano campioni biologici di una coorte di un milione di individui negli Stati Uniti» in A. RAO, J. VAUGHT, P. GUAN, C. WEIL, H.M. MOORE, *The NCI Best Practices for Biospecimen Resources: 2016 revised recommendations.*. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017; 77(13 Suppl):Abstract nr 5947. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-5947 in https://cancerres.aacrjournals.org/ content/77/13_Supplement/5947.

[33] Oltre a quanto ampiamente detto sulla crittografia, assumono grande rilievo le norme tecniche sulla Sicurezza delle informazioni ISO 27001 e successive. Si veda ad es. H. HAMIDOVIC, J. KABIL, *An Introduction to Information Security Management in Health Care Organizations.* ISACA. V. 2011, in https://www.researchgate.net/publication/254864235_An_Introduction_to_Information_Security_Management_in_Health_Care_Organizations.

altro modo importante per proteggere i dati dal recupero da parte di utenti non autorizzati[34]. Un sistema software ben progettato dovrebbe disporre di un'infrastruttura che supporti il funzionamento 24 ore su 24, 7 giorni su 7 e abbia anche la capacità di far fronte a disastri e tempi di inattività e recuperare i dati memorizzati.

Sono stati sviluppati standard internazionali per l'ottenimento e l'elaborazione dei dati per consentire la condivisione dei dati compatibile, ad opera di organizzazioni internazionali come NCI, ISBER, caHUB, OECD. Un database coerente dovrebbe soddisfare gli standard per la compatibilità internazionale, pertanto l'implementazione di standard comuni e la partecipazione alle reti internazionali di BB è una necessità.

L'implementazione degli standard riguarda ogni fase di qualsiasi elaborazione delle informazioni sia biologica che epidemiologica. Per mantenere una raccolta di campioni prevedibile e ripristinabile si consiglia la codifica preanalitica standard per campioni biologici (SPREC - *Standard Preanalytical Coding for Biospecimens*, *ut supra*): questo sistema di codifica consente ai *biorepository* di descrivere le procedure e lo stato del campione appena ottenuto Questa semplice codifica ha una chiara interpretazione internazionale e la sua diffusione incoraggia chi fa biobancaggio a utilizzare il sistema.

Certificazione

Anche le biobanche possono essere sottoposte a certificazione della loro attività. Ad esempio, NF S96–900 è una norma francese[35] che stabilisce i requisiti per il sistema di gestione di un centro di risorse biologiche (BRC) e la qualità delle risorse biologiche. Il certificato si basa sulle linee guida dell'OCSE ed è compatibile con la ISO 9001 internazionale[36]. L'altra procedura di accreditamento di laboratorio (ISO 15189) è stata implementata dalla *Swedish Cervical Cytology Biobank* (SCCB) come estensione delle procedure citologiche a base liquida presso i laboratori clinici. Assicura un sistema di gestione della qualità (QMS) che include programmi di garanzia della qualità (QA) e controllo di qualità (QC), coprendo l'intero spettro delle operazioni di biobanche.

2.5 Questioni bioetiche relative al biobancaggio

L'introduzione e lo sviluppo di sofisticate tecnologie genetiche come database contenenti dati genotipici/fenotipici e la crescente condivisione di dati tra istituzioni nazionali e internazionali hanno sollevato nuove domande

[34] Come trattato in dettaglio al Capitolo 4.

[35] Il documento NF S96–900 è disponibile all'indirizzo http://www.p3gobservatory.org/download/NFS96-900 F.pdf .

[36] La ISO 9001 è lo standard internazionale generale in tema di qualità delle organizzazioni, dei processi e dei prodotti. Si veda anche ad es. "«in assenza di un SGQ (sistema di gestione della qualità) specifico per la biobanca quando il progetto è stato avviato, il consorzio BBMRI.at ha concordato l'adesione locale alla ISO 9001: 2008 (successivamente: 2015) come base per il proprio SGQ. Questa decisione si basava sul fatto pragmatico che i principali attori all'interno del consorzio erano in quel momento già certificati secondo questo standard, il che significava esperienza cumulativa e minore spesa complessiva. D'altra parte, l'ISO 9001 è uno standard di gestione della qualità generico che è facilmente adattabile a vari scopi e quindi ampiamente utilizzato dalla comunità delle biobanche» in H. HASLACHER, M. BAYER, H. FIEGL ET AL., *Quality management at the national biobanking level – establishing a culture of mutual trust and support: the BBMRI.at example* De Gruyter | Published online: June 7, 2019 , in https://www.bbmri-eric.eu/wp-content/uploads/Clinical-Chemistry-and-Laboratory-Medicine-CCLM-Quality -management-a. pdf, 2.

su come meglio informare e proteggere i partecipanti alla ricerca sul biobanche. La bioetica per il *biobanking* è un campo di interesse intenso e in crescita; qui, presentiamo una breve panoramica delle pietre miliari storiche della bioetica e discutiamo questioni etiche specifiche relative al biobancaggio, inclusi l'IC, la proprietà del materiale biologico e la sostenibilità.

Pietre miliari storiche

Casi relativi a violazioni dei diritti umani come quelli menzionati nel processo di Norimberga (1945) sugli scienziati medici criminali hanno sollevato la necessità di regolamenti internazionali sulla ricerca umana. Nel 1964, le linee guida della Dichiarazione di Helsinki introdussero i principi secondo cui «i protocolli di ricerca dovrebbero essere sempre rivisti da un comitato indipendente prima dell'inizio» (un Comitato di revisione interno o IRB) e che «la ricerca con gli esseri umani dovrebbe essere basata sui risultati di animali da laboratorio e sperimentazione». Inoltre, l'IC è stato dichiarato un diritto per qualsiasi partecipante alla ricerca clinica. La Dichiarazione di Helsinki ha rappresentato una pietra miliare nella salvaguardia dei diritti umani e fornisce linee guida generali per la ricerca medica sugli esseri umani[37]. Stabilisce principi etici inclusa l'importanza di proteggere la dignità, l'autonomia, la privacy e la riservatezza dei soggetti di ricerca, nonché l'ottenimento di IC per l'uso di materiale e dati biologici umani identificabili. Tuttavia, a partire dall'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki (2013), le reti di infrastrutture di ricerca clinica si sono evolute e vi sono crescenti esigenze di gestire vaste raccolte di campioni umani e dati correlati e pianificare nuove strategie di ricerca e analisi predittive.

Ad es., sebbene le biobanche e le banche dati sanitarie abbiano un enorme potenziale, sono considerate pericolose per i diritti umani a causa dell'accessibilità dei dati sensibili. Per affrontare questo problema, la *World Medical Association* (WMA) ha pubblicato la Dichiarazione di Taipei per fornire linee guida sulla raccolta, l'archiviazione e l'uso di dati identificabili e materiale biologico oltre la cura individuale dei pazienti[38]. Questa

[37] Cfr. «a cinquant'anni dalla prima pubblicazione, la WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA) ha pubblicato l'ottava versione della Dichiarazione di Helsinki, documento di riferimento internazionale sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana e su altri dati identificabili. La nuova versione approfondisce una serie di problematiche di estrema rilevanza: il coinvolgimento dei cosiddetti gruppi vulnerabili, il consenso informato, l'uso del placebo, la necessità di registrare e riportare i risultati di tutte le sperimentazioni cliniche. Approfondimenti*: WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*», come si legge al sito https://www.gimbe.org/pagine/986/it/dichiarazione-di-helsinki. Ulteriori dettagli in https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/410/dichiarazione-di-helsinki-della-world-medical-association/articolo.

[38] Cfr. «6. I medici devono considerare le norme e gli standard etici, legali e normativi per la banca dati sanitaria e le biobanche nei propri paesi, nonché le norme e gli standard internazionali applicabili. Nessun requisito etico, legale o normativo nazionale o internazionale dovrebbe ridurre o eliminare alcuna delle protezioni per gli individui e la popolazione stabilite in questa Dichiarazione. Qualora autorizzate da una legge nazionale adottata attraverso un processo democratico nel rispetto dei diritti umani, potrebbero essere adottate altre procedure per tutelare la dignità, l'autonomia e la riservatezza delle persone. Tali procedure sono accettabili solo quando vengono attuate regole rigorose sulla protezione dei dati» , come si legge in THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA), *Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks*. Adopted by the 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 and revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October 2016, published on 4th June 2020, in https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/.

dichiarazione definisce una biobanca come «una raccolta di materiali biologici e dati associati» e un database sanitario come «un sistema per la raccolta, l'organizzazione e l'archiviazione di informazioni sanitarie». Descrive i materiali biologici umani come campioni ottenuti da individui vivi o deceduti che possono fornire informazioni biologiche su un argomento specifico analizzato. Le raccolte nelle banche dati sanitarie e nelle biobanche sono entrambe ottenute da individui e popolazioni, dando adito a preoccupazioni simili in materia di dignità, autonomia, privacy, riservatezza e discriminazione. Questo documento suggerisce che deve esserci un'armonizzazione tra l'avanzamento del progresso scientifico e la protezione dei diritti degli individui relativi ai dati ottenuti dai loro campioni biologici. È la prima linea guida internazionale a fornire indicazioni etiche sulle complesse questioni che sorgono con le attività associate alle banche dati umane e alle biobanche.

Consenso informato (IC)

Un IC (*informed consent*) appropriato è uno degli argomenti più discussi nel contesto della ricerca sulle biobanche. L'obiettivo è consentire a un individuo informato di decidere se partecipare a un programma di ricerca: ciò significa che è fondamentale comprendere tutto ciò che il consenso comporta per garantire che la decisione dell'individuo sia effettivamente «informata». Sfortunatamente, non c'è una condivisione internazionale a causa delle differenze tra il sistema legale di ciascun paese. In Europa, il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR, vedasi *amplius infra*) ha fornito importanti indicazioni sull'IC. Questo quadro giuridico stabilisce le linee guida per la raccolta e il trattamento delle informazioni personali delle persone all'interno dell'Unione europea (UE). Definisce il consenso come «un'indicazione inequivocabile dei desideri di una persona interessata che significa un accordo al trattamento dei dati personali che lo riguardano, in base al quale tale consenso deve essere dato in modo chiaramente definito». L'articolo 7 descrive le condizioni essenziali affinché il consenso sia valido.

I punti principali prevedono che il consenso deve essere[39]

- ✓ dato liberamente;
- ✓ specifico, per scopo;
- ✓ informato;
- ✓ un'indicazione inequivocabile;

[39] Si veda anche ad es. «Il processo eticamente valido del consenso informato include infatti cinque elementi: volontarismo, capacità, divulgazione, comprensione e decisione" (..) Peraltro, "le biobanche del cancro sono di particolare interesse sia per i ricercatori accademici che industriali e la disponibilità di un gran numero di campioni ben preparati è rappresentativa della diversità e dell'eterogeneità osservate nella biologia dei tumori. Senza il contributo dei pazienti, che forniscono i loro campioni e le informazioni associate (terapie e risultati), il miglioramento dei trattamenti per il cancro e altre malattie potrebbe essere gravemente ritardato», in S. CERVO, J. ROVINA, R. TALAMINI, T. PERIN, V. CANZONIERI ET AL., *An effective multisource informed consent procedure for research and clinical practice: an observational study of patient understanding and awareness of their roles as research stakeholders in a cancer biobank*. BMC Med Ethics. 2013 Jul 30;14:30, in https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC3734192/pdf/ 1472-6939-14-30.pdf , 2.

✓ dato da una dichiarazione o da un atto chiaro;

✓ distinguibile da altre questioni;

✓ la richiesta di consenso deve essere in un linguaggio chiaro e semplice.

In realtà, l'ottimizzazione del consenso per studi futuri è un argomento di intenso dibattito nel campo della ricerca sulle biobanche.

In effetti, l'IC classico incentrato su uno specifico progetto di ricerca è considerato insufficiente nel biobancaggio. Ad oggi, la maggior parte delle biobanche ha adottato un modello di «consenso ampio»[40], che è l'accordo per l'utilizzo del proprio campione per studi attuali o futuri all'interno di un quadro specifico senza la necessità di contattare il paziente. Un ampio consenso fornisce ai ricercatori una flessibilità sufficiente per perseguire un'ampia gamma di programmi scientifici futuri, ma implica che il paziente riconosca che non riceverà alcun feedback sui risultati accidentali. Con lo sviluppo di strumenti informatici, è stato proposto un nuovo modello di consenso chiamato «consenso dinamico»[41]. Questo tipo di consenso richiede strumenti per un contatto facilmente accessibile e costante con il paziente

[40] Cfr. «i consensi ampi non sono aperti né sono consensi generali. Dare un consenso ampio significa acconsentire a un quadro per ricerche future di determinati tipi. In questo quadro è inclusa la revisione etica di ogni specifico progetto di ricerca da parte di un comitato etico indipendente, nonché le strategie per aggiornare regolarmente il donatore della biobanca e le opportunità di prelievo in corso. Se qualcosa nel quadro cambia, il partecipante dovrebbe acconsentire nuovamente. In questo senso, i consensi ampi pretendono ancora di essere consensi informati. Tuttavia, alcuni studiosi respingono l'etichettatura di 'consensi ampi' alla ricerca sulle biobanche come 'informata', poiché gli aspetti dei futuri progetti di ricerca sono oggi spesso non specificati e in una certa misura imprevisti. I promotori di questo punto di vista giungono a considerare l''ampio consenso informato' alla ricerca sulle biobanche una contraddizione in termini. (..) Sulla base di argomenti come questi e degli sviluppi tecnologici che consentono un contatto facile, bidirezionale, economico e in tempo reale con gli individui, non sorprende che venga rivisitato l'uso dei processi di 'ampio consenso' nella ricerca sulle biobanche» in K. S. STEINSBEKK, B. KÅRE MYSKJA, B. SOLBERG, *Broad consent versus dynamic consent in biobank research: is passive participation an ethical problem?* European journal of human genetics: EJHG, 21(9), 897–902, in https://www.nature.com/articles/ejhg2012282.pdf, 897.

[41] «Il 'consenso dinamico' è stato recentemente proposto come modello per risolvere il presunto problema del consenso all'interno del biobanking. Si tratta di consensi basati su Internet, di tipo 2.0 e interattivi. Qui sta la speranza di risolvere il problema dei partecipanti non adeguatamente informati. Inoltre, si prevede un cambiamento essenziale nella posizione del donatore essendo una 'iniziativa incentrata sul partecipante', che colloca 'il paziente al centro del processo decisionale come partner alla pari nel processo di ricerca'. Il consenso dinamico suona intuitivamente come una bella idea. Si tratta di una strategia che prevede innanzitutto un processo di *follow-up* più attivo e potenzialmente più interattivo dei contributori delle biobanche. L'ottenimento del consenso specifico da parte dei singoli partecipanti alla biobanca per ogni successiva proposta di ricerca dopo l'iniziale consenso generale è stato fino ad ora considerato in generale irraggiungibile. Il consenso dinamico utilizza le funzionalità della tecnologia basata sul web per risolvere il problema percepito della mancanza di informazioni specifiche 'in tempo reale' sui singoli progetti di ricerca visti nell'ampia procedura di consenso utilizzata oggi in molte biobanche di ricerca. Ma che cos'è il consenso dinamico? Negli ultimi dieci anni sono state lanciate diverse proposte di consenso dinamico o iniziative incentrate sul paziente. E sebbene tutti utilizzino le tecnologie dell'informazione, le loro soluzioni variano quando si tratta delle questioni fondamentali del ricontatto e del riconsenso. Una recente e interessante proposta di consenso dinamico, e manifestazione di 'dinamico' come concetto unico, proviene dal *progetto Ensuring Consent and Revocation (EnCoRe*), un progetto interdisciplinare con attori sia del mondo accademico che del settore imprenditoriale. Il 'consenso dinamico' di EnCoRe è una piattaforma basata sul web con un'interfaccia che consente ai partecipanti alla ricerca di avere una 'relazione interattiva con i custodi delle biobanche e la comunità di ricerca'. Qui viene promosso un processo dinamico, che enfatizza il continuo ricontatto con i donatori di biobanche, fornendo loro informazioni 'in tempo reale' su specifici progetti di ricerca e consentendo ai partecipanti di fornire o revocare facilmente il proprio consenso», *ibidem*, pag. 897-898.

per gestire il riconsenso per ogni nuovo progetto. Il consenso dinamico aumenta l'autonomia e aiuta a soddisfare il desiderio di una maggiore partecipazione degli utenti ai programmi di ricerca: esso, infatti, utilizza moderne strategie di comunicazione per informare, coinvolgere, offrire scelte e ottenere il consenso per ogni progetto di ricerca basato sulle risorse della biobanca.

Sono necessarie ulteriori ricerche in questo campo, soprattutto per testare e migliorare i documenti utilizzati nel processo IC. Secondo Bossert et al.[42] è importante sviluppare studi di ricerca bioetica per: (i) valutare la leggibilità del CI; (ii) valutare la comprensione e le reazioni dei lettori; (iii) utilizzare i risultati dei test per rivedere il documento IC e, di conseguenza; (iv) rivalutare il documento rivisto. Riteniamo che considerare il feedback dei lettori e applicare questo schema di ricerca proposto potrebbe essere una strategia preziosa per lo sviluppo e il miglioramento di IC e altri tipi di informazioni scritte.

Proprietà di materiale biologico

Le biobanche di ricerca raccolgono campioni e dati di origine umana per la propria ricerca o quella di terzi. La proprietà dei campioni biologici è un importante argomento irrisolto discusso in letteratura. Questo argomento presenta questioni etiche e legali e dovrebbero essere considerati tutti coloro che sono coinvolti nel biobancario (pazienti/soggetto, ricercatore/medici e infrastrutture istituzionali). Partendo dal concetto riconosciuto a livello mondiale che nessuna persona può possedere un'altra persona, poiché ciò costituirebbe schiavitù e violerebbe l'articolo 4 della Dichiarazione universale dei diritti dell'uomo, diverse biobanche hanno accettato di essere custodi invece che proprietari di campioni biologici. Questa dichiarazione è in linea con quella dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) che dichiara, come regola generale, «non esiste la proprietà di campioni biologici e la biobanca dovrebbe assegnare la proprietà o la custodia in base alle linee guida nazionali e istituzionali». Tuttavia, è importante considerare che gli scienziati locali che contribuiscono alla biobanca raccogliendo i campioni biologici potrebbero vedere i campioni come «loro». In effetti, i principali ricercatori possono chiedere l'accesso prioritario a raccolte specifiche o imporre la co-paternità nella pubblicazione o diritti di veto per mantenere un grado di controllo sui biocampioni a causa della concorrenza scientifica. Questo argomento rimane un tema di intenso dibattito.

Sostenibilità della biobanca

La sostenibilità delle biobanche (vedasi anche *supra*) è un altro aspetto cruciale da esplorare. Un progetto di ricerca di solito comporta uno studio su un argomento specifico, che prevede costi sperimentali prevedibili, procedure predeterminate e un periodo di tempo finito. Al contrario, le biobanche hanno costi non del tutto definibili e un sistema di gestione finanziaria che evolve nel tempo. Le biobanche sono costose per quanto riguarda il personale, le

[42] Cfr. S. Bossert, H. Kahrass, U. Heinemeyer et Al., *Participatory improvement of a template for informed consent documents in biobank research - study results and methodological reflections.* BMC Medical Ethics 2017, 18, 78, in https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-017-0232-7#citeas.

attrezzature, i contratti di servizio, i materiali di consumo e le competenze. Per mantenere la sostenibilità, le biobanche potrebbero funzionare come unità di business. In effetti, alcune biobanche sfruttano il potenziale finanziario dei loro campioni e dati, ma questo può portare a problemi etici e legali. Le biobanche internazionali hanno infatti convenuto che i campioni umani conservati non possono essere utilizzati per scopi commerciali[43].

Problemi per l'accesso al campione

I materiali biologici umani e i relativi dati archiviati nelle biobanche sono risorse preziose per la ricerca biomedica. Sono necessarie strutture e procedure di *governance* trasparenti, efficaci ed efficienti per l'accesso, la compensazione e la definizione delle priorità, ma i dibattiti recenti evidenziano le sfide nella loro applicazione pratica. L'accesso ai campioni biologici e ai dati correlati è stato molto dibattuto negli ultimi anni; infatti, le politiche di accesso non sono né standardizzate né armonizzate. Langhof et al. hanno recentemente evidenziato la necessità di strutture di governance accettate da tutte le parti interessate (pazienti/donatori, ricercatori, finanziatori della ricerca, pubblico e altri) per garantire un accesso appropriato al campione per la ricerca. Gli autori hanno proposto argomenti specifici sulla base di interviste con esperti di biobanche sull'infrastruttura BBMRI-ERIC. Per quanto riguarda la condivisione dei campioni biologici, hanno sollevato diversi aspetti dibattuti ma non ancora armonizzati, tra i principali:

- *Comitato per l'accesso*: un elemento importante per l'accesso al campione è l'implementazione di un comitato scientifico per esaminare le richieste di accesso e le proposte di progetto. I comitati di accesso possono essere organizzati in modo diverso, basando le loro decisioni solo a maggioranza o attraverso un sistema di revisione in cui gli esperti valutano la qualità scientifica dei progetti di ricerca e considerano il miglior uso delle biorisorse immagazzinate.

- *Diritti di veto*: come discusso in «Proprietà di materiale biologico» *supra*, i medici locali o gli investigatori principali (PI) che contribuiscono a una particolare raccolta (campioni di pazienti affetti da malattie rare o sperimentazioni cliniche innovative) possono imporre diritti di veto per mantenere un certo grado di controllo sui campioni biologici. I diritti di veto sono stati introdotti dalle biobanche per far fronte alla concorrenza nella comunità scientifica. Tuttavia, l'applicazione del diritto di veto

[43] Cfr. anche «Non esiste ancora una procedura prevalente o accettata per raggiungere la sostenibilità finanziaria; tuttavia, può essere fondamentale combinare metodi tradizionali con nuovi approcci per costruire nuovi modelli di sostenibilità e di business che rispondano ai requisiti specifici delle biobanche. Migliorare il valore per la società e il beneficio pubblico, rivolgendosi agli interessi di finanziatori, ricercatori e partecipanti, può aiutare a rafforzare il valore delle risorse della biobanca e migliorarne la sostenibilità a lungo termine. Come suggerito da Simeon-Dubach e Watson con il concetto di biobanca 3.0, la chiave per raggiungere la sostenibilità economica risiede nella capacità di migliorare la percezione della biobanca da parte dei diversi *stakeholder*» in L. Annaratone, G. De Palma, G. Bonizzi, A. Sapino, G. Botti, Alleanza Contro il Cancro (ACC) et Al., *Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients*. Virchows Archiv: an international journal of pathology, 2021, 479(2), 233–246. https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275637/pdf/428_2021_Article_3151.pdf, 238.

potrebbe essere contestabile da un punto di vista etico perché implica una sorta di proprietà del materiale biologico. Per affrontare questo problema e consentire la parità di accesso alla raccolta, alcune biobanche hanno proposto un modello con «proprietà condivisa»: propone che una biobanca fornisca servizi gratuiti per costituire la raccolta per uno specifico progetto di ricerca; tuttavia, metà delle aliquote raccolte saranno utilizzate dalla biobanca per ulteriori progetti di ricerca, se necessario. Sebbene questa sia una possibile soluzione, l'argomento sulla proprietà del campione continua, soprattutto nel caso delle aziende farmaceutiche, perché la speranza è che i risultati ottenuti da campioni umani possano produrre vantaggi redditizi.

► *Priorità delle biorisorse*: è importante considerare che molti materiali biologici umani sono risorse limitate. Mentre il DNA è spesso disponibile in quantità relativamente grandi per i metodi di analisi massiva del DNA (ad esempio, NGS), la ricerca postgenomica (trascrittomica, metabolomica e proteomica) utilizza principalmente altri materiali biologici come plasma, siero, tessuti e urina. Questi campioni biologici potrebbero essere preziosi per una moltitudine di progetti di ricerca e sono normalmente rari. In relazione alla questione delle decisioni di accesso, un'altra questione importante è come dare la priorità all'allocazione di questi biocampioni relativamente scarsi.

2.6. Il ruolo delle biobanche nella medicina personalizzata

Come visto anche *supra*, la medicina personalizzata (4P) definisce un nuovo approccio al paziente e alla malattia. Il concetto di questa personalizzazione comprende 4 caratteristiche, dette anche dimensioni:

1. *Predittiva* - capacità di condurre analisi rapide, precise e ampie del rischio per malattie particolari che richiedono un facile accesso e metodi convenienti. La recente progressione intensiva sul campo ci avvicina a questa soluzione. Le biobanche svolgono un ruolo cruciale nella scoperta di nuovi fattori predittivi come le aberrazioni genetiche. A sua volta, correlare le scoperte con i dati clinici può facilitare la previsione e supportare la fase successiva della 4P: la prevenzione.

2. *Preventiva* - comprende l'idea di evitare la progressione della malattia mediante un'applicazione precoce di un trattamento accurato e personalizzato. Potrebbe non sembrare un concetto nuovo perché sono state ancora implementate soluzioni preventive efficaci come la vaccinazione, ma a differenza dei vaccini, che sono raccomandati per la maggior parte della popolazione, la medicina personalizzata si concentra sugli individui. Il progresso assistito dalle biobanche può portarci a un livello superiore: in futuro, sarà possibile elevare il valore prognostico dei primi sintomi e combinarli con i dati del genoma, ciò che finalmente porterà i medici a una

diagnosi rapida e accurata e consentirà di somministrare il trattamento giusto in tempo[44].

Numerosi studi hanno presentato un nuovo rischio di malattie proprio sulla base dei dati archiviati nelle biobanche.

3. *Personalizzata* - le differenze genotipiche e fenotipiche nella popolazione umana hanno un'influenza significativa sull'efficacia del trattamento: più è individualizzato, più si ottengono risultati efficienti. Il sequenziamento dell'intero genoma[45] e dell' intero esoma[46] sono diventati disponibili e più convenienti. La profonda conoscenza delle circostanze genetiche e ambientali del paziente aumenta l'accuratezza della diagnosi e del trattamento. Le biobanche sono centri di entrambi i tipi di dati.

4. *Partecipativa* - la crescente consapevolezza sia dei pazienti che dei professionisti medici e la loro comunicazione reciproca sono alla base della medicina 4P. Su questo punto aumenta l'importanza delle aziende IT, poiché mediano il rapporto medico-paziente attraverso lo sviluppo di sistemi intuitivi, accessibili e orientati alla tutela della privacy. Inoltre, la bioinformatica e le nuove soluzioni IT sono fondamentali per l'elaborazione e l'organizzazione di enormi quantità di dati raccolti da un paziente.

Ogni componente crea una possibilità per una scelta di trattamento più efficiente e adeguata. Queste unità rappresentano un'opportunità per creare

---

[44] In realta, è proprio quello che avviene nel *case study* presentato, vedasi *infra*.

[45] Cfr. «lo spettro delle variazioni del DNA del genoma umano comprende piccoli cambiamenti di basi (sostituzioni), inserzioni e delezioni di una o poche basi o delezioni di esoni o interi geni e riarrangiamenti genomici, come ad esempio inversioni o traslocazioni. Tradizionalmente il sequenziamento con il metodo Sanger viene impiegato per l'analisi e ricerca di sostituzioni nucleotidiche, piccole inserzioni e delezioni. Per le restanti anomalie, solitamente, vengono impiegate determinazioni dedicate, come ad esempio la amplificazione genica ciclotermica (PCR), la ibridazione in situ fluorescente (FISH) o la ibridazione genomica comparativa su micro-array (*comparative genomic hybridisation*-CGH) per rilevare microdelezioni o microduplicazioni. Tutte queste informazioni possono essere ottenute, in linea di principio, mediante sequenziamento NGS, evitando così di impiegare una moltitudine di determinazioni dedicate», come si legge in T. Jefferson, M. Cerbo, E. Chiarolla, E. Di Maria et Al. - Agenas - HTA Report - *Next Generation Sequencing (NGS)* Roma, marzo 2017, in https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_7_documentoInglese_inglese_itemName_0_documentoENG.pdf, 10.

[46] Cfr. «il genoma umano comprende 3 miliardi di paia di basi; tuttavia, solo l'1–2% codifica per la proteina (l'esoma). La maggior parte delle varianti che causano malattie alterano la sequenza codificante delle proteine e si sa relativamente poco sulla funzione del DNA non codificante, sebbene il progetto ENCODE (enciclopedia degli elementi del DNA) abbia chiarito di più. Poiché si stima che circa l'85% delle mutazioni patogene risieda nell'esoma, un'alternativa più economica al sequenziamento dell'intero genoma, il sequenziamento dell'intero esoma (WES) è diventato sempre più popolare a causa del suo compromesso tra costo, copertura genomica, resa diagnostica e interpretabilità» in E.G. Seaby, R.J. Pengelly, S. Ennis, *Exome sequencing explained: a practical guide to its clinical application, Briefings in Functional Genomics*, Volume 15, Issue 5, September 2016, Pages 374–384 in https://academic.oup.com/bfg/article/15/5/374/2240049, 375. E poi «il primo passo di WES prevede l'acquisizione di DNA genomico di alta qualità (gDNA) da campioni biologici, più comunemente estratti da leucociti del sangue periferico. I metodi di estrazione comuni includono la tradizionale tecnica di "*salting out*" e metodi basati sulla colonna di rotazione. Degno di nota, il gDNA può anche essere estratto dalla saliva (vedasi anche *supra*), che fornisce un'alternativa non invasiva alla saliva, ma a scapito della quantità e della qualità, in particolare per quanto riguarda il rischio di contaminazione del DNA dalla microflora orale e dai resti di cibo. I campioni fissati in formalina inclusi in paraffina (FFPE) sono un'altra fonte possibile, ad esempio nei campioni istopatologici d'archivio e anche nei tumori (valutati insieme ai campioni della linea germinale dello stesso individuo per differenziare le varianti somatiche da quelle della linea germinale)», *ibidem*.

un nucleo di ciascuna parte di un approccio di medicina personalizzata coerente con la medicina basata sull'evidenza (EBM).

Le malattie oncologiche, in particolare, possono trarre un vantaggio speciale dalle soluzioni mediche personalizzate, in quanto nell'ambito della medicina 4P, le biobanche possono sviluppare in modo significativo il processo di prevenzione, diagnosi e infine il trattamento dedicato alle persone. Numerosi esempi dimostrano il ruolo significativo delle biobanche, in particolare per quanto riguarda:

- ✓ *Screening e prevenzione* - ruolo del livello di PSA nel cancro alla prostata, miR-196a circolante e miR-196b nel cancro orale o cromogranina A in diverse neoplasie, ad es. cancro ovarico.

- ✓ *Diagnosi* - ricerca di biomarcatori nel cancro del pancreas, neoplasia tiroidea o nel cancro del colon-retto.

- ✓ *Previsione* - risposta del paziente al trattamento sulla base del profilo genetico - mutazione KIT (N505I) e sensibilità a imatinib.

- ✓ Farmacologico - reazione dei pazienti al farmaco e dosaggio corretto.

2.7. Ulteriori progressi

Biobanche di *imaging*

Le biobanche supportano efficacemente l'assistenza sanitaria consentendo la scoperta e la convalida di *marker* di malattia nonché nuove strategie terapeutiche. Una recente evoluzione è lo sviluppo delle biobanche di *imaging*: le bioimmagini da tomografia computerizzata avanzata (TC), risonanza magnetica (RM) e tomografia a emissione di positroni (PET) devono essere raccolte utilizzando un approccio di biobanche perché sono utili per l'identificazione e convalida di una nuova classe di biomarcatori non invasivi (ad es., biomarcatori di *imaging* , IB).

La crescita delle biobanche di imaging[47] è legata alla capacità del calcolo ad alto rendimento di estrarre numerose caratteristiche quantitative da

[47] Cfr. «Biomarcatori di i*maging* oncologico - I biomarcatori sono definiti come 'caratteristiche oggettivamente misurate e valutate come indicatori di normali processi biologici, processi patologici o risposte farmaceutiche a un intervento terapeutico'. Nel contesto specifico della diagnostica per immagini i biomarcatori sono l'espressione del segnale biologico, poiché rilevano e analizzano un segnale elettromagnetico, fotonico o acustico emesso dal paziente, in contrasto con il tipo di *biospecimen* che si ottiene rimuovendo un campione da un paziente (geni e proteine rilevate da fluidi o campioni di tessuto), i biomarcatori di *imaging* hanno la caratteristica di essere non invasivi (o minimamente invasivi) e potrebbero superare la necessità di una valutazione più invasiva (come la biopsia). Secondo Bonmati et al. il processo che porta un biomarcatore di *imaging* nella pratica clinica è complesso e caratterizzato da diverse fasi, che comprende la prova del concetto e del meccanismo (ciò che vogliamo misurare), il metodo e il parametro di acquisizione dell'immagine (il segnale), l'elaborazione dell'immagine (la personalizzazione del segnale a ciò che deve essere misurato), l'analisi (la misura pura) e infine la prova di efficacia ed effettività (quindi la validazione). Pertanto, il processo di sviluppo di biomarcatori da banco è molto complesso e richiede tempo e la loro convalida clinica rappresenta il 'collo di bottiglia' che seleziona i biomarcatori di *imaging* utili e inutili. Nell'*imaging* oncologico il valore dei biomarcatori è stato testato in

bioimmagini ottenute con tecnologie di acquisizione avanzate di TC, RM e PET.

Questa promettente area di ricerca è definita come radiomica[48] e si concentra sulla valutazione delle caratteristiche estratte come nuovi IB per valutare i processi fisiologici o patologici, nonché le risposte farmaceutiche a un intervento terapeutico. Alcune funzionalità di *imaging* sono già utilizzate di routine per il monitoraggio del paziente in oncologia, inclusa la misurazione del volume del tumore, il grado di perfusione, il movimento browniano delle molecole d'acqua all'interno di un *voxel* di tessuto, l'analisi della struttura, la spettroscopia RM, la rigidità, il metabolismo del glucosio, la densità TC, l'intensità del segnale RM, e rilevamento delle impronte digitali. Gli IB potrebbero essere molto utili per la gestione del paziente poiché sono non invasivi o minimamente invasivi e potrebbero diminuire la necessità di procedure più invasive come la biopsia. Generalmente gli IB sono considerati espressione di biosegnali perché estratti dall'analisi di un segnale elettromagnetico, fotonico o acustico emesso dal paziente. In questo modo, è possibile considerare gli IB come un'espressione unica di un fenotipo di malattia. Anzi, le biobanche di *imaging* devono includere dati, metadati, dati grezzi, misurazioni e biomarcatori derivati dall'analisi delle immagini per consentire l'estrazione delle caratteristiche[49]. Inoltre, altri fattori correlati alla

---

più tipi di cancro, ma pochi sono stati riconosciuti come sufficientemente robusti, affidabili e ben caratterizzati per essere utilizzati come strumenti di routine nella ricerca clinica sul cancro. Nella valutazione dei biomarcatori di *imaging* è anche importante considerare il tipo di processo biologico che il biomarcatore dovrebbe misurare, cosa è ragionevole misurare (prova di concetto e meccanismo), come può essere misurato (il biomarcatore di *imaging* adatto) e infine in quale contesto clinico dovrebbe essere utilizzato. Nell'*imaging* della vita reale i biomarcatori sono stati utilizzati per rilevare il cancro, misurarne l'aggressività e valutare la risposta alla terapia, dove i pazienti sono stratificati in *responder* e *non responder*, influenzando il processo decisionale clinico. Ruolo previsto delle biobanche di *imaging* in oncologia - Oggi le biobanche di *imaging* oncologico sono sviluppate principalmente per scopi di ricerca. La consapevolezza della loro importanza sta gradualmente aumentando nella comunità oncologica. I dati raccolti vengono utilizzati per sviluppare e convalidare nuovi biomarcatori di *imaging* e per correlarli con altri fattori di malattia (ad esempio, prognosi del paziente, risultati patologici, profilo genomico, tra gli altri). Gli archivi di immagini possono includere dati di immagine e metadati, dati grezzi, misurazioni di immagini e biomarcatori derivati dall'analisi delle immagini. I set di dati di immagini in momenti diversi possono essere inclusi nella cartella del soggetto. Da un punto di vista clinico, le biobanche di *imaging* possono includere soggetti sani o essere orientate alla malattia» in E. NERI, D. REGGE, *Imaging biobanks in oncology: European perspective*. Future oncology (London, England), 2016, 13(5), 433–441 in https://www.researchgate.net/profile/Emanuele-Neri-3/publication/309543904_Imaging_biobanks_in_oncology_European_perspective/links/5ac088a2a6fdcccda65c6044/Imaging-biobanks-in-oncology-European-perspective.pdf , 2.

[48] «La radiomica è una nuova disciplina che si occupa di estrapolare moltissime 'caratteristiche' dalle immagini radiologiche che sono poi elaborate tramite opportuni metodi di analisi dati. Questo metodo può permettere diagnosi più accurate ma può anche fornire preziose informazioni su specifiche caratteristiche tumorali, come ad esempio prevedere la risposta ad un trattamento, o evidenziare la presenza di particolari alterazioni genetiche e epigenetiche, che sarebbero ricavabili solo utilizzando altre tecnologie biomediche», come si legge ad es. in A. BARUCCI, *Analisi radiomica in campo oncologico, un nuovo traguardo della diagnostica per immagini* in https://www.cnr.it/it/news/9520/analisi-radiomica-in-campo-oncologico-un-nuovo-traguardo-della-diagnostica-per-immagini.

[49] Cfr. «la prossima sfida consisterà nel collegare in modo affidabile le biobanche di *imaging* disponibili alle biobanche di tessuti per esplorare possibili biomarcatori di *imaging* e fornire accesso a fenotipi profondi. A causa della grande quantità di dati, queste biobanche necessitano di requisiti specifici, che devono essere considerati durante la creazione del database. (..) A causa della varietà di metodi e sequenze di acquisizione delle immagini, specialmente nella risonanza magnetica, è fondamentale memorizzare parametri dettagliati di acquisizione dell'immagine insieme ai dati dell'immagine. La grande variabilità nella selezione dei parametri di acquisizione delle immagini nella risonanza magnetica rappresenta una sfida considerevole nel collegare i dati provenienti da più biobanche di *imaging* in tutto il mondo.

malattia (ad esempio, prognosi del paziente, risultati patologici, profilo genomico, ecc.) dovrebbero essere inclusi per la piena convalida e qualificazione nella ricerca di routine o nell'uso clinico. Ciò è importante considerando quanto proposto nel 2015 dalla *European Society of Radiology*, che ha definito le biobanche di *imaging* come «database organizzati di immagini mediche e IB associati, condivisi tra più ricercatori e collegati ad altri *bio-repository*», e ha suggerito che «le biobanche (che si concentrano solo sulla raccolta di dati genotipici) dovrebbero contemporaneamente dotarsi di un sistema per raccogliere dati clinici o fenotipici correlati». Questa definizione evidenzia il ruolo svolto dalle biobanche di *imaging* nell'assicurare la standardizzazione dell'acquisizione e dell'analisi dei dati, la convalida tecnica accreditata e la condivisione trasparente dei dati di convalida biologica e clinica. Questi passaggi sono fondamentali per la traduzione efficace di un IB nella pratica clinica. Sottolineano come la validazione clinica rappresenti il collo di bottiglia che seleziona IB utili e inutili. La consapevolezza dell'importanza delle biobanche di *imaging* sta gradualmente aumentando, specialmente nella comunità oncologica, perché potrebbero essere fondamentali per superare le lacune traslazionali necessarie per applicare nuovi IB nella pratica clinica[50].

