

RELAZIONE SANITARIA PER LA RICHIESTA DI MODIFICHE AL PROGETTO PRELIMINARE DELLA CITTA' DELLA SALUTE E DELLA RICERCA

Premessa

Lo sforzo portato avanti dai Consigli di Amministrazione, dalle Direzioni Generali, Scientifiche, Sanitarie e dagli Staff Tecnici delle due Fondazioni IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta e IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è stato quello di rianalizzare congiuntamente il Progetto Preliminare, confrontando e discutendo le esigenze attuali, soprattutto alla luce dell'entrata in vigore di nuove norme o dell'adozione di nuovi atti che hanno modificato gli scenari inizialmente ipotizzati al tempo della redazione ed approvazione del Progetto Preliminare di CDSR offerto dal Promotore, cercando nel contempo di proiettare nel futuro le necessità di una moderna struttura che possa competere a livello internazionale con i più avanzati istituti di ricerca in ambito oncologico e neurologico.

Il difficile compito è stato svolto nell'interesse di fornire un contributo utile alla realizzazione di un'opera impegnativa sul piano dell'impatto ambientale, economico, organizzativo, strutturale e tecnico, e con l'intenzione di concorrere ad approntare servizi in grado di assicurare una adeguata risposta ai bisogni di salute e alle esigenze di una ricerca biomedica avanzata in termini di qualità, quantità ed efficienza nell'uso delle risorse.

Fatti i necessari approfondimenti, si ritiene di dover chiedere di apportare una serie di modifiche al Progetto Preliminare presentato dal futuro concessionario, relativamente ai seguenti ambiti:

1. Polo didattico
2. Ambulatori per la presa in carico del paziente cronico
3. Farmacia
4. Stabulario
5. Crioconservazione

In particolare, come discusso e concordato nei numerosi incontri svolti in RL alla presenza di tutti i soggetti interessati, si richiede di introdurre nel contratto di concessione di CDSR le modifiche progettuali per normativa sopravvenuta afferenti la didattica, gli ambulatori per il paziente cronico e la preparazione meccanica dei farmaci antitumorali oltre alla realizzazione, alla luce delle nuove esigenze scientifico-sanitarie, di maggiori aree per la crioconservazione negli spazi originariamente previsti per lo stabulario.

1. Polo didattico

- Analisi del contesto

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

In attuazione della D.G.R. n. X/3090 del 30 gennaio 2019 "D.G.R. N. X/1563 DEL 20 MARZO 2014 - INTEGRAZIONE DEI POLI UNIVERSITARI INDIVIDUATI PER L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



CON LA DELIBERAZIONE DI GIUNTA REGIONALE N. 46798 DEL 3 DICEMBRE 1999 - SUCCESSIVI PROVVEDIMENTI", è stato siglato tra l'Università degli Studi di Milano e la Fondazione IRCCS INT, un accordo con il quale la Fondazione è entrata a fare parte del polo centrale universitario come punto di riferimento in ambito oncologico.

Al fine di offrire agli specializzandi un'alta formazione professionalizzante, l'Università ha sottoscritto accordi con la Fondazione per l'utilizzo di spazi per la didattica, laboratori di ricerca e strutture assistenziali a supporto delle scuole di specializzazione nell'area medico/sanitaria (per esempio la scuola di specializzazione in Oncologia medica, il Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche ed alcuni master).

Mediante tale accordo, che recepisce la delibera regionale, la Fondazione è direttamente integrata nel Polo Centrale universitario. La convezione, infatti, è nata proprio per rispondere alle esigenze di formazione avanzata del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, e in particolare per implementare attività formative – didattiche e scientifiche – di ambito oncologico.

La Fondazione è attualmente sede del corso di laurea in Scienze Infermieristiche, del corso di specializzazione per Stomoterapisti (che a breve diverrà master universitario per Stomoterapisti) e di corsi di specializzazione in Oncologia Medica.