Biobanche di imaging orientate all'oncologia

Ad oggi, la maggior parte di queste biobanche sono state orientate all'oncologia perché le IB sviluppate nell'*imaging* diagnostico sono clinicamente utilizzate per scopi oncologici (ad esempio, metabolismo del glucosio, volume del tumore). Un esempio è il *Cancer Imaging Archive* (TCIA)[51] con sede negli Stati Uniti, sviluppato dal *Frederick National Lab for Cancer Research*. In TCIA i dati sono organizzati come raccolte in cui i pazienti condividono una malattia (ad es. Cancro ai polmoni), una modalità di immagine (MRI, TC, tra gli altri) o un focus di ricerca.

Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) è il formato di file principale utilizzato da TCIA per l'archiviazione delle immagini. Se disponibili, vengono forniti anche dati di supporto relativi alle immagini, come esiti del paziente, dettagli del trattamento, genomica, risultati patologici e analisi di

---

L'armonizzazione dei protocolli di acquisizione dei dati e la standardizzazione dei metodi di elaborazione delle immagini per estrarre informazioni affidabili saranno di grande valore. La necessità di armonizzazione, convalida e standardizzazione dei biomarcatori quantificabili nell'*imaging* medico è stata la motivazione per stabilire l'iniziativa *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance* (QIBATM) della *Radiological Society of North America* (RSNA) e della *European Imaging Biomarkers Alliance* (EIBALL), iniziativa della Società Europea di Radiologia (http://www.myesr.org/cms/website.php?id=/en/membership/statuting_committees_working_groups/research_commCommittee/european_imaging_biomarkers_alliance_-_eiball.htm)», come si legge in EUROPEAN SOCIETY OF RADIOLOGY, *ESR Position Paper on Imaging Biobanks*. Insights into imaging, 2015, 6(4), 403–410, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519817/pdf/13244_2015_Article_409.pdf, 403-404.

[50] Cfr. «in particolare, la maggior parte delle biobanche non include o non è collegata a nessun tipo di informazione di *imaging*, né immagini primarie né biomarcatori. Lo sfruttamento completo delle biobanche che includono anche l'*imaging* (genotipo e fenotipo) è una pietra angolare importante nella diagnostica nell'era della medicina personalizzata», *ibidem*, 403.

[51] TCIA è un servizio che de-identifica e ospita un ampio archivio di immagini mediche del cancro accessibile per il download pubblico, come si legge al sito web https://www.cancerimagingarchive.net/about-the-cancer-imaging-archive-tcia/.

esperti. I ricercatori possono scaricare set di dati per molti scopi, anche per sviluppare e testare nuovi IB.

Attualmente non esiste una controparte europea del TCIA, ma sarebbe auspicabile che le biobanche di *imaging* in Europa diventassero pubbliche per consentire la condivisione dei dati e stimolare lo sfruttamento dei dati di *imaging* da parte dei ricercatori.

Biobanche di imaging per la radiogenomica

L'ultimo obiettivo delle biobanche 'multi-omiche' è l'integrazione di dati di *imaging* e biologici per fornire una profonda associazione tra fenotipo e genotipo con possibili IB. Per ottenere tale integrazione, i dati IB da diversi "sistemi" dovrebbero essere in formati gestibili (ad esempio, protocolli e misure MRI e PET quantitativi standardizzati, ottenuti e combinati da acquisizioni separate o simultanee) per essere integrati con altri dati -omici, inclusi il profilo genomico dello stesso paziente. In questo contesto, l'approccio bioinformatico gioca un ruolo fondamentale e grazie allo sviluppo di biobanche di *imaging* e agli strumenti tecnologici necessari per le analisi radiomiche, è possibile integrare caratteristiche radiomiche con dati genetici in un nuovo approccio di ricerca definito radiogenomica. Questo termine si applica a due diversi campi di studio: «genomica delle radiazioni» e «genomica dell'*imaging*»:

i. La genomica delle radiazioni si riferisce allo studio della variazione genetica (ad es. polimorfismi a singolo nucleotide) in relazione al rischio di un malato di cancro di sviluppare tossicità in seguito alla radioterapia. Viene anche utilizzata nel contesto dello studio della genomica della risposta del tumore alla radioterapia.
ii. La genomica per immagini si riferisce all'estrazione di IB che possono identificare la genomica della malattia, in particolare il cancro senza un campione bioptico. La radiogenomica rappresenta l'evoluzione della correlazione radiologia-patologia da un livello anatomico-istologico a un livello genetico. Le caratteristiche di *imaging* sono correlate con i dati genomici spesso ottenuti attraverso tecniche molecolari ad alte prestazioni come le tecnologie NGS, il sequenziamento del DNA e il *microarray*. La radiogenomica può caratterizzare meglio la biologia del tumore e catturare l'eterogeneità intrinseca del tumore con implicazioni rilevanti per la cura del paziente.

In questo contesto, il crescente utilizzo di biorisorse da biobanche certificate associate all'*imaging* consentirà la fusione di questi due tipi di dati per migliorare la gestione del paziente e fornire una medicina personalizzata come concepita nella Fig. 7.

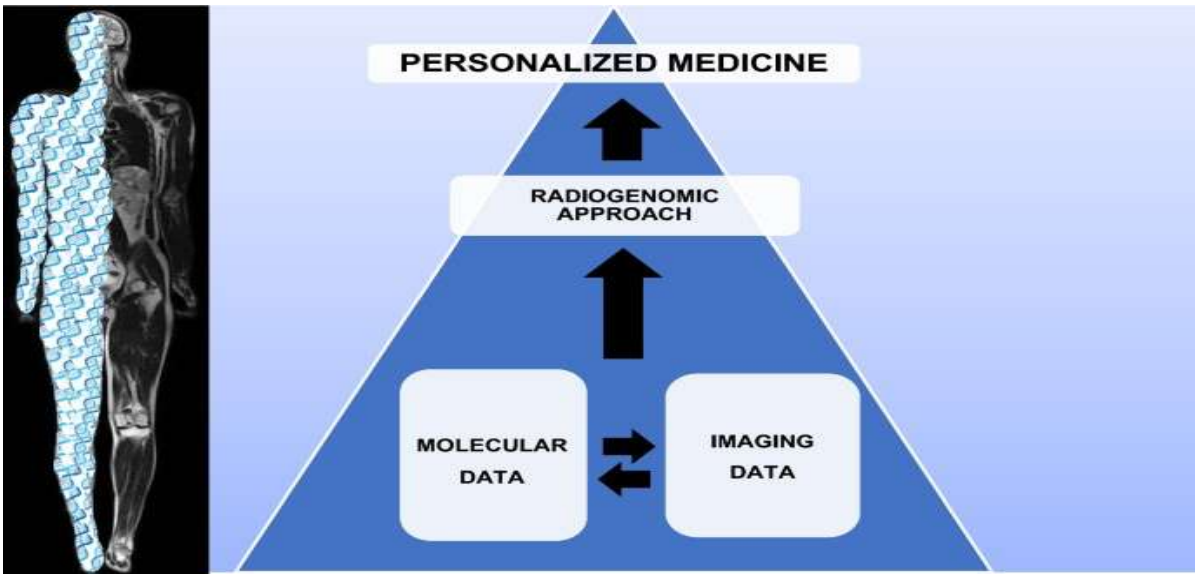


Fig. 7 *- Una descrizione schematica dell'approccio radiogenomico. L'integrazione di dati molecolari e di imaging è necessaria per un approccio radiogenomico al paziente in un contesto medico personalizzato*[52].

3. Biobancaggio e ricerca traslazionale tra buone pratiche di qualità e aspetti normativi.

3.1. Esigenze di standardizzazione

Un primo grande problema che ci si trova ad affrontare quando si decide di utilizzare i dati delle biobanche è senza dubbio l'eterogeneità dei campioni e dei dati contenuti in ciascuna di esse.

Si osservano infatti differenze notevoli nel modo in cui i campioni biologici sono raccolti e conservati e nel tipo di informazioni raccolte.

Si sta cercando quindi di armonizzare le procedure, in modo da rendere i dati comparabili e ampliare la possibilità di collaborazione e interazione tra le diverse biobanche, non a caso uno degli obiettivi principali del lavoro del Gruppo BBMRI, come visto.

La standardizzazione dei protocolli e delle procedure per garantire la qualità deve essere sostenuta in tutti gli aspetti del biobancaggio.

L'accreditamento e le procedure operative standard in una biobanca aumentano l'uso da parte dei ricercatori, ma soprattutto, oltre a costituire un importante «fattore critico di successo»[53], incrementano la fiducia e la disponibilità dei partecipanti a 'metter a disposizione' campioni.

---

[52] Figura e descrizione tratti da L. COPPOLA, A. CIANFLONE, A.M. GRIMALDI ET AL., *Biobanking in health care: evolution and future directions.* J Transl Med 2019, 17, 172 in https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12967-019-1922-3.pdf, 15.

[53] Nella letteratura internazionale vengono spesso utilizzati gli acronimi CSF (*Critical Success Factors*) o KSF (*Key Success Factors*) con lo stesso significato. Mentre *mission, vision* e obiettivi si concentrano su ciò che deve essere realizzato, i CSF si concentrano sulle aree più importanti che consentono ciò e su come si intende raggiungerli. In sintesi, «i Fattori Critici di Successo (FCS) sono quelle poche caratteristiche che devono funzionare per consentire a un'organizzazione di raggiungere il successo. Essi sono necessari per determinare scelte strategiche adeguate agli obiettivi. Identificare i FCS del Laboratorio Clinico non è

Al contempo, le procedure operative standard (SOP)[54] possono inoltre garantire il rispetto delle leggi e dei regolamenti locali, nazionali e internazionali.

metodologicamente facile. Una ricerca narrativa indica in qualità e miglioramento continuo, innovazione e strategia i FCS della Medicina di Laboratorio», come si legge ad es. in P. CAPPELLETTI, *Fattori Critici di Successo per il Laboratorio Clinico*. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine, 2015, volume 11, pages 61–68 in https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13631 -015-0094-2.pdf, pag. 61.

[54] «Le Procedure Operative Standard (SOP) descrivono i processi che rendono tracciabile tutto il processo di ottenimento, lavorazione, archiviazione ed erogazione dei campioni biologici oggetto di interesse. Le SOP rappresentano il documento nevralgico della gestione di una biobanca. In esse sono indicati anche gli spazi e le apparecchiature dedicate alle attività proprie della biobanca. Le apparecchiature infatti devono essere adeguate agli obiettivi descritti nel documento programmatico e sottoposte a continue valutazioni di conformità. Nello specifico le SOP descrivono le modalità di:

- conservazione e tracciamento di campioni e dati, sottoposti a continui controlli per monitorare il ciclo di vita di ciascun campione in modo trasparente, attraverso, per esempio, sistemi di etichettatura, sistemi di back-up regolarmente aggiornati (cosiddetta crioconservazione). La documentazione deve essere formattata secondo modalità ISO8601;
- raccolta di campioni e dati, anche provenienti da istituzioni esterne;
- manipolazione dei campioni seguendo metodi scientificamente validati e/o definiti da standard internazionali.
- audit interni ad intervalli pianificati per qualificare la conformità dei requisiti propri della biobanca.
- gestione del rischio secondo le diverse tipologie del rischio:
  - strategico: correlato alla sostenibilità stessa della biobanca;
  - legale (o rischio normativo): correlato al non rispetto delle normative;
  - occupazionale: correlato ai rischi a cui sono esposti gli operatori;
  - operativo: correlato al funzionamento dei propri processi»,

come si legge in S. CARUSO, *Biobanca digitale, che cos'è, quali implicazioni con la privacy*, Risk Manegement 360, 26 Gen 2021 in https://www.riskmanagement360.it/analisti-ed-esperti/biobanca-digitale-che-cose-quali-implicazioni-con-la-privacy/.

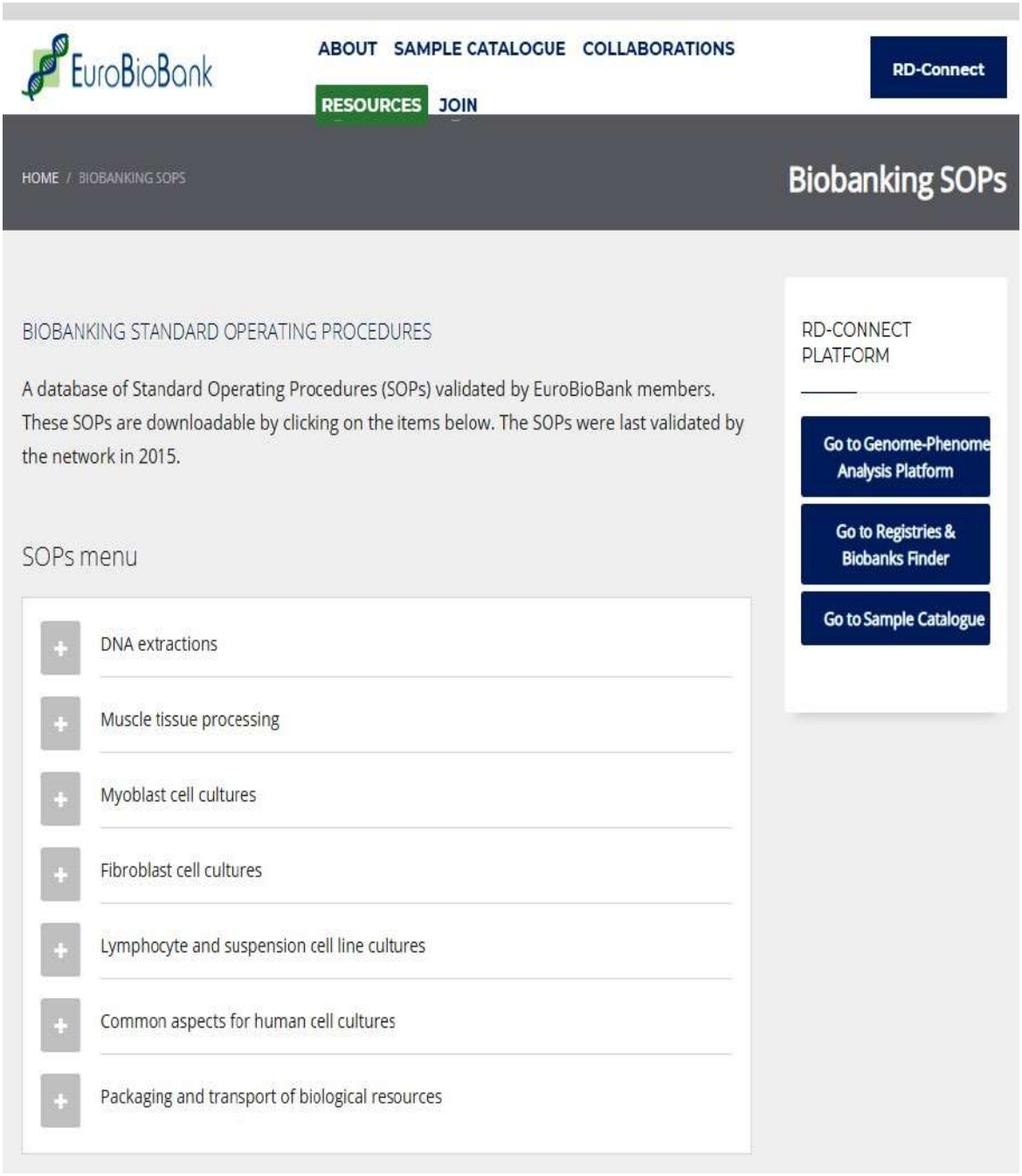


Fig. 8 *- Esempio di SOP per Biobanking (tratto da EuroBioBank).*

La standardizzazione e l'accreditamento potrebbero portare all'interoperabilità dei campioni, il che significa che i campioni provenienti da diverse biobanche potrebbero essere raggruppati per aumentare il potere statistico di uno studio. Sebbene l'accreditamento presenti diversi vantaggi per la sostenibilità delle biobanche, potrebbe non essere fattibile implementarlo per quelle piccole a causa dei costi di accreditamento.

Per stimolare l'acquisizione di finanziamenti, sono auspicabili analisi costi-benefici ben ponderate, dati preliminari ottenuti dalla biobanca e una stretta

collaborazione con gli utenti della biobanca, che sono senz'altro lo *stakeholder* centrale.

Non mancano inoltre problemi di tipo tecnico e informatico legati all'analisi e alla gestione di enormi quantità di dati e altri di tipo economico-finanziario, dal momento che l'istituzione e il mantenimento di una biobanca prevede un impegno economico ampio e a lungo termine.

Sebbene i fornitori di fondi possano presumere che, dopo gli investimenti iniziali, le biobanche dovrebbero essere auto-sostenibili, ciò è impegnativo per molteplici ragioni. Garantire solide fonti di finanziamento, standardizzare le procedure per garantire la qualità del campione e rispettare le normative legali e relative alla privacy sono fattori critici per garantire la sostenibilità delle biobanche[55] (Figura 9).

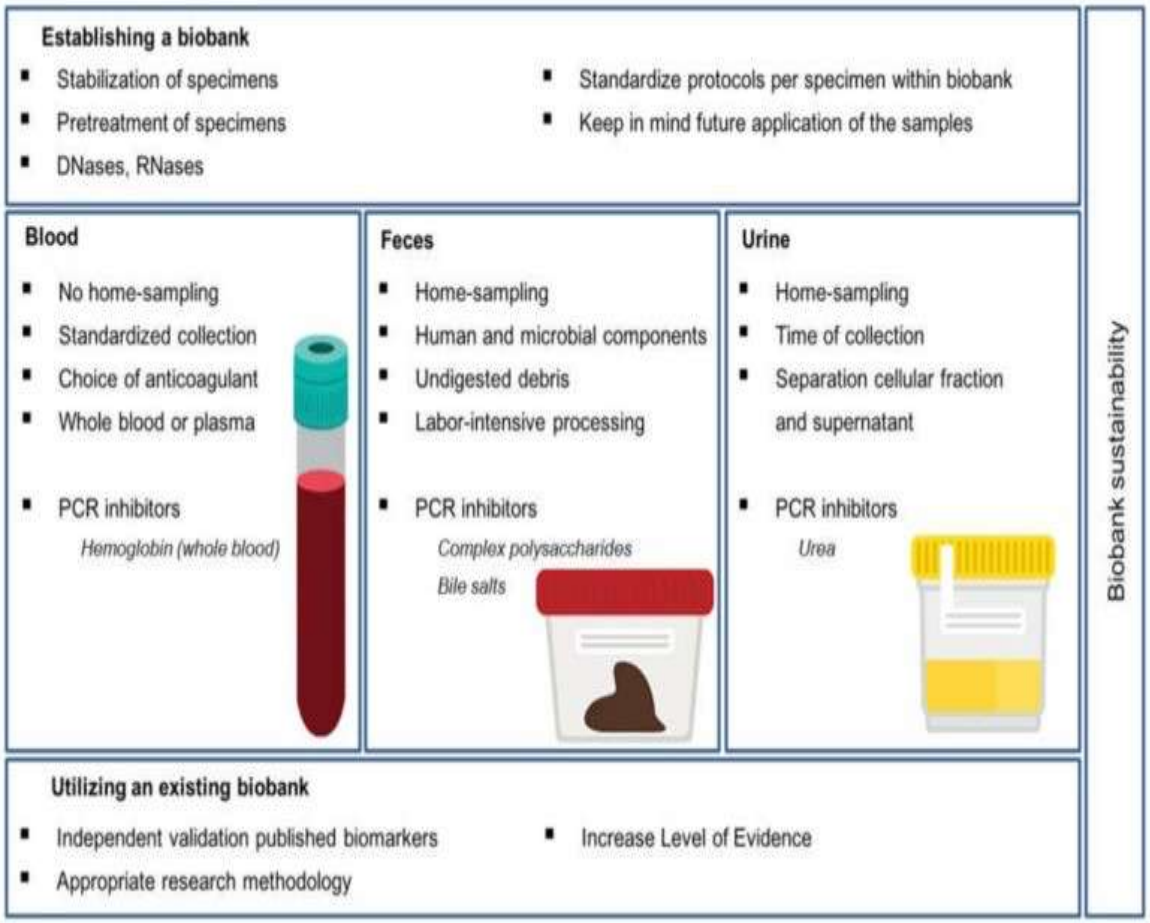


***Fig. 9** – Schema riepilogativo delle considerazioni cruciali per la creazione di una biobanca, la gestione di tipi di campioni specifici e l'utilizzo delle biobanche esistenti*[56].

[55] Cfr. K. LOMMEN, S. ODEH, C.THEIJE, K. SMITS, *Biobanking in Molecular Biomarker Research for the Early Detection of Cancer*. Cancers (Basel). 2020 Mar 25;12(4):776. doi: 10.3390/cancers12040776, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226426/ pdf/cancers-12-00776.pdf , 7.

[56] Figura tratta da LOMMEN, cit, 3.

3.2. Adesione ai principi FAIR

Istituire biobanche in modo che aderiscano ai principi FAIR (*Findable-Accessible-Interoperable-Reusable* [57] potrebbe incoraggiare la loro sostenibilità[58].

Il principio di reperibilità stabilisce che i dati devono essere identificati, descritti e registrati o indicizzati in modo chiaro e inequivocabile. Ciò comporta in particolare che ai *dataset* sia assegnato un identificativo univoco e persistente; che le principali caratteristiche dei dati siano sistematicamente specificate, idealmente utilizzando formati standard; e che questi siano archiviati o indicizzati in una risorsa pubblica come un archivio di dati o un *repository* istituzionale. Un esempio è la *Directory* BBMRI-ERIC per le collezioni di biobanche[59].

Il principio di accessibilità stabilisce che i set di dati dovrebbero essere accessibili tramite una procedura di accesso chiaramente definita, idealmente con mezzi automatizzati. Ciò comporta l'istituzione di procedure di autenticazione e autorizzazione per l'accesso, nonché l'attuazione di protocolli di recupero automatico dei dati, ove appropriato. I metadati dovrebbero essere sempre accessibili anche se i dati sottostanti non sono o non sono più disponibili. Un esempio nel campo della genomica umana è la procedura di accesso all'archivio genoma-fenoma europeo (*European genome–phenome archive*).

Il principio di interoperabilità stabilisce che dati e metadati siano concettualizzati, espressi e strutturati utilizzando standard comuni e pubblicati. Ciò implica attingere a formati di dati tecnici e semantici standard, variabili, ontologie e simili. Inoltre, tali standard dovrebbero essere essi stessi 'equi', il che significa per lo meno che sono pubblicati, rintracciabili e accessibili. Il *Genomic Data Toolkit* sviluppato dalla *Global Alliance for Genomics & Health* (GA4GH)[60] fornisce un esempio di questo principio in azione.

---

[57] Cfr. «una buona gestione dei dati non è un obiettivo in sé, ma è piuttosto il canale chiave che conduce alla scoperta e all'innovazione della conoscenza e alla successiva integrazione e riutilizzo di dati e conoscenze da parte della comunità dopo il processo di pubblicazione dei dati» in M. WILKINSON, M. DUMONTIER, I. AALBERSBERG ET AL., *The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship.* Sci Data, 2016, 3, 160018, in https://www.nature.com/articles/sdata201618.pdf, 1.

[58] Cfr. ad es. M. BOECKHOUT, G.A. ZIELHUIS, A.L. BREDENOORD, *The FAIR guiding principles for data stewardship: fair enough?* European journal of human genetics EJHG 2018, *26*(7), 931–936 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018669/pdf/41431_2018_Article_160.pdf, 932.

[59] Cfr. «BBMRI.cz (così come BBMRI-ERIC) si concentra sulla fornitura di accesso a materiale e dati biologici umani. Pertanto, l'applicabilità di 'accesso aperto' nel senso comune di questa frase è legalmente limitata (ad esempio, possibile solo a set di dati molto specifici, resi anonimi con rischi residui di re-identificazione molto bassi o soggetti a un consenso informato molto speciale a causa di rischi per la privacy legati alla condivisione di dati umani sensibili su larga scala). Questo è stato riconosciuto a livello europeo e i nuovi paradigmi post GDPR non si riferiscono più all'accesso aperto ma piuttosto ai principi di accesso FAIR: *FINDABLE, ACCESSIBLE, INTEROPERABLE E REUSABLE*», come si legge in https://www.bbmri.cz/about/fair-principles.

[60] Cfr. «nel 2022, gli standard GA4GH consentono un ampio accesso ai dati genomici e relativi alla salute su decine di milioni di individui. Gli strumenti basati su questi standard creano la piattaforma su cui i siti di dati federati, comprese le organizzazioni di ricerca, sanitarie e commerciali, nonché gli individui, utilizzano, analizzano e archiviano i dati necessari per guidare la medicina di precisione. La stragrande maggioranza di questi dati proviene dall'assistenza sanitaria piuttosto che dalla ricerca e riguardano individui di molte origini nazionali ed etniche. Le architetture di *governance* dei dati armonizzate consentono ampie sfere di accesso responsabile ai dati, consentendo ai ricercatori di eseguire analisi su coorti virtuali di popolazioni o di utilizzare strumenti analitici virtuali senza spostamento di dati. (..) Le cartelle cliniche includono dati

Infine, il principio di riusabilità specifica ulteriormente l'essenza degli altri principi: le caratteristiche dei dati, inclusa la loro provenienza, dovrebbero essere descritte in dettaglio secondo gli standard comunitari rilevanti per il dominio, con condizioni d'uso chiare e accessibili. Ciò comporta la fornitura e la pubblicazione di descrizioni dei dati accurate e pertinenti, licenze di accesso e utilizzo, gli standard della comunità che sono stati impiegati nel processo, nonché la provenienza associata per ogni set di dati. Lo scambio BRCA, che consente la circolazione pubblica e la classificazione delle varianti BRCA[61] patogene effettive e sospette, è un esempio di implementazione ad accesso aperto di questo principio. Una sintesi perfetta è quella nella figura seguente.

genomici e fenotipici per supportare un 'sistema sanitario di apprendimento'. La complementarità degli standard GA4GH e degli schemi di cartelle cliniche elettroniche (EHR), come i *framework* HL7, consente l'archiviazione sicura e l'uso ottimale dei dati del paziente/partecipante. La comunità utilizza gli standard GA4GH per tradurre i risultati della ricerca in applicazioni cliniche. L'interoperabilità delle informazioni sanitarie facilita la generazione di prove nel mondo reale e l'apprendimento continuo tra le diverse parti interessate del settore sanitario. I medici acquisiscono e trasmettono dati sanitari genotipici e fenotipici in modi standardizzati utili sia per la ricerca che per le applicazioni cliniche. Inoltre, i dati economici sanitari dimostrano l'efficacia in termini di costi, l'utilità diagnostica e il miglioramento degli esiti dei pazienti e della salute pubblica», come si legge in GLOBAL ALLIANCE FOR GENOMICS & HEALTH, *GA4GH Connect: A 5-Year Strategic Plan - GA4GH Vision Genomic and Health-Related Data Sharing in 2022* in https://www.ga4gh.org/wp-content/uploads/GA4GH-Connect-A-5-year-Strategic-Plan.pdf, pag. 2.

[61] Cfr. «lo scambio BRCA mira a far progredire la nostra comprensione delle basi genetiche dei tumori al seno, alle ovaie, al pancreas e altri tumori riunendo i dati sulle varianti genetiche BRCA1 (*Breast Cancer Type 1)* / 2 (*Breast Cancer Type 2)* e i corrispondenti dati clinici provenienti da tutto il mondo. Per impostazione predefinita, mostra le varianti che sono state selezionate e classificate da un gruppo di esperti internazionali, il consorzio ENIGMA, per valutarne la patogenicità (rischio di malattia associato). Le impostazioni opzionali consentono all'utente di esaminare varianti non classificate. Nella maggior parte dei casi, queste varianti sono in attesa di revisione da parte di esperti e la loro patogenicità non è stata ancora stabilita. Questo sito Web è un prodotto del progetto BRCA Challenge, un progetto pilota della GLOBAL ALLIANCE FOR GENOMICS AND HEALTH», come si legge in https://brcaexchange.org/about/thisSite.

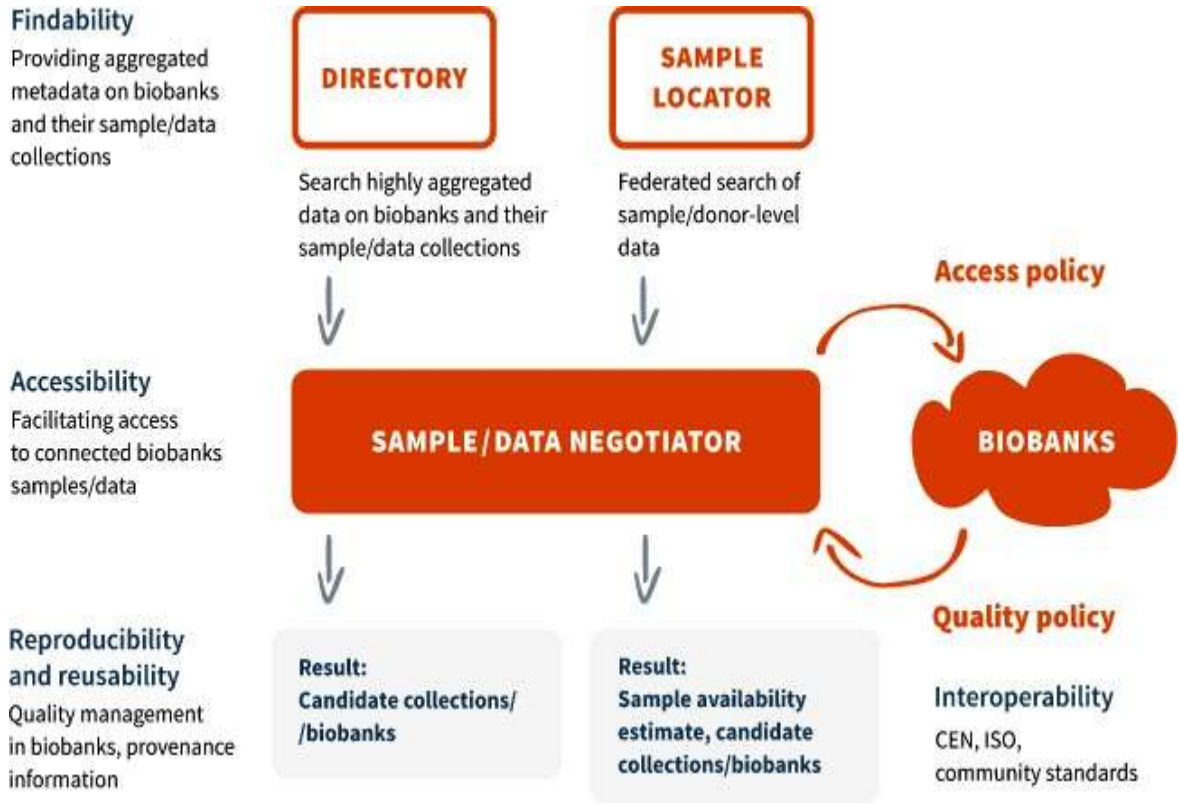


Fig. 10 *– Dalla standardizzazione all'interoperabilità nel rispetto dei Principi FAIR*[62].

3.3. Metodi di analisi e conservazione dei campioni

Il processo di acquisizione del campione inizia con l'ottenimento del consenso informato dal paziente.

Il ciclo del campione nella biobanca inizia con la raccolta del campione durante le procedure mediche. Nel caso delle biobanche di tumori, ai fini della ricerca non è consentito interferire con il percorso diagnostico. Pertanto, coinvolgere un patologo nell'acquisizione di campioni per biobanche può combinare perfettamente entrambi gli scopi diagnostici con una corretta raccolta di biobanche (evitando margini tumorali, necrosi, coaguli di sangue, tessuto circostante irrilevante).

I campioni devono essere spediti in condizioni rigorosamente determinate e monitorate (ad es. temperatura, tempo di ischemia caldo/freddo, tempo massimo di trasporto). Dopo l'arrivo all'unità della Biobanca, un campione viene pseudonimizzato, etichettato e trasportato all'unità di stoccaggio/ analisi.

Qui avviene un passaggio cruciale: viene implementata l'aliquotazione, che comprende la divisione del campione per una porzione più piccola che riduce i cicli di congelamento/scongelamento di un campione di un paziente, crea un *backup*, facilita la condivisione dei campioni senza scongelare. Dopo aver

[62] Figura tratta dalla pagina web https://www.bbmri.cz/about/fair-principles, cit..

completato l'acquisizione dei dati, il *record* è pronto per essere utilizzato in un progetto o condiviso.

Questo processo in più fasi richiede la standardizzazione per mantenere la riproducibilità.

Per questo motivo, sono state stabilite procedure operative standard (SOP)[63] per mantenere protocolli standardizzati e replicabili per quanto riguarda ogni fase della manipolazione del campione. A titolo di esempio paradigmatico, *Molecular Medicine Ireland* ha pubblicato le «Linee guida per il biobancaggio standardizzato"[64].

Il documento delinea le SOP in dettaglio, in 3 sezioni:

- *POS pre-cliniche*: valutazione del partecipante alla ricerca, linee guida sulla sicurezza, identificazione ed etichettatura dei campioni;
- *SOP cliniche*: prelievo di sangue - prelievo venoso, prelievo di saliva, prelievo di urina, prelievo di feci, prelievo buccale, prelievo di lavaggio bronco-alveolare mediante broncoscopia;
- *SOP di laboratorio*: dispositivi di protezione individuale, ricevimento dei campioni, preparazione di siero e plasma dal sangue, estrazione del DNA dal sangue, estrazione dell'RNA dal sangue, estrazione delle proteine dal sangue, isolamento delle cellule mononucleate del sangue periferico dal sangue, trattamento delle urine, trattamento dei tamponi buccali per Estrazione del DNA, lavorazione delle feci per l'estrazione del DNA, elaborazione di campioni di tessuto, elaborazione di cellule in coltura, elaborazione del lavaggio broncoalveolare.

---

[63] Un punto cruciale ha riguardato ad es., «l'irriproducibilità dei risultati, provenienti anche dai campioni biologici utilizzati, è stata identificata come un importante fattore di indebolimento per tradurre i risultati della ricerca in applicazioni cliniche. Le biobanche possono svolgere un ruolo importante fornendo materiale corporeo (umano) adatto allo scopo, governato attraverso un SGQ professionale secondo linee guida e/o standard basati sull'evidenza. Dal 2013, la rete BBMRI.be riunisce le grandi biobanche di ricerca accademiche/senza scopo di lucro in Belgio e si impegna attraverso gruppi di lavoro per l'armonizzazione su più livelli. Il gruppo di lavoro BBMRI.be sulla qualità che definisce nuovi obiettivi in linea con BBMRI-ERIC per professionalizzare ulteriormente la biobanche qualitativa in Belgio. A tal fine, il Gruppo di lavoro Qualità ha effettuato nell'arco di un anno due indagini per misurare lo stato attuale della qualità delle biobanche collegate, per definire le aree di miglioramento nelle biobanche stesse e nel supporto fornito dal Gruppo di lavoro Qualità», come si legge in L. LINSEN, V. T'JOEN, C. VAN DER STRAETEN, K. VAN LANDUYT ET AL., *Biobank Quality Management in the BBMRI.be Network*. Front Med (Lausanne), 2019 Jun 26;6:141. doi: 10.3389/fmed.2019.00141, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606712/pdf/fmed-06-00141.pdf, 7. E oltre, «nella legislazione belga sulle biobanche, il materiale residuo può essere ottenuto e utilizzato per la ricerca tramite un sistema di *opt out* e un terzo delle biobanche BBMRI.be è costituito interamente da raccolte di materiale residuo. L'uso di materiale residuo non è la situazione predefinita all'interno della comunità globale di biobanche, ma può mostrare un impressionante *track record* di risultati preziosi, a condizione che siano soddisfatte determinate condizioni etiche e di qualità. I risultati di questa indagine riflettono principalmente le attività delle biobanche di ricerca accademica, che attualmente sono i principali membri di BBMRI.be. Tuttavia, BBMRI.be intende rappresentare l'intero panorama delle biobanche belghe (..) L'unione delle biobanche belghe attraverso BBMRI.be può anche migliorare e armonizzare ulteriormente la qualità dei *biospecimen* e di conseguenza contribuire a una maggiore riproducibilità della ricerca traslazionale», *ibidem*.

[64] Cfr. J. GUERIN, D. MURRAY, M. MCGRATH, M. YUILLE ET AL., *Molecular medicine ireland guidelines for standardized biobanking*. Biopreserv Biobank. 2010 Mar;8(1):3-63. doi: 10.1089/bio.2010.8101, in http://www.tara.tcd.ie/bitstream/handle/2262/67005/MMI GuidelinesStandardisedBiobanking_ISBER2010.pdf;jsessionid=E1AD2F0AD09A6E62FDA6E986FEEAAD90?sequence=1.

L'ampia varietà di campioni di tessuto umano raccolti richiede procedure di preparazione e conservazione adeguate durante il trasporto e la conservazione e l'intero flusso di lavoro pre-analitico è di particolare importanza per la qualità dei campioni biologici. Esso comprende infatti una serie di processi (vedasi Figura 11), tra cui:

- selezione del campione,
- campionamento,
- trasporto del campione,
- elaborazione e conservazione del campione, nonché
- recupero e distribuzione del campione a specifici progetti di ricerca.

Rispetto ai processi analitici e post-analitici ben consolidati e altamente controllati nel flusso di lavoro, quasi tutte le aree della pre-analisi possono influenzare la quantificazione di varie molecole e quindi avere un forte impatto sulla fase analitica[65].

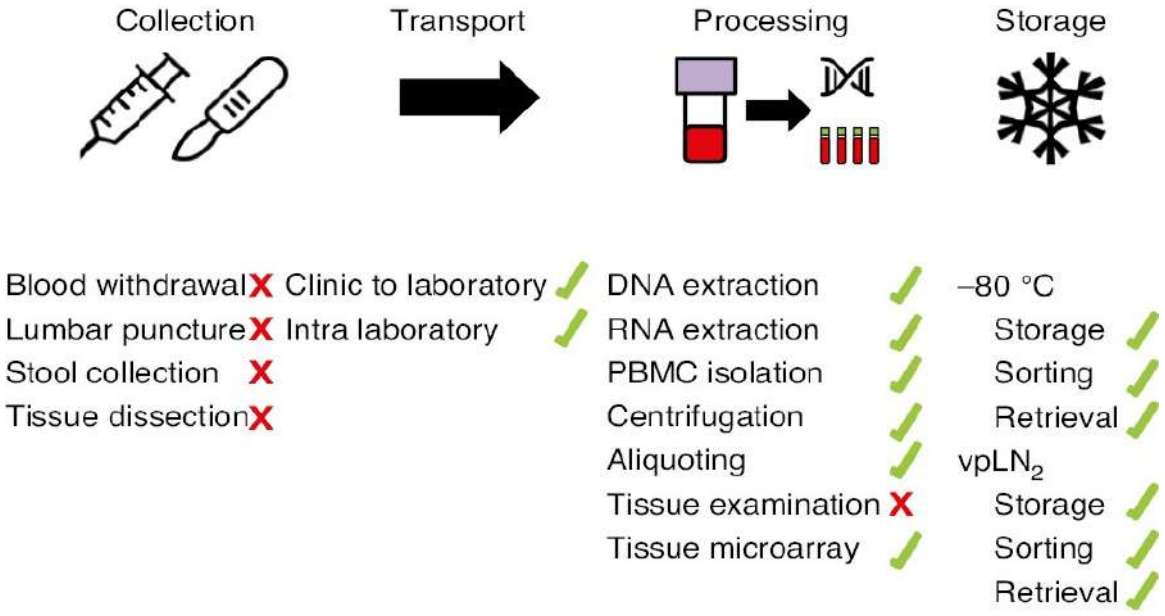


Fig. 11 *- Processi nella fase pre-analitica. I processi con un segno di spunta verde possono essere automatizzati. Attualmente i processi con la croce rossa non possono essere automatizzati*[66].

L'altro componente di un corretto sistema di identificazione è l'etichettatura: esistono numerose soluzioni come 1D, codici a barre 2D, tubi con codici a barre incisi al laser o etichette basate sull'identificazione a

[65] Cfr. R. BABER, M. KIEHNTOPF, *Automation in biobanking from a laboratory medicine perspective*, Article in LaboratoriumsMedizin, published December 2019 in https://www.degruyter.com/ document/doi/ 10.1515/labmed-2019-0151/html, 330.
[66] Figura e commento tratti da BABER, cit., 330.

radiofrequenza (RFID). Indipendentemente dal tipo, il sistema di etichettatura deve essere unico per ogni campione e compatibile con il sistema IT per garantire un rapido accesso. L'unificazione dell'etichettatura con SPREC (*Standard Preanalytical Coding for Biospecimens,* vedi anche *supra*)[67] si traduce in un database semplice e condivisibile di una raccolta di biobanche.

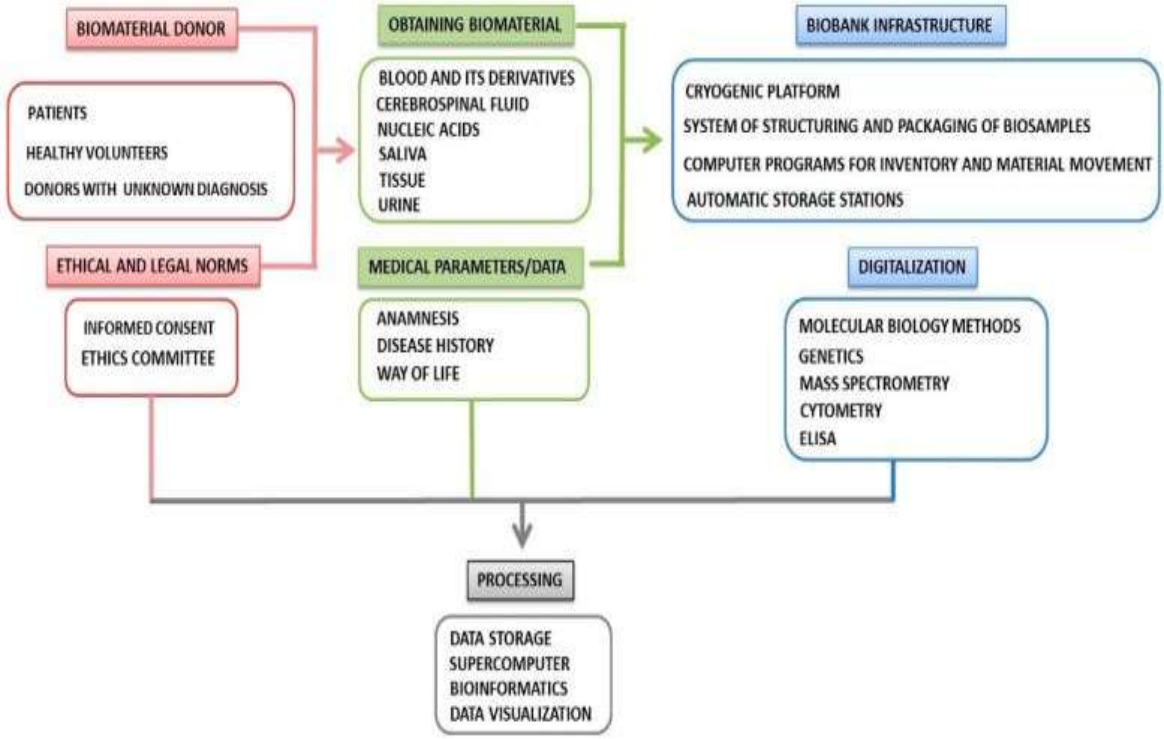


Fig. 12 *- Componenti chiave del biobanking e schema di instradamento dei campioni biologici*[68].

[67] Cfr. «lo SPREC (*Standard Preanalytical Coding for Biospecimens*, codice preanalitico standard) è stato sviluppato nel 2009 per fornire uno strumento completo e di facile implementazione per documentare i dettagli preanalitici in vitro (raccolta, elaborazione e conservazione) dei campioni biologici.L'obiettivo dello SPREC è facilitare l'annotazione di campioni biologici con fattori preanalitici che soddisfano due criteri: (a) la loro variazione è nota o altamente sospettata di avere un impatto sui risultati delle analisi a valle, e (b) sono sotto il controllo della biobanca e quindi possono essere anticipati e standardizzati in procedure operative standard (SOP). (..) Lo SPREC è stato incorporato nel 'Set minimo di dati per la condivisione di campioni, informazioni e dati di biobanche' (MIABIS), sviluppato dalla *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure Sweden* (BBMRI.se) ed è anche implementato come standard nazionale sia per la sanità che per la ricerca in BBMRI.se. È stato sviluppato un modulo API (*application programming interface*) che consente di definire SPREC dai protocolli di raccolta e elaborazione dei campioni, inviati al database *Molecular Methods* (www.molmeth.org) supportato da BBMRI», come si legge in S. LEHMANN, F. GUADAGNI, H. MOORE, G. ASHTON, M. BARNES, ET AL., INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL REPOSITORIES (ISBER) Working Group on Biospecimen Science, *Standard preanalytical coding for biospecimens: review and implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC).* Biopreservation and biobanking, 2012, 10(4), 366–37 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463986/pdf/bio.2012. 0012.pdf, 366, 368.

[68] La figura e la didascalia sono tratti da K. MALSAGOVA, A. KOPYLOV, A. STEPANOV ET AL. , *Biobanks-A Platform for Scientific and Biomedical Research.* Diagnostics (Basel). 2020 Jul 16;10(7):485. doi: 10.3390/diagnostics10070485, in https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708805/, 4.

3.4. Infrastrutture di biobanche

Le infrastrutture di ricerca sono fondamentali per la ricerca scientifica e sono un elemento importante della politica scientifica. Inoltre, il *biobanking* può essere considerato come un'importante transizione dagli strumenti di ricerca locale alle complesse infrastrutture di ricerca internazionali. Il coordinamento di questo processo tra i paesi è un processo critico.

In questo contesto, THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIOLOGICAL AND ENVIRONMENTAL REPOSITORIES (ISBER) fondata nel 2000 (http://www.isber.org/) è stata una delle prime e più importanti organizzazioni internazionali dedite ad affrontare l'armonizzazione dei dati scientifici, tecnici, questioni legali ed etiche rilevanti per i depositi di campioni biologici e ambientali. ISBER è stata creata da ricercatori, gestori di biobanche (compresi coloro che lavorano con *repository* e direttori di risorse umane, animali, vegetali e ambientali), rappresentanti del *National Institutes of Health*, manager di bioinformatica, sostenitori dei pazienti, avvocati e altri interessati al *biobanking* per condividere. In effetti, ISBER promuove la collaborazione; crea opportunità di istruzione e formazione; fornisce una vetrina internazionale per politiche, processi e risultati della ricerca all'avanguardia; facilita tecnologie, prodotti e servizi innovativi. Ogni anno, ISBER promuove nuovi gruppi di lavoro per affrontare aree come scienza dei *biospecimen*, IC, informatica, malattie rare e archivi automatizzati. Inoltre, discutono argomenti importanti come il recupero dei costi, l'addestramento, le strutture, le attrezzature, la sicurezza, la garanzia della qualità, il controllo qualità, la spedizione, le questioni etiche e la raccolta, il trattamento, il recupero e l'abbattimento dei campioni.

Dopo un progetto della fase preparatoria nel 2008, nel 2011 è stato attivato il CONSORZIO EUROPEO PER LE INFRASTRUTTURE DI RICERCA BIO-BANCARIA E BIO-MOLECOLARE (BBMRI) -EUROPEAN RESEARCH INFRASTRUCTURE CONSORTIUM (ERIC). Il BBMRI-ERIC svolge un ruolo fondamentale nella ricerca sanitaria ed è composto da 19 Stati membri europei e 1 organizzazione internazionale, ovvero la IARC. L'infrastruttura BBMRI è stata progettata per funzionare in tutti i paesi europei. L'obiettivo è collegare le biobanche in tutta Europa per promuovere la cooperazione e la ricerca a vantaggio sia dei pazienti che dei cittadini europei. In effetti, mira a migliorare l'interoperabilità dei campioni biologici esistenti basati sulla popolazione o clinicamente orientati da diverse popolazioni europee o pazienti con malattie rare. Queste raccolte includono dati sullo stato di salute, l'alimentazione, lo stile di vita e l'esposizione ambientale dei soggetti di studio. Per realizzare appieno l'enorme potenziale delle biobanche europee a beneficio della società, il Forum delle parti interessate è stato formato come piattaforma per esperti clinici, etici e legali; le industrie biotecnologiche e farmaceutiche; e gruppi di difesa dei pazienti. Secondo i loro suggerimenti, il BBMRI-ERIC cerca di sviluppare standard e linee guida che rispettino adeguatamente i valori individuali, come la protezione della privacy e l'IC, con valori condivisi di accesso facilitato al progresso nella sanità e nella prevenzione delle malattie. Secondo Mayrhofer et al. l'obiettivo finale è che BBMRI-ERIC avrà un impatto sulle collaborazioni con pazienti/chi' mette a disposizione'/partecipanti, che sanno che i propri tessuti, campioni e dati personali possono produrre scoperte e progressi in

medicina, diagnostica e terapie. In cambio, BBMRI-ERIC ha la responsabilità di garantire che i campioni e i dati affidati per la ricerca siano utilizzati nel miglior modo possibile per far avanzare la conoscenza e migliorare l'assistenza sanitaria.

3.5. Armonizzazione delle procedure

L'uso di campioni raccolti con protocolli standardizzati e convalidati è un prerequisito per consentire una solida interpretazione biologica per l'analisi e l'interpretazione dei dati. A tal fine, la *National Cancer Human Biobank* statunitense ha compiuto un enorme passo avanti nel 2012 introducendo le prime procedure operative standard (SOP) per le biobanche[69]. Queste sono state introdotte in base alla consapevolezza che la mancanza di campioni biologici standardizzati e di alta qualità ha rallentato il progresso della ricerca clinica e servono ancora da esempio per le biobanche di tutto il mondo. L'introduzione di queste procedure specifiche ha sollevato la necessità di armonizzare le procedure nazionali e internazionali in materia di biobanche; come visto, questo miglioramento è ancora uno degli obiettivi principali delle biobanche di tutto il mondo.

La pubblicazione della ISO 20387 (ISO 20387: 2018 *Biobanking* — Requisiti generali per il *biobanking*) può essere considerata un'importante pietra miliare per l'armonizzazione delle procedure a livello internazionale[70]. ISO 20387 rappresenta uno standard di riferimento per le biobanche per adottare strategie comuni per l'organizzazione e l'elaborazione di campioni biologici al fine di raggiungere i requisiti minimi di standardizzazione. Lo scopo generale

---

[69] Quelle aggiornate sono disponibili al sito web http://biospecimens.cancer.gov/resources/SOPs, dove si legge: «in questa sezione troverai le procedure operative standard (SOP) per varie pratiche di biobanche. Molte di queste SOP sono attualmente utilizzate in iniziative guidate da BBRB, come, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, il programma *Genotype-Tissue Expression Project* (GTEx) e il programma *Biospecimen Pre-analytical Variables* (BPV). Queste SOP sono rese disponibili per uso pubblico e guida. BBRB continuerà a rilasciare SOP non appena saranno disponibili". Il *Biorepository and Biospecimen Research Branch* (BBRB) del *Cancer Diagnosis Program* (CDP) fornisce leadership, strumenti, risorse e politiche nel biobanking per la comunità di ricerca biomedica globale, per consentire la ricerca traslazionale e la medicina di precisione per i pazienti. BBRB sviluppa standard di *biorepository* e facilita gli studi '*Biospecimen Science*' che costituiscono la base di pratiche basate sull'evidenza per guidare la ricerca clinica sul cancro e altri studi biomedici che utilizzano campioni biologici».

[70] Cfr. ad es. «Pubblicata a cura della Commissione Tecnologie biomediche e diagnostiche la UNI ISO 20387:2019 "Biotecnologie - "*Biobanking*" - Requisiti generali per il "*biobanking*". Nell'accezione più comune per biobanca s'intende un'unità operativa che fornisce un servizio di conservazione e gestione del materiale biologico e dei relativi dati clinici, in accordo con un codice di buon utilizzo e di corretto comportamento. (..) Un campo in continua ascesa viste le potenzialità di questi studi volti al futuro; ecco perché anche la normazione fa la sua parte. La norma specifica i requisiti generali di competenza, imparzialità e coerente funzionamento delle biobanche, inclusi i requisiti relativi al controllo qualità per garantire materiali biologici e dati associati di qualità appropriata. Il documento è applicabile a tutte le organizzazioni che eseguono il *biobanking* per la ricerca e lo sviluppo, incluso quello di materiale biologico da organismi multicellulari (per esempio umani, animali, funghi e piante) e microrganismi. Organizzazioni di tutti i tipi, enti di accreditamento, pubbliche amministrazioni, ecc. possono utilizzare questo documento per confermare e/o riconoscere la loro competenza in materia. La norma non si applica al materiale biologico destinato alla produzione di alimenti/mangimi, ai laboratori che effettuano analisi per la produzione di alimenti/mangimi e/o all'uso terapeutico. Per ciò che concerne il trattamento di materiali umani per scopi diagnostici il riferimento normativo è la ISO 15189. Nella norma è citata come riferimento normativo la ISO 8601, *Data elements and interchange formats - Information interchange - Representation of dates and times*», come si legge alla pagina web https://www. promosricerche.org/news/biotecnologie-requisiti-generali-per-il-biobanking.

della linea guida ISO 20387: 2018 è quello di rendere disponibile materiale biologico in grado di garantire la riproducibilità e la comparabilità dei risultati della ricerca scientifica standardizzando le fasi del ciclo di vita dei materiali biologici[71]. Le sue indicazioni punto per punto forniscono strumenti specifici relativi a politiche, processi e procedure che coprono il ciclo di vita dei materiali biologici e i dati associati dalla raccolta allo stoccaggio, ricezione e distribuzione, trasporto e tracciabilità, preparazione e conservazione di campioni biologici, QC dei processi e convalida e verifica del metodo (Fig.13).



Fig. 13 *- Relazione tra la norma UNI ISO 20387 e gli standard tecnici per le biobanche*[72].

[71] Cfr. «la norma UNI/ISO 20387 *BIOTECHNOLOGY – BIOBANKING – GENERAL REQUIREMENTS FOR BIOBANKING*, pubblicata nell'agosto 2018 e destinata a tutti gli operatori delle biobanche che conservano materiale biologico di qualsiasi origine a fini di ricerca e sviluppo biotecnologico, ha l'obiettivo primario di promuovere la fiducia nel *biobanking*. L' adozione e l'implementazione dei tale norma da parte delle biobanche metterà a disposizione di tutti i settori R&D privati e pubblici materiale biologico e dati associati di qualità e gestiti con competenza, facilitando e velocizzando l'acquisizione di conoscenza e lo sviluppo di applicazioni di mercato. In Italia, l'accreditamento delle biobanche in accordo ai requisiti di tale norma sarà operato da ACCREDIA. BBMRI.it, tramite gli esperti di ISS rappresentanti l'UNI (Ente Italiano di Normazione), contribuisce ai lavori di normazione internazionale sul *biobanking* di ricerca condotti da tutti i *working group* dell' ISO/TC 276 Biotecnologie (https://www.iso.org/committee/4514241.html) che stanno sviluppando una serie di norme su metodi analitici per il materiale biologico e per l'elaborazione ed l'integrazione dei dati associati. Oltre agli standard sviluppati dal TC 276, sono a disposizione delle biobanche una serie di specificazioni tecniche (ISO/TS) relative alle procedure pre-analitiche per i campioni umani sviluppate dall'ISO/TC 212 (https://www.iso.org/committee/54916.html)», come si legge alla pagina web https://www.bbmri.it/nodo-nazionale/standard-normative-lineeguida/.

[72] Figura e descrizione tratti da E. BRAVO, M. NAPOLITANO, *Le biotecnologie e la norma per le biobanche di ricerca*, U&C n°4 aprile 2019, pagg. 37-38, in https://repository.bbmri.it/s/KjDL85Fw4djdgrq. La rivista U&C - Unificazione & Certificazione informa i soci UNI con novità, approfondimenti, articoli tecnici di commento e di spiegazione sull'applicazione delle norme.

3.6. Qualificazione dei campioni biologici

La qualificazione[73] è il processo utilizzato per verificare la qualità dei campioni biologici raccolti in una biobanca. È fondamentale per i dati di base ed evitare l'introduzione di variabili incontrollabili che potrebbero rendere i campioni di *biospecimen* incomparabili in termini di qualità. Considerando che l'analisi a valle dipende dall'area di ricerca delle biobanche (basata sulla popolazione o orientata alla malattia) e che per la qualificazione dei *biospecimen* vengono utilizzati diversi test QC, nel tempo si è sviluppata un'elevata eterogeneità tra le biobanche.

Esistono due approcci principali per la qualificazione: il primo include la raccolta di campioni biologici con un'attenta annotazione pre-analitica (SPREC)[74], il secondo si riferisce a raccolte retrospettive con QC appropriato e qualificazione del campione o stratificazione della qualità. Il termine «qualificazione del campione» si riferisce all'esame e alla validazione di un singolo *biospecimen* o di una raccolta sulla base di parametri analitici oggettivi. «Stratificazione della qualità» si riferisce a un processo di esame e classificazione di campioni biologici in diverse categorie corrispondenti a parametri specifici in vivo (ad es. Contenuto proteico) o condizioni pre-analitiche ex vivo (ad es. Condizioni di pre-centrifugazione)[75].

I metodi di qualificazione e le misurazioni dei parametri dipendono strettamente dall'analisi a valle per cui vengono raccolti. I parametri di test dei campioni biologici sono specifici per aree di malattia o per una specifica piattaforma analitica a valle, quindi non tutti i parametri vengono testati ovunque e il test dei parametri dipende dagli standard adottati localmente. Ad esempio, un *biobanking* orientato alla malattia della coagulazione potrebbe testare diversi parametri (ad es., fibrinogeno, protrombina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1) con metodi diversi (rilevamento del coagulo, dosaggio immunoenzimatico, dosaggio fluoroimmunologico) per il controllo di qualità dei campioni di plasma. Inoltre, diversi metodi di prova comportano differenti sensibilità/specificità e parametri di soglia, rendendo difficile la riproducibilità dei dati. Insieme ai diversi parametri che possono essere misurati per qualificare la stessa tipologia di biocampione, ci sono alcuni metodi di misurazione che sono difficili da oggettivare, ad esempio immunoistochimica (IHC), immunocitochimica (ICC) o microscopia per la

---

[73] Cfr. COPPOLA, cit., 5-6.

[74] Cfr. LEHMANN, cit., 368.

[75] Cfr. «il termine 'qualifica' è usato qualitativamente. Pertanto, un *biospecimen* è o non è qualificato per l'uso nella ricerca in una specifica area di malattia o su una specifica piattaforma analitica. Il termine 'stratificazione della qualità' è utilizzato quantitativamente. Pertanto, si applicano una o più soglie per stratificare i campioni biologici in due o più categorie di qualità. Queste categorie di qualità corrispondono a condizioni definite *in vivo* o *in vitro*. Quando la qualificazione non è possibile a causa della mancanza di analisi pertinenti, è possibile effettuare la stratificazione della qualità. In alcuni casi, è possibile ottenere la qualifica per la ricerca sui biomarcatori in una specifica area di malattia o su una specifica piattaforma analitica a valle. Per i campioni primari, la qualificazione dipende dalla loro integrità biomolecolare. Per i derivati semplici o complessi, la qualificazione dipende sia dall'integrità biomolecolare del campione primario da cui è stato estratto il derivato sia dall'efficienza / prestazioni dell'estrazione, coltura, crioconservazione o altra manipolazione di laboratorio (es. CfDNA dal plasma)», come si legge in F. BETSOU, A. BULLA, S. CHO, J. CLEMENTS ET AL., *Assays for qualification and quality stratification of clinical biospecimens used in research: a technical report from the ISBER biospecimen science working group.* Biopreserv Biobank. 2016 ;14:398–409 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896556/ pdf/bio.2016.0018.pdf, 399.

qualificazione di campioni di tessuto, sospensioni cellulari , linee cellulari o cellule staminali.

3.7. Raccolta, elaborazione e conservazione dei campioni

Le biobanche sono eterogenee nella loro struttura (orientata alla popolazione o alla malattia) e nell'uso (epidemiologia, traslazione, ricerca farmaceutica). Possono contenere dati e campioni provenienti da studi familiari, pazienti con una specifica malattia, sperimentazioni cliniche di nuovi interventi o possono far parte di raccolte epidemiologiche su larga scala. Inevitabilmente, dati e campioni vengono raccolti in varie condizioni e standard e per scopi diversi. Date le sfide della raccolta dei dati e dell'archiviazione dei campioni all'interno degli studi, c'è stata poca standardizzazione tra le biobanche. Recentemente sono state sviluppate numerose iniziative internazionali per fornire orientamenti e protocolli per affrontare questo problema. L'obiettivo della standardizzazione e dell'armonizzazione delle procedure è facilitare la condivisione dei dati tra le diverse risorse, aumentando così l'effettiva dimensione del campione e il potere statistico, soprattutto per le malattie rare. È necessario implementare programmi di qualità per ridurre al minimo l'impatto della variabilità sull'integrità dei campioni e, ove possibile, si dovrebbe prendere in considerazione la verifica futura della raccolta. In questo contesto, nel 2014, è stato formato l'ISO/*Technical Committee (TC) 2761/Working Group (WG) 2 Biobanks and Bioresources* per elaborare un pacchetto di standard internazionali, l'ISO/DIS 20387 applicabile a tutte le organizzazioni che svolgono attività di biobanche, comprese le risorse umane, animali, vegetali e di microrganismi per la ricerca e lo sviluppo. Fornisce una serie di requisiti per «consentire alle biobanche di dimostrare che le entità di biobanche operano in modo competente e sono in grado di fornire risorse biologiche (materiale biologico e dati associati) di qualità adeguata». Questi requisiti includono la competenza del personale, la convalida del metodo e il controllo di qualità, dal momento che l'obiettivo finale del *biobanking* è costruire e gestire strutture e infrastrutture di stoccaggio a controllo di qualità per consentire la futura ricerca biomedica. Un modello di flusso di lavoro proposto per la raccolta, la conservazione e la distribuzione di campioni biologici in biobanche è visualizzato nella Figura 14.

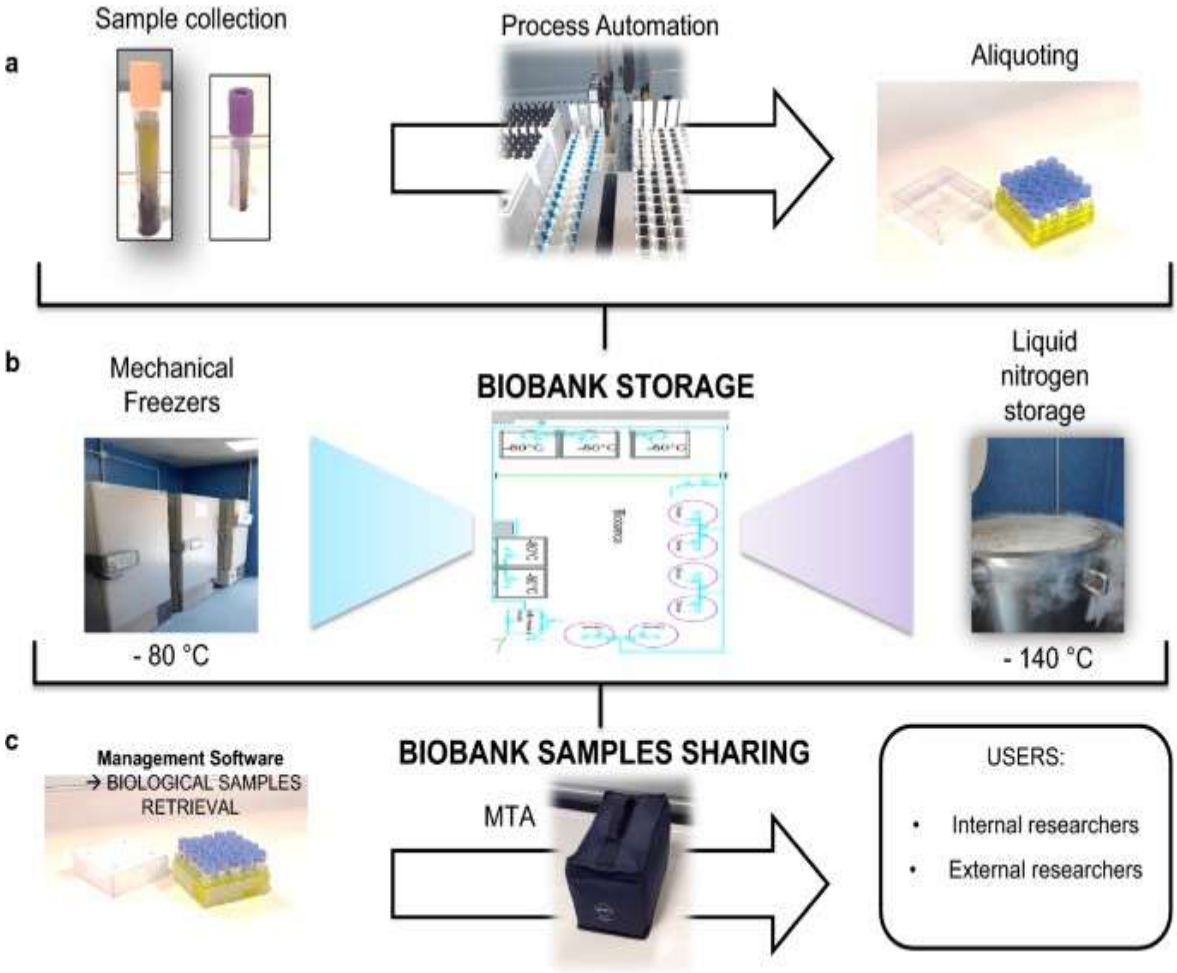


Fig. 14 *- Modello di flusso di lavoro per raccolta, conservazione e distribuzione di campioni in biobanche: a) esempio di automazione dell'aliquotazione del campione biologico; b) un'unità di stoccaggio in cui i campioni biologici possono essere conservati in congelatori meccanici o dispositivi di conservazione in azoto liquido; c) le fasi necessarie per la condivisione dei campioni. Sono necessari un software di gestione per il recupero dei campioni e un accordo di trasferimento del materiale (MTA) approvato in caso di utenti interni ed esterni prima del trasferimento dei campioni*[76].

In breve, i campioni biologici vengono accettati, codificati e registrati su un software di gestione appropriato insieme alle corrispondenti informazioni cliniche dei pazienti. Successivamente, l'automazione del processo robotico (Fig. 14a) può essere utilizzata per l'aliquotazione del campione (preferibilmente micro-aliquotazione) prima della conservazione a temperatura bassa (- 80 ° C) o ultra bassa (fase vapore di azoto liquido, - 150 ° C) (Fig. 14b)).

[76] Figura e descrizione tratti da COPPOLA, cit.,12.

Il programma software della biobanca, per essere in grado di gestire i campioni biologici e le relative informazioni, deve avere tre caratteristiche fondamentali:

(i) gestione dei campioni biologici (gestione del consenso; gestione della non conformità; e cronologia delle risorse biologiche relative a pazienti, campioni, aliquote, derivati, conservazione e gestione delle richieste);
(ii) tracciabilità (*follow-up* per richieste di campioni, annotazione di raccolte con collegamenti a cartelle di pazienti); e
(iii) interoperabilità (interfaccia con sistemi di monitoraggio della temperatura, interfaccia con l'ospedale / laboratorio per ottenere ulteriori dati clinici). Infine, l'applicazione di un accordo di trasferimento di materiale regola il trasferimento di biomateriali tra biobanche e destinatari (gruppi di ricerca interni o esterni all'infrastruttura della biobanca) per mantenere specifici standard di qualità e tracciabilità per i campioni (Fig. 14c).

Di fronte all'inesorabile richiesta di campioni biologici di alta qualità, pronti per la ricerca e annotati clinicamente per supportare la ricerca medica post-genomica e personalizzata, le biobanche offrono tale infrastruttura per supportare le principali tappe della ricerca medica. Tuttavia, l'evoluzione delle biobanche è stata decentralizzata, con diverse direttive nazionali sui quadri etici e regole di *governance* e protezione dei dati e diversi metodi per la raccolta, l'archiviazione e l'uso di campioni e dati[77].

Questi fattori hanno generato un alto livello di eterogeneità operativa, sicché la comunità del biobancaggio ha cercato soluzioni trasparenti, efficaci e che offrano strutture e procedure efficienti per l'accesso ai campioni disponibili e la compensazione, nonché un quadro per la definizione delle priorità.

Si è visto come queste soluzioni abbiano coinvolto agenzie internazionali (ad es., Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, IARC e Organizzazione internazionale per la standardizzazione, ISO) e infrastrutture (ad es., Infrastruttura di ricerca per risorse bio-bancarie e bio-molecolari, BBMRI e Società internazionale per archivi biologici e ambientali, ISBER) in riconoscimento della necessità di adottare le migliori pratiche e fornire linee guida scientifiche, etiche e legali per l'industria e la salute pubblica. Queste agenzie si sforzano di tenere conto delle complessità etiche all'interno di specifiche aree geografiche o di ulteriori progressi tecnici, come le banche di *imaging* clinico. Questo sforzo ha portato allo standard ISO (20387-*Biotechnology; Biobanking*), IARC *Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research*; l'helpdesk BBMRI-*European Research Infrastructure Consortium* per questioni etiche, legali e sociali , che è il servizio di fatto che fornisce consulenza sugli aspetti etici del biobancaggio nell'UE; e l'aggiornamento ISBER *Best Practices for Biorepository.*

[77] Come si legge in Z. KOZLAKIDIS, *Strides forward in biobanking ethics* The Lancet, Public Health | VOLUME 4, ISSUE 10, E495, October 01, 2019 in https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/ PIIS2468-2667(19)30154-9/fulltext, 495.

L'implementazione di tali standard, linee guida e buone pratiche di qualità costituisce il modo migliore per andare avanti nell'affrontare le sfide tecniche sul campo[78].

Come visto, dal canto suo la Comunità europea ha stabilito quali devono essere le caratteristiche di una biobanca con lo sviluppo della norma UNI ISO 20387:2019[79] che, insieme alle norme contenute nelle leggi sulla privacy, determina le «regole di comportamento» di una biobanca efficiente e corretta:

- *Imparzialità*: la biobanca deve essere immune da qualsiasi pressione ed essere dedicata al bene comune.

- *Riservatezza*: vi è l'obbligo di tutelare i dati sensibili associati ai materiali conservati (informazioni genetiche, diagnosi eccetera).

- *Privacy*: ogni biobanca deve avere un organismo dedicato alla sorveglianza del rispetto delle normative sulla privacy.

- *Competenze*: chi opera in una biobanca deve avere le competenze necessarie ed essere regolarmente formato e aggiornato.

- *Tecnologie*: possono aprire biobanche solo le strutture dotate delle tecnologie necessarie e in grado di garantire la conservazione accurata dei campioni.

- *Processi*: tutte le fasi di attività della biobanca devono seguire un processo specifico (dalla raccolta del campione alla sua conservazione, fino all'eventuale smaltimento).

- *Trasparenza*: chiunque accetti di lasciare i propri campioni biologici a una biobanca deve firmare un apposito consenso informato e ha diritto di ritirare, in qualsiasi momento, il suo consenso.

[78] *Ibidem*.

[79] Cfr. «la ISO 20387 è stata pubblicata nell'agosto del 2018 ed è entrata successivamente nel catalogo nazionale UNI, come UNI ISO 20387:2019 Biotecnologie- *Biobanking* - Requisiti generali per il *biobanking*, grazie all'adozione da parte della Commissione Tecnica Tecnologie biomediche e diagnostiche: dapprima in lingua originale inglese (febbraio 2019) e quindi in lingua italiana (marzo 2019). Un passaggio fondamentale si è avuto poi nell'ottobre 2018 quando l'ILAC (*International Laboratory Accreditation Cooperation)*, attraverso la Risoluzione GA 22.19, ha riconosciuto la ISO 20387 quale norma autonoma per l'accertamento di competenza (*competence based standard*) delle biobanche: di fatto una nuova norma di accreditamento. Questo fa sì che anche le biobanche possano rientrare tra le cosiddette infrastrutture per la qualità, al pari, ad esempio, dei laboratori di prova e taratura, dei laboratori medici, delle organizzazioni che valutano le prestazioni dei laboratori mediante confronti interlaboratorio. Un processo di riconoscimento della competenza che ha nell'accreditamento il suo passaggio chiave» in E. BRAVO, M. CIBIEN, *Biobanche: una nuova infrastruttura della qualità,* Le nuove frontiere della valutazione della conformità – Dossier, aprile 2020, in https://www.fg.camcom.gov.it/sites/default/files/upload/news/2020/conformita_uni/8.pdf, 35-36.

3.8. Framework legislativo

In Europa la disciplina delle biobanche è stata prevalentemente rimessa ai legislatori nazionali, essendosi limitata l'Unione ad adottare direttive e due raccomandazioni, prima nel 2004 e successivamente nel 2016[80].

Nella prima direttiva[81] si parlava di «istituto di tessuti», inteso come «una banca dei tessuti o un'unità di un ospedale o un altro organismo in cui si effettuano attività di lavorazione, conservazione, stoccaggio o distribuzione di tessuti e cellule umani. L'istituto dei tessuti può inoltre essere incaricato dell'approvvigionamento o del controllo dei tessuti e delle cellule».

E' dunque una collezione di materiale biologico umano [82] , laddove quest'ultima nozione include tutto ciò che proviene dal corpo umano ed è composto da cellule umane, quindi non solo organi e tessuti[83], ma ad esempio anche la saliva[84].

La collezione di tali campioni, insieme alle associate informazioni cliniche sui pazienti, rappresenta un supporto scientifico fondamentale per la medicina personalizzata, visto quanto l'identificazione di biomarcatori specificamente associati a particolari condizioni patologiche - come cancro,

---

[80] Sul tema si veda anche l'articolo di G. MONTANARI VERGALLO, *Campioni biologici da vivente capace e biobanche di ricerca: raccolta, utilizzo e circolazione* in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Article/Archive/index_html?ida=223&idn=12&idi=-1&idu=-1, EJPLT, Issue 2021/1.

[81] E' la DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on *setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells* in https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF. Essa è stata recepita dalle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE per quanto riguarda le 'prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani'.
La 'Direttiva (UE) 2015/566 della Commissione dell' 8 aprile 2015 poi attua la 'Direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le procedure volte a verificare il rispetto delle norme di qualità e di sicurezza equivalenti dei tessuti e delle cellule importati' in https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX %3A32015L0566, attuata poi dall'Italia con il D. Lgs. 16 dicembre 2016, n. 256 in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/01/13/17G00004/sg.

[82] Le biobanche vengono qualificate come «unità operative e di servizio, preposte a raccogliere, conservare, classificare, gestire e distribuire materiali biologici umani (cellule, tessuti, DNA) d'individui o gruppi d'individui sani o malati, per finalità biomediche (di ricerca, di diagnosi, di prevenzione o di terapia), all'interno dei presidi ospedalieri o centri di ricerca» nel PARERE DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Biobanche pediatriche*, 11 aprile 2014 in http://bioetica.governo.it/media/1821/p116_2014_biobanchepediatriche_it.pdf, 5.

[83] In effetti, «tutti i materiali di origine umana o animale, inclusi escreti, sangue e suoi componenti, tessuti e fluidi tessutali, raccolti a scopo diagnostico» vengono definiti 'campioni diagnostici' nella CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE n. 3 dell'8 maggio 2003, *Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici* in https://www.iss.it/documents/20126/2293568/Circolare_spedizione_materiale.pdf/59fc6c14-6271-0ca2-f5a5-7195713d280c?t=157572 7024122, 2.