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

In data 24 luglio 2017 la Fondazione Besta ha sottoscritto una convenzione con l'Università degli Studi di Milano, finalizzata all'utilizzo di spazi per la didattica, laboratori di ricerca e strutture assistenziali di degenza ed ambulatoriali per lo svolgimento delle attività didattiche e scientifiche che qualificano il percorso formativo dei corsi di studio dell'area medica/sanitaria con particolare riferimento alle Scuole di Specializzazione in Neurologia e Neurochirurgia e del biennio conclusivo del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia.

Successivamente alla sottoscrizione dell'accordo, con D.G.R. N. X/7435 del 28/11/2017, Regione Lombardia ha integrato il Polo Centrale dell'Università degli Studi di Milano inserendo la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" con lo scopo di offrire agli studenti dei corsi di studio pre- e post-laurea dell'area medica sanitaria un supporto altamente qualificato per la formazione professionalizzante in neurologia, neurochirurgia e neuropsichiatria infantile.

Verificato che gli spazi destinati alla didattica presenti nel Progetto Preliminare della CDSR non erano concepiti per ospitare un polo universitario oncologico e uno neurologico/neurochirurgico, ma solo momenti di formazione, risulta necessario rivedere la progettazione di tali aree.

La Regione Lombardia, con le DGR n. 1725 del 10/06/2019 e n. 2468 del 18/11/2019, ha deliberato di destinare l'importo di 10 milioni di euro per l'integrazione ed il completamento di opere della nuova CDSR con particolare riferimento alle funzioni di didattica e alta formazione, prevedendo la realizzazione di un nuovo polo didattico.

- Criteri guida

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Attualmente la dotazione del corso di laurea in Infermieristica/corso Stomatoterapisti è costituita da:

- ✓ un ufficio di segreteria;
- ✓ un ufficio di direzione;
- ✓ una sala riunioni;
- ✓ una sala lettura/biblioteca;
- ✓ 3 sale studio/sale tutor;
- ✓ 3 aule da 40 posti;
- ✓ 1 aula da 60 posti;
- ✓ 3 sale laboratorio;
- ✓ locali a corredo (depositi, WC).

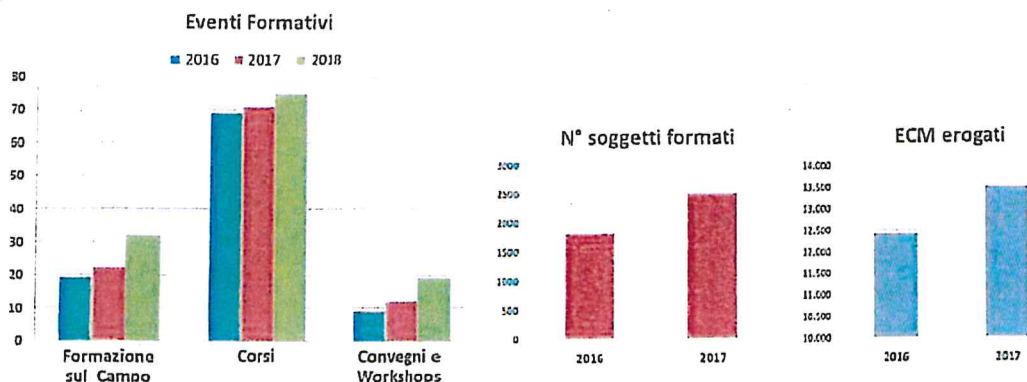
Al momento, invece, le dotazioni del settore didattico (uffici Qualità/Formazione/Privacy) sono le seguenti:

- ✓ area uffici, per circa 140 mq (un ufficio di direzione, 5 uffici per il personale);
- ✓ un'aula magna;
- ✓ un'aula informatica da 12 postazioni;
- ✓ un'aula attrezzata come sala riunioni da 15 posti;
- ✓ un'aula da 25 posti;
- ✓ 2 aule da 40 posti;
- ✓ un'aula da 50 posti;
- ✓ un'aula da 60 posti;
- ✓ un'area per catering, espositori, esterna all'aula magna (circa 140 mq).
- ✓ un'area per catering, espositori, esterna alle altre aule (circa 50 mq).

Tali dotazioni, nella redazione del nuovo progetto della palazzina per la didattica, dovranno essere considerate come dotazioni minime, in quanto semplice rilievo dell'esistente.