[84] Studi recentissimi aprono nuove osservazioni: si veda ad es. «un colpo alla testa potrebbe non solo farti vedere le stelle, ma potrebbe anche lasciarti sputare prove di una commozione cerebrale. Scienziati nel Regno Unito hanno dimostrato di poter rilevare se qualcuno ha subito una commozione cerebrale cercando determinate molecole nella saliva della persona, riporta il *Washington Post*. In due stagioni, i ricercatori hanno studiato campioni di saliva di oltre 1000 giocatori di rugby nei primi due campionati professionistici inglesi, inclusi 156 che sono stati sottoposti a una valutazione standard di lesioni alla testa, di cui 106 hanno avuto commozioni cerebrali. Gli scienziati hanno anche raccolto dati da 102 giocatori non feriti e 66 giocatori con lesioni non alla testa. Utilizzando i dati della prima stagione, gli scienziati hanno identificato 14 diversi RNA non codificanti che sembravano distinguere i giocatori colpiti da commozione cerebrale da quelli non sconvolti. I dati della seconda stagione hanno mostrato che i test funzionano con una precisione del 94%, i ricercatori hanno riportato questa settimana sul *British Journal of Sports Medicine*. Il progresso potrebbe un giorno aprire la strada a un rapido test dello sputo per schermare la commozione cerebrale», come si legge in A. CHO, *Your spit could reveal whether you've had a concussion*, Science, Mar 24, 2021 in https://www.sciencemag.org/news/2021/03/your-spit-could-reveal-whether-you-ve-had-concussion.

malattie cardiovascolari e disturbi neurologici – si riveli utile per la diagnosi precoce, la prevenzione e il trattamento delle malattie.

Ed è talmente importante il ruolo che le biobanche svolgono nel progresso della medicina personalizzata[85], che il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa ha adottato, l'11 maggio 2016, una nuova serie di raccomandazioni (CM/Rec(2016)6)[86] dirette agli Stati membri, relative al prelievo di materiali biologici, alla loro conservazione ed al loro utilizzo per scopi di ricerca[87].

Il documento riconosce che la ricerca biomedica sui materiali biologici di origine umana rappresenta un valido strumento per il miglioramento della salute umana e dei sistemi sanitari; d'altro canto enfatizza il valore dei principi di trasparenza e responsabilità (articolo 16), statuendo che:

- le informazioni sulla gestione delle collezioni devono essere accessibili al pubblico;
- le attività di conservazione, accesso, utilizzo e, dove necessario, trasferimento del materiale devono essere regolamentate da apposite procedure;
- ciascuna collezione deve essere oggetto di un programma di sorveglianza autonomo.

Infine, raccomanda agli Stati membri di adeguare la normativa e le pratiche nazionali e di promuovere codici di buona pratica al fine di assicurare il pieno rispetto dei principi sanciti dalle raccomandazioni.

La Raccomandazione attuale CM/Rec(2016)6 «segue quella del 2006 - Rec(2006)4 - ed è stata elaborata sulla base di una consultazione pubblica che ha visto coinvolte tutte le parti interessate, in particolare associazioni mediche, ricercatori scientifici, organismi etici ed organizzazioni di pazienti. Inoltre, così come statuito all'articolo 24, essa è soggetta ad un periodico riesame dopo l'approvazione e ciò alla luce del progresso nel campo delle biobanche, nonché all'esperienza acquisita grazie all'attuazione delle sue linee guida»[88].

Tuttavia, «tale sviluppo richiede d'intervenire sulle condizioni di raccolta e conservazione del materiale per la ricerca futura, in particolare con riferimento all'informativa e al consenso delle persone interessate (articolo 10)»[89].

---

[85] Cfr. «attualmente, la fondazione di biobanche in combinazione con il registro dei pazienti è considerata la principale fonte per condurre ricerche traslazionali sull'implementazione delle conoscenze fondamentali nella medicina pratica. Banche di plasma sanguigno più semplici, preparati di DNA e banche di tessuti che richiedono apparecchiature più sofisticate e procedure operative standard, consentono alla comunità scientifica di indagare e scoprire nuovi marcatori diagnostici e prognostici di malattie, per separare i tipi nosologici in sottotipi molecolari, per fornire studi epidemiologici molecolari, incluso il modo retrospettivo, tenendo conto dell'esito della malattia. Se vengono messi a disposizione più campioni di alta qualità tramite le biobanche, i ricercatori possono utilizzare tali risorse per migliorare l'assistenza ai pazienti», si legge in MALSAGOVA, cit., 3.

[86] E la RECOMMENDATION CM/REC(2016)6 OF THE COMMITTEE OF MINISTERS TO MEMBER STATES on *research on biological materials of human origin* (Adopted by the Committee of Ministers on 11 May 2016 at the 1256th meeting of the Ministers' Deputies), in https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff.

[87] Cfr. CHINI C., *Consiglio d'Europa - Consiglio dei Ministri: raccomandazione agli Stati Membri circa la ricerca su materiale biologico di origine umana* - Anno 2016, Biodiritto in https://www.biodiritto.org/Biolaw-pedia/Docs/Consiglio-d-Europa-Consiglio-dei-Ministri-raccomandazione-agli-Stati-Membri-circa-la-ricerca-su-materiale-biologico-di-origine-umana.

[88] *Ibidem.*

[89] *Ibidem.*

Parallelamente ai regolamenti sulle biobanche, in tutti i paesi EU, le leggi nazionali ed europee sulla privacy e sulla protezione dei dati personali, in particolare la Convenzione 108[90] e il GDPR, si applicano collettivamente[91].

Il GDPR, Regolamento europeo sulla privacy[92] è stato recepito dall'Italia con il D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101[93], che ha modificato il codice della privacy del 2003. Le ampie definizioni di «dato personale» e di «trattamento» includono «raccolta», «uso» e la «messa a disposizione» di «qualsiasi informazione riguardante una persona fisica identificata o identificabile» (art. 4, nn. 1 e 2). Anche la nozione di «dati genetici», al n.13 dell'art. 4, riguardando conoscenze non solo sulle caratteristiche genetiche ereditarie che influiscono sulla salute di un individuo, ma anche su quelle acquisite che «forniscono informazioni univoche sulla fisiologia» di tale persona, è abbastanza lata da riferirsi a tutta la conoscenza ricavabile dai campioni biologici contenuti nelle biobanche.

---

[90] La CONVENZIONE DI STRASBURGO del 1981, o anche CONVENZIONE 108 DEL CONSIGLIO D'EUROPA, *Convenzione sulla protezione delle persone rispetto al trattamento automatizzato di dati a carattere personale*, è uno dei più importanti strumenti legali per la protezione delle persone rispetto al trattamento automatizzato dei dati personali. Ed è l'unico strumento giuridicamente vincolante a livello internazionale in tale materia, potendo ad essa aderire anche Stati non membri del Consiglio d'Europa. La Convenzione 108 nasce dall'esigenza di tutela per le persone a seguito del proliferare di tecnologie dell'informazione e comunicazione a partire dagli anni '60. Si applica a tutti i trattamenti di dati personali effettuati sia nel settore privato che pubblico, e quindi anche ai trattamenti effettuati da polizia e autorità giudiziaria. La normativa mira a proteggere gli individui da abusi e regolamentare i flussi transnazionali dei dati, e trae diretta inspirazione dall'articolo 8 della Convenzione europea dei diritti dell'uomo. Il testo è disponbile in https://www.coe.int/it/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/108.
Il 18 maggio 2018 il Consiglio ha adottato un protocollo di modifica del testo della Convenzione, *Protocol amending the Convention for the Protection of Individuals with regard to Automatic Processing of Personal Data (ETS No. 108),* detto anche 'Convenzione 108+', che fornisce un quadro giuridico robusto e flessibile per facilitare il flusso dei dati attraverso le frontiere e fornire garanzie efficaci. Esso introduce innovazioni rilevanti come l'obbligo di comunicare le violazioni dei dati (*data breach*) e il rafforzamento del principio di minimizzazione dei dati, e di trasparenza dell'elaborazione. Richiede inoltre anche il rispetto del principio di *privacy by design*, introducendo ulteriori tutele nell'ambito dei trattamenti algoritmici, come il diritto di ottenere informazioni sulla logica alla base dell'elaborazione dei dati. Le nuove norme avvicinano il regime della Convenzione aggiornata al regime stabilito dal Regolamento europeo GDPR. Ciò comporta che nel caso di valutazioni dell'adeguatezza del regime di protezione dei dati di un paese terzo, il fatto di aver aderito alla Convenzione 108+ è un elemento fondamentale. Il nuovo protocollo, ovviamente, si applica ai soli Stati firmatari, mentre agli Stati firmatari della sola Convenzione originale si applica quest'ultima. Il 5 marzo del 2019 l'Italia ha ratificato la Convenzione 108+. Il testo è disponbile in https://search.coe.int/cm/Pages/result_details. aspx?ObjectId=090000168089ff4e.

[91] Cfr. O. TZORTZATU, S. SLOKENBERGA ET AL., *GDPR and Biobanking*, Law, Governance and Technology 2021, Series 43, https://doi.org/10.1007/978-3-030-49388-2_22, 402.

[92] E' il REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO, del 27 aprile 2016, relativo alla *protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE* (REGOLAMENTO GENERALE SULLA PROTEZIONE DEI DATI), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'UE il 4 maggio 2016. Il GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI ha elaborato una versione arricchita del testo del Regolamento (UE) 2016/679, che - laddove necessario - segnala in corrispondenza di articoli e paragrafi i relativi 'Considerando' di riferimento, in modo da offrire una lettura più ampia e ragionata delle previsioni introdotte dalla nuova normativa. Aggiornato alle rettifiche pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea 127 del 23 maggio 2018, tale testo si trova in https://www.garanteprivacy.it/il-testo-del-regolamento.

[93] DECRETO LEGISLATIVO 10 agosto 2018, n. 101 - *Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonche' alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati), (in G.U.Serie Generale n.205 del 04-09-2018).* Il testo del '*Codice in materia di protezione dei dati personali*' in vigore (e cioè DECRETO LEGISLATIVO 30 giugno 2003, n. 196 integrato con le modifiche introdotte dal D.L.101) si trova in https://www.garanteprivacy.it/codice.

Ai sensi degli artt. 6 e 9 del Regolamento europeo, il trattamento sia dei dati personali «non qualificati» sia di quelli genetici o relativi alla salute deve avvenire con l'esplicito consenso dell'interessato e per specifiche finalità.

Infatti, poiché dal materiale biologico è possibile estrarre informazioni genetiche e sulla salute della persona da cui proviene, l'uso di tale materiale può comportare una violazione della riservatezza, tanto più evidente in caso di dati genetici, perché coinvolgono anche i familiari della persona da cui è prelevato il campione[94]. Dunque, sia il legislatore che l'interprete devono tendere alla ricerca del miglior bilanciamento tra diritti individuali ed interesse pubblico alla ricerca biomedica.

Ecco allora che l'art. 89 (paragrafo 1, richiamato dalla citata lett. j) dell'art. 9) dispone che «il trattamento a fini di archiviazione nel pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici è soggetto a garanzie adeguate per i diritti e le libertà dell'interessato, in conformità del presente regolamento. Tali garanzie assicurano che siano state predisposte misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio della minimizzazione dei dati. Tali misure possono includere la pseudonimizzazione, purché le finalità in questione possano essere conseguite in tal modo. Qualora possano essere conseguite attraverso il trattamento ulteriore che non consenta o non consenta più di identificare l'interessato, tali finalità devono essere conseguite in tal modo». Dunque, il trattamento senza consenso avviene lecitamente solo se il dato genetico o di salute viene ricavato da campione anonimo *ab origine* o successivamente anonimizzato, oppure, in subordine, pseudonimizzato. Inoltre, devono essere trattati solo i dati necessari per la ricerca, sussistendo altrimenti violazione del principio di minimizzazione: anche «i dati genetici e i campioni biologici contenuti in elenchi, registri o banche di dati, sono trattati con tecniche di cifratura o di pseudonimizzazione o di altre soluzioni che permettano di identificare gli interessati solo in caso di necessità, in modo da ridurre al minimo i rischi di conoscenza accidentale e di accesso abusivo o non autorizzato», afferma il Garante privacy nel Parere del 5 giugno 2019, (cit, punto 4.2, lett.e). Così come «quando le finalità della ricerca possono essere realizzate soltanto tramite l'identificazione anche temporanea degli interessati, il titolare del trattamento adotta specifiche misure per mantenere separati i dati identificativi dai campioni biologici e dalle informazioni genetiche già al momento della raccolta, salvo che ciò risulti impossibile in ragione delle particolari caratteristiche del trattamento o richieda un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato» (punto 4.11).

Tra le informazioni dovute figurano quelle sulle «finalità del trattamento» (artt. 13 e 14, paragrafo 1, lett. c) GDPR) e la stessa lettera obbliga a comunicare la «base giuridica del trattamento», sicchè, quando il trattamento può prescindere dal consenso, le finalità non debbano necessariamente essere specifiche, ma possano essere genericamente riferite ad attività di

[94] Come confermato anche dal GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Provvedimento n. 146 del 5 giugno 2019 recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101* (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019), in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9124510). Al punto '4.11 Trattamento di dati genetici per finalità di ricerca scientifica e statistica', vengono infatti elencate prescrizioni più restrittive.

ricerca genetica oppure biomedica, dato che gli studi del primo tipo comportano rischi peculiari rispetto agli altri del settore biomedico. Tale conclusione appare compatibile con il citato provvedimento del Garante della privacy del 5 giugno 2019, che, al punto 4.3, intitolato «informazioni agli interessati», richiama gli artt. 13 e 14 e si limita a prevedere come ulteriori informazioni: «a) i risultati conseguibili anche in relazione alle notizie inattese che possono essere conosciute per effetto del trattamento dei dati genetici; b) la facoltà o meno, per l'interessato, di limitare l'ambito di comunicazione dei dati genetici e il trasferimento dei campioni biologici, nonché l'eventuale utilizzo di tali dati per ulteriori scopi»[95]. Non vengono quindi richieste informazioni su specifici scopi di ricerca.

Inoltre, il GDPR alle lettere g), i) e j) dell'art. 9, richiede l'adozione di misure appropriate per tutelare tutti i diritti fondamentali dell'interessato, non soltanto la sua riservatezza[96]. Infatti, il materiale biologico contiene il genoma di una persona, cioè la sua identità, che fa parte dei diritti inviolabili tutelati dall'art. 2 Cost..

Infine, l'art. 32, comma 2, Cost. riconosce la libertà di autodeterminazione in ordine ai trattamenti sanitari, che peralto rientra nel diritto al rispetto della vita privata garantito ex art. 8 CEDU come interpretato dalla Corte europea[97].

---

[95] Cfr. GARANTE PRIVACY, *Parere del 5 giugno 2019*, cit, al punto 4.11.1 in merito alle informazioni da fornire agli interessati per il 'Trattamento di dati genetici per finalità di ricerca scientifica e statistica', aggiunge di comunicare all'interessato «a) gli accorgimenti adottati per consentire l'identificazione degli interessati soltanto per il tempo necessario agli scopi della raccolta o del successivo trattamento (art. 25 Regolamento UE 2016/679); b) le modalità con cui gli interessati, che ne facciano richiesta, possono accedere alle informazioni contenute nel progetto di ricerca».

[96] Nel Provvedimento del 1° novembre 2021, sulla base delle questioni emerse all'esito dell'istruttoria effettuata ai sensi dell'art. 110 del Decreto legislativo 30 giugno 2003 n. 196 (Codice Privacy) e dell'art. 36 del Regolamento (UE) 2016/679 dall'Autorità, quest'ultima rileva tra l'altro che nella documentazione trasmessa in sede di istruttoria dal titolare del trattamento, non venivano indicate le misure specifiche per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici oggetto di trattamento per il perseguimento degli obiettivi primari e secondari della ricerca.
«In particolare, in relazione allo Studio in esame, rilevano le seguenti cautele:
- l'accesso ai locali deve avvenire secondo una documentata procedura, che preveda l'identificazione delle persone, preventivamente autorizzate, che accedono a qualunque titolo anche dopo l'orario di chiusura (punto 4.2, lett. a));
- la conservazione, l'utilizzo e il trasporto dei campioni biologici sono posti in essere con modalità volte anche a garantirne la qualità, l'integrità, la disponibilità e la tracciabilità (punto 4.2, lett. b));
- la consultazione dei dati genetici trattati con strumenti elettronici è consentita previa adozione di sistemi di autenticazione basati sull'uso combinato di informazioni note ai soggetti all'uopo designati e di dispositivi, anche biometrici, in loro possesso (punto 4.2, lett. d));
Nella documentazione trasmessa non è in alcun modo comprovato il rispetto di tali prescrizioni e pertanto è necessario che la Fondazione adotti le richiamate misure per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici previste nelle Prescrizioni del Garante», come riportato in GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, Provvedimento n. 406 del 1° novembre 2021, in https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9731827.

[97] In casi particolari il legislatore può prevedere l'uso dei campioni per determinate ricerche, oppure obbligare ai trattamenti sanitari necessari nell'interesse della collettività. Un esempio si è avuto proprio nell'emergenza sanitaria da Covid-19: la LEGGE 2 luglio 2020, n. 72 *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 10 maggio 2020, n. 30, recante misure urgenti in materia di studi epidemiologici e statistiche sul SARS-COV-2. (20G00090)* (GU Serie Generale n.171 del 09-07-2020) in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/09/20G00090/sg dispone infatti che «il trattamento dei campioni e dei relativi dati è effettuato per esclusive finalità di ricerca scientifica sul SARS-COV-2 individuate dal protocollo di cui al comma 1, nel rispetto delle prescrizioni del Garante per la protezione dei dati personali individuate nel provvedimento del 5 giugno 2019».

In realtà, le direttive europee e i loro decreti d'attuazione italiani lasciano di fatto ampi margini riguardo ai tipi di consenso informato che è obbligatorio acquisire.

Quattro sono i modelli di riferimento: a) specifico, perché valevole per una determinata ricerca o trattamento; b) parzialmente ristretto, ossia relativo ad una ricerca determinata, ma anche ai suoi sviluppi e alle indagini potenzialmente associate in futuro direttamente o indirettamente; c) multi-opzione, che include più trattamenti e ricerche individuati; d) ampio, perché prestato senza indicazione specifica dei trattamenti e delle ricerche[98].

Le direttive europee non sembrano collegare il consenso ad una determinata ricerca, neppure nel senso elastico del modello parzialmente ristretto. Infatti, l'allegato IV della citata direttiva 2006/17, al punto 2.4, riporta, tra i dati che l'istituto dei tessuti deve registrare, "l'assenso o autorizzazione, in particolare lo scopo per cui possono essere impiegati i tessuti e le cellule (ovvero uso terapeutico o uso di ricerca, oppure uso sia terapeutico che di ricerca) e qualsiasi istruzione specifica relativa all'eliminazione se i tessuti o le cellule non sono utilizzati per lo scopo a cui erano destinati". Dunque, il consenso non sembra riferito ad un uso determinato, bensì agli usi rientranti negli scopi terapeutici o di ricerca.

Passando all'ordinamento interno, il fatto che il consenso presupponga, oltre alla capacità naturale, l'informazione sulle conseguenze del trattamento sembra implicare una volontà non solo dell'atto, ma anche dell'effetto. Di conseguenza, il consenso ampio, lasciando all'utilizzatore la scelta su come impiegare il campione, gli rimetterebbe la determinazione dell'oggetto del negozio, con conseguente rischio di ledere il principio dell'accordo. Comunque poi il provvedimento del 2019 del Garante della privacy conferma numerose limitazioni alla possibilità di destinare il campione a finalità di ricerca diverse da quelle per le quali è stato acquisito[99].

3.9. Circolazione del materiale biologico

La cd. 'circolazione' del materiale biologico ne consente l'uso da parte di soggetti diversi rispetto a quelli che raccolgono il campione. La legittimazione dei terzi all'uso del campione biologico presuppone la sua cessione da parte della biobanca che lo conservava. Il *favor* europeo per la circolazione del materiale biologico emerge chiaramente dal considerando n. 53 GDPR, secondo cui «gli Stati membri dovrebbero rimanere liberi di mantenere o

[98] Cfr. per tutti Comitato Nazionale di Bioetica (Presidenza del Consiglio dei Ministri), Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato* in http://cnbbsv.palazzochigi.it/media/1531/raccolta-di-campioni-biologici-ai-text.pdf, pag. 8.

[99] Cfr. Garante Privacy, *Provvedimento del 5 giugno 2019*, cit., punto 4.11.3, seconda parte, secondo cui «Quando a causa di particolari ragioni non è possibile informare gli interessati malgrado sia stato compiuto ogni ragionevole sforzo per raggiungerli, la conservazione e l'ulteriore utilizzo di campioni biologici e di dati genetici raccolti per la realizzazione di progetti di ricerca e indagini statistiche, diversi da quelli originari, sono consentiti se una ricerca di analoga finalità non può essere realizzata mediante il trattamento di dati riferiti a persone dalle quali può essere o è stato acquisito il consenso informato e: aa) il programma di ricerca comporta l'utilizzo di campioni biologici e di dati genetici che in origine non consentono di identificare gli interessati, ovvero che, a seguito di trattamento, non consentono di identificare i medesimi interessati e non risulta che questi ultimi abbiano in precedenza fornito indicazioni contrarie; bb) ovvero il programma di ricerca, preventivamente oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale, è sottoposto a preventiva consultazione del Garante ai sensi dell'art. 36 del Regolamento (UE) 2016/679».

introdurre ulteriori condizioni, fra cui limitazioni, con riguardo al trattamento di dati genetici, dati biometrici o dati relativi alla salute, senza tuttavia ostacolare la libera circolazione dei dati personali all'interno dell'Unione quando tali condizioni si applicano al trattamento transfrontaliero degli stessi»[100].

Anche l'art. 18 della Raccomandazione del 2016 invita gli Stati a facilitare l'accesso dei ricercatori alle collezioni di materiali biologici, poiché, come emerge anche dal preambolo, la ricerca è spesso interdisciplinare ed internazionale e, quindi, la condivisione dei campioni al di là dei confini nazionali diventa fondamentale. Sempre che, come visto, i diritti dell'utilizzatore trovino i propri limiti e fondamento nel consenso informato della persona da cui i campioni sono prelevati.

E anche il parere del Garante del 5 giugno 2019, afferma (punto 4.3.) che «le informazioni da rendere agli interessati ai sensi degli artt. 13 e 14 Regolamento (UE) 2016/679 e anche ai sensi degli artt. 77 e 78 del Codice per il medico di medicina generale e per il pediatra di libera scelta, evidenziano, altresì: (…) b) la facoltà o meno, per l'interessato, di limitare l'ambito di comunicazione dei dati genetici e il trasferimento dei campioni biologici, nonché l'eventuale utilizzo di tali dati per ulteriori scopi». Dunque, da un lato, la circolazione sia dei dati che del materiale biologico presuppone il consenso; dall'altro, l'interessato può scegliere di non limitare tale circolazione.

Per poter concretamente esercitare tale scelta è però importante che si tratti di ente in possesso dei requisiti di accreditamento previsti dalle citate direttive europee ed obbligato ad usare il campione solo in ricerche previamente autorizzate da un comitato etico.

3.10. Per una buona pratica della condivisione[101]

E' basilare «comprendere insieme la stretta relazione tra *governance* del *biobanking* e *sharing* dei dati e dei risultati, condividere i requisiti ELSI del processo di trasferimento e condivisione al fine di configurare strumenti di buona pratica e di armonizzare il processo di accesso"[102].

Le fasi sono le seguenti:

(i) *Processo di condivisione dei campioni e dati e assetto normativo*

[100] Sul punto si veda anche A.C. RAUL, *Why Schrems II Might Not Be a Problem for EU-U.S. Data Transfers*, December 21, 2020, in https://www.lawfareblog.com/why-schrems-ii-might-not-be-problem-eu-us-data-transfers.

[101] Cfr. «il processo di *sharing* è motore e scopo del *biobanking* stesso, come delle infrastrutture di ricerca: è possibile all'interno di un orizzonte condiviso "ETICO-LEGALE-SOCIALE - ELSI", che faccia suoi i principi di "trovabilità" - accessibilità- interoperabilità- riuso (*FINDABLE - ACCESSIBLE - INTEROPERABLE - REUSABLE*- FAIR), in cui ciascuno ha un ruolo determinante, dalle istituzioni, biobanche e comitati etici che garantiscono, ai ricercatori che fruiscono e restituiscono risultati, ai pazienti, cittadini e loro rappresentanti, che attraverso la messa a disposizione di dati/materiali sono partner durante tutto il processo. I due nuovi regolamenti europei, Reg UE 536/14 per la sperimentazione clinica e Reg UE 679/16 per la protezione dei dati, così come i Provvedimenti nazionali conseguenti, ridefiniscono criteri e requisiti etico-legali-sociali della ricerca basata su dati/campioni così come propongono co-responsabilità», come si legge in WG ELSI BBMRI.IT 2018 – 2019, *Accesso e processo di condivisione. Per una buona pratica della condivisione (dai dati ai risultati) nel biobanking di ricerca*. Documento interno la cui circolazione è circoscritta ai Componenti del WG, previa autenticazione all'Area riservata del portale https://www.bbmri.it/. Nel testo ne riporto ampi stralci.

[102] *Ibidem*.

L'entità materiale (campione) si trova normata in poche regole:

- principio generale, internazionale, di non commerciabilità del corpo umano e delle sue parti in quanto tali (Convenzione di Oviedo, art. 21, Divieto di profitto)
- art 5 del c.c. («gli atti a disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge (art. 579 c.p.), all'ordine pubblico o al buon costume' (art. 32 Cost.)»,
- nessuna definizione sulla dimensione proprietaria.

E' invece molto più specifica la legislazione per quanto attiene l'aspetto informazionale dei campioni biologici, dal GDPR alla normativa nazionale sulla privacy[103].

«Questa asimmetria dal punto di vista normativo, con i provvedimenti del Garante della privacy si traduce di fatto in un assorbimento dell'entità materiale nel dato: vista la maggior delicatezza dell'utilizzo dei dati, rispetto all'utilizzo dei campioni, che non inferiscono più sul corpo, sulla salute, si 'smateria' l'aspetto materiale per poterlo ricondurre solo all'aspetto informazionale, non distinguendo più il materiale biologico (e la sua alta potenzialità di originare nuovi e ulteriori dati) dai dati, dall'informazione».

La disciplina dell'«entità informazionale» ha come inglobato fino ad assorbire, ridurre a sé, la disciplina dell'«entità materiale» in quanto tale.

Sharing dei campioni biologici in quanto entità fisica	*Sharing* delle informazioni, un'entità smaterializzata, che si muove su un binario giuridico diverso dalla materia
unico processo ricondotto allo sharing delle informazioni	

Sicché, ad esempio, nel momento in cui il paziente revoca l'autorizzazione al trattamento e all'utilizzo dei dati, il Garante stabilisce che si è tenuti a distruggere anche i campioni, fatta salva la volontà espressa dal partecipante, laddove avesse optato in sede di consenso per una anonimizzazione in caso di revoca, quasi che i campioni non fossero che contenitore delle informazioni già ricavate.

(ii) ***Trasferimento e condivisione***

[103] GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Allegati 4 e 5 al provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. del 10 agosto 2018, n. 10* (doc. *web* n. 9124510) in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9124510; Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 del 19 dicembre 2018, allegato A5 al Codice (doc. *web* n. 9069637) in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9069637.

Le regole che disciplinano il trasferimento dei dati a Paesi extra-europei, devono essere tali da assicurare le medesime tutele garantite dal GDPR all'interno di ciascun Stato Membro.

a. Trasferimento sulla base di una decisione/giudizio di adeguatezza (art 45 GDPR)

La Commissione Europea considera alcuni Stati ancorché non comunitari con standard adeguati, a seguito di un giudizio di adeguatezza[104]. Quando trasferiamo i dati in uno di questi Stati è come se li trasferissimo in uno stato membro (art. 45 GDPR).

ANDORRA	FAROE ISLANDS	ISLE OF MAN	NEW ZEALAND
ARGENTINA	GUERNSEY	JAPAN	SWITZERLAND
CANADA	ISRAEL	JERSEY	URUGUAY

***Fig. 15** - Stati non comunitari che la Commissione Europea riconosce con garanzie di protezione adeguata (aggiornata al 27 novembre 2019).*

b. Trasferimento verso uno Stato senza giudizio di adeguatezza, sulla base dell'adeguatezza delle garanzie offerte dal soggetto presso cui stiamo trasferendo (art 46 GDPR)

Garanzie adeguate e gli interessati dispongono di diritti azionabili e mezzi di ricorso effettivi[105].

1. Sono adeguate le clausole contrattuali tra il titolare del trattamento e il destinatario dei dati del paese terzo. Si obbliga il destinatario attraverso il contratto al rispetto delle tutele europee (i soggetti extra-europei sono obbligati al rispetto del GDPR relativamente al trattamento dei dati oggetto del trasferimento).

[104] La tematica è sintetizzata alla pagina web https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/international-dimension-data-protection/adequacy-decisions_en.

[105] Non occorre specifica autorizzazione del Garante se:
- il trasferimento avviene in esecuzione di uno strumento giuridicamente vincolante e avente efficacia esecutiva tra autorità pubbliche o organismi pubblici; oppure se il trasferimento avviene in base a un accordo che contiene strumenti di garanzia valutati, in via preventiva, come adeguati, dalla Commissione o dal Garante:
b) norme vincolanti d'impresa in conformità dell'articolo 47 , le c.d. Binding Corporate Rules (BCR);
c) le clausole - tipo adottate dalla Commissione o dal Garante;
e) un codice di condotta approvato;
f) un meccanismo di certificazione approvato.

2. Accordo amministrativo tra amministrazioni pubbliche (i.e. 2 università) con l'obbligo di rispetto degli standard del GDPR.

c. Trasferimento verso uno Stato senza giudizio di adeguatezza, senza garanzie contrattuali, amministrative (art 49 GDPR) su base eccezionale – clausola di esonero.

Si rinvia alle «Linee guida 2/2018 sulle deroghe di cui all'articolo 49 del Regolamento 2016/679» dell'*European Data Protection Board* [106] e alla successiva evoluzione[107].

---

[106] European Data Protection Board (EDPB), *Linee guida 2/2018 sulle deroghe di cui all'articolo 49 del regolamento 2016/679 Adottate il 25 maggio 2018*, Consultabili in https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_guidelines_2_2018_derogations_it.pdf.

[107] «Il 10 novembre 2020, il Garante europeo della protezione dei dati (EDPB) ha adottato la bozza delle *Raccomandazioni 01/2020 sulle misure che integrano gli strumenti di trasferimento per garantire il rispetto del livello di protezione dei dati personali nell'UE* e le *Raccomandazioni 02/2020 sulle Garanzie Essenziali Europee per le misure di sorveglianza* nei paesi terzi, le quali costituiscono, di fatto, un'appendice alle prime.
Le due raccomandazioni fanno seguito alla sentenza «Schrems II» della Corte di Giustizia europea e hanno il fine di supportare gli esportatori di dati, titolari o responsabili del trattamento, nel complesso compito di valutare i paesi terzi e l'individuazione di adeguate misure supplementari, ove necessario, garantendo quindi l'applicazione in concreto del principio di *accountability* stabilito nel Regolamento GDPR.
In particolare, con le Raccomandazioni 01/2020 l'EDBP intende fornire all'esportatore una *roadmap* per i trasferimenti, articolata nei sei step di seguito schematizzati:

- Step 1 – Mappatura dei propri trasferimenti, volta ad individuare i paesi terzi coinvolti e verificare che i dati siano adeguati, pertinenti e limitatati a quanto necessario in relazione alle finalità per le quali sono trasferiti e trattati nel paese terzo;
- Step 2 – Verifica dello strumento su cui si basa il trasferimento, tra quelli elencati nel Capitolo V del GDPR, *e.*, (i) se è stata adottata dalla Commissione Europea una decisione di adeguatezza ai sensi dell'articolo 45 del GDPR; (ii) se è necessario fare affidamento su uno degli strumenti di trasferimento elencati all'articolo 46 del GDPR; o (iii) se, nel caso di trasferimenti occasionali e non ripetitivi, sia possibile fare affidamento su una delle deroghe previste dall'articolo 49 del GDPR;
- Step 3 – Valutazione della legge o prassi del paese terzo, da effettuarsi qualora il trasferimento non possa fondarsi né su una decisione di adeguatezza *ex* articolo 45 del GDPR, né su una deroga ai sensi dell'articolo 49 del GDPR. In questi casi, è infatti necessario condurre un'analisi più puntuale sulla legislazione dei paesi terzi verso i quali si intende trasferire i dati, al fine di individuare eventuali disposizioni in grado di incidere, nel caso concreto, sull'efficacia degli strumenti di trasferimento *ex* articolo 46 del GDPR su cui si fa affidamento. A tal riguardo, l'Allegato 3 alle Raccomandazioni 01/2020 fornisce un elenco non esaustivo di fonti di informazione per tale valutazione, così come è in tale contesto che si collocano anche le previsioni contenute nelle ulteriori Raccomandazioni 02/2020 adottate dall'EDPB, le quali specificano, in particolare, i fattori da tenere in considerazione nel valutare «se le misure di sorveglianza che consentono l'accesso ai dati personali da parte delle autorità pubbliche di un paese terzo, siano esse agenzie di sicurezza nazionale o autorità incaricate dell'applicazione della legge, possano essere considerate un'interferenza giustificabile o meno». L'*assessment* deve essere effettuato mediante un'accurata *due diligence* e dovrà poi essere debitamente documentato, in un'ottica di *accountability*;
- Step 4 – Individuazione e adozione delle eventuali misure supplementari necessarie, nel caso in cui dall'*assessment* effettuato risulti che la legislazione del paese terzo verso il quale si intende trasferire i dati non garantisce una protezione sostanzialmente equivalente a quella prevista dalla normativa europea. L'EDPB include in proposito, nell'Allegato 2 alle Raccomandazioni 01/2020, un elenco non esaustivo di misure tecniche, contrattuali e organizzative supplementari, a supporto della disamina degli esportatori. Viene peraltro rimarcato che l'efficacia di ciascuna misura dipende dal caso concreto e che la valutazione è pur sempre rimessa, in ultima analisi, all'esportatore stesso. Pertanto, anche in questo caso, le scelte dovranno essere effettuate a valle di un accurato *assessment* e dovranno essere documentate;
- Step 5 – Adozione di eventuali procedimenti formali, resisi necessari in base all'implementazione delle misure supplementari individuate a seconda dello strumento di trasferimento *ex* articolo 46 del GDPR su cui si fa affidamento. L'EDPB fornisce ulteriori informazioni in merito a tali eventuali adempimenti formali ed evidenzia che in alcuni casi potrebbe essere necessario consultare le autorità di controllo competenti; e

I presupposti sopra delineati definiscono le basi di legittimità per il trasferimento dei dati in paesi terzi. È illegittimo e vietato trasferire dati se tali criteri non sono soddisfatti.

iii) Requisiti per una buona pratica del trasferimento e della condivisione

a) Un processo continuo e attivo di informazione, con la biobanca in prima linea

1° requisito*: informazione condivisa & previa sul trasferimento*

Nella fase previa al consenso, ma anche ogni volta che richiesto, la biobanca condivide il «*Material Transfer Agreement*» (MTA) con il potenziale partecipante al processo di *biobanking*: è fondamentale dichiarare sin dal principio per quali scopi si utilizzerà il materiale, a chi e dove potrebbe essere trasferito, e informare della destinazione e dell'uso (anche commerciale) degli eventuali risultati e beni prodotti.

Quindi per attivare un buon processo di *condivisione*, è necessario dichiarare sin nella fase di consenso che i campioni o una quota parte di essi potranno essere condivisi con soggetti terzi e/o trasferiti in Paesi non necessariamente europei.

Gli Articoli 13 e 14 del GDPR dettagliano gli obblighi informativi, anche relativamente al trasferimento, sia ipotetico che già previsto:

Lettera f, art. 13 (dati ottenuti presso l'interessato)	✓ obbligo di informare sulla possibilità di trasferimento, ✓ obbligo informare se c'è giudizio di adeguatezza, adeguatezza di garanzie (art. 46-47) o l'eccezione previste dall'art.49, ✓ in presenza di clausole contrattuali/atti amministrativi e non giudizio di adeguatezza (art.46-47) dobbiamo rendere disponibile copia di queste garanzie (i.e. contratto di ricerca).
Lettera f - art. 14 (dati non ottenuti presso l'interessato)	Come all'art. 13, è obbligatorio dichiarare la base di legittimità. Vi è però una differenza tra l'art. 13 e l'art. 14, come si evidenzia al comma V art. 14 con possibilità di deroga dall'obbligo di informazione, quando comunicare tali informazioni risulta

► Step 6 – Rivalutazione, ad intervalli adeguati, del livello di protezione dei dati trasferiti verso paesi terzi, per verificare se ci sono stati o ci saranno sviluppi che possono influire su di essi. Tale controllo va effettuato in ogni caso in cui si effettuano trasferimenti ai sensi del Capitolo V del GDPR, in quanto il principio di *accountability* richiede una vigilanza continua sul livello di protezione dei dati personali.

L'EDPB rimarca infine che le autorità di controllo continueranno a monitorare l'applicazione del GDPR e che, nell'esercitare i propri poteri, terranno in debita considerazione le azioni intraprese dagli esportatori per garantire che i dati da essi trasferiti godano di un livello di protezione sostanzialmente equivalente a quella prevista nei paesi dell'UE». Fonte: pagina web https://dirittoaldigitale.com/2020/11/25/raccomandazioni-trasferimenti-dati-personali-sentenza-schrems/.

	impossibile o sproporzionato: →→ occorre dimostrare e dar conto che lo sforzo è sproporzionato rispetto all'azione e tracciarlo nel Registro di attività del trattamento.

Fig. 16 *- Obblighi informativi relativamente al trasferimento transfrontaliero (GDPR).*

Non è solo auspicabile ma dovuto informare della possibilità di trasferimento, dell'intenzione ipotetica, e nel caso materiali e dati verranno trasferiti, su quale base di legittimità, o giudizio di adeguatezza, o clausole di garanzia; anche quando non si sa se e dove si trasferirà, si dovrà in ogni caso anticipare come e dove potranno essere reperite le clausole di garanzie nel futuro (i.e. presso il responsabile del trattamento).

Inoltre, dopo la prima informativa, quando si sa dove verranno concretamente trasferiti dati - campioni, è buona pratica informare del trasferimento specifico: anche se, proprio in questo caso, ci si potrebbe avvalere del comma V art. 14.