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

La Fondazione svolge una importante attività formativa rivolta sia ai dipendenti che a specializzandi in Neurologia, Neuropsichiatria infantile, Neurochirurgia, studenti dei corsi di laurea di Medicina e Chirurgia e Psicologia, dottorandi e altri soggetti. Questa attività comprende seminari, corsi, convegni e workshop, ed è in costante aumento, come risulta dalla figura. Attualmente vengono formati oltre 2.500 soggetti all'anno per un totale di circa 14.000 ECM.



Al momento gli spazi destinati ad attività didattiche frontali consistono in cinque aule (80, 40, 20, 20, 10 posti) e due biblioteche (80 e 30 posti). Le attività formative di neurochirurgia usufruiscono dell'area di simulazione e realtà virtuale (NeuroSimCenter, 40 mq).

L'ampliamento delle attività didattiche frontali e pratiche, indirizzate alla formazione continua dei dipendenti, corsi ECM studenti universitari, specializzandi e dottorandi, rendono necessarie un minimo di:

- ✓ 6 aule da 30 posti ciascuna;
- ✓ un'aula da 60 posti;
- ✓ un'aula da 120 posti con connessa area per catering di 50 mq;
- ✓ un'aula magna (in condivisione con INT) con connessa area per catering ed espositori di 140 mq e area per esposizione poster di 300 mq;
- ✓ un'area di 80 mq per il NeuroSim Center con aula associata da 40 posti;
- ✓ una biblioteca di 300 mq con un ufficio per il responsabile e un ufficio per il personale con 4 postazioni;
- ✓ tre studi attrezzati per specializzandi e studenti in medicina collocate vicino ai reparti per un totale di 30 postazioni.

• Destinazione d'uso degli ambienti

In un'ottica di ottimizzazione delle risorse, sarebbe opportuno che tutto il settore didattico/scuola infermieristica trovasse collocazione in ambienti adiacenti tra loro, tuttavia è ipotizzabile anche uno scenario per il quale possa non essere così (fermo restando che le aree del corso di laurea in Infermieristica devono necessariamente essere tutte limitrofe). Per quanto sopra, appare necessario che il corso di laurea in Infermieristica/corso Stomatoterapisti trovi collocazione nella palazzina di nuova costruzione, ed eventualmente anche il resto del settore didattico. In alternativa, parte delle aule del settore didattico potrebbero trovare collocazione nella nuova palazzina, ed il resto al piano terra dell'edificio originale; inoltre, si precisa che l'aula magna dovrà restare nell'attuale collocazione prevista dal Progetto Preliminare.

• Risultati attesi

I risultati attesi sono i seguenti:

- ✓ mantenimento dell'offerta attuale (a livello quantitativo);
- ✓ razionalizzazione degli spazi;
- ✓ miglioramento della qualità degli ambienti.

Alla luce delle dotazioni delle Fondazioni INT e Besta, sopra rappresentate, tenendo in considerazione le possibili ottimizzazioni derivanti dall'utilizzo congiunto dei due istituti di ricerca, si ritiene di individuare l'elenco dotazioni necessarie in fase di redazione dello studio di fattibilità.

2. Ambulatori per la presa in carico del paziente cronico

• Analisi del contesto

Muovendosi nel rispetto delle indicazioni fornite dal Piano Nazionale delle cronicità e in continuità con gli "Indirizzi regionali per la presa in carico della cronicità e della fragilità", in Lombardia sono stati in primo luogo approvati, nel 2017, i provvedimenti fondamentali a preparare l'avvio del nuovo percorso di presa in carico dei pazienti cronici e fragili: la delibera del "Governo delle Domanda" e quella sul "Riordino della rete di offerta".

La delibera del Governo della Domanda ha stratificato tutta la popolazione regionale in base alle caratteristiche cliniche e ai consumi delle prestazioni sanitarie e sociosanitarie, individuando circa 3,5 milioni di persone affette da patologie croniche che impegnano il sistema sanitario e sociosanitario con differenti bisogni di cura e assistenza.

La delibera del Riordino della Rete d'Offerta ha stabilito i ruoli, le modalità, le risorse e le condizioni per la presa in carico dei pazienti cronici da parte di Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche, private ed IRCCS.

I due provvedimenti descrivono l'intero ciclo del nuovo modello di cura che Regione Lombardia ha disegnato per garantire alle persone in condizione di cronicità cure meglio rispondenti ai bisogni individuali di salute, al fine di semplificare al paziente la gestione della patologia, oltre che in ottica di sostenibilità generale del sistema.

Con successiva delibera n. X/7655 del 28/12/2017 sono state inoltre fornite agli Enti sanitari e sociosanitari le indicazioni utili a dare avvio operativo al processo di presa in carico dei pazienti a partire da metà gennaio 2018.

La Fondazione INT, con Delibera n. 127F del 24 luglio 2017, ha aderito a tale percorso, divenendo Gestore ed attivando il servizio al paziente nei primi mesi del 2018, con l'apertura di 2 ambulatori dedicati alla presa in carico del paziente cronico.

La Fondazione Besta risulta nell'elenco di ATS Milano degli idonei al ruolo di gestore ed erogatore nel processo di presa in carico; svolge attività per i pazienti che hanno sottoscritto il Patto di cura e dedica slot di prestazioni specialistiche con una cooperativa di MMG che ha siglato contratto di avvalimento.

• Criteri guida

Nel nuovo modello elaborato da Regione Lombardia un clinical manager pianifica le prestazioni sanitarie, integrandole con quelle socio-sanitarie per rispondere ai bisogni del singolo paziente, tramite il Piano Assistenziale Individuale, programmando prestazioni ed interventi di cura



specifici, prescrivendo le cure farmacologiche più appropriate, alleggerendo così il paziente dalla responsabilità di prenotare visite ed esami.

- Destinazione d'uso degli ambienti

Si ritiene che la posizione più idonea per ospitare nei nuovi ambienti della CDSR la funzione di cui trattasi (2 ambulatori dedicati alla presa in carico del paziente cronico) possa essere individuata al piano terra (trattandosi di ambulatori), in adiacenza alla già prevista piastra ambulatoriale. In tal senso, si può ipotizzare di sfruttare una parte dell'area del settore didattico, anche alla luce della necessità di riorganizzare tale settore (come già evidenziato al punto 1). In tal modo, per gli ambulatori per la presa in carico del paziente cronico sarebbe possibile sfruttare, in condivisione, le necessarie aree a supporto dell'attività (es. accettazione, bagni, attese, spazio infermieri, etc.).

- Risultati attesi

Il risultato atteso consiste nella totale rispondenza al modello di cura elaborato da Regione Lombardia per la presa in carico del paziente cronico.

3. Farmacia

- Analisi del contesto

In riferimento alle normative vigenti e nell'ottica di avanzamento delle tecnologie e della sicurezza, in questi anni presso INT è stata completata la realizzazione della centrale di produzione farmaci. Tale realizzazione ha dimostrato che mediante la centralizzazione della produzione e somministrazione del farmaco si garantisce la sicurezza dell'operatore relativamente al allestimento di farmaci citotossici, la corretta e sicura somministrazione del farmaco da parte del personale infermieristico e la sicura gestione del paziente soggetto a somministrazione del chemioterapico. Inoltre, analisi svolte dalla Fondazione INT hanno evidenziato la drastica riduzione della contaminazione da agenti chemioterapici sia ambientali che degli operatori.

I volumi di produzione del farmaco, a regime di condizioni standard, si attestano in 300 allestimenti di farmaci antineoplastici al giorno per un ciclo di produzione di 5 ^{1/2} gg a settimana.

La centrale di produzione del farmaco è stata accreditata presso gli enti competenti nell'anno 2013 con l'analisi completa di tutta la struttura di farmacia ai sensi del DPR 14 gennaio 1997 e l'attività è andata a regime dal 2014; inoltre di seguito vengono descritte le caratteristiche principali e peculiari.

CENTRALE PRODUZIONE FARMACI: Composta da una dotazione di 2 robot automatici, 2 laboratori per citotossici, 2 laboratori non citotossici e 2 laboratori tradizionali, realizzati secondo le norme GMP, classe di riferimento B. La Centrale a regime copre l'90% del fabbisogno di terapie antineoplastiche per l'INT, consentendo la prescrizione, la produzione e la somministrazione in condizioni di sicurezza per il paziente e per gli operatori.