In sintesi, in caso di trasferimento, per il partecipante non devono assolutamente diminuire le garanzie e la possibilità di esercitarle. La biobanca è sempre implicata in questo rapporto, sicché è determinante che nello stipulare il contratto di trasferimento, si assicuri essa stessa di strumenti di «effettività per l'esercizio dei diritti».

Se il soggetto terzo è inadempiente, si potrà impugnare il contratto: si rivela di fondamentale importanza che il foro per dirimere le controversie sia europeo.

2° requisito: trasparenza del processo

È opportuno, oltre che indicatore della qualità e dell'eticità del processo, che la biobanca si dia un regolamento interno[108], che stabilisca relativamente all'intero processo, con attenzione specifica allo scambio e/o al trasferimento parametri, limiti, regole, e che tutto questo sia condiviso preliminarmente ed in trasparenza con il partecipante al *biobanking* e la cittadinanza, sia individualmente che attraverso un'azione pubblica (i.e. sito web), così come alla comunità scientifica. DI conseguenza devono essere pubblici e fruibili:

- ✓ eventuale codice etico,
- ✓ eventuale codice di condotta,
- ✓ eventuale policy di condivisione e trasferimento,
- ✓ MTA.

3° requisito : regolamentazione dei diritti e dell'utilizzo

Nel MTA in qualità di contratto, è importante che si regolino i diritti delle Parti (ad es. l'aspetto proprietario) sugli eventuali risultati e beni prodotti dall'utilizzo dei dati e dei campioni trasferiti, in modo coerente sia con il

[108] Un esempio molto interessante è costituito dal *Regolamento Biobanca Istituzionale* dell' ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI (INT-Pascale) in https://www.istitutotumori.na.it/RicercaScientifica/Allegati_BBI/Regolamento_Biobanca.pdf.

consenso informato che con la policy di *sharing*: la filiera deve essere intelligibile in tutto l'arco di utilizzo.

Per quanto attiene all'aspetto proprietario è bene che la biobanca mantenga una possibilità di controllo sul materiale, almeno dal punto di vista fisico[109].

È opportuno che si preveda, a fine progetto,

- nel caso di esaurimento, la comunicazione dell'avvenuto esaurimento, da parte del ricevente;
- oppure la restituzione della quota parte dei materiali residui alla biobanca, affinché sia sempre tracciato il materiale e riutilizzabile, una volta verificata la qualità dello stesso da parte della biobanca.

In sostanza, «deve esserci una perfetta comunicabilità tra le parti, la biobanca è il vero responsabile della circolazione del campione, e deve essere in grado di rispondere del suo uso»**.**

a) Titolarità del trattamento della biobanca e/o dell'istituzione presso cui è insediata la biobanca nel processo di trasferimento.

La biobanca dovrebbe rimanere sempre l'unico titolare del trattamento: trasferendo in forma pseudonimizzata, la biobanca rimane così l'interlocutore del conferente, del partecipante al biobanking, altrimenti si genererebbe una situazione di confusione e di difficile possibilità di esercizio dei diritti.

Si compierebbe così pienamente la funzione di garante dell'efficacia dei diritti, del loro esercizio.

In caso di trasferimento della titolarità, il partecipante deve essere informato previamente, sia del trasferimento che delle sue implicazioni.

b) Il campione come un patrimonio da gestire e di cui rendere conto.

Il corpo in quanto tale non può essere oggetto di quantificazione economica, non può generare un lucro, pertanto non si può dare un prezzo sulla base della scarsità del campione, perché il campione si sottrae alle logiche economiche.

Come accennavo *supra* a proposito anche della sostenibilità, si deve quantificare il costo del biobancaggio, oltre che il costo della spedizione e dell'eventuale trattamento richiesto dei campioni.

Il biobancaggio, la *governanc*e del campione, generano dei costi (prelievo, conservazione, lavorazione, mantenimento). È auspicabile chiedere un rimborso delle spese di biobancaggio, dei costi vivi, nessuna norma lo vieta; anzi, si profilerebbe un danno erariale se un ente pubblico concedesse, scambiasse gratuitamente a terzi, non pubblici, dei campioni[110].

[109] Per prudenza è bene prevedere l'acquisizione di garanzie previe per quanto riguarda la conservazione e l'utilizzo in qualità (ad es.,questionario relativo all'utilizzo del materiale trasferito).

[110] Cfr. THE COMMITTEE OF MINISTERS OF THE COUNCIL OF EUROPE, *Recommendation Rec(2016)6 to member states on research on biological materials of human origin, Explanatory memorandum*, Chapter II, Art. 6, p. 35, in

Il campione dal punto di vista gestionale, amministrativo è un patrimonio, di cui rispondere.

c) La possibilità contrattuale di destinare alla biobanca una parte dei proventi**.**

Il brevetto in quanto tale è concepito come altro dal campione in quanto tale: dalle varie diatribe sollevate da pazienti, in particolare davanti a corti statunitensi è risultato che il paziente non ha diritto rispetto al brevetto generato da terzi, pur avendo questi sviluppato il brevetto a partire dai campioni biologici del paziente.

Il brevetto è considerato un'attività inventiva che si differenzia da quanto prodotto in natura.

Tuttavia, nel MTA, in fase contrattuale, si può prevedere che il soggetto terzo debba riconoscere alla biobanca, all'istituzione, un ricavo economico: questo appartiene alla libertà contrattuale tra il conferente e il ricevente.

Comunque, nel caso in cui il ricevente sviluppi un brevetto:

a. È obbligato a comunicarlo alla biobanca,
b. È possibile prevedere una percentuale dei proventi da versare alla biobanca.

In sintesi, il singolo non può ricevere un beneficio economico diretto. Ma la biobanca rappresenta la comunità dei partecipanti, ed è proprio la biobanca che dovrebbe agire da «sindacato dei partecipanti stessi»: grazie al contributo percepito (*fee),* al processo di recupero dei costi del biobancaggio *(cost recovery)* la biobanca può migliorare, incrementare la qualità delle attività così come con l'eventuale quota parte dei proventi, stabilita nell'MTA.

d) La possibilità di essere citati laddove si generi una pubblicazione.

È interesse di chi pubblica specificare da dove quei campioni provengono, poiché la qualità del campione biobancato è garanzia della qualità della ricerca stessa[111].

iv) Misure tecniche di sicurezza, che valgono per ogni tipo di trasferimento intra ed extra europeo (GDPR e Provvedimento 5 giugno 2019 – Garante privacy)

Le misure tecniche rientrano nelle responsabilità del responsabile del trattamento, tra queste misure, la pseudonimizzazione; se trasferisco con nome e cognome, sono in un processo di eccezione che mi obbliga a

https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168045 83de.

[111] La comunità internazionale ha sviluppato uno strumento denominato BRIF - *Bioresource Research Impact Factor*, finalizzato alla condivisione in qualità delle biorisorse.

particolarissime misure tecniche. Quando le finalità di ricerca possono essere sviluppate solo mantenendo i dati identitari, sin dalla raccolta i dati devono essere tenuti separati attraverso dei sistemi di criptazione, di frammentazione (se archiviati in *cloud)* e di sicurezza e si deve dar conto che sto utilizzando le misure più garantiste, per esempio un servizio cloud certificato, capace di render conto delle garanzie sottoscritte.

v) Sharing benefits – community benefit, negoziabile nel MTA

- ✓ A*greement* tra associazione e biobanca, se e in che modo è possibile prevedere che parte della percentuale legata allo sviluppo con profitto del brevetto possa declinarsi specificatamente in beneficio di comunità.

- ✓ Beneficio di comunità per i pazienti

La filiera dal traslazionale all'Autorizzazione di immissione in commercio - AIC del trattamento: l'esito positivo di questo percorso di ricerca, laddove quel trattamento si sia sviluppato anche grazie a campioni biobancati, sia preso in considerazione in fase di negoziazione.

4. Tecniche avanzate di pseudonimizzazione dei dati.

La pseudonimizzazione è una tecnica di sicurezza chiave e un modo per implementare la minimizzazione dei dati in vari contesti, fornendo un mezzo che può facilitare il trattamento dei dati personali, pur offrendo forti garanzie per la loro protezione.

Completando il suo [112] lavoro passato, nel recente rapporto sulla pseudonimizzazione dei dati ENISA[113] analizza tecniche avanzate e casi d'uso specifici che possono aiutare a definire lo stato dell'arte in questo campo[114].

4.1. Gestione dell'identità

Un prerequisito per la pseudonimizzazione è la gestione dell'identità.

Gli attuali sistemi informativi ospedalieri e registri clinici utilizzano moduli di registrazione dei pazienti che assegnano un identificatore univoco del paziente (PID) a un paziente per costituire un'efficace gestione dell'identità.

Se gli operatori sanitari inviano campioni biologici e dati medici a un laboratorio di elaborazione dei campioni (SPL) e a una struttura di

[112] Il primo Report sul tema nel gennaio 2019 ('ENISA, 2019 – 1') ha presentato una panoramica della nozione e delle principali tecniche di pseudonimizzazione in correlazione con il suo nuovo ruolo ai sensi del GDPR. Un secondo rapporto ENISA è seguito nel novembre 2019 ('ENISA, 2019 – 2') con un'analisi dettagliata dei metodi tecnici ed esempi specifici e migliori pratiche per particolari set di dati (indirizzi e-mail, indirizzi IP e set di dati più complessi).

[113] The European Union Agency for Cybersecurity (ENISA), *Data Pseudonymisation: Advanced Techniques and Use Cases,* Published January 28, 2021 in https://www.enisa.europa.eu/publications/ data-pseudonymisation-advanced-techniques-and-use-cases/.

[114] Sul tema si veda anche S. Guida, *Enisa's last technical analysis of data pseudonymization advanced measures in data protection and privacy*, EJPLT, 17/03/2021, in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Tool/Evidenza/Single/view_html?id_evidenza=76,

sequenziamento per l'analisi genetica, *biospecimen* come il sangue e il tessuto sono annotati con informazioni contestuali come il nome del progetto, il sito di origine del tessuto, il campione o il partecipante allo studio. Quindi, uno pseudonimo (PSN) invece dei dati personali o il PID dovrebbe essere allegato a un campione inoltrato a un SPL. Di conseguenza, un PID deve essere trasformato in un PSN prima che un campione e i dati associati lascino l'ospedale per l'elaborazione esterna. Questo PSN deve essere ripetutamente inequivocabile per un paziente, in modo che i ricercatori possano correlare e utilizzare per uso secondario diversi campioni dello stesso paziente (ad es. tumore e campione di controllo).

Inoltre, è necessario che una o più persone siano in grado di calcolare il PID dal PSN. Queste persone sono chiamate *ombudsmen* (difensori civici), perché salvaguardano la privacy dei pazienti mentre sono ancora in grado di identificarli individualmente da uno pseudonimo, se necessario[115].

4.2. Requisiti fondamentali per la pseudonimizzazione

In generale, i due requisiti fondamentali per la pseudonimizzazione completa nella ricerca traslazionale sono un PSN ripetutamente non ambiguo per un dato PID e una separazione dei compiti per quanto riguarda la pseudonimizzazione e la de-pseudonimizzazione di un paziente. Se giustificato, gli *ombudsmen* dovrebbero essere in grado di de-pseudonimizzare un paziente da un determinato PSN in modo semplificato senza l'intervento di ulteriori risorse umane. Un PSN non ambiguo è essenziale per indagare le correlazioni tra fenotipo e genotipo di un paziente[116].

4.3. Tecniche avanzate di pseudonimizzazione

Tra le tecniche avanzate di pseudonimizzazione[117], basate su tecniche crittografiche[118], risultano di particolare importanza per questo settore le seguenti:

---

[115] Cfr. H. AAMOT, C.D. KOHL, D. RICHTER ET AL., *Pseudonymization of patient identifiers for translational research*. BMC Med Inform Decis Mak 13, 75 ,2013, in https://bmcmedinformdecismakbiomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-13-75#citeas, 2.

[116] *Ibidem*, pag. 3.

[117] Cfr. «la pseudonimizzazione è definita all'articolo 4, paragrafo 5, del GDPR come: 'il trattamento di dati personali in modo tale che i dati personali non possano più essere attribuiti a uno specifico interessato senza l'uso di informazioni aggiuntive, a condizione che tali informazioni aggiuntive siano conservate separatamente e siano soggette a misure tecniche e organizzative per garantire che i dati personali non siano attribuiti a una persona fisica identificata o identificabile'. Nel GDPR, il responsabile del trattamento dei dati è l'entità responsabile di decidere se e come la pseudonimizzazione sarà implementata. I responsabili del trattamento dei dati, che agiscono sotto le istruzioni dei controllori, possono anche avere un ruolo importante nell'attuazione della pseudonimizzazione. Il considerando (29) del GDPR afferma che l'applicazione della pseudonimizzazione ai dati personali può ridurre i rischi per gli interessati e aiutare i responsabili del trattamento e gli incaricati del trattamento a soddisfare i loro obblighi di protezione dei dati. Inoltre, il considerando (30) afferma che le misure di pseudonimizzazione dovrebbero, pur consentendo un'analisi generale, essere possibili all'interno dello stesso responsabile del trattamento, quando tale responsabile ha adottato misure tecniche e organizzative adeguate e che le informazioni aggiuntive per l'attribuzione dei dati personali a uno specifico interessato sono conservate separatamente», come si può leggere in ENISA, *Recommendations on shaping technology according to GDPR provisions - An overview on data pseudonymisation.* Published January 28, 2019 in https://www.enisa.europa.eu/publications/recommendations-on-shaping-technology-according-to-gdpr-provisions.

[118] Le tecniche crittografiche, come l'*encipherment*, le firme digitali, la gestione delle chiavi e gli schemi di condivisione dei segreti, sono elementi importanti nell'implementazione di tutti i servizi di sicurezza. «Si

a. Crittografia asimmetrica.

Anche se la più comunemente usata è la crittografia simmetrica, quella cd. asimmetrica ha alcune proprietà interessanti che potrebbero supportare meglio la minimizzazione dei dati e il «principio del bisogno di sapere»[119],fornendo allo stesso tempo una protezione robusta. Ci sono due diverse entità coinvolte durante il processo di pseudonimizzazione:

(i) una prima entità crea gli pseudonimi dagli identificatori usando la chiave pubblica di pseudonimizzazione (PK), e

(ii) un'altra entità è in grado di risolvere gli pseudonimi agli identificatori utilizzando la chiave di pseudonimizzazione segreta (privata) (SK)[120].

Non è necessario che condividano la stessa conoscenza: un responsabile del trattamento dei dati può rendere disponibile la sua PK ai suoi incaricati del trattamento, che possono raccogliere e pseudonimizzare i dati personali utilizzando la PK, quindi il primo è l'unica entità che può successivamente calcolare i dati iniziali dagli pseudonimi. Questo scenario è legato a quello generico di un elaboratore di dati che è l'entità di pseudonimizzazione, con il

---

può definire la crittografia come un mezzo attraverso il quale convertire un contenuto leggibile (*plaintext*) in un contenuto illeggibile (*ciphertext*). (..) Fondamentalmente, la crittografia è il processo di trasformazione del testo in chiaro in testo cifrato attraverso l'uso di due elementi importanti:

- ✓ Algoritmi - Un algoritmo di crittografia è un insieme di indicazioni che aiutano a risolvere un problema. Più specificamente, è un insieme di istruzioni e processi matematici che servono uno scopo specifico. Alcuni algoritmi sono progettati per funzionare in canali privati o pubblici. Quindi, si possono avere algoritmi di crittografia asimmetrici o simmetrici. In generale, gli algoritmi di crittografia sono utili per crittografare i dati. Quando sono accoppiati con misure di autenticazione, proteggono anche l'integrità dei dati.
- ✓ Chiavi - Una chiave crittografica è una lunga, casuale e imprevedibile stringa di lettere e numeri che si usa per criptare o decriptare i dati. Non importa se stai parlando di crittografia asimmetrica o simmetrica, le chiavi sono importanti da proteggere»,

come possiamo leggere in C. CRANE, *Asymmetric vs Symmetric Encryption: Definitions & Differences*, December 7, 2020 in https://www.thesslstore.com/blog/asymmetric-vs-symmetric-encryption/.

[119] Cfr. «questo principio afferma che un utente deve avere accesso solo alle informazioni che la sua funzione lavorativa richiede, indipendentemente dal suo livello di autorizzazione di sicurezza o altre approvazioni. In altre parole: un utente ha bisogno di permessi e di una Necessità di sapere. E questa Necessità di sapere è strettamente legata ad un requisito reale per l'utente di adempiere al suo ruolo attuale. Come potreste essere in grado di capire dalla scelta delle parole, il principio della Necessità di sapere è tipicamente applicato in ambienti militari o governativi. A volte, in scenari non militari, troverete anche una descrizione leggermente diversa che afferma in termini più deboli che l'accesso ai dati deve essere regolarmente rivisto per garantire che gli utenti accedano solo ai dati di cui hanno strettamente bisogno per motivi legittimi. Questa è l'applicazione di un regolamento o di una regola piuttosto che di permessi e può essere sufficiente nel settore privato. Nella tecnologia dell'informazione il *Need-to-know* può essere implementato usando il controllo obbligatorio dell'accesso (MAC) così come il controllo discrezionale dell'accesso (DAC) insieme a un sistema di controllo secondario» in https://techcommunity.microsoft.com/t5/azure-sql/security-the-need-to-know-principle/ba-p/2112393 .

[120] Cfr. «nella crittografia asimmetrica o a chiave pubblica, si usano due chiavi diverse, la prima chiave (la chiave pubblica) è usata dal mittente per criptare l'informazione, la seconda chiave è una chiave privata e segreta usata dal destinatario per decriptare l'informazione. Pertanto, la chiave di crittografia può essere resa pubblica, non è necessario concordare un segreto comune tra le parti in anticipo, poiché la seconda chiave segreta è nota solo al destinatario. Questa tecnica è usata soprattutto per la crittografia *end-to-end*. Quindi, in uno scenario simile la chiave privata deve essere tenuta segreta. Il rischio che una terza parte possa ottenere la chiave si presenta di conseguenza, ad esempio se la chiave segreta è memorizzata presso un fornitore di *cloud* che detiene anche la chiave pubblica o da attacchi *man-in-the-middle*, se una terza parte inganna le altre parti fingendo di essere la rispettiva controparte. Se vengono rispettate tutte le misure di sicurezza necessarie - non è ragionevolmente probabile che si verifichi un attacco *man-in-the-middle*» in G. SPINDLER, P. SCHMECHEL, *Personal Data and Encryption in the European General Data Protection Regulation*, 7 ,2016, JIPITEC 163 par. 1, in https://www.jipitec.eu/issues/jipitec-7-2-2016/4440.

vantaggio aggiuntivo, in termini di protezione dell'identità degli individui, che gli elaboratori non hanno il segreto di pseudonimizzazione. Ma, poiché la chiave di cifratura PK è pubblicamente disponibile, un avversario che conosca sia PK che l'insieme degli identificatori originali può eseguire un attacco di ricerca esaustiva per questi schemi. Perciò è importante usare uno schema di crittografia randomizzato - cioè ad ogni crittografia, viene introdotto un valore casuale per assicurare che per un dato input (identificatore dell'utente) e PK, l'output (pseudonimo) non possa essere previsto, cioè uno pseudonimo diverso viene derivato ogni volta per lo stesso identificatore, senza cambiare il processo o il segreto di pseudonimizzazione[121]. Ciò può essere ottenuto utilizzando uno schema di crittografia asimmetrica (Figura 17):

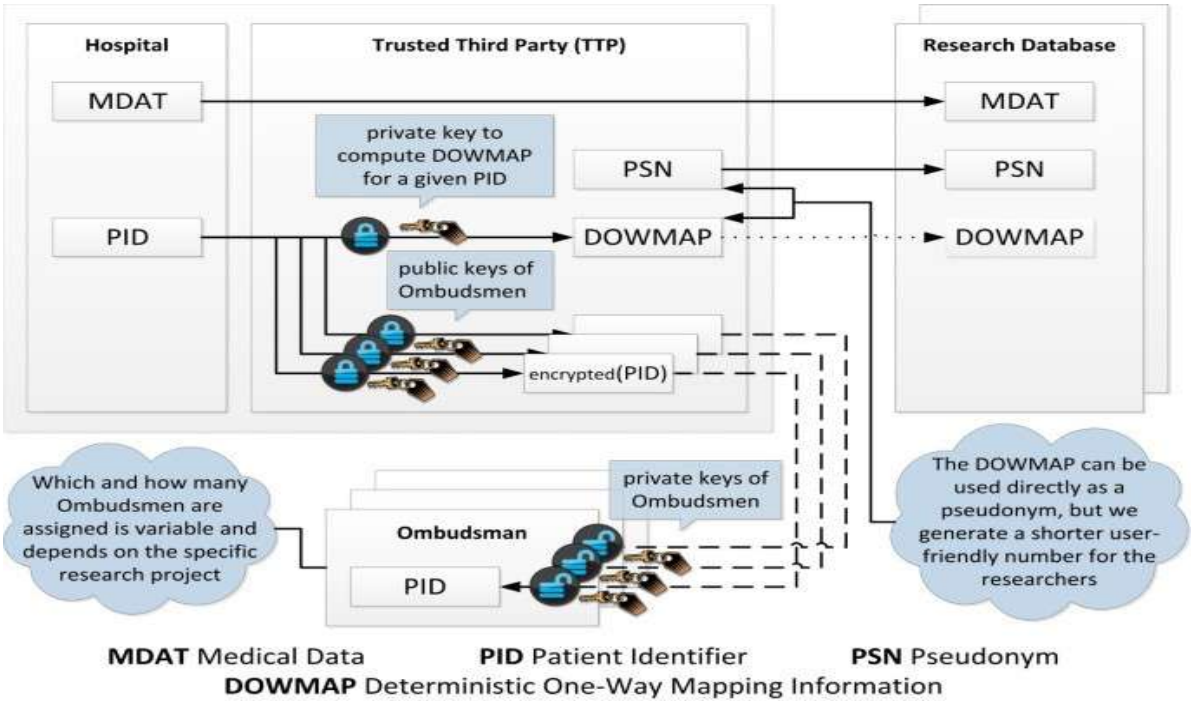


Fig. 17 *- Mediante l' utilizzo di uno schema di crittografia asimmetrica nella pseudonimizzazione, nessuno tranne il detentore di una corrispondente chiave privata segreta (Ombudsman) può de-pseudonimizzare un paziente[122].*

Molti schemi di crittografia asimmetrica supportano la crittografia omomorfa[123], che è un tipo specifico di crittografia che consente a una terza

[121] Vedi sezione 5.2.3, 'ENISA, 2019 – 2'.
[122] La figura e la didascalia sono tratte da AAMOT, cit., 6.
[123] Cfr. «la crittografia omomorfa permette di analizzare o manipolare i dati crittografati senza rivelare i dati a nessuno. Proprio come altre forme di crittografia, la crittografia omomorfa utilizza una chiave pubblica per crittografare i dati. A differenza di altre forme di crittografia, utilizza un sistema algebrico per consentire l'esecuzione di funzioni sui dati mentre sono ancora criptati. Poi, solo l'individuo con la chiave privata corrispondente può accedere ai dati non crittografati dopo che le funzioni e la manipolazione sono completate. Questo permette ai dati di essere e rimanere sicuri e privati anche quando qualcuno li sta usando. Il dottor Craig Gentry descrive la crittografia omomorfica come una scatola a guanti dove chiunque può mettere le mani nella scatola a guanti e manipolare ciò che c'è dentro, ma gli viene impedito di estrarre qualcosa dalla scatola a guanti. Quando ha finito, la persona che ha la chiave può rimuovere i materiali (dati elaborati)» in B. MARR, *What Is Homomorphic Encryption? And Why Is It So Transformative?,*

parte (ad esempio un fornitore di servizi cloud) di eseguire alcuni calcoli sui testi cifrati senza avere conoscenza della relativa chiave di decrittografia: ad esempio, il prodotto di due pseudonimi creati utilizzando lo[124] schema di *Paillier* è lo pseudonimo della somma dei due identificatori. Anche la velocità di generazione e la dimensione dello pseudonimo ottenuto usando la crittografia asimmetrica possono essere un problema, essendo questi parametri fortemente correlati alla dimensione delle chiavi: per esempio, in certe configurazioni, la dimensione della chiave può arrivare a 2.018 o 3.096 bit.

Una tipica applicazione è quella di rendere disponibili i dati sanitari a gruppi di ricerca. Al fine di garantire che gli identificatori (ad esempio il numero di previdenza sociale o il numero di registrazione medica) di un dato paziente non siano collegabili, un partecipante può avere diversi pseudonimi locali presso i medici X, Y, Z, e presso i gruppi di ricerca medica U, V, W - fornendo così pseudonimi specifici del dominio per garantire la non collegabilità tra questi diversi domini; così i medici memorizzeranno sia il vero nome/identità dei loro pazienti che i loro pseudonimi locali, ma i ricercatori avranno solo (i propri) pseudonimi locali. Come esempio caratteristico, è stato usato il sistema crittografico ElGamal[125].

b. Firme ad anello e pseudonimi di gruppo.

Le firme digitali costituiscono una primitiva crittografica principale[126]per garantire sia l'integrità dei dati che l'autenticazione dell'utente che li origina (il firmatario del messaggio), in modo che chiunque possa verificare la validità della firma associata a un firmatario noto. Sono note diverse tecniche avanzate di firma digitale, ognuna delle quali mira a soddisfare i requisiti di una specifica applicazione. La cosiddetta «firma ad anello» si basa sulla crittografia asimmetrica, in quanto si presuppone che ogni possibile firmatario (cioè il k-esimo tra gli n utenti, $1 \leq k \leq n$) sia associato ad una chiave pubblica

---

Forbes, November 15 2019, in https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2019/11/15 /what-is-homomorphic-encryption-and-why-is-it-so-transformative/ .

[124] «Da un punto di vista concettuale, la crittografia con lo schema *Paillier* consiste in un'esponenziazione modulare a base fissa con il messaggio come esponente, e la generazione di un fattore di rumore usato per mascherare il messaggio. Per l'esponenziazione a base fissa, è noto che le prestazioni possono essere aumentate pre-computando le potenze della base fissa. Mettendo a punto questo e altri metodi noti, riduciamo considerevolmente la complessità di questo passo. Per la generazione del fattore di rumore, applichiamo un nuovo metodo che consiste nell'utilizzare il rumore precompilato per generare nuovi fattori di rumore. Questo riduce il collo di bottiglia del calcolo del rumore a poche moltiplicazioni modulari. Insieme, questi metodi raggiungono il notevole aumento delle prestazioni di crittografia di cui sopra» in C. JOST, H. LAM, A. MAXIMOV, B. SMEETS, *Encryption Performance Improvements of the Paillier Cryptosystem*, 2015 in https:// eprint.iacr.org/2015/864.pdf , 2.

[125] «*ElGamal* è un sistema a chiave pubblica che usa l'esponenziazione modulare come base per una funzione trap door a senso unico. L'operazione inversa, il logaritmo discreto, è considerata intrattabile. *ElGamal* non è mai stato brevettato, rendendolo un'attraente alternativa al più noto sistema RSA. I sistemi a chiave pubblica sono fondamentalmente diversi dai sistemi simmetrici, e tipicamente richiedono chiavi molto più grandi. 1024 bit è la dimensione minima raccomandata per *ElGamal*, e chiavi ancora più grandi sono raccomandate per alcune applicazioni» in B.D. ALLEN, *Implementing several attacks on plain ElGamal encryption*, https://lib.dr.iastate.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2577&context=etd, 7.

[126] «I primitivi crittografici sono algoritmi crittografici di basso livello ben stabiliti che sono frequentemente usati per costruire protocolli crittografici per i sistemi di sicurezza del computer. Queste routine includono, ma non sono limitate a, funzioni *hash* unidirezionali e funzioni di crittografia» in https://medium.com/geekoffee/ensuring-integrity-authenticity-and-non-repudiation-in-data-transmission-using-node-js-af73c2404153.

Pk e ad una relativa chiave segreta (privata) Sk. Ogni utente del gruppo può generare, per ogni dato messaggio m, una firma s utilizzando opportunamente la sua chiave segreta e le chiavi pubbliche di tutti gli altri membri del gruppo. Un verificatore con accesso alle chiavi pubbliche di tutti i membri del gruppo è in grado di confermare che un dato messaggio firmato m è stato firmato da un membro del gruppo, ma non di identificare quale utente è il firmatario effettivo: per esempio, una firma ad anello potrebbe essere usata per fornire una firma verificabile da «un funzionario di alto livello», senza rivelare chi è esattamente quel funzionario. In realtà, si tratta di uno schema pseudonimo, che permette un utilizzo specifico (cioè verificare che i dati provengano da un gruppo ben determinato di utenti), in cui il segreto di pseudonimizzazione (cioè la chiave segreta) è sotto il solo controllo del soggetto dei dati.

Gli pseudonimi di gruppo sono stati utilizzati in molti protocolli di tracciamento dei contatti (come Pronto-C2[127]) proposti durante la pandemia COVID-19[128]: ogni volta che due soggetti di dati si incontrano, viene creato uno pseudonimo con un contributo di ciascun soggetto, in modo che entrambi abbiano calcolato lo stesso pseudonimo. Ogni soggetto di dati ha una lista di pseudonimi di gruppo o incontrati e, se uno di loro è esposto, tutti i suoi pseudonimi di gruppo sono pubblicati su una bacheca pubblica e tutti i contatti possono controllare se sono stati esposti. Questo schema di pseudonimizzazione deve essere randomizzato, in modo che quando due soggetti di dati si incontrano di nuovo, ottengono un nuovo pseudonimo di gruppo per evitare qualsiasi tracciabilità malevola.

c. Pseudonimi con prova di proprietà.

In casi particolari, la pseudonimizzazione può interferire con l'esercizio dei diritti che un interessato ha sui suoi dati come definito nel GDPR (articoli da

---

[127] Cfr. G. AVITABILE, V. BOTTA, V. IOVINO, I. VISCONTI, *Towards Defeating Mass Surveillance and SARS-CoV-2: The Pronto-C2 Fully Decentralized Automatic Contact Tracing System*. IACR Cryptol. ePrint Arch. 2020: 493 in https://eprint.iacr.org/2020/493.pdf, 8: «Negli anni '70 Merkle, Diffie e Hellman hanno inventato la crittografia a chiave pubblica. Partendo dai puzzle di Merkle, Diffie e Hellman hanno proposto un protocollo di scambio di chiavi (DH76, cioè il protocollo *Diffie-Hellman*) dove due parti possono stabilire una chiave segreta K semplicemente inviando un messaggio ciascuno su un canale pubblico. Un messaggio consiste in un elemento di gruppo in un ambiente in cui la cosiddetta assunzione di decisione *Diffie-Hellman* è valida. Dal nostro punto di vista, il modo più naturale per realizzare un sistema ACT che preservi la privacy consiste nell'avere come pseudonimo un elemento di gruppo che corrisponde a un messaggio nel protocollo DH. Questa idea naturale è stata proposta anche al team DP-3T. Al fine di realizzare effettivamente tale forma di sistema ACT, è necessario risolvere i seguenti due problemi principali. Chiamata anonima: realizzare un meccanismo che permetta a una parte infetta di usare K per chiamare l'altra parte in modo sicuro e preservando la privacy. Accorciare gli pseudonimi: fare in modo che la dimensione di un elemento del gruppo si adatti al numero di bit disponibili in un *beacon* di identificazione BLE", pagina 7. "Si noti che l'approccio di Pronto-C2 è completamente diverso da quello adottato nei sistemi DP-3T. Infatti, mentre nei sistemi DP-3T gli pseudonimi della persona infetta vengono trasmessi a tutti (o aggiunti a un filtro *Cuckoo* dal server che poi trasmette il filtro) noi invece chiediamo alla parte infetta di inviare un messaggio che sia comprensibile in modo univoco dalla parte con cui era in prossimità».

[128] Per una trattazione approfondita si veda S. GUIDA, *Un Framework per il Contact Tracing in Italia tra esigenze scientifiche, possibilità tecnologiche e rispetto di Diritti e Liberta' Individuali in termini di Data Protection,* EJPLT, 16/09/2020 in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Tool/Evidenza/Single/view_html?id_evidenza =62. Il *White Paper* è stato poi sviluppato ulteriormente nel libro *Contact Tracing tra Esigenze Scientifiche, Possibilità Tecnologiche e rispetto di Diritti e Libertà' Individuali. Prime Esperienze in Italia e Prospettive*, in *review* EJPLT/Recepl.

15 a 20): ad esempio, nei casi in cui il titolare del trattamento non ha accesso a identificatori originali ma solo a pseudonimi[129] , allora qualsiasi richiesta di un interessato al titolare del trattamento può essere soddisfatta solo se l'interessato è in grado di dimostrare che lo pseudonimo è legato alla propria identità.

Sebbene lo pseudonimo sia un tipo di identificatore, se la sua associazione con uno specifico soggetto di dati non può essere adeguatamente stabilita, per evitare che il controllore dei dati non possa soddisfare le richieste pertinenti, sono richiesti «pseudonimi con prova di proprietà»: uno pseudonimo P è creato da un soggetto di dati da un dato identificatore ID e successivamente trasferito a un controllore dei dati. La proprietà di nascondimento afferma che il controllore dei dati non deve essere in grado di recuperare alcuna informazione dallo pseudonimo P: questa proprietà è importante per evitare di esporre i dati personali dell'interessato. Allo stesso tempo, non deve essere possibile trovare un altro identificatore ID'≠ ID che sia associato a P: questa è la proprietà *binding* ed è necessaria per evitare qualsiasi ambiguità sull'identità dell'interessato associato a uno pseudonimo, poiché altrimenti sarebbe impossibile distinguere tra due interessati. Previene l'attacco di impersonificazione quando si esercita un diritto sui dati. Queste due proprietà, nascondere e legare, possono essere ottenute con uno «schema di impegno crittografico» [130] , avendo anche considerato che l'identificatore è una chiave pubblica di uno schema di crittografia asimmetrica. Quando l'interessato ha bisogno di esercitare i suoi diritti (una richiesta di accesso), ha bisogno di superare un protocollo di sfida/risposta e di aprire l'impegno; il responsabile del trattamento chiede all'interessato di firmare usando la sua chiave privata SKa, fornendo anche tutti i valori necessari per permettere al responsabile del trattamento di verificare lo

[129] Questa è una situazione piuttosto comune negli studi clinici sperimentali (RCT, *randomized controlled trial*) che si svolgono in vari centri, spesso in paesi diversi. Può capitare che il paziente residente in uno Stato voglia richiedere i suoi dati al coordinatore dello studio presso lo *Sponsor*, che può trovarsi in un paese diverso: in questi casi, le tecniche di pseudonimizzazione utilizzate dal/i responsabile/i del trattamento devono permettere che l'accesso ai dati avvenga con le dovute garanzie ma senza alcun problema o ritardo per l'interessato (paziente).

[130] «La nozione di impegno è al centro di quasi tutte le costruzioni di moderni protocolli crittografici. In questo contesto, prendere un impegno significa semplicemente che un giocatore in un protocollo è in grado di scegliere un valore da qualche insieme (finito) e impegnarsi nella sua scelta in modo tale da non poter più cambiare idea. Tuttavia, non deve rivelare la sua scelta, anche se può scegliere di farlo in un momento successivo. Ci sono molti modi di realizzare questa funzionalità di base, alcuni sono basati su processi fisici, ad esempio canali rumorosi o meccanica quantistica, mentre altri sono basati sulla distribuzione di informazioni tra molti giocatori collegati da una rete. (..) Lo scenario basilare rimane quello di impegni che possono essere realizzati utilizzando la comunicazione digitale tra due giocatori.
Come esempio molto semplice di questo tipo di impegni, si consideri il caso in cui P ha una coppia di chiavi RSA, dove V (come chiunque altro) conosce la chiave pubblica con modulo n ed esponente pubblico e. Per impegnarsi su un bit b, P può costruire un numero xb, che è scelto casualmente modulo n, tale che il suo bit meno significativo sia b. Poi invia la cifratura C = x e b mod n a V . Qui non dimostriamo nulla di formale su questo schema, anche se ciò è di fatto possibile. Ma dovrebbe essere intuitivamente chiaro che P è bloccato con la sua scelta di b poiché la crittografia C determina tutti gli xb in modo univoco, e che V avrà difficoltà a capire quale sia b, se non può violare RSA. Così, almeno intuitivamente, i requisiti di vincolo e occultamento sono soddisfatti» in I. DAMGÅRD, J. NIELSEN, *Commitment Schemes and Zero-Knowledge Protocols*. Lecture Notes in Computer Science - LNCS in https://www.researchgate.net/publication/245702839_____Commitment_Schemes_and_Zero-Knowledge Prot ocols_2007, 1-2.

pseudonimo: esso comprende, oltre alla firma R, la chiave pubblica PKa e il valore k.

Per verificare se una richiesta fatta dall'interessato in relazione a uno specifico pseudonimo è legittima o meno, il responsabile del trattamento deve assicurarsi che PKa corrisponda allo pseudonimo e che la firma sia corretta utilizzando PKa.

4.4. Conclusioni e raccomandazioni per tutte le parti interessate

1) Definire la migliore tecnica possibile

Un approccio alla pseudonimizzazione basato sul rischio[131] è fondamentale per dispiegare le potenzialità di questo insieme di tecnologie. Non esiste una tecnica di pseudonimizzazione adatta a tutti e un'analisi dettagliata del caso in questione è necessaria per permettere ai responsabili del trattamento dei dati e agli elaboratori di definire la migliore opzione possibile. Per esempio, anche se il semplice *hash* non fornirebbe un'adeguata protezione dei dati nella maggior parte dei casi, un'adeguata elaborazione di questa tecnica (come nel caso della modalità di concatenamento o degli alberi di Merkle) può aumentare significativamente il livello di protezione.

I regolatori (per esempio le autorità di protezione dei dati e il comitato europeo per la protezione dei dati) dovrebbero promuovere la pseudonimizzazione dei dati basata sul rischio, fornendo una guida ed esempi pertinenti.

2) Stabilire lo stato dell'arte

C'è ancora molto da fare per definire lo stato dell'arte, per esempio, per lavorare su casi più complessi e sulla loro possibile evoluzione futura alla luce delle tecnologie emergenti. A tal fine, la ricerca e gli scenari applicativi devono andare di pari passo, coinvolgendo tutte le parti interessate (ricercatori, industria e regolatori) per discutere approcci comuni.

La Commissione europea, le istituzioni europee pertinenti, così come i regolatori dovrebbero sostenere la creazione e il mantenimento dello stato dell'arte nella pseudonimizzazione, riunendo i settori (regolatori, comunità di ricerca e industria).

---

[131] Non solo tenendo conto specificamente dei rischi per i diritti e le libertà delle persone fisiche, come richiesto dal GDPR, ma anche in un senso più ampio: «un approccio olistico procede da una panoramica accurata del panorama dei rischi, un principio fondamentale che richiede innanzitutto un *reporting* accurato dei rischi. L'obiettivo è quello di consentire alle organizzazioni di concentrare le loro difese sugli scenari di rischio informatico più probabili e più minacciosi, raggiungendo un equilibrio tra resilienza efficace e operazioni efficienti. Controlli rigorosi sono applicati solo agli *asset* più cruciali. L'approccio olistico delinea un percorso per la mitigazione delle cause profonde in quattro fasi: 1. Identificare i rischi e la propensione al rischio. 2. Analisi e valutazione. 3. Trattamento. 4. Monitoraggio Tra gli strumenti più importanti per promuovere la disciplina in tutta l'organizzazione ci sono gli aggiornamenti programmati dello stato di avanzamento al *senior management* sui principali rischi informatici, sulla strategia di trattamento e sul rimedio» in J. BOEHM, P. MERRATH, T. POPPENSIEKER, R. RIEMENSCHNITTER, T. STÄHLE, *Cyber risk measurement and the holistic cybersecurity approach*, McKinsey, November 2018 Risk Practice, in https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/BusinessFunctions/Risk/OurInsights/Cyberriskmeasurementandtheholisticcybersecurityapproach/Cyber-risk-measurement-and-the-holistic-cybersecurity-approach-vf.pdf, 3-5.

La comunità di ricerca dovrebbe continuare i suoi sforzi per far progredire il lavoro esistente sulla pseudonimizzazione dei dati, affrontando le sfide speciali che sorgono dalle tecnologie emergenti, come l'IA.

3) Verso una più ampia adozione della pseudonimizzazione dei dati

Tutta una serie di avanzamenti come ad esempio:

- Sentenza CGUE Schrems II [132]: «Causa C-311/18 Data Protection Commissioner v Facebook Ireland Ltd e Maximillian Schrems - Sentenza della Corte (Grande Sezione), 16 luglio 2020. La Corte di giustizia invalida la decisione 2016/1250 sull'adeguatezza della protezione fornita dallo scudo UE-USA per la protezione dei dati[133]»;

- la crescente necessità di un accesso aperto ai dati;

- diffusione dei *big data*: è difficile garantire la riservatezza di una persona o di un gruppo di persone quando si combinano database provenienti da diverse fonti, anche quando i dati sono stati inseriti[134]in forma codificata o anonimizzata

stanno illuminando la necessità di avanzare ulteriormente le garanzie appropriate, comprese le misure supplementari per la protezione dei dati personali.

5. Case Study: Imaging diagnostico, biopsia liquida e individuazione di un algoritmo per la definizione di indici prognostici e terapie personalizzate.

Negli ultimi decenni, la diagnosi precoce del cancro è diventata un obiettivo principale della ricerca e sono stati implementati programmi di *screening* a livello di popolazione per diversi tipi di cancro (come il cancro al seno, al colon-

[132] Secondo la CORTE DI GIUSTIZIA DELL'UNIONE EUROPEA, «le limitazioni alla protezione dei dati personali derivanti dal diritto interno degli Stati Uniti per quanto riguarda l'accesso e l'utilizzo da parte delle autorità pubbliche statunitensi di tali dati trasferiti dall'Unione europea a tale paese terzo, che la Commissione ha valutato nella decisione 2016/1250, non sono circoscritte in modo da soddisfare requisiti sostanzialmente equivalenti a quelli richiesti dal diritto dell'Unione, dal principio di proporzionalità, in quanto i programmi di sorveglianza basati su tali disposizioni non sono limitati allo stretto necessario". Sulla base delle constatazioni effettuate in tale decisione, la Corte sottolinea che, per quanto riguarda taluni programmi di sorveglianza, tali disposizioni non indicano alcuna limitazione del potere che conferiscono di attuare tali programmi, né l'esistenza di garanzie per le persone non statunitensi potenzialmente prese di mira. La Corte aggiunge che, sebbene tali disposizioni stabiliscano i requisiti che le autorità statunitensi devono rispettare nell'attuazione dei programmi di sorveglianza in questione, le disposizioni non concedono alle persone interessate diritti azionabili in giudizio contro le autorità statunitensi», si legge nel 'RESUME' all'indirizzo http://curia.europa.eu/juris/document/document_print.jsf?docid=228728.

[133] Per analisi di dettaglio e commenti si veda ad es. S. GUIDA, *Caso Schrems II: Corte di Giustizia dell'Unione europea invalida la Decisione della Commissione sull'adeguatezza della protezione fornita dallo 'scudo UE-USA per la privacy' (Privacy Shield)*, in Data Protection Law-Rivista di Diritto delle nuove tecnologie, privacy e protezione dati, 27 luglio 2020 in https://www.dataprotectionlaw.it/2020/07/27/caso-schrems-ii-corte-di-giustizia-dellunione-europea-invalida-la-decisione-della-commissione-sulladeguatezza -della-protezione-fornita-dallo-scudo-ue-usa-per-la-privacy-privacy/.

[134] Cfr. P. SANZ, *Key Points for an Ethical Evaluation of Healthcare Big Data*. Processes. 7. 493, 2019 in https://www.researchgate.net/publication/334852654Key_Points_foran_Ethical_Evaluation_of_Healthcare_Big_Data.

retto e al collo dell'utero) in più paesi. Tuttavia, le attuali procedure di *screening* sono spesso invasive o percepite come spiacevoli. Inoltre, possono portare a falsi positivi e potrebbero esercitare pressioni sull'assistenza sanitaria, a causa di metodi di screening lunghi e costosi. Per questo motivo, molti ricercatori hanno cercato di migliorare lo *screening* del cancro concentrandosi sulla misurazione dei biomarcatori molecolari nelle biopsie liquide; campioni raccolti in modo non invasivo, come feci, sangue, espettorato, urina o altri fluidi corporei che si ritiene rappresentino la composizione molecolare del tumore[135]**.**

Una grande sfida che ostacola i risultati ottimali del trattamento per i pazienti con cancro deriva dalla natura complessa della malattia: l'eterogeneità cellulare, la miriade di reti molecolari e genetiche disfunzionali come risultati di perturbazioni genetiche (somatiche) e ambientali. La biologia dei sistemi, con il suo approccio olistico alla comprensione dei principi fondamentali in biologia e le tecnologie di potenziamento in genomica, proteomica, analisi di singole cellule, microfluidica e strategie computazionali, consente un approccio globale alla medicina, che si sforza di svelare i meccanismi patogeni delle malattie, identificare i biomarcatori della malattia e iniziare a pensare a nuove strategie per la scoperta di bersagli farmacologici. L'integrazione di misurazioni -omiche multidimensionali ad alto rendimento da tessuti tumorali e corrispondenti campioni di sangue, insieme a nuove strategie di sistema per la diagnostica, permette l'identificazione di biomarcatori del cancro che consentiranno la diagnosi presintomatica, la stratificazione della malattia, la valutazione della progressione della malattia, la valutazione di risposta del paziente alla terapia e identificazione delle ricorrenze. Mentre alcuni aspetti della medicina dei sistemi vengono adottati nella pratica clinica oncologica attraverso la diagnostica molecolare complementare per la terapia personalizzata, il crescente afflusso di dati quantitativi globali sta dando forma a un paradigma di trasformazione nella medicina delle 4P (*ut supra*), che richiede nuove strategie, sia scientifiche che organizzative, per consentire di portare questa rivoluzione nella medicina ai pazienti e al sistema sanitario. La medicina delle 4P avrà un impatto profondo sulla società, trasformando il sistema sanitario, capovolgendo i costi sempre crescenti dell'assistenza sanitaria, digitalizzando la pratica della medicina e creando enormi opportunità economiche per quelle organizzazioni e nazioni che abbracciano questa rivoluzione**.**

Il caso approfondito mi è apparso davvero paradigmatico sia in termini di caratteristiche attuali dello studio – che in sostanza abbina campioni biologici a *imaging* diagnostico in un insieme sinergico personalizzato - che in ottica prospettica, visto che è ben presente un'impronta tecnologica che lascia presagire sviluppi di grande interesse.

La visione 'informazionale' della biologia consente ai dati di essere ben organizzati attorno a tre idee centrali:

i. ci sono due tipi di informazioni biologiche, le informazioni digitali di genoma e i segnali ambientali che provengono dall'esterno del

[135] Cfr. LOMMEN, cit., 1.

genoma. Questi due tipi sono integrati insieme per specificare i meccanismi centrali della vita - evoluzione, sviluppo, risposte fisiologiche, invecchiamento e inizio e progressione della malattia.

ii. Una domanda interessante è: cosa unisce le informazioni integrate al fenotipo? Quindi la dinamica delle reti biologiche che catturano, trasmettono, integrano informazioni alle macchine molecolari per eseguire le funzioni della vita costituisce uno dei punti focali centrali dei sistemi approcci alla biologia e alla malattia.

iii. Le informazioni biologiche sono gerarchiche e multiscala a tutti i livelli dell'organizzazione biologica: da DNA, RNA, proteine, metaboliti, interazioni e cellule con organi, individui, popolazioni ed ecologie, tutte rappresentative una gerarchia di informazioni intrecciata ascendente e discendente. L'ambiente influisce sulle informazioni a ciascuno di questi livelli per modulare ripetutamente il segnale digitale originale del genoma. Quindi è essenziale integrare le informazioni dai diversi livelli a spiegare i contributi ambientali se si vuole capire come funziona il sistema.

Queste visioni informative della biologia sono anche fondamentali per affrontare le questioni S/N (rapporto segnale/rumore) derivante dalla generazione di grandi set di dati con metodi ad alto rendimento. Le informazioni biologiche devono essere integrate con le informazioni cliniche e tradotte in efficienti e sistemi affidabili di supporto alle decisioni per l'assistenza sanitaria[136].

Lo studio presentato come *Case study* è stato concepito e verrà realizzato con la partecipazione di eminenti strutture cliniche e di ricerca.

5.1. Background

a) Il carcinoma colorettale (CRC) è uno dei tumori più diagnosticati al mondo ed è la seconda causa di decessi per cancro. Nei paesi ad alto reddito, o nei paesi con assistenza sanitaria accessibile, si osservano tendenze stabilizzanti nei tassi di incidenza e mortalità del CRC, ma i tassi complessivi sono ancora tra i più alti, mentre nei paesi a basso reddito c'è un aumento dell'incidenza e del tasso di mortalità.

I cambiamenti demografici in corso (crescita della popolazione e invecchiamento) possono portare a un aumento del numero di decessi in molti paesi, con un raddoppio del numero di decessi previsti entro il 2035 in alcune regioni, sicché nel complesso il CRC può essere definito come una delle maggiori sfide per la salute pubblica e globale.

Il CRC è clinicamente classificato, in base alla posizione anatomica, CRC destro (RCC) o CRC sinistro (LCC). L'RCC è definito come i due terzi prossimali del colon trasverso, del colon ascendente e del cieco. LCC include il terzo distale del colon trasverso, la flessione splenica, il colon discendente, il colon sigmoideo e il retto. In generale, vi è una maggiore incidenza di RCC rispetto agli LCC tra i pazienti più anziani. Il carcinoma colo rettale viene spesso

[136] Cfr. HOOD, cit., 2.

diagnosticato in fase avanzata a causa di sintomi non specifici, come un cambiamento nel movimento intestinale, perdita di peso, dolore addominale, carenza di ferro, anemia o sanguinamento rettale.

Il *gold standard* per l'identificazione del CRC è attualmente la colonscopia mentre per la stadiazione della malattia è indispensabile ricorrere alle metodiche di *imaging* quali la TC e la RM con mezzo di contrato endovena (mdc ev).

Il CRC è caratterizzato da un'ampia eterogeneità intratumorale con instabilità genomica generale e sono necessari efficaci strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici.

Il processo di trasformazione neoplastica avviene attraverso varie tappe con progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche.

L'accumulo di mutazioni somatiche, che è associato alla progressione del tumore CRC, può essere spiegato con cambiamenti molecolari che si aggiungono all'instabilità genomica. Nello specifico, ci sono tre principali vie molecolari nel CRC che producono queste mutazioni:

- instabilità cromosomica (CIN)
- instabilità dei microsatelliti (MSI)
- metilazione dell'isola CpG (CIMP).

b) Il tumore polmonare è il secondo tumore per frequenza negli uomini dopo la prostata con percentuali pari al 14% per fascia di età fra i 50-69 anni ed al 17% dopo i 70 anni. Non compare invece tra le prime cinque neoplasie prima dei 50anni. Nelle donne invece è meno frequente e compare al terzo posto dopo i 70 anni mentre è al quarto posto nelle donne tra i 50-69 anni.

E' ben noto come il più importante fattore di rischio per il tumore del polmone sia rappresentato dal fumo di sigaretta, esiste infatti un chiaro rapporto tra questa abitudine e la malattia, e ciò vale anche per l'esposizione al fumo passivo. Più si è fumato (o più fumo si è respirato nella vita), maggiore è la probabilità di ammalarsi.

Il fumo di sigaretta è responsabile di 8-9 tumori del polmone su 10, ma anche cancerogeni chimici come l'amianto (asbesto), il radon e i metalli pesanti sono fattori di rischio per questa malattia, soprattutto per quella parte di popolazione che viene a contatto con queste sostanze per motivi di lavoro.

Aumentano il rischio di ammalarsi anche l'inquinamento atmosferico, casi di tumore del polmone in famiglia (soprattutto nei genitori o in fratelli e sorelle) e precedenti malattie polmonari o trattamenti radioterapici che hanno coinvolto i polmoni (pregresso linfoma).

Dal punto di vista clinico, si è soliti distinguere due tipi principali di tumore del polmone che insieme rappresentano oltre il 95 % di tutte le neoplasie che colpiscono questi organi: il tumore polmonare a piccole cellule (detto anche microcitoma, categoria di cui fa parte il 10-15% dei casi) e il tumore polmonare non a piccole cellule (il restante 85 % circa), entrambi originati dal tessuto epiteliale.

Il tumore a piccole cellule, o microcitoma (*small-cell lungcancer*, SCLC), si sviluppa nei bronchi di diametro maggiore, è costituito da cellule di piccole dimensioni e si presenta in genere nei fumatori, mentre è molto raro in chi

non ha mai fumato. La sua prognosi è peggiore rispetto a quella del tumore non a piccole cellule anche perché la malattia si diffonde molto rapidamente ad altri organi.

Il tumore non a piccole cellule (*non-small-cell lungcancer*, NSCLC) è a sua volta suddiviso in tre principali tipi:

a) il carcinoma spino cellulare (detto anche squamocellulare o a cellule squamose) rappresenta il 25-30% dei casi e origina dalle vie aeree di medio-grosso calibro, dalla trasformazione dell'epitelio che riveste i bronchi. Questo è il tumore che ha prognosi migliore;

b) l'adenocarcinoma rappresenta circa il 60 % dei casi e si localizza, al contrario dei precedenti, in sede più periferica e cioè a livello dei bronchi di diametro minore. Questo è il tumore più frequente tra chi non ha mai fumato ed è dovuto spesso alla presenza di cicatrici polmonari (ex processi tubercolari o pleuriti);

c) il tumore a grandi cellule è meno frequente (10 %) e può comparire in diverse aree del polmone. In genere tende a crescere e a diffondersi piuttosto rapidamente.

Sono sempre più precisi i dati che spiegano a livello molecolare i meccanismi che portano allo sviluppo del cancro del polmone: tra i geni coinvolti gli oncosoppressori p53 e p16e l'oncogene K-RAS per il tumore non a piccole cellule, mentre p53 e RB1 per il tumore a piccole cellule.

Nonostante le ricerche in questo settore siano numerose, non vi è ancora accordo tra gli esperti sull'opportunità di sottoporre a *screening* (cioè a esami periodici per la diagnosi precoce di popolazione) persone apparentemente sane, senza alcun sintomo o segno di malattia. La ragione è che gli esami diagnostici di semplice esecuzione, come la radiografia del torace o l'esame citologico dello sputo, non sempre permettono di individuare un eventuale tumore, tanto meno precocemente.

Diversi studi condotti con persone ad alto rischio, forti fumatori, suggeriscono che la tomografia computerizzata (TC) spirale dei polmoni potrebbe essere utile a individuare piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici, salvando anni di vita.

Tuttavia i polmoni sono molto sensibili alle radiazioni ed esami frequenti di questo tipo potrebbero provocare danni ai tessuti. Uno screening polmonare di popolazione potrebbe inoltre causare problemi di sovra-diagnosi, ovvero di individuazione di tumori polmonari, che potrebbero non evolvere mai in neoplasia. Per ottenere benefici dallo screening, sia nella diagnosi del CRC che del tumore polmonare, l'associazione dell'*imaging* diagnostico[137] e della biopsia liquida con il fine di identificare marcatori presenti nei campioni biologici, potrebbe portare grossi vantaggi.

[137] Cfr. «i dati di *imaging* permettono di ottenere in maniera non invasiva dei campioni dell'intera area tumorale e possono evidenziare caratteristiche fenotipiche delle zone tumorali a livello cellulare e genetico» in S. COLANTONIO, E. CARLINI, C. CAUDAI, D. GERMANESE, *La radiomica come elemento fondante della medicina di precisione in ambito oncologico* March 2019, Conference: Ital-IA: primo Convegno Nazionale CINI sull'Intelligenza Artificiale in https://www.researchgate.net/publication/342411731_La_radiomica_come_elemento_fondante_della_medicina_di_precisione_in_ambito_oncologico/link/5f60f1b14585154dbbd43bc6/download, 1.

La Biopsia Liquida rappresenta l'inizio di una nuova era nella diagnosi, la prevenzione, il trattamento e follow-up delle patologie tumorali: è una metodica di nuova generazione che utilizza un campione di sangue al fine di identificare e caratterizzare la neoplasia del paziente. Dalla ricerca di cellule tumorali circolanti (CTC)[138] il concetto è stato ampliato anche all'analisi di acidi nucleici, esosomi o piastrine educate dal tumore (*tumor educated platelets*, TEPs)[139], come riassunto in Figura 18:

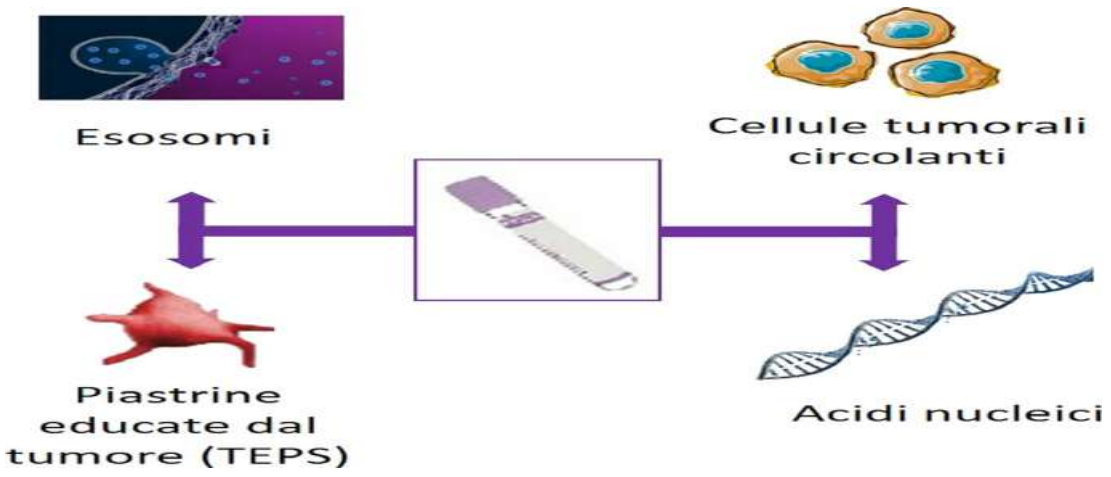


***Fig. 18** - Biopsia liquida: materiale biologico di partenza*[140].

[138] Cfr. «la biopsia liquida, nella quale si ritrovano cellule tumorali circolanti, acidi nucleici (DNA tumorale, RNA e microRNA), proteine e vescicole extracellulari/esosomi, è di particolare importanza quando le biopsie del tumore primario o delle metastasi non sono accessibili (ad esempio nelle fasi iniziali della malattia o nella malattia minima residua) o possibili e il rischio associato di eventi avversi associato alla modalità di prelievo è elevato. Il rapido sviluppo di tecnologie di sequenziamento di prossima generazione (NGS) altamente sensibili e accurate ha consentito l'analisi del ruolo dei componenti delle biopsie liquide ed è stato rapidamente adottato nei laboratori di diagnostica molecolare», come si legge alla pagina web https://www.bbmri.it/nodo-nazionale/gruppi-di-lavoro/biopsia-liquida/.

[139] Cfr. «al recente XXVI Congresso Nazionale SISET il Prof. Tom Wurdinger, del *Department of Neurosurgery* del *Cancer Center* di Amsterdam, ha presentato una relazione sul suo innovativo lavoro di ricerca con il quale è riuscito a mettere a punto un metodo sensibile di biopsia liquida per vari tipi di tumore misurando il profilo trascrittomico delle piastrine circolanti. Partendo da una minima quantità di sangue periferico ha sviluppato un sistema di analisi dell'intero patrimonio di RNA delle piastrine identificando tra di essi gli RNA specifici di diverse forme tumorali e attraverso un'analisi che utilizza un algoritmo di intelligenza artificiale è arrivato a identificare con elevata sensibilità alcuni profili particolari presenti solo in pazienti portatori di specifiche forme tumorali. Il metodo, da lui definito di analisi delle 'piastrine istruite dal tumore', è stato validato in una casistica di oltre 500 pazienti con 14 diversi tumori di provata origine, identificandoli correttamente in oltre il 95% dei casi, con una sensibilità particolarmente elevata per il carcinoma polmonare non a piccole cellule. Uno studio prospettico di validazione di questo metodo diagnostico è in corso su oltre 2000 pazienti e i risultati preliminari sembrano molto promettenti, in particolare per alcuni tipi di tumore per i quali una diagnosi precoce è essenziale, come appunto il tumore del polmone. In conclusione, l'RNA piastrinico può rivelarsi un marcatore di facile accessibilità per la diagnosi precoce dei tumori, anche se sarà necessario attendere i risultati degli studi prospettici di validazione in corso prima di inserirlo ufficialmente nell'armamentario diagnostico dei tumori», come si legge in P. GRESELE, *Piastrine istruite dal tumore: un approccio innovativo alla diagnosi precoce del cancro* , Anticoagulazione.it, Ultima modifica 16 Dicembre 2020 in https://anticoagulazione.it/index.php/professionisti/novita-scientifiche/1515-piastrine-istruite-dal-tumore-un-approccio-innovativo-alla-diagnosi-precoce-del-cancro.

[140] Figura e didascalia tratti da A. FAGGIANO, V. DI VITO, R. CENTELLO ET AL. *Ruolo diagnostico, prognostico e predittivo di risposta del NETest nelle neoplasie neuroendocrine.* L'Endocrinologo, 2020, 21, 432–440 in https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40619-020-00795-z.pdf, 434.

Nella pratica clinica, per biopsia liquida ci si riferisce generalmente all'identificazione di mutazioni *driver* presenti nel ctDNA derivanti sia dal tumore che dalle cellule tumorali circolanti. Il ctDNA è tuttavia una frazione, a volte estremamente esigua, del cfDNA totale che è possibile isolare dal plasma dei pazienti neoplastici e che contiene anche DNA derivante da cellule non tumorali. In questo *Case study* si fa riferimento al cfDNA più in generale, ed al ctDNA in caso di positività per le mutazioni oggetto dell'analisi.

La biopsia liquida presenta alcuni evidenti vantaggi rispetto alla biopsia tissutale, ovvero:

– la procedura non è invasiva, in quanto si tratta di un semplice prelievo di sangue pressoché privo di complicanze;

– può essere ripetuta nel tempo per monitorare l'evoluzione molecolare della malattia, sebbene non esista ad oggi evidenza che indirizzi a modificare la scelta terapeutica, in assenza di progressione clinica di malattia;

– è in grado di rappresentare in maniera più esaustiva rispetto alla biopsia tissutale l'eterogeneità molecolare della malattia contenendo, almeno potenzialmente, DNA tumorale derivante dalle diverse aree di uno stesso tumore e dalle differenti possibili sedi di malattia.

La biopsia liquida presenta infine alcuni limiti, sia legati alla biologia del tumore che a problematiche relative alle tecnologiche utilizzate[141].

5.2. Razionale

Negli ultimi anni, le tecniche di analisi delle immagini sono state utilizzate con successo per fornire *biomarker* diagnostici in modo sempre più accurato. In particolare, i metodi di analisi radiomica[142] (applicazione dell'intelligenza artificiale alle immagini radiologiche), che descrivono una regione tumorale segmentata, utilizzando varie caratteristiche quantitative derivate dalle immagini radiologiche, hanno mostrato un grande potenziale [143] nell'

---

[141] Cfr.GRUPPO DI LAVORO AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF, *Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia.* Luglio 2020 in https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/2020_Raccomandazioni_Biopsia_Liquida.pdf, 3.

[142] Come visto anche *supra*, è la «disciplina che integra le informazioni provenienti dall'*imaging* radiologico con le conoscenze prettamente clinico-biologiche dei tessuti indagati. La radiomica affonda le sue radici nella *Computer Aided Diagnosis* (CAD), tecnica di analisi d'immagini diagnostiche che risale già agli anni '80, che utilizza le variabili quantitative dell'immagine stessa (geometria, intensità, *texture*) per identificare un tessuto anomalo mediante metodi statistici o di *machine learning* e che viene considerata dai radiologi alla stregua di una "seconda opinione" per la localizzazione e l'identificazione di lesioni. La radiomica può essere vista come un'evoluzione della CAD, presentando tuttavia due importanti aspetti innovativi:

- ✓ prende in considerazione un numero molto elevato di variabili (centinaia o anche migliaia);
- ✓ l'ambito di indagine consiste nell'associazione di variabili estratte da immagini radiologiche con *endpoint* clinici o biologici, quali: istologia del tumore, risposta alla terapia, sopravvivenza»,

come si legge in M. AVANZO, G. PIRRONE, *Nuove frontiere nell'imaging biomedico: la radiomica in e-Health* - n. 61 gen/feb 2018, in https://www.fisicamedica.it/archivio/sites/ default/files/ eHealth%201-2018%20radiomica.pdf, 40.

[143] Cfr. «un obiettivo chiave dell'*imaging* biomedico, in particolare in ambito oncologico, è il raggiungimento della cosiddetta medicina personalizzata, nella quale la terapia viene adattata al paziente tenuto conto della sua individualità e della sua storia clinica, come anche delle caratteristiche biologiche specifiche della sua malattia. .. Lo scopo della radiomica è predire il risultato della terapia a partire dall'analisi delle immagini diagnostiche TC, PET, RM (ed anche, come descritto in seguito, dall'*imaging* di controllo eseguito durante trattamenti radioterapici). Inoltre, la radiomica cerca di creare un modello che abbia potere di caratterizzare la prognosi del paziente. Il modello è generato analizzando le immagini

identificazione, nella caratterizzazione/classificazione di diversi tipi di cancro e nella valutazione della risposta a trattamenti citotossici o citostatici radio e chemioterapici.

«Le feature analizzate descrivono intensità, forma, dimensioni, volume e struttura tissutale della neoplasia e dei tessuti circostanti e possono essere esplorate con tecniche di *mining* per identificare i tratti fenotipici e micro-ambientali di una neoplasia, in maniera distinta o complementare ai dati forniti dai test di laboratorio e dai test genomici o proteomici.

Grazie a una maggiore digitalizzazione dei processi clinici e alla diffusione dei sistemi PACS [144] , l'analisi radiomica può essere realizzata su vaste popolazioni di pazienti oncologici, permettendo di individuare *pattern* fenotipici da collegare a *end-point* biologici o clinici.

Ciò si traduce nell'individuazione di una *signature* radiomica oppure di *biomarker* quantitativi da usare a scopi prognostici o terapeutici»[145].

L'analisi radiomica prevede un flusso di operazioni come riportato in Figura 19:

radiologiche appartenenti ad un numero elevato di pazienti di cui sono già noti la prognosi e/o il risultato della terapia, utilizzando tecniche di analisi che imparano da questi dati. In tal modo si permette, utilizzando il modello creato, di fare previsioni su un paziente di cui è ignota la risposta alla terapia o la prognosi. La terapia può essere personalizzata, ad esempio modificando l'approccio terapeutico oppure modulandone il dosaggio sulla base della previsione. La radiomica in ambito oncologico ha pertanto come obiettivo il miglioramento della efficacia terapeutica in termini di predittività dell'*outcome* e della prognosi dei pazienti sottoposti a trattamento medico-radioterapico. Le caratteristiche morfologiche e metaboliche o fenotipo della lesione tumorale, nelle immagini del paziente ottenute nella pratica clinica possono essere descritte mediante un gran numero di specifici parametri quantitativi, chiamati *radiomic features*, estratti dalle immagini biomedicali. L'ipotesi su cui si basa la radiomica è che un'analisi quantitativa del tumore attraverso un insieme di queste *radiomic features* fornisca dati utili per indirizzare il clinico non solo verso una corretta diagnosi, ma anche verso una definizione dei fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento» in AVANZO, cit., 41-42.

[144] Il sistema informativo PACS (*Picture Archiving and Communicating System*) è la soluzione adottata all'interno dell'azienda sanitaria per la gestione, archiviazione e trasmissione delle immagini diagnostiche. Esso si integra con gli altri sistemi esistenti consentendo l'accesso e la riproduzione del materiale multimediale da qualunque postazione e rendendo più facile e rapida la consultazione del personale sanitario. Il sistema PACS viene impiegato anche nelle più avanzate forme di visualizzazione ed elaborazione dell'immagine, come la riproduzione su monitor ad altissima definizione o l'elaborazione di ricostruzioni 3D. L'integrazione col sistema informativo RIS in campo radiologico rappresenta per il PACS uno dei principali utilizzi e consente sia al personale sanitario, che ai pazienti, grandi vantaggi in termini di gestione, visualizzazione, aggiornamento, e consultazione dei referti radiologici e di tutti i dati archiviati: RIS è il software di radiologia per la memorizzazione e la gestione dei dati di *imaging* medico. Mentre i RIS migliorano il flusso di lavoro e semplificano i processi, sistemi come PACS forniscono *storage* e un'opzione a lungo termine per la gestione delle informazioni sui pazienti. PACS fornisce inoltre funzionalità e strumenti per la manipolazione avanzata delle immagini. RIS e PACS, pertanto, agiscono come due sistemi complementari e sono integrati nella maggior parte delle cliniche di radiologia.

[145] Come si legge in COLANTONIO, cit., 1.

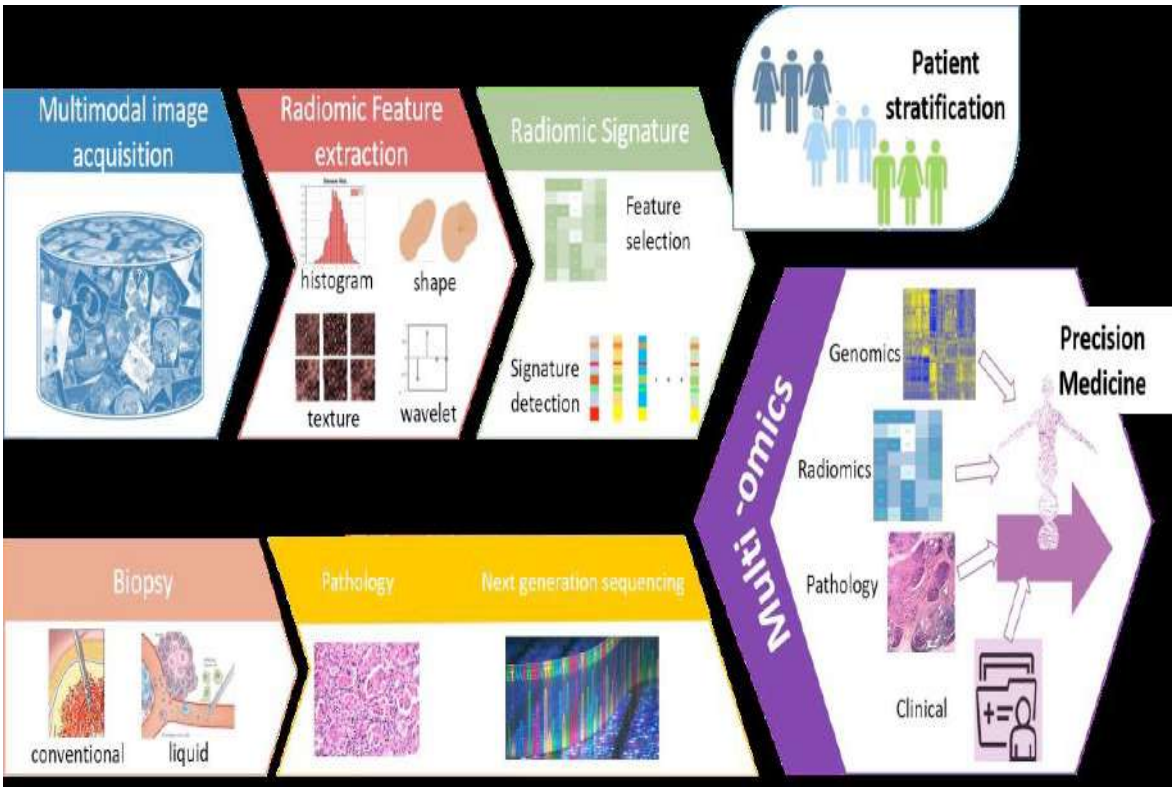
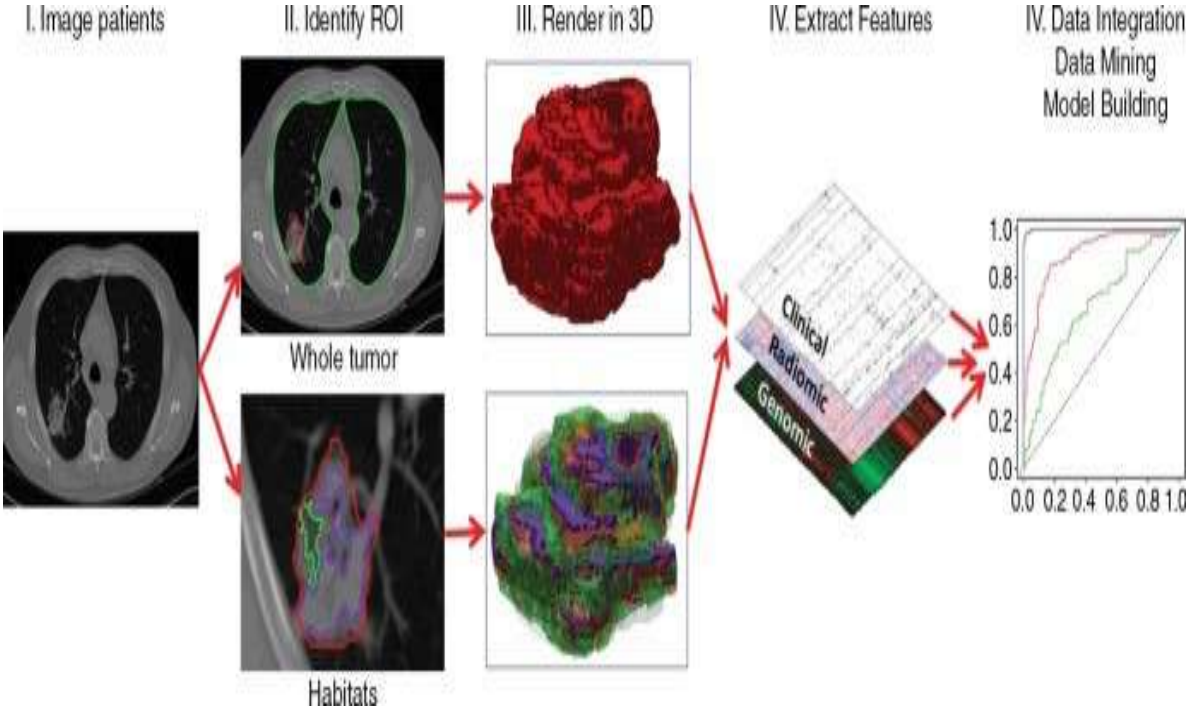


Fig. 19 *- La pipeline della radiomica verso la medicina di precisione*[146].

A livello operativo il *flowchart* delle sequenze è rappresentato nella figura seguente:



[146] Figura e didascalia tratti da COLANTONIO, cit., 2.

Fig. 20 *- Il diagramma di flusso mostra il processo della radiomica e l'uso nel supporto alle decisioni. Il work-up del paziente richiede che le informazioni provenienti da fonti disparate vengano combinate in un modello coerente per descrivere dove si trova la lesione, cos'è e cosa sta facendo. La radiomica inizia con l'acquisizione di immagini di alta qualità. Da queste immagini, è possibile identificare una regione di interesse (ROI) che contiene l'intero tumore o le sottoregioni (cioè gli habitat) all'interno del tumore. Questi sono segmentati con modifiche dell'operatore e infine resi in tre dimensioni (3D). Le caratteristiche quantitative vengono estratte da questi volumi renderizzati per generare un report, che viene inserito in un database insieme ad altri dati, come dati clinici e genomici. Questi dati vengono quindi estratti per sviluppare modelli diagnostici, predittivi o prognostici per i risultati di interesse*[147].

Per «ciascuna delle modalità di imaging (MRI, TC, PET, US), la prima fase prevede una segmentazione semiautomatica o automatica delle regioni pertinenti; questa è seguita dall'estrazione automatica di un gran numero di *features* (descrittive dell'istogramma, della forma, della trama e della *texture*). Queste caratteristiche vengono quindi elaborate con tecniche di *machine learning*, come tecniche di selezione delle caratteristiche e di analisi comparativa, per selezionare quelle più stabili che si correlano ai biomarcatori di *ground truth*, usati nella pratica clinica in riferimento al quesito diagnostico, prognostici o terapeutico che si sta affrontano. I dati radiomici e gli eventuali *biomarker* da questi estratti si possono combinare con altri dati -omici, costituendo una fonte di rilevanza notevole per lo sviluppo di modelli predittivi di medicina di precisione»[148].

Il punto fondamentale è che lo studio dei dati morfo-strutturali ottenuti all'*imaging* correlati con il risultato genetico/molecolare della biopsia liquida, potrebbe fornire fattori predittivi utili per lo svolgimento di una diagnosi precoce.