Si sottolinea inoltre la necessità di prevedere, nell'ambito di un'unica farmacia specializzata, uno spazio dedicato per i farmaci sperimentali utilizzati per i trial clinici, anche a supporto delle Terapie avanzate (terapia genica e terapia cellulare, CAR-T) che necessitano di una sezione di Farmacia dedicata alla custodia e manipolazione in ottemperanza alla normativa sui micro-organismi geneticamente modificati (MOGM) (DECRETO legislativo 206/2001).

Attualmente le Terapie avanzate in fase di sperimentazione sono limitate proprio dalla mancanza di spazi idonei, rendendo poco competitivo INT (pipeline per il 2020 per almeno 10 Clinical Trials per MOGM).

Inoltre è da considerare la necessità di uno spazio dedicato alla custodia, manipolazione e smaltimento di medicinali costituiti da virus e/o batteri attivi in funzione del livello di contenimento del rischio infettivo (ad esempio BSL2, BSL3 etc).

In particolare dal 2018 sono state attivate le terapie avanzate CAR-T all'INT.

- Criteri guida

- DPR 5 agosto 1999 – Accordo conferenza Stato-Regioni, Linee guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitari.
- Factors Influencing Nurses' Use of Hazardous Drug Safe-Handling Precautions. Callahan A, Ames NJ, Manning ML, Touchton-Leonard K, Yang L, Wallen, Oncol Nurs Forum. 2016 May.
- Genotoxicity assessment of a selected cytostatic drug mixture in human lymphocytes: A study based on concentrations relevant for occupational exposure; Goran Gajski, Carina Ladeirab, Marko Gerić, Vera Garaj-Vrhovaca, Susana Viegas -Environmental Research 161 (2018).
- DECRETO legislativo 206/2001.
- Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81.

- Destinazione d'uso degli ambienti

La centrale di produzione farmaci, oltre ai requisiti citati in analisi del contesto in merito all'accreditamento ai sensi del DPR 14 gennaio 1997, ai sensi delle normative GMP (Good Manufacturing Practice – Norme di buona fabbricazione) riconosciute a livello mondiale, le classi A in corrispondenza delle cappe di lavoro; inoltre, a tutti gli effetti la farmacia centralizzata è da considerare come un reparto di camere bianche. Infine, importantissimo è ricordare la presenza dei due robot di produzione e del software che gestisce il processo garantendo la sicurezza del percorso dalla produzione del farmaco con un errore oltre solo al terzo decimale sino alla somministrazione al degente.

- Risultati attesi

La realizzazione della centrale di produzione farmaci nella nuova Città della Salute e Ricerca dovrà consentire la prevenzione degli errori in corso di terapia con farmaci antineoplastici, accrescere il grado di consapevolezza tra gli operatori sanitari e promuovere la sicurezza attraverso l'implementazione di tecnologie informatizzate a garanzia di condizioni lavorative adeguate in termini di risorse strutturali e gestionali.

4. Stabulario

- Analisi del contesto

La sperimentazione animale è regolamentata dal D.Lgs 26/2014 che stabilisce le regole per la costruzione degli stabulari (art. 22 e allegato III). L'aumentata sensibilità dell'opinione pubblica e del legislatore al tema della sperimentazione animale ha reso estremamente stringenti i requisiti della legge italiana e fortemente controllato l'intero processo. Alcune informazioni provenienti dall'allegato III del D.Lgs 26/2014 sono qui riassunte a supporto della necessità di un adeguata superficie dell'impianto di stabulazione.

Gli spazi per lo stabulario previsti dal Progetto Preliminare al piano -1 ammontano a 530 mq, superficie attualmente del tutto insufficiente anche al netto delle attività di allevamento e stabulazione, in quanto deve poter disporre di spazi adeguati per lo studio dei modelli di malattie neurologiche e neoplastiche, compresi modelli di eterotrapianti di tumori clinici nell'animale da esperimento, per l'individuazione di percorsi terapeutici specifici per patologia, basati su appropriatezza e approccio multidisciplinare.