Lo scopo del progetto consiste quindi nella realizzazione di un referto strutturato in TC/RM con mdc ev che comprenda, oltre alla valutazione soggettiva del radiologo, la valutazione quantitativa/oggettiva del tumore del retto e del tumore polmonare con un numero di *features* che descrivano la tessitura e la morfologia della lesione.

Dunque il progetto si pone come obiettivo di estrarre dalle immagini DICOM acquisite con TC/RM con mdc ev su un numero significativo di pazienti, e di valutarne l'accuratezza nella caratterizzazione della malignità delle lesioni del retto e del polmone. Inoltre, negli stessi pazienti verrà eseguita l'analisi molecolare relativa ai geni implicati nel CRC o nei tumori polmonari, su DNA estratto su prelievo di sangue periferico.

Le correlazioni tra le caratteristiche radiomiche, analisi quantitativa dei tumori eseguita con TC/RM, referto strutturato della lesione e biopsia liquida, potrebbero evitare molte procedure bioptiche non necessarie.

---

[147] Figura e didascalia tratti da R. J. GILLIES, , P.E. KINAHAN, H. HRICAK, *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology, Volume 278: Number 2—February 2016, 563–577 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734157/pdf/radiol.2015151169.pdf, 565.

[148] Cfr. COLANTONIO S. ET AL., cit., pag.2.

5.3. Materiali e metodi

- Identificazione dei pazienti

Saranno arruolati nello studio i pazienti che nell'arco di un anno sono in regime di ricovero e che devono essere sottoposti a TC/RM per stadiazione con mdc ev. Verrà valutata l'eleggibilità di ciascun paziente allo studio.

I pazienti saranno informati circa lo scopo dello studio mediante informativa scritta ed acconsentiranno firmando il consenso ed il trattamento dei dati personali, come dettagliato *infra*.

- Tecniche per l'analisi della biopsia liquida

La biopsia liquida sarà eseguita su tutti i soggetti che si sottopongono a studio TC/RM per diagnosi e stadiazione. Tutti i soggetti arruolati nello studio saranno sottoposti ad un prelievo di sangue venoso periferico raccolto in due provette. Dal plasma verrà estratto il ctDNA per l'analisi molecolare che verrà eseguita con tecnologia NGS (*Next Generation Sequencing*).

La piattaforma è in grado di sequenziare librerie costruite in modo tale che i frammenti di DNA a singolo filamento siano legati ad adattatori oligonucleotidici. Questi sono complementari a oligonucleotidi di ancoraggio presenti in una «cella a flusso» e permettono l'immobilizzazione della libreria genomica su supporto solido. Ciascun frammento viene clonato attraverso la formazione delle caratteristiche «strutture a ponte» che danno luogo a dei *cluster*, microaree circoscritte sul supporto nelle quali sono presenti i frammenti clonati da un unico «templato» di partenza. Gli ampliconi a singolo filamento sono sottoposti alla reazione di sequenziamento.

Le possibili applicazioni cliniche della biopsia liquida dipendono essenzialmente dal tipo di approccio utilizzato per lo studio delle cellule tumorali circolanti o del DNA tumorale circolante:

- l'approccio quantitativo può offrire informazioni prognostiche, utili per inquadrare il possibile decorso clinico della malattia.
- l'approccio qualitativo, mirato alla caratterizzazione molecolare delle cellule tumorali circolanti o del DNA tumorale circolante, può essere utilizzato per l'analisi di mutazioni predittive di risposta alla terapia o per monitorare l'evoluzione clonale della neoplasia al fine di consentire un adattamento tempestivo della strategia terapeutica.

Poiché le cellule tumorali apoptotiche o in necrosi liberano frammenti di DNA nel torrente ematico e questo DNA correla con lo stadio del tumore e con la prognosi, la biopsia liquida intesa come ctDNA può rappresentare una fonte di DNA ottimale, in grado di offrire le medesime informazioni del DNA tissutale, comprendendo il profilo genetico sia della lesione primaria, sia delle metastasi.

- Tecniche di Imaging Utilizzata

La TC verrà eseguita con apparecchiatura multidetettore e RM.

- Dati clinico-radiologici

I radiologi dovranno raccogliere

1. Informazioni cliniche utilizzando il referto strutturato (v. schede in Figure 21 e 22).
2. Consenso informato

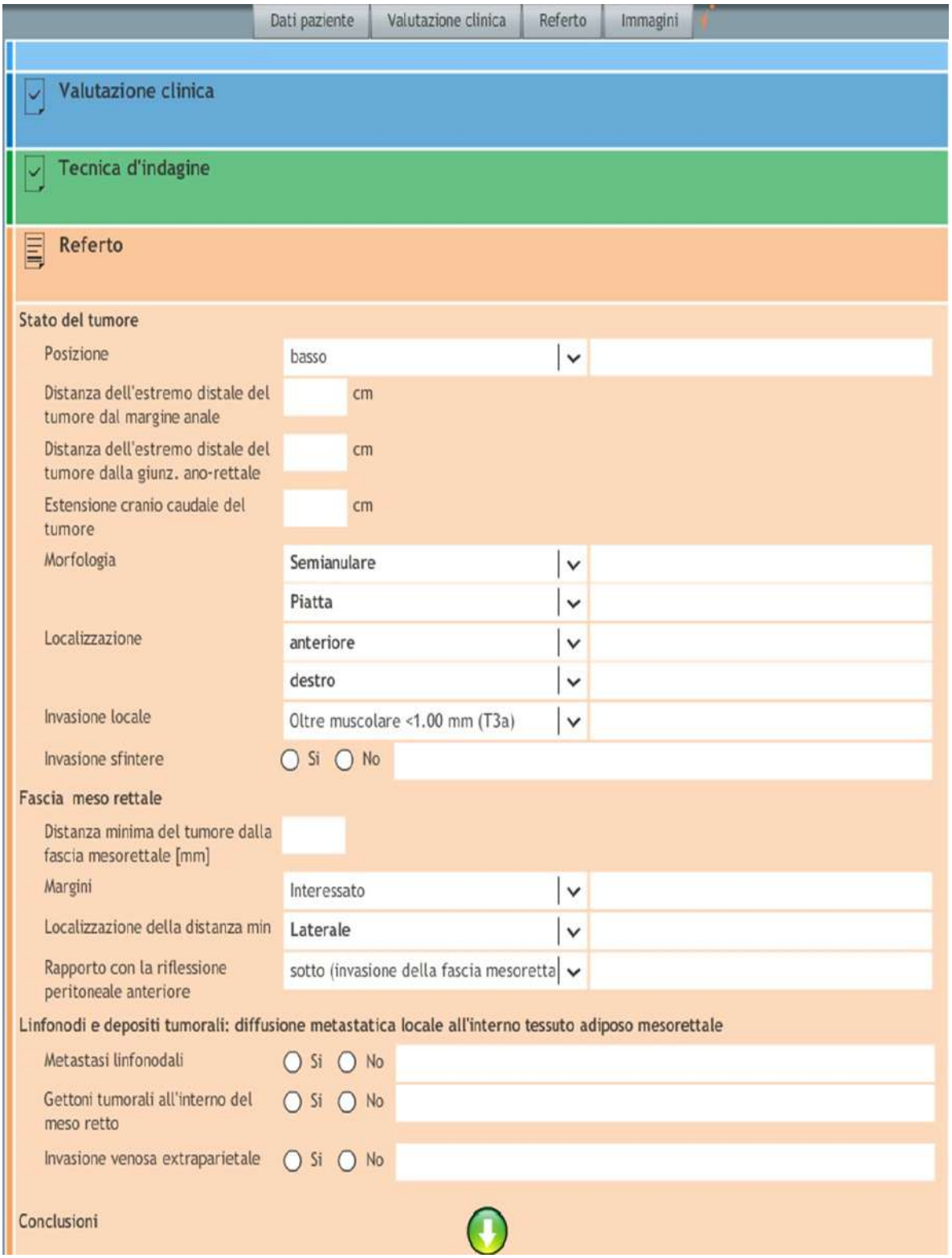


Fig. 21 – *Esempio di referto strutturato colon-retto.*

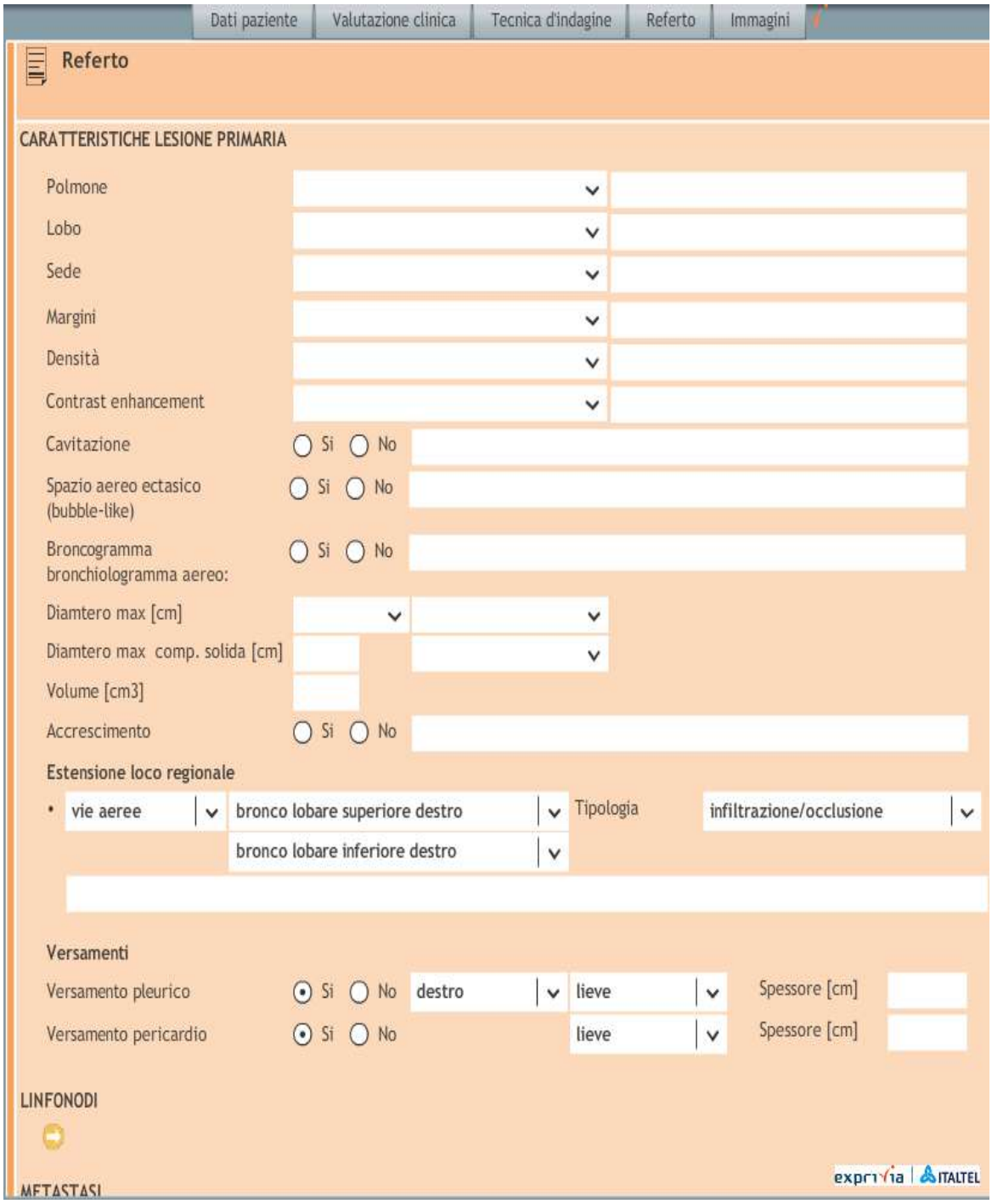


Fig. 22 *– Esempio di referto strutturato polmone.*

- Estrazione di *features* quantitative per la Radiomica

Features tessiturali

Le caratteristiche della trama saranno ottenute da ROI segmentate manualmente sulle immagini TC/RM, e comprenderanno caratteristiche del primo ordine (media, moda, mediana, deviazione standard (std), deviazione

mediana assoluta (MAD), range, curtosi, *skewness* e intervallo interquartile (IQR)) e caratteristiche del secondo ordine. Per queste ultime saranno implementati filtraggi passa banda, *wavelet*, ricampionamento isotropico, correzioni della lunghezza di discretizzazione e diversi strumenti di quantizzazione. I primi 3 set si basano sulla matrice di *co-occurrence* a livello di grigio (GLCM), sulla matrice di lunghezza *run-level* (RLM) a livello di grigio e sulla matrice di zona *size* (SZM), e appartengono tutti alla famiglia delle matrici statistiche. Una volta che queste matrici sono state costruite, è possibile ricavare *features* di trama (come ad esempio le caratteristiche di Haralick e i momenti). Le matrici statistiche sono state ampiamente utilizzate nella caratterizzazione della *texture*, la più nota delle quali è il GLCM, che porta alla definizione delle caratteristiche di Haralick.

Come statistica del secondo ordine, e per un'immagine f, GLCMf,Δ(i, j) rappresenta la probabilità congiunta che un pixel con il livello di grigio i si presenti congiuntamente con un altro pixel avente un j di livello grigio, per un dato spazio offset Δ tra la coppia di pixel. Per uno scostamento Δ=(Δx, Δy), il GLCM è definito come segue (Figura 23):

$$GLCM_{f,\Delta}(i,j) = \sum_{x=1}^{w} \sum_{y=1}^{h} \begin{cases} 1 & \text{if } f(x,y) = i \text{ and } f(x+\Delta_x, y+\Delta_y) = j \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

A

1	2	3	4
1	3	4	4
3	2	2	2
4	1	4	1

B

Level	*Cooccurrences*			
	1	2	3	4
1	0	1	1	1
2	0	2	1	0
3	0	1	0	2
4	2	0	0	1

C

Level	*Run length, l*		
g	1	2	3
1	4	0	0
2	1	0	1
3	3	0	0
4	3	1	0

D

Level	*Size zone, s*		
g	1	2	3
1	2	1	0
2	1	0	1
3	0	0	1
4	2	0	1

***Fig. 23** - Esempio di costruzione di matrici statistiche.*

Di recente, alcuni ricercatori hanno introdotto la SZM a livello di grigio: in questo metodo basato su matrice statistica, il valore dell'elemento matrice SZM f(s, g) è uguale al numero di zone nell'immagine f con dimensione s e

livello grigio g. La matrice risultante ha un numero fisso di righe pari a tN (il numero totale di livelli di grigio) e un numero dinamico di colonne, determinato dalla dimensione della zona e dalla quantizzazione delle dimensioni più grandi. La struttura di SZM riflette la *texture* dell'immagine: più omogenea è la *texture* (zone grandi e piatte con livelli di grigio simili), più ampia e piatta la matrice. Da questa rappresentazione della matrice statistica, possiamo calcolare tutti i momenti del secondo ordine come *features* di *texture* compatte, oltre a 2 ulteriori funzionalità, che sono specifiche varianze pesate. Una volta terminata la selezione delle *features*, si passa alla costruzione vera e propria del modello matematico: questo consiste nella realizzazione di un algoritmo di classificazione e nella definizione di una funzione matematica a scopo predittivo, a partire dall'analisi dei dati ricavati con la metodologia descritta in precedenza, relativi a pazienti dei quali è nota la risposta terapeutica, e che costituisce il cosiddetto *training-set*[149].

- Metodi di classificazione

Indichiamo con classificazione l'operazione di assegnazione di un individuo ad una specifica classe sulla base delle *features* estratte. Nel caso in esame l'individuo può essere una singola lesione o una paziente. Precisamente, considerato un individuo e costruito il suo vettore di *features* x = [x(1),…x(N)] un classificatore è un algoritmo per assegnare tale individuo ad una classe fra K possibili classi (C1,…CK).

Nell'ambito della letteratura radiologica dell'ultimo decennio, sono stati usati molti tipi di classificatori e tecniche per il *training/test*/validazione. Le prestazioni della classificazione sono sempre determinate in maniera combinata dalla n-pladi *features*-algoritmo-*training-validation*. Le *features* sono il punto più delicato in quanto una appropriata scelta può migliorare la separazione delle classi nello spazio delle features.

Si stanno sviluppando tecniche di *deep-learning* in cui il classificatore può adoperare una grande quantità di *features*, imparando da solo quali sono le più determinanti a patto di avere una grande quantità di dati su cui poter addestrarsi.

- Tipi di classificatore

Le tecniche di classificazione si possono dividere essenzialmente in lineari e non lineari. Le tecniche lineari adottano una combinazione lineare (somma) delle *features* per cercare di classificare l'individuo. Tali tecniche (ad es. *Linear Discriminant Analsysis*, LDA) sono utili quando le *features* sono scelte in modo tale che il problema sia linearmente separabile. Più spesso il problema non è linearmente separabile e quindi risultano più utili tecniche non lineari (es.reti neurali, *support vector machine*, etc.).

Gli alberi (*trees*) sono un tipo particolare di classificatore non-lineare che si basa su processi dicotomici successivi: ad ogni passo l'algoritmo crea una separazione binaria ed ogni foglia viene ulteriormente divisa in due al passo successivo.

[149] Cfr. AVANZO, cit., 44.

Questo tipo di algoritmi viene in genere scelto per la sua comprensibilità «umana»: infatti le dicotomie sono fondamentalmente delle decisioni binarie del tipo si/no su singole *features* e quindi la loro interpretazione è trasparente. Non sono invece comprensibili in genere le regole di classificazione generate dagli algoritmi lineari o non-lineari.

- *Cross-validation*

La validazione incrociata è un aspetto essenziale dell'addestramento dei classificatori e ha l'obiettivo di ridurre eventuali *over-fitting* cioè la tendenza del *training* a selezionare parametri che rendono il classificatore molto bravo a classificare gli individui usati come *training-set* mentre le capacità di generalizzazione, cioè classificazione di individui non appartenenti al *training-set*, risulta limitata. Questa problematica è legata al fatto che spesso, come nel caso in esame, non è possibile esaminare una sotto-popolazione ampia e rappresentativa dell'intera popolazione (tutti i possibili tumori), per cui è necessario che il classificatore sia in grado di avere prestazioni ragionevoli sulla intera popolazione.

5.4. Consenso Informato

I pazienti saranno informati che per essere arruolati in questo studio dovranno eseguire una TC e/o RM senza e con mdc ev ed una biopsia liquida mediante un prelievo di sangue venoso raccolto in due provette. Le immagini TC ed RM e i campioni di sangue saranno pseudonimizzati mediante l'assegnazione di un numero identificativo. Le immagini saranno raccolte in un archivio informatizzato insieme alle informazioni cliniche necessarie. I campioni di sangue saranno ritirati e trasportati nei laboratori di genetica dove verrà effettuata l'estrazione del DNA. I pazienti candidati ad essere inclusi nello studio riceveranno specifica informativa e consenso informato.

5.5. Privacy

Il trattamento dei dati personali dei pazienti valutati nello studio avverrà nel rispetto della normativa vigente in materia di tutela dei dati personali (Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 e GDPR Regolamento UE n. 2016/679). Più specificamente, i dati personali raccolti nell'ambito dello studio potranno essere trattati per il conseguimento di scopi di ricerca scientifica, comunque strettamente collegati o connessi allo Studio (come ad es. per comunicazioni a convegni di ricercatori e/o pubblicazioni a carattere scientifico), in tutti questi casi senza che sia possibile risalire in alcun modo all'identità del paziente (i dati saranno trattati in forma anonima).

I pazienti candidati ad essere inclusi nello studio riceveranno specifica informativa e consenso sul trattamento dei dati personali.

6. Conclusioni.

La salute e la malattia umana sono proprietà emergenti di un sistema complesso, multilivello e dinamico: il corpo umano.

La biologia dei sistemi e la medicina di rete sono strategie di ricerca complete che hanno il potenziale per comprendere le proprietà emergenti del sistema in modo olistico (Figura 24).

In tal modo, stanno aprendo la strada a un cambiamento radicale nella pratica medica che si sta evolvendo da una proposta reattiva a un approccio predittivo, preventivo, personalizzato e partecipativo (4P). La medicina respiratoria, ad es., sta già contribuendo in modo significativo a questo cambiamento guidando il campo della gestione basata sui dati e applicando l'analisi di rete multilivello a una varietà di condizioni cliniche[150].

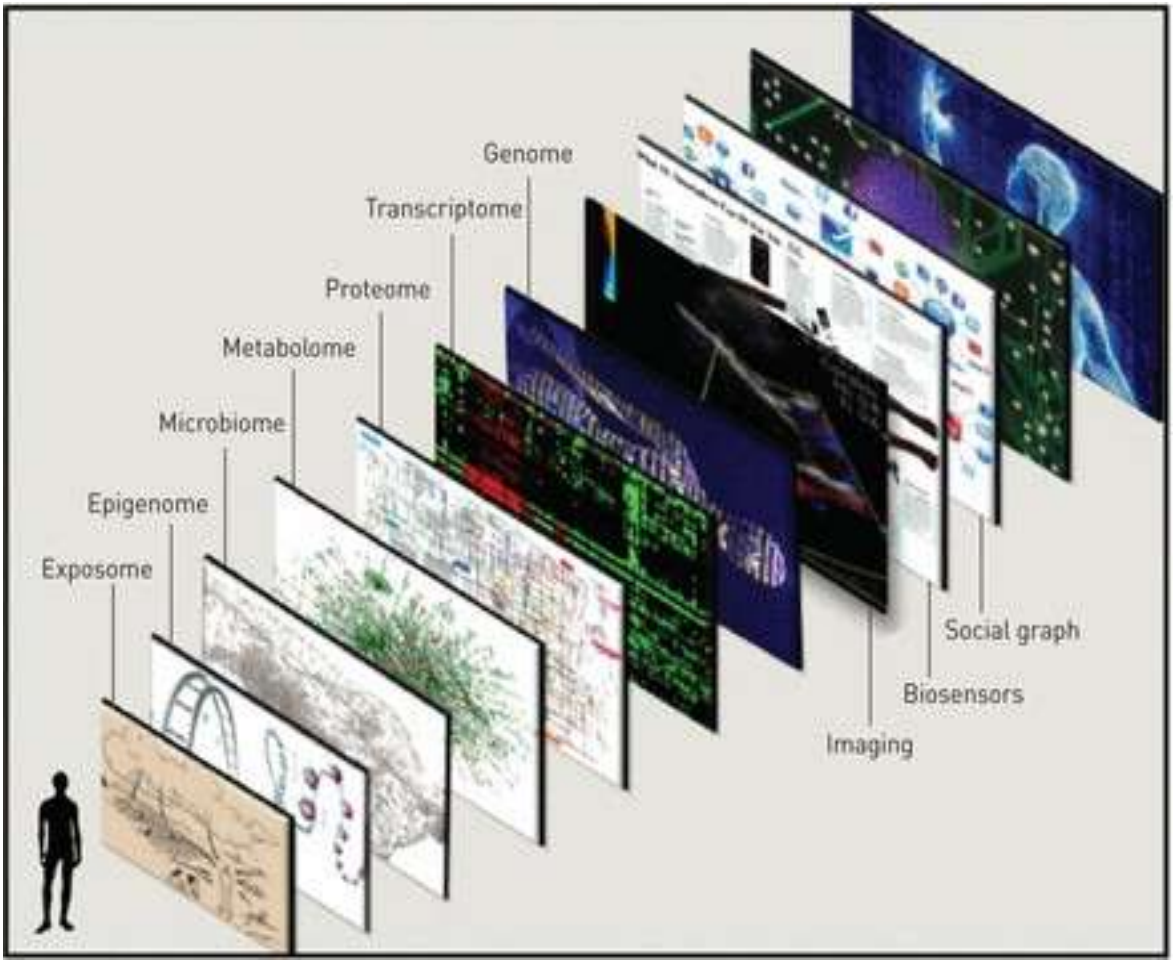


Fig. 24 *- Strati multilivello di informazioni biologiche, ambientali e sociali idealmente integrate negli approcci di biomedicina dei sistemi*[151].

Conseguentemente, nel *biobanking* si intrecciano competenze trasversali, afferenti a domini di conoscenza differenti ma complementari. Una tematica che, per sua stessa natura, tende ad assottigliare i confini tra la normazione e le attività di ricerca e sviluppo tecnologico, dove i temi della responsabilità

[150] Cfr. G. NOELL, R. FANER, A. AGUSTÍ, *From systems biology to P4 medicine: applications in respiratory medicine* European Respiratory Review Mar 2018, 27 (147) 170110 in https://err.ersjournals.com/content/27/147/170110, 1.
[151] Figura e didascalia tratti da NOELL, cit., 2.

sociale e dell'etica divengono, giocoforza, centrali, andando a integrarsi e a irrobustire i principi di imparzialità, riservatezza e competenza, tipici delle norme della serie ISO/IEC 17000[152].

Con simili obiettivi le biobanche hanno dato vita a un nuovo campo, quello del biobancaggio traslazionale, come si è visto.

Questo termine copre non solo l'infrastruttura stessa della biobanca, ma anche la raccolta di campioni, i dati del biocampione, l'ingegneria e le soluzioni tecnologiche.

Ma soprattutto il termine si riferisce anche all'intera gamma di problemi sociali, legali ed etici che devono essere risolti man mano che le biobanche si sviluppano.

Ad esempio, qualsiasi biobanca è interessata al fatto che un cittadino, volontariamente e dietro consenso informato, trasferisca il proprio materiale alla biobanca, senza determinare rigorosamente lo scopo per il quale il materiale deve essere utilizzato. Se un cittadino ha posto condizioni, ad esempio ha individuato una serie di problemi scientifici a cui non è pronto a partecipare attraverso il suo materiale genetico, allora la biobanca ha il compito di tracciare l'accesso al *pool* di campioni e materiali, consentendo solo a studi specifici di utilizzare i campioni di determinati cittadini. Questo crea difficoltà organizzative, tecnologiche e finanziarie. Inoltre, un cittadino può revocare il proprio consenso nella fase in cui i risultati ottenuti devono essere pubblicati o durante il trattamento delle sue informazioni genetiche.

In effetti, come collegare il diritto autonomo di ciascuno di disporre del proprio materiale genetico, compreso il diritto di determinare quali tipi di ricerca scientifica sono consentiti, con il compito di acquisire conoscenze di massa è un importante problema per le biobanche. Un problema di questo tipo non può essere risolto tramite un algoritmo standard.

Pertanto, ogni biobanca, a seconda della sua affiliazione, forma di finanziamento e scala di raccolta, è costantemente costretta ad affrontare questioni relative alla regolamentazione etica e legale.

Il consenso informato è uno degli argomenti più discussi nell'ambito della ricerca sulle biobanche.

L'obiettivo è consentire a una persona di decidere se partecipare o meno a un programma di ricerca. Il consenso informato è considerato un documento etico e legale che protegge i diritti dei partecipanti e/o dei pazienti e mantiene la fiducia del pubblico.

In Europa, il GDPR ha formato un quadro normativo contenente i principi per la raccolta e il trattamento dei dati personali delle persone fisiche all'interno dell'Unione europea. Tuttavia, nonostante le raccomandazioni del GDPR, la questione dell'ottimizzazione del consenso per vari tipi di studi nell'ambito del *biobanking* rimane oggetto di approfondimenti continui.

I principali limiti sono la quantità di informazioni e la complessità della percezione dei partecipanti. Ad esempio, i partecipanti comprendono lo scopo dello studio e i rischi dichiarati nel consenso informato, o comprendono che la loro partecipazione è volontaria e che hanno il diritto di rifiutare? Per quanto riguarda il consenso informato, è importante che i potenziali partecipanti allo

[152] Cfr. BRAVO, cit.

studio comprendano ciò che il loro consenso comporta nella massima misura possibile.

Un modello di «ampio consenso» è oggi utilizzato dalla maggior parte delle biobanche, come si è visto: la base è un accordo sull'uso del biomateriale di chi lo mette a disposizione per la ricerca attuale o futura senza la necessità di ulteriore contatto con il paziente. Ciò fornisce ai ricercatori la flessibilità necessaria per condurre un'ampia gamma di studi scientifici. Tuttavia, è spesso implicito che i pazienti accettino di non ricevere informazioni sui risultati dello studio in cui è stato utilizzato il loro biomateriale.

Intanto, il 2 febbraio 2021, il Comitato europeo per la protezione dei dati (EDPB) ha reso nota la sua risposta alla richiesta di chiarimenti della Commissione Europea sull'applicazione coerente del GDPR nel campo della ricerca sanitaria[153].

Tra le principali questioni affrontate dall'EDPB, un chiarimento riguarda proprio la nozione di «ampio consenso» utilizzata dalla CE: poiché il concetto non esiste in quanto tale nel GDPR, l'EDPB presuppone che la CE faccia riferimento al "considerando 33», affermando quindi la necessità di chiarire il significato e la portata di tale considerando.

Il «considerando 33» suggerisce che in alcuni casi in cui la finalità del trattamento dei dati personali per la ricerca scientifica non può essere specificata in modo preciso al momento della raccolta dei dati, dovrebbe essere possibile raccogliere un valido consenso da parte degli interessati «in termini più generali e per fasi specifiche di un progetto di ricerca che sono già note per essere svolte all'inizio».

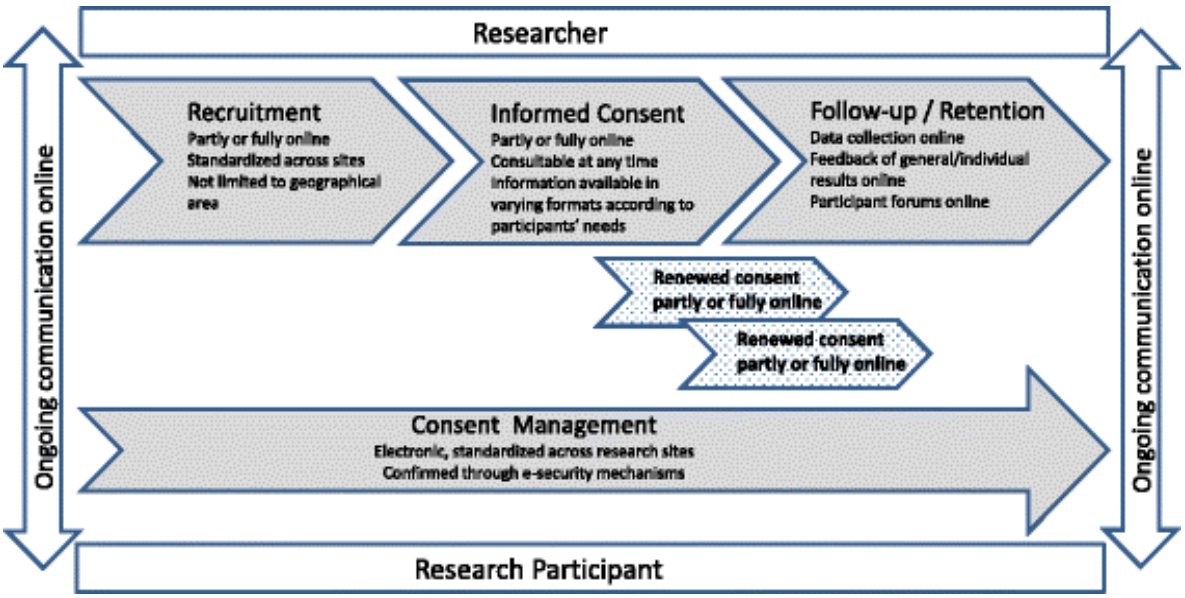
Pur riconoscendo che il «considerando 33» consente una certa flessibilità, l'EDPB chiarisce che questo tipo di consenso deve essere accompagnato da garanzie adeguate per migliorare la trasparenza del trattamento durante il progetto di ricerca e tale consenso deve essere specificato quanto più e quanto prima ragionevolmente possibile, in particolare nella fase iniziale del progetto di ricerca.

Nelle sue linee guida (in preparazione) sul trattamento dei dati personali per scopi scientifici scopi di ricerca, l'EDPB elaborerà ulteriormente questi temi, mirando anche a fornire una interpretazione più globale delle varie disposizioni del GDPR che sono rilevanti per il trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica. Ciò comporterà anche un chiarimento della portata e della portata del «regime derogatorio speciale» per il trattamento dei dati personali per finalità di ricerca scientifica nel GDPR. È importante che questo regime non sia percepito come se fosse un'esenzione generale a tutti i requisiti del GDPR in caso di trattamento dati a fini di ricerca scientifica. Va tenuto presente che questo regime mira solo a prevedere deroghe a requisiti specifici in situazioni specifiche e che l'uso di tali eccezioni è comunque subordinato all'esistenza di «garanzie aggiuntive» (articolo 89, paragrafo 1, del GDPR).

[153] Cfr. EUROPEAN DATA PROTECTION BOARD – EDPB, Document on response to the request from the European Commission for clarifications on the consistent application of the GDPR, focusing on health research. Adopted on 2 February 2021, in https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_replyec_questionnaireresearch_final.pdf.

L'utilizzo di un altro tipo di consenso, quello cd. dinamico, richiede la disponibilità di strumenti per un facile accesso e un contatto costante con il paziente, che consente di ottenere dal paziente biomateriale per ogni nuovo studio[154].

Una rappresentazione grafica molto efficace è la seguente (fig. 25):



[154] Un esempio di *best practice* al riguardo si trova nello studio CHRIS Covid-19 realizzato dall'Istituto di Biomedicina di Eurac Research e Azienda Sanitaria dell'Alto Adige. «L'obiettivo immediato è la stima della prevalenza della malattia da nuovo coronavirus nella popolazione. Questo serve alla singola persona per capire se, magari anche non sapendolo, è stata infettata dal nuovo coronavirus. È utile alla comunità per avere una stima della proporzione di persone che sono state infettate Inoltre, è importante anche per capire l'affidabilità dei test sierologici. L'obiettivo di medio termine è quello di correlare le caratteristiche di salute, genetica e ambiente alla presenza del virus o alla severità della malattia per identificare i fattori di rischio ambientali, comportamentali, clinici, biologici e genetici. Si studieranno in particolare l'effetto della trasmissione familiare e il rischio legato a patologie pregresse. Gli obiettivi di lungo termine sono (1) la verifica della durata dell'immunizzazione nel tempo (le persone positive saranno invitate a ripetere il test ogni tre mesi) e (2) lo studio delle conseguenze di COVID-19 sulla salute generale», come riportato alla pagina web dell Studio, https://it.chris.eurac.edu/_startpage/chris-covid-19/chi-controlla-che-lo-studio-sia-conforme/. Alla sezione 'consenso informato' si legge «CHRIS prevede una forma di consenso dinamico. Le scelte del partecipante in merito alla partecipazione allo studio e alle varie opzioni per concedere l'utilizzo di materiali biologici e dati per i fini di ricerca vengono fatte prima della partecipazione ma possono essere ricontrollate e cambiate dal partecipante in ogni momento. I canali per informarsi e per modificare le proprie scelte sono il sito 'www.chrisstudy.it' e la pagina personale MyCHRIS accessibile anche da smarthphone e tablet. Il sito www.chrisstudy.it è un'importante fonte di informazione, periodicamente aggiornata. Contiene informazioni sulle caratteristiche e sugli obiettivi sullo studio, sulle modalità di partecipazione, indicazioni sulle modalità per comunicare con l'Istituto di biomedicina e informazioni sulla tutela dei dati. È inoltre il portale d'accesso alla pagina personale MyCHRIS. In MyCHRIS il partecipante troverà i risultati delle sue analisi, i consensi informati modificabili, informazioni sull'uso dei suoi dati. MyCHRIS è anche consultabile via app da smartphone e tablet. Il personale al centro CHRIS spiegherà come scaricare e utilizzare l'app sullo smarthphone. Come previsto dalla normativa europea (GDPR), l'informazione costante permetterà ai partecipanti di esercitare il loro diritto di ritirarsi dallo studio o di opporsi a trattamenti che ritengono non idonei: la pagina web con un'area riservata garantirà ai partecipanti CHRIS un flusso di informazioni aggiornate sulle collaborazioni e sull'utilizzo di dati per i diversi progetti nell'ambito delle aree di ricerca approvate dal partecipante stesso. I cambiamenti operati su tale piattaforma si riterranno efficacemente eseguiti dal partecipante e quindi saranno validi dal punto di vista giuridico. L'accesso è controllato tramite username, password e *one-time password*», in https://it.chris.eurac.edu/my-chris/diritti/consenso-informato/.

Fig. 25 *- Il consenso dinamico offre opportunità di comunicazione continua tra ricercatori e partecipanti alla ricerca che possono avere un impatto positivo sulla ricerca. Il consenso dinamico supporta approcci intersettoriali, transfrontalieri e su larga scala durante tutte le fasi*[155].

Va evidenziato come, al fine di valutare quanto sia chiara una certa forma di consenso informato al paziente (donatore del biomateriale), sia importante condurre prima di tutto la relativa ricerca bioetica. Questo consentirà di valutare la comprensione e la posizione di coloro che 'mettono a disposizione' i propri campioni e dati, utilizzare i risultati per adattare il consenso informato e generare un nuovo documento sempre più comprensibile.

Le biobanche in genere memorizzano informazioni personali relative a un particolare fenotipo. Questi dati costituiscono una seria minaccia per la «diagnosi personale di vita», perché i dati personali potrebbero diventare disponibili per compagnie assicurative e datori di lavoro, pertanto le biobanche devono garantire la sicurezza dei dati personali. Inoltre, i risultati della ricerca possono anche influenzare negativamente non solo gli individui, ma interi gruppi che possono sentirsi stigmatizzati, ad esempio, a causa della loro predisposizione genetica. Le biobanche che conducono ricerche su un particolare gruppo etnico o altro specifico gruppo di persone dovrebbero allora tenerne conto quando pubblicano i risultati della ricerca. Pertanto, le questioni etiche della sicurezza e della privacy dei dati devono essere configurate in tutti gli aspetti dell'organizzazione della biobanca.

Mentre in principio l'uso dell'anonimizzazione per i campioni biologici sarebbe il modo migliore per proteggere le informazioni personali, in realtà esso limita la praticità della ricerca perché molte biobanche non possono utilizzare sufficientemente questi dati, ad esempio le informazioni correlate sul genoma e sul fenotipo potrebbero andare perse. Allo stesso modo, non ci sono opportunità di feedback da parte dei partecipanti. Pertanto, molte biobanche rifiutano l'anonimato e preferiscono codificare le informazioni come il modo più adatto per garantire la privacy: la pseudonimizzazione è accettabile nella pratica di ricerca e allo stesso tempo sufficientemente sicura da fornire un'opzione soddisfacente di protezione dei dati personali, come descritto *supra*. Le conseguenze della violazione della privacy possono però influenzare in modo significativo la volontà del pubblico di partecipare alla ricerca. Pertanto, le biobanche devono sempre garantire il massimo livello di protezione dei dati personali dei partecipanti.