Ad oggi si dispone di 800 mq del nuovo Stabulario di Amadeolab della Fondazione INT, già considerato di dimensioni ridotte per gli utilizzi previsti, e di 330 mq degli attuali stabulari della Fondazione Besta (via Celoria 260 mq e via Temolo 70 mq), anch'essi già al momento largamente insufficienti rispetto alle reali necessità.

A tale riguardo si deve tenere conto che, oltre agli spazi di stabulazione, è necessario prevedere spazi per sale operatorie dedicate, per piattaforme tecnologiche di imaging preclinico per la caratterizzazione di modelli animali (imaging ottico, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, micro-PET), oltre che irradiatore e aree per lo studio neurofisiologico e comportamentale, nel rispetto del principio delle 3R.

Considerando inoltre che i due Istituti utilizzano per la sperimentazione animali differenti che necessitano di spazi separati, si stima che la superficie necessaria ad accogliere il futuro stabulario dovrà essere di circa 1600 mq, comprensivi di spazi dedicati, diagnostiche, sale operatorie e eventuali aree di espansione, nel rispetto di precise esigenze logistiche (ascensori e corridoi che permettano la separazione tra zone sporca/zona pulita, locali di servizio e per il personale).

Le motivazioni che portano a non poter più utilizzare gli stabulari esistenti in via Amadeo sono le seguenti:

lo stabulario di via Amadeo è attualmente appena sufficiente per la gestione della specie Topo (*Mus Musculus*) utilizzata da INT. Pertanto, l'integrazione con la stabulazione della Fondazione Besta che, oltre alla specie Topo, utilizza altre specie (*Rattus Norvegicus*, *Cricetinae* e *Cavie*) prevede - come sancito dal D.Lgs 26/2014 - l'individuazione di spazi specifici riservati per ogni specie animale; tale indicazione evidenzia l'impossibilità, ad oggi, di poter integrare a pieno le due strutture nello stabulario esistente di via Amadeo.

Inoltre, va evidenziato che, per l'apertura di un nuovo stabulario SPF (specific pathogens free), come quello attualmente in funzione ed autorizzato dal 2016, è obbligatorio, per la tipologia di animale usata, la riderivazione completa, ossia la nuova generazione a partire da embrioni



congelati, di tutte le linee animali geneticamente modificate attualmente presenti negli stabulari delle Fondazioni. Questo determina l'impossibilità di trasferire gli animali direttamente dallo stabulario attuale allo stabulario futuro. La riderivazione potrà essere fatta solo se il futuro stabulario della nuova Città della Salute e Ricerca sarà predisposto in ottemperanza alle esigenze scientifiche e normative precedentemente illustrate e con le caratteristiche strutturali che seguono. Inoltre, la sua realizzazione dovrà essere prevista nell'edificio di nuova costruzione limitrofo al complesso della Città della Salute e Ricerca, adeguamento che creerà superficie libera per l'implementazione degli spazi a servizio della crioconservazione.

La superficie necessaria ad accogliere uno stabulario adeguato alle esigenze attuali e in parte future dovrà essere di circa 1600 mq, comprensivi di spazi dedicati all'allevamento, stanze per la sperimentazione (inclusa una area a livello di biosicurezza BSL3), diagnostiche e imaging, sale operatorie, locali per quarantena, aree di osservazione comportamentale e aree di espansione, nel rispetto di precise esigenze logistiche (pulizia e sterilizzazione gabbie, ascensori e corridoi che permettano la separazione tra zone sporca/zona pulita, magazzini per alimenti, lettieri, gabbie, bottiglie e materiale vario, locali di servizio e per il personale). Alla luce della oggettiva impossibilità di trovare all'interno della CDSR gli spazi per la realizzazione di uno stabulario con le suddette caratteristiche, per soddisfare le esigenze delle Fondazioni e garantire che la sperimentazione animale nella CDSR possa essere condotta ai più alti livelli qualitativi, si richiede di realizzare un unico stabulario di 1600 mq localizzato in una nuova palazzina adiacente all'edificio della CDSR.

Lo stabulario deve essere su un unico piano