Solo così, una volta che sono assicurate

- ✓ l'integrazione delle tecnologie informatiche efficienti,
- ✓ l'implementazione degli standard,
- ✓ il rispetto degli standard internazionali per i campioni e
- ✓ la custodia dei dati,

[155] Figura e didascalia tratti dall'articolo *Consenso Dinamico: Una Potenziale Soluzione Ad Alcune Delle Sfide Della Moderna Ricerca Biomedica*, onsultabile on line alla pagina web https://it.biomedicalhouse.com/3401024-dynamic-consent-a-potential-solution-to-some-of-the-challenges-of-modern-biomedical-research.

l'interesse per l'uso di un'ampia varietà di campioni e l'accessibilità delle collezioni a fini di ricerca in tutte le comunità scientifiche saranno i modi più promettenti per migliorare e sviluppare rapidamente la cd. 'interfaccia' delle biobanche.

In tal modo, le biobanche assumono il ruolo di custode dei dati personali attraverso la loro integrità e quindi come infrastrutture all'avanguardia diventano un aspetto significativo di tutto il *biobanking*.

La capacità di confrontare dati e campioni biologici provenienti da diverse biobanche sarà fondamentale per accelerare il ritmo della ricerca traslazionale. Un meta-modello per descrivere le informazioni nel biobancaggio è già in fase di sviluppo come primo passo nello scambio di dati tra biobanche che mostrano notevoli eterogeneità[156]. Questo lavoro viene svolto a livello internazionale per contribuire all'armonizzazione delle biobanche nazionali. Le informazioni sulle biobanche partecipanti sono raccolte da un insieme comune di 'attributi' (set minimo di dati) destinati all'adozione di vari tipi di collezioni.

Le più recenti tecnologie di interazione e di rete semantica (*semantic network*)[157] possono essere utilizzate per creare strutture di descrizione delle risorse per dati e servizi, fornendo strutture flessibili che possono essere utilizzate in vari scenari di condivisione dei dati.

Del resto, proprio «la pandemia di Covid-19 ci ha mostrato la necessità fondamentale di collaborazione. Condividendo le migliori pratiche, conoscenze e dati, molte industrie si sono rapidamente espanse in nuovi territori per fornire cure in tempi senza precedenti ed è stata proprio la collaborazione di una rete di esperti che lo ha reso possibile. Con l'enorme investimento globale in celle frigorifere per la distribuzione e lo stoccaggio del vaccino Covid-19, è ora in atto una nuova infrastruttura, che potrebbe gettare le basi per la distribuzione e la consegna sicure delle terapie di domani. (..) . La tecnologia e i materiali esistono già per proteggere i campioni, tenere traccia degli inventari e fornire tranquillità a tutte le parti interessate, ma per raggiungere nuovi standard normativi e continuare a fornire la qualità e l'integrità dei campioni richieste dai ricercatori, le biobanche devono abbracciare la collaborazione»[158].

Infine, abbiamo visto il nuovissimo campo delle biobanche di *imaging*. In queste unità, le immagini diagnostiche generate con tecnologie di *imaging* all'avanguardia possono essere sfruttate dal calcolo ad alta velocità per estrarre le caratteristiche radiomiche che possono essere usate come biomarcatori non o minimamente invasivi.

Tuttavia, diverse lacune traslazionali devono essere soddisfatte prima della loro convalida in contesti clinici.

A tal fine, le biobanche di *imaging* e biologiche devono essere collegate per correlare i dati clinici dei pazienti e i biomarcatori biologici noti. Inoltre,

---

[156] Cfr. MALSAGOVA , cit.,15.
[157] *Ibidem*.
[158] Cfr. E. STEINFELDER, *Reforming biobanks: from siloes to collaborative powerhouses*, Drug Discovery World, 6 May 2021 in https://www.ddw-online.com/the-reformation-of-biobanks-from-siloed-repositories-to-collaborative-powerhouses-11220-202105/.

l'armonizzazione delle procedure è essenziale per garantire la riproducibilità delle caratteristiche estratte e l'applicazione in più contesti diagnostici.

Le biobanche di *imaging* collegate a campioni biologici e alle informazioni cliniche dei pazienti possono essere considerate come una nuova frontiera nel biobancaggio traslazionale e porteranno alla generazione di biobanche multi-omiche, in cui i dati radiomici potrebbero essere integrati con i risultati della genomica, della proteomica o della metabolomica per un approccio innovativo e personalizzato al trattamento delle malattie, come più volte descritto.

In conclusione, si può ben affermare che il futuro della ricerca medica sia strettamente correlato a quello del biobancaggio, che farà affidamento sul numero e sulla diversità di campioni biologici e bioimmagini disponibili, sulla gestione dei costi, sulla partecipazione di pazienti e cittadini e sulla *governance* delle istituzioni nazionali e internazionali.

In estrema sintesi, una biobanca efficace dovrebbe offrire campioni biologici di alta qualità e convenienti per la pianificazione di programmi di ricerca che andranno a vantaggio di tutti, nel pieno rispetto dei diritti di ciascuno.

Bibliografia.

AAMOT, H., KOHL, C.D., RICHTER, D. ET AL. *Pseudonymization of patient identifiers for translational research*. BMC Med Inform Decis Mak 13, 75 (2013) in https://bmcmedinformdecismak biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-13-75#citeas.

ALLEN B.D., *Implementing several attacks on plain ElGamal encryption*, https://lib.dr.iastate.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2577&context=etd.

ANNARATONE, L., DE PALMA, G., BONIZZI, G., SAPINO, A., ALLEANZA CONTRO IL CANCRO (ACC) ET AL., *Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients*. Virchows Archiv: an international journal of pathology, 2021, 479(2), 233–246. https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0 in https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC8275637/pdf/428_2021_Article_3151.pdf.

AVANZO M.,PIRRONE G., *Nuove frontiere nell'imaging biomedico: la radiomica in e-Health* - n. 61 gen/feb 2018 in https://www.fisicamedica.it/archivio/sites/ default/files/ eHealth%201-2018%20radiomica.pdf.

AVITABILE G., BOTTA V., IOVINO V., VISCONTI I., *Towards Defeating Mass Surveillance and SARS-CoV-2: The Pronto-C2 Fully Decentralized Automatic Contact Tracing System*. IACR Cryptol. ePrint Arch. 2020: 493 (2020) in https://eprint.iacr.org/2020/493.pdf.

BABER R., KIEHNTOPF M., *Automation in biobanking from a laboratory medicine perspective*, Article in Laboratoriums Medizin, published December 2019 in https://www.degruyter.com/ document/doi/ 10.1515/labmed-2019-0151/html.

BARUCCI A., *Analisi radiomica in campo oncologico, un nuovo traguardo della diagnostica per immagini* in https://www.cnr.it/it/news/9520/analisi-radiomica-in-campo-oncologico-un-nuovo-traguardo-della-diagnostica-per-immagini.

BBMRI.IT WG ELSI 2018 – 2019, *Accesso e processo di condivisione. Per una buona pratica della condivisione (dai dati ai risultati) nel biobanking di ricerca*. Documento interno la cui circolazione è circoscritta ai Componenti del WG, previa autenticazione all'Area riservata del portale https://www.bbmri.it/.

BETSOU F, BULLA A., CHO SY, CLEMENTS J., CHUAQUI R., COPPOLA D., DE SOUZA Y., DE WILDE A., GRIZZLE W., GUADAGNI F., ET AL., *Assays for qualification and quality stratification of clinical biospecimens used in research: a technical report from the ISBER biospecimen science working group*. Biopreserv Biobank. 2016;14:398–409 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896556/pdf/ bio.2016.0018.pdf.

BOECKHOUT, M., ZIELHUIS, G. A., & BREDENOORD, A. L., *The FAIR guiding principles for data stewardship: fair enough?* European journal of human genetics EJHG (2018), *26*(7), 931–936 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC6018669/pdf/ 41431_2018_Article_160.pdf.

BOEHM J., MERRATH P., POPPENSIEKER T., RIEMENSCHNITTER R., STÄHLE T., *Cyber risk measurement and the holistic cybersecurity approach*, McKinsey, November 2018

Risk Practice, in https://www.mckinsey.com/business-functions/risk/our-insights/cy ber-risk-measurement-and-the-holistic-cybersecurity-approach.

BOSSERT, S., KAHRASS, H., HEINEMEYER, U. ET AL., *Participatory improvement of a template for informed consent documents in biobank research - study results and methodological reflections*. BMC Medical Ethics 18, 78 (2017) in https://www.ifcc.org/ media/477718/03bossert-s-2017.pdf.

BRAVO E., CIBIEN M., *Biobanche: una nuova "infrastruttura della qualità",* Le nuove frontiere della valutazione della conformità – Dossier, aprile 2020, pagg. 35-36 in https://www.fg.camcom.gov.it/sites/default/files/upload/news/2020/conformitauni/8.pdf.

BRAVO E., NAPOLITANO M., *Le biotecnologie e la norma per le biobanche di ricerca*, Rivista UNI U&C - Unificazione&Certificazione n°4 aprile 2019, pagg. 37-38, in https://repository.bbmri.it/s/KjDL85Fw4djdgrq.

CAMPBELL L., ASTRIN J., DESOUZA Y., GIRI J., PATEL A., RAWLEY-PAYNE M., RUSH A., SIEFFERT N., *The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process*, Biopreservation and Biobanking Vol. 16, No. 1 - Special Section on Standards, Tools, and Best Practices for Modern Biobanking, in https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/ 10.1089/bio.2018.0001.

CAPPELLETTI P., *Fattori Critici di Successo per il Laboratorio Clinico*. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine volume 11, pages 61–68 (2015) in https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13631-015-0094-2.pdf.

CARUSO S., *Biobanca digitale, che cos'è, quali implicazioni con la privacy*, Risk Manegement 360, 26 Gen 2021 in https://www.riskmanagement360.it/analisti-ed-esperti/biobanca-digitale-che-cose-quali-implicazioni-con-la-privacy/.

CERVO S, ROVINA J, TALAMINI R, PERIN T, CANZONIERI V, DE PAOLI P, STEFFAN A., *An effective multisource informed consent procedure for research and clinical practice: an observational study of patient understanding and awareness of their roles as research stakeholders in a cancer biobank*. BMC Med Ethics. 2013 Jul 30;14:30. PMID: 23899250; PMCID: PMC3734192 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC3734192/pdf/ 1472-6939-14-30.pdf.

CHINI C., *Consiglio d'Europa - Consiglio dei Ministri: raccomandazione agli Stati Membri circa la ricerca su materiale biologico di origine umana* - Anno 2016, Biodiritto in https://www.biodiritto.org/Biolaw-pedia/Docs/ Consiglio-d-Europa-Consiglio-dei-Ministri-raccomandazione-agli-Stati-Membri-circa-la-ricerca-su-mat eriale-biologico-di-origine-umana.

CHO A., *Your spit could reveal whether you've had a concussion*, Science, Mar 24, 2021 in https://www.sciencemag.org/ news/2021/03/your-spit-could-reveal-whether-you-ve-had-concussion.

CHOONG HO LEE, HYUNG-JIN YOON, *Medical big data: promise and challenges* in Kidney Res Clin Pract 36:3-11, 2017, pISSN: 2211-9132 • eISSN: 2211-9140 at https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.1.3.

COLANTONIO S., CARLINI E., CAUDAI C., GERMANESE D., *La radiomica come elemento fondante della medicina di precisione in ambito oncologico*, March 2019, Conference Ital-IA, primo Convegno Nazionale CINI sull'Intelligenza Artificiale in https://www.researchgate.net/publication/342411731_La_radiomicacomeelementofondante_della_medicina_di_precisione_in_ambito_oncologico.

COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA (PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI), COMITATO NAZIONALE PER LA BIOSICUREZZA, LE BIOTECNOLOGIE E LE SCIENZE DELLA VITA, *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato* in http://cnbbsv.palazzochigi.it/media/1531/raccolta-di-campioni-biologici-ai-text.pdf.

COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA (PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI), *Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 17 marzo 2016 in http://bioetica.governo.it/it/_pareri/pareri-e-risposte/gestione-degli-incidental-findings-nelle-indagini-genomich___e-con-le-nuove-piattaforme-tecnologiche/.

COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (PRESIDENZA DEL CONSIGLIO), *Biobanche pediatriche*, 11 aprile 2014 in http://bioetica.governo.it/media/1821/p116_2014_biobanchepediatricheit.pdf.

COMMISSIONE NAZIONALE D'ETICA PER LA MEDICINA (CNE), *Biobanche per la ricerca* Parere n. 24/2015 © 2015 Berna in https://www.nek-cne.admin.ch/inhalte/I_Broschure_NEK_Biobank.pdf,

COMMITTEE OF MINISTERS OF THE COUNCIL OF EUROPE, *Recommendation Rec(2016)6 to member states on research on biological materials of human origin, Explanatory memorandum*, Chapter II, Art. 6, p. 35, in https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016804583de.

CONDEMI J., *Medicina delle 4P: un modello di medicina per il futuro*, Smart Health in https://www.internet4things.it/smart-health/medicina-delle-4p-un-modello-di-medicin a-per-il-futuro/.

CONSIGLIO D'EUROPA, *Convenzione sulla protezione delle persone rispetto al trattamento automatizzato di dati a carattere personale*, n. 108 STRASBURGO 1981 in https://www.coe.int/it/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/108.

CONSIGLIO D'EUROPA, *Protocol amending the Convention for the Protection of Individuals with regard to Automatic Processing of Personal Data (ETS No. 108),* 18 maggio 2018 in https://search.coe.int/cm/Pages/result_details._aspx?ObjectId=090000168089ff4e.

COPPOLA, L., CIANFLONE, A., GRIMALDI, A.M. ET AL., *Biobanking in health care: evolution and future directions*. J Transl Med 17, 172 (2019) in https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/ 10.1186/s12967-019-1922-3.pdf.

CORTE DI GIUSTIZIA DELL'UNIONE EUROPEA, "Causa C-311/18 Data Protection Commissioner v Facebook Ireland Ltd e Maximillian Schrems - Sentenza della Corte (Grande Sezione), 16 luglio 2020, SENTENZA SCHREMS II, RESUME in http://curia.europa.eu/juris/document/ documentprint.jsf?docid=22872 8.

CRANE C., *Asymmetric vs Symmetric Encryption: Definitions & Differences*, December 7, 2020 in https://www.thesslstore.com/blog/asymmetric-vs-symmetric-encryption/.

DAMGÅRD I., NIELSEN J., *Commitment Schemes and Zero-Knowledge Protocols*. Lecture Notes in Computer Science - LNCS in https://www.researchgate.net/publication/245702839_Commitment_Schemes_and_Zero-Knowledge Protocols_2007.

DECRETO LEGISLATIVO 30 giugno 2003, n. 196 recante il *'Codice in materia di protezione dei dati personali'* integrato con le modifiche introdotte dal DECRETO LEGISLATIVO 10 agosto 2018, n. 101, recante '*Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonche' alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)' (in G.U. Serie Generale n.205 del 04-09-2018)* in https://www.garanteprivacy.it/codice.

DECRETO LEGISLATIVO 14 maggio 2019, n. 52 *Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.* (19G00059) (GU Serie Generale n.136 del 12-06-2019) in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/12/19G00059/sq.

DIRECTIVE 2004/23/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 on *setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells* in https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en: PDF.

EUROPEAN DATA PROTECTION BOARD – EDPB, Document on response to the request from the European Commission for clarifications on the consistent application of the GDPR, focusing on health research. Adopted on 2 February 2021, in https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_replyec_questionnaireresearch_final.pdf.

EUROPEAN DATA PROTECTION BOARD (EDPB), *Linee guida 2/2018 sulle deroghe di cui all'articolo 49 del regolamento 2016/679 Adottate il 25 maggio 2018* in https://edpb.europa.eu/sites/default/files/files/file1/edpb_guidelines_2_2018_derogations_it.pdf.

EUROPEAN SOCIETY OF RADIOLOGY (ESR) (2015). *ESR Position Paper on Imaging Biobanks*. Insights into imaging, 6(4), 403–410, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519817/pdf/132442015Article409.pdf.

EUROPEAN UNION AGENCY FOR CYBERSECURITY (ENISA), *Data Pseudonymisation: Advanced Techniques and Use Cases,* Published January 28, 2021 in https://www.enisa.europa.eu/publications/data-pseudonymisation-advanced-techni ques-and-use-cases/.

EUROPEAN UNION AGENCY FOR CYBERSECURITY (ENISA), R*ecommendations on shaping technology according to GDPR provisions - An overview on data pseudonymisation.*

Published January 28, 2019 in https://www.enisa.europa.eu/publications/recommendations-on-shaping-technology -according-to-gdpr-provisions.

FAGGIANO, A., DI VITO, V., CENTELLO, R. ET AL. *Ruolo diagnostico, prognostico e predittivo di risposta del NETest nelle neoplasie neuroendocrine*. L'Endocrinologo 21, 432–440 (2020) in https://link.springer.com/content/pdf/10. 1007/s40619-020-00795-z.pdf.

FIALA C., TAHER J., DIAMANDIS E.P., *P4 Medicine or O4 Medicine? Hippocrates Provides the Answer*, *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, Volume 4, Issue 1, 1 July 2019, Pages 108–119 in https://academic.oup.com/jalm/article/4/1/108/5603054.

FLORES, M., GLUSMAN, G., BROGAARD, K., PRICE, N. D., & HOOD, L. (2013), *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*. Personalized medicine, 10(6), 565–576 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204402/pdf/nihms532619.pdf.

GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Provvedimento n. 406 del 1° novembre 2021* (doc. web n. 9731827) in https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9731827.

GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101* (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2019), in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9124510).

GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Allegati 4 e 5 al provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. del 10 agosto 2018, n. 10* (doc. web n. 9124510) in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9124510.

GARANTE PER LA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI, *Regole deontologiche per trattamenti a fini statistici o di ricerca scientifica pubblicate ai sensi dell'art. 20, comma 4, del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 del 19 dicembre 2018, allegato A5 al Codice* (doc. web n. 9069637) in https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9069637.

GILLIES, R. J., KINAHAN, P. E., & HRICAK, H., *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology, Volume 278: Number 2—February 2016, 563–577 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734157/pdf/radiol.2015151169.pdf.

GLOBAL ALLIANCE FOR GENOMICS & HEALTH, *GA4GH Connect: A 5-Year Strategic Plan - GA4GH Vision Genomic and Health-Related Data Sharing in 2022* in https://www.ga4gh.org/wp-content/uploads/GA4GH-Connect-A-5-year-Strategic-Plan.pdf.

GRESELE P., *Piastrine istruite dal tumore: un approccio innovativo alla diagnosi precoce del cancro* , Anticoagulazione.it, Ultima modifica 16 Dicembre 2020 in

https://anticoagulazione.it/index.php/professionisti/novita-scientifiche/1515-piastrine -istruite-dal-tumore-un-approccio-innovativo-alla-diagnosi-precoce-del-cancro.

GRUPPO DI LAVORO AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF, *Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia*. Luglio 2020 in https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/07/2020_RaccomandazioniBiopsia Liq uida.pdf.

GRUPPO DI LAVORO ELSI 2021 DI BBMRI.IT, *Per una buona pratica del biobancaggio traslazionale* webpage in https://www.malatirari.it/eventi/elsi/.

GUERIN J., MURRAY D., MCGRATH M., YUILLE M., MCPARTLIN J., DORAN P., *Molecular medicine ireland guidelines for standardized biobanking*. Biopreserv Biobank. 2010 Mar;8(1):3-63. doi: 10.1089/bio.2010.8101. PMID: 24836341 in http://www.tara.tcd.ie/bitstream/handle/2262/67005/MMIGuidelinesStandardisedBiobankingISBER2010.pdf;jsessionid=E1AD2F0AD09A6E62FDA6E986FEEAAD90? sequence=1.

GUIDA S., *Enisa's last technical analysis of data pseudonymization advanced measures in data protection and privacy* , EJPLT, 17/03/2021, in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Tool/Evidenza/Single/view_html?id_evidenza=76.

GUIDA S., *Un Framework per il Contact Tracing in Italia tra esigenze scientifiche, possibilità tecnologiche e rispetto di Diritti e Liberta' Individuali in termini di Data Protection,* EJPLT, 16/09/2020 in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Tool/Evidenza/Single/ view_html?id_evidenza =62.

GUIDA S., *Caso Schrems II: Corte di Giustizia dell'Unione europea invalida la Decisione della Commissione sull'adeguatezza della protezione fornita dallo 'scudo UE-USA per la privacy' (Privacy Shield)*, in Data Protection Law - Rivista di Diritto delle nuove tecnologie, privacy e protezione dati, 27 luglio 2020 in https://www.dataprotectionlaw.it/2020/07/27/caso-schrems-ii-corte-di-giustizia-dell-u nione-europea-invalida-la-decisione-della-commissione-sull-adeguatezza-della-pro tezione-fornita-dallo-scudo-ue-usa-per-la-privacy-privacy/.

HAMIDOVIC H., KABIL J., *An Introduction to Information Security Management in Health Care Organizations*. ISACA. V. (2011) in https://www.researchgate.net/publication/254864235_An_Introduction_to_Information_Security_Management_in_Health_Care_Organizations.

HARATI, M. D., WILLIAMS, R. R., MOVASSAGHI, M., HOJAT, A., LUCEY, G. M., & YONG, W. H. (2019). An Introduction to Starting a Biobank. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *1897*, 7–16 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777713/pdf/nihms-1051959.pdf.

HASLACHER H., BAYER M., FIEGL H., GERNER M. ET AL., *Quality management at the national biobanking level – establishing a culture of mutual trust and support: the BBMRI.at example* , De Gruyter | Published online: June 7, 2019 , in https://www.bbmri-eric.eu/wp-content/uploads/Clinical-Chemistry-and-Laboratory -Medicine-CCLM-Quality -management-a. pdf.

HOOD L, BALLING R, AUFFRAY C. *Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches.* Biotechnol J. 2012 Aug;7(8):992-1001. doi:

10.1002/biot.201100306. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22815171; PMCID: PMC3962497 at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962497/pdf nih ms-525368.pdf.

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI NAPOLI (INT-Pascale), *Regolamento Biobanca Istituzionale* in https://www.istitutotumori.na.it/RicercaScientifica/ Allegati BBI/ Regolamento Biobanca.pdf.

JEFFERSON T, CERBO M, CHIAROLLA E, DI MARIA E, FAVARATO M, GILLESPIE F, LO SCALZO A, PINOTTI G, TURCHETTI D, PERRINI MR - Agenas - HTA Report - *Next Generation Sequencing (NGS)* Roma, marzo 2017, in http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_7documentoInglese inglese_item Name_0_documentoENG.pdf.

JOST C., LAM H., MAXIMOV A., SMEETS B., *Encryption Performance Improvements of the Paillier Cryptosystem*, 2015 in https://eprint.iacr.org/2015/864.pdf.

KONDYLAKIS H, AXENIE C, KIRAN BASTOLA D, KATEHAKIS DG, KOUROUBALI A, KURZ D, LARBURU N, MACÍA I, MAGUIRE R, MARAMIS C, MARIAS K, MORROW P, MURO N, NÚÑEZ-BENJUMEA FJ, RAMPUN A, RIVERA-ROMERO O, SCOTNEY B, SIGNORELLI G, WANG H, TSIKNAKIS M, ZWIGGELAAR R., *Status and Recommendations of Technological and Data-Driven Innovations in Cancer Care: Focus Group Study*. J Med Internet Res., 2020 Dec 15; 22(12):e22034. doi: 10.2196/22034. PMID: 33320099; PMCID: PMC7772066 at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC7772066/?report =printable.

KOZLAKIDIS Z., *Strides forward in biobanking ethics* The Lancet, Public Health | VOLUME 4, ISSUE 10, E495, OCTOBER 01, 2019 in https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(19)30154-9/ full text.

LEGGE 2 luglio 2020, n. 72 *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 10 maggio 2020, n. 30, recante misure urgenti in materia di studi epidemiologici e statistiche sul SARS-COV-2. (20G00090)* (GU Serie Generale n.171 del 09-07-2020) in https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/07/09/20G00 090/sq.

LEHMANN, S., GUADAGNI, F., MOORE, H., ASHTON, G., BARNES, M., BENSON, E., CLEMENTS, J., KOPPANDI, I., COPPOLA, D., DEMIROGLU, S. Y., DESOUZA, Y., DE WILDE, A., DUKER, J., ELIASON, J., GLAZER, B., HARDING, K., JEON, J. P., KESSLER, J., KOKKAT, T., NANNI, U., International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) Working Group on Biospecimen Science (2012). *Standard preanalytical coding for biospecimens: review and implementation of the Sample PREanalytical Code (SPREC)*. Biopreservation and biobanking, 10(4), 366–37 in https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/ articles/PMC6463986/pdf/bio.2012.0012.pdf.

LINSEN L, T'JOEN V, VAN DER STRAETEN C, VAN LANDUYT K, MARBAIX E, BEKAERT S, ECTORS N., *Biobank Quality Management in the BBMRI.be Network*. Front Med (Lausanne). 2019 Jun 26;6:141. doi: 10.3389/fmed.2019.00141. PMID: 31294024; PMCID:PMC6606712, in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC6606712/pdf/ fmed-06-00141.pdf.

LITTLEJOHNS, T. J., SUDLOW, C., ALLEN, N. E., & COLLINS, R. (2019). UK Biobank: opportunities for cardiovascular research. European heart journal, 40(14), 1158–1166. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx254.

LOMMEN K., ODEH S., THEIJE C., SMITS K.. *Biobanking in Molecular Biomarker Research for the Early Detection of Cancer*. Cancers (Basel). 2020 Mar 25;12(4):776. doi: 10.3390/cancers12040776. PMID: 32218259; PMCID: PMC7226426 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226426/pdf/ cancers-12-00776.pdf.

MALSAGOVA K, KOPYLOV A, STEPANOV A, BUTKOVA T, SINITSYNA A, IZOTOV A, KAYSHEVA A., *Biobanks-A Platform for Scientific and Biomedical Research*. Diagnostics (Basel). 2020 Jul 16;10(7):485. doi: 10.3390/diagnostics10070485. PMID: 32708805; PMCID: PMC7400532. in https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 32708805/.

MARR B., *What Is Homomorphic Encryption? And Why Is It So Transformative?,* Forbes, November 15 2019, in https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2019/ 11/15 /what-is-homomorphic-encryption-and-why-is-it-so-transformative/.

MINISTERO DELLA SALUTE, CIRCOLARE n. 3 dell'8 maggio 2003, *Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici* in https://www.iss.it/documents/20126/2293568/Circolare spedizione materiale. pdf/59fc 6 c14-6271-0ca2-f5a5-7195713d280c?t=157572 7024122.

MINISTERO DELLA SALUTE-DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ, *Documento di indirizzo per Biobanche e Centri di Risorse Biologiche IRCCS - Il materiale biologico IRCCS*, settembre 2020 in http://www. salute.gov.it/ imgs/C 17 pubblicazioni 3008 allegato.pdf.

MONTANARI VERGALLO G., *Campioni biologici da vivente capace e biobanche di ricerca: raccolta, utilizzo e circolazione* in http://www.ejplt.tatodpr.eu/Article/ Archive/index html?ida=223&idn=12&idi=-&idu=-1, Issue 2021/1 - 2021.

NERI, E., & REGGE, D., *Imaging biobanks in oncology: European perspective*. Future oncology (London, England), 13(5), 433–441. in https://www. researchgate.net/publication/309543904 Imaging biobanks in oncology Euro pean perspective.

NOELL G., FANER R., AGUSTÍ A., *From systems biology to P4 medicine: applications in respiratory medicine* European Respiratory Review Mar 2018, 27 (147) 170110 in https://err.ersjournals.com/ content/27/147/170110.

PACIA R., *Campione biologico e consenso informato nella ricerca genetica: il possibile ruolo delle biobanche*, JUS CIVILE, in http://www.juscivile.it/ contributi/2014/05Pacia.pdf.

PASKAL, W., PASKAL, A.M., DĘBSKI, T. ET AL. *Aspects of Modern Biobank Activity – Comprehensive Review.* Pathol. Oncol. Res. 24, 771–785 (2018) in https:/ /link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12253-018-0418-4.pdf.

PULCIANI, S., DI LONARDO, A., FAGNANI, C., & TARUSCIO, D. (2017). *P4 Medicine versus Hippocrates*. Annali dell'Istituto superiore di sanita, 53(3), 185–191 in https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN 17 03 02.pdf/3e6f0fe0-3bb5-52 b 2-92b0-6e8baa500978 ?t=1581096682026.

RAO A., VAUGHT J., GUAN P., WEIL C., MOORE H.M., *The NCI Best Practices for Biospecimen Resources: 2016 revised recommendations [abstract]*. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(13 Suppl):Abstract nr 5947. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-5947 in https://cancerres.aacrjournals.org/ content/77/13_Supplement/5947.

RAUL A.C., *Why Schrems II Might Not Be a Problem for EU-U.S. Data Transfers*, December 21, 2020, in https://www.lawfareblog.com/why-schrems-ii-might-not-be-problem-eu-us-data-transfers.

RECOMMENDATION CM/REC(2016)6 OF THE COMMITTEE OF MINISTERS TO MEMBER STATES on *Research on biological materials of human origin* (Adopted by the Committee of Ministers on 11 May 2016 at the 1256th meeting of the Ministers' Deputies), in https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168064e8ff.

REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO, del 27 aprile 2016, relativo alla *protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE* (REGOLAMENTO GENERALE SULLA PROTEZIONE DEI DATI), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'UE il 4 maggio 2016, in https://www.garanteprivacy.it/il-testo-del-regolamento.

ROGERS J., CAROLIN T., VAUGHT J., COMPTON C., *Biobankonomics: A Taxonomy for Evaluating the Economic Benefits of Standardized Centralized Human Biobanking for Translational Research*, *JNCI Monographs*, Volume 2011, Issue 42, June 2011, Pages 32–38 in https://academic.oup.com/jncimono/article/2011/42/32/936116.

SANZ P., *Key Points for an Ethical Evaluation of Healthcare Big Data*. Processes. 7. 493. (2019) in https://www.researchgate.net/publication/334852654Key_Points_foran_Ethical_Evaluation_of_Healthcare_Big_Data.

SEABY E.G., PENGELLY R.J., ENNIS S., *Exome sequencing explained: a practical guide to its clinical application, Briefings in Functional Genomics*, Volume 15, Issue 5, September 2016, Pages 374–384 in https://academic.oup.com /bfg/article/15/5/374/2240049, pag. 381.

SLOKENBERGA S. ET AL., *GDPR and Biobanking*, Law, Governance and Technology, (2021) Series 43, in https://doi.org/10.1007/978-3-030-49388-2_22.

SPINDLER G., SCHMECHEL P., *Personal Data and Encryption in the European General Data Protection Regulation*, 7 (2016) JIPITEC 163 par. 1, in https://www.jipitec.eu/issues/jipitec-7-2-2016/4440.

STEINFELDER E., *Reforming biobanks: from siloes to collaborative powerhouses*, Drug Discovery World, 6 May 2021 in https://www.ddw-online.com/the-reformation-of-biobanks-from-siloed-repositories-to-collaborative-powerhouses-1 1220-202105/.

STEINSBEKK, K. S., KÅRE MYSKJA, B., & SOLBERG, B. , *Broad consent versus dynamic consent in biobank research: is passive participation an ethical problem?* European journal

of human genetics EJHG, 21(9), 897–902. in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746258/pdf/ejhg2012282a.pdf.

TIAN Q, PRICE ND, HOOD L., *Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine*. Journal of Internal Medicine, 2012 Feb; 271(2):111-21. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02498.x. PMID: 22142401; PMCID: PMC3978383 at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978383/pdf/ nihms-342073.pdf.

VAYENA E, SALATHÉ M, MADOFF LC, BROWNSTEIN JS., *Ethical challenges of big data in public health*. PLoS Comput Biol. 2015 Feb 9; 11(2):e1003904. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003904. PMID: 25664461; PMCID: PMC4321985 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321985/pdf/pcbi.1003904.pdf .

VORA T., THACKER N., *Impacts of a biobank: Bridging the gap in translational cancer medicine.* Indian journal of medical and paediatric oncology, official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology vol. 36,1 (2015): 17-23. doi:10.4103/0971-5851.151773 in https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/ articles/PMC 4363 845/.

WILKINSON, M., DUMONTIER, M., AALBERSBERG, I. ET AL., *The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship*. Sci Data 3, 160018 (2016), in https://www.nature.com/articles/sdata201618.pdf.

WOLF, S. M., LAWRENZ, F. P., NELSON, C. A., KAHN, J. P., CHO, M. K., CLAYTON, E. W., FLETCHER, J. G., GEORGIEFF, M. K., HAMMERSCHMIDT, D., HUDSON, K., ILLES, J., KAPUR, V., KEANE, M. A., KOENIG, B. A., LEROY, B. S., MCFARLAND, E. G., PARADISE, J., PARKER, L. S., TERRY, S. F., VAN NESS, B., WILFOND, B., *Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations*. The Journal of of the American Society of Law, Medicine & Ethics, 36(2), 219–211 in https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/PMC2575242/pdf/nihms-72996.pdf.

WOLF, S., CROCK, B., VAN NESS, B. ET AL. *Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets*. Genet Med 14, 361–384 in https://www.nature.com/ articles/gim201223.pdf.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA), *Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in https://ww w.evidence.it/articolodettaglio/209/it/410/dichiarazione-di-helsinki-della-world-medical-associ ation/articolo.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA), *Declaration of Taipei on Ethical Considerations regarding Health Databases and Biobanks*. Adopted by the 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 and revised by the 67th WMA General Assembly, Taipei, Taiwan, October 2016, published on 4th June 2020, in https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/.

Indice delle tavole.

Figura		Pagina
1	*Tre megatrend convergenti che guidano la trasformazione. La medicina P4 emerge all'incrocio di questi megatrend. P4: predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa.*	4
2	*Un diagramma schematico dei miliardi di diversi tipi di punti dati digitali che diventeranno una parte tipica della cartella di un paziente in 10 anni. I tipi molto diversi di dati vanno da molecolari e cellulari a cartelle cliniche fino alle influenze ambientali catturate dai social network.*	5
3	*Processo di biobanking collaborativo fra gli stakeholder.*	10
4	*Tipi di biobanche in base al tipo di ricerca sui biomarcatori. Il diverso stadio della storia naturale di una malattia (colonna di sinistra) definisce i tipi di biomarcatori che possono essere utilizzati (seconda colonna). Infine, il tipo di biobanca deriva dalla classificazione dei biomarcatori (colonna di destra).*	13
5	*Tipi Biobanche - Italia.*	15
6	*Schema di ruolo delle biobanche.*	16
7	*Una descrizione schematica dell'approccio radiogenomico. L'integrazione di dati molecolari e di imaging è necessaria per un approccio radiogenomico al paziente in un contesto medico personalizzato.*	31
8	*Esempio di SOP per Biobanking (tratto da EuroBioBank).*	33
9	*Schema riepilogativo delle considerazioni cruciali per la creazione di una biobanca, la gestione di tipi di campioni specifici e l'utilizzo delle biobanche esistenti.*	34
10	*Dalla standardizzazione all'interoperabilità nel rispetto dei Principi FAIR.*	37
11	*Processi nella fase pre-analitica. I processi con un segno di spunta verde possono essere automatizzati. Attualmente i processi con la croce rossa non possono essere automatizzati.*	39
12	*Componenti chiave del biobanking e schema di instradamento dei campioni biologici.*	40
13	*Relazione tra la norma UNI ISO 20387 e gli standard tecnici per le biobanche.*	43
14	*Modello di flusso di lavoro per raccolta, conservazione e distribuzione di campioni in biobanche: a) esempio di automazione dell'aliquotazione del campione biologico; b) un'unità di stoccaggio in cui i campioni biologici possono essere conservati in congelatori meccanici o dispositivi di conservazione in azoto liquido; c) le fasi necessarie per la condivisione dei campioni. Sono necessari un software di gestione per il recupero dei campioni e un accordo di trasferimento del materiale (MTA) approvato in caso di utenti interni ed esterni prima del trasferimento dei campioni.*	46

15	*Stati non comunitari che la Commissione Europea riconosce con garanzie di protezione adeguata (aggiornata al 27 novembre 2019).*	57
16	*Obblighi informativi relativamente al trasferimento transfrontaliero (GDPR).*	60
17	*Mediante l' utilizzo di uno schema di crittografia asimmetrica all'interno della pseudonimizzazione, nessuno tranne il detentore di una corrispondente chiave privata segreta (Ombudsman) può de-pseudonimizzare un paziente.*	66
18	*Biopsia liquida: materiale biologico di partenza.*	76
19	*La pipeline della radiomica verso la medicina di precisione.*	79
20	*Il diagramma di flusso mostra il processo della radiomica e l'uso della radiomica nel supporto alle decisioni. Il work-up del paziente richiede che le informazioni provenienti da fonti disparate vengano combinate in un modello coerente per descrivere dove si trova la lesione, cos'è e cosa sta facendo. La radiomica inizia con l'acquisizione di immagini di alta qualità. Da queste immagini, è possibile identificare una regione di interesse (ROI) che contiene l'intero tumore o le sottoregioni (cioè gli habitat) all'interno del tumore. Questi sono segmentati con modifiche dell'operatore e infine resi in tre dimensioni (3D). Le caratteristiche quantitative vengono estratte da questi volumi renderizzati per generare un report, che viene inserito in un database insieme ad altri dati, come dati clinici e genomici. Questi dati vengono quindi estratti per sviluppare modelli diagnostici, predittivi o prognostici per i risultati di interesse.*	79
21	*Esempio di referto strutturato colon-retto.*	83
22	*Esempio di referto strutturato polmone.*	84
23	*Esempio di costruzione di matrici statistiche.*	85
24	*Strati multilivello di informazioni biologiche, ambientali e sociali idealmente integrate negli approcci di biomedicina dei sistemi.*	88
25	*Il consenso dinamico offre opportunità di comunicazione continua tra ricercatori e partecipanti alla ricerca che possono avere un impatto positivo sulla ricerca. Il consenso dinamico supporta approcci intersettoriali, transfrontalieri e su larga scala durante tutte le fasi.*	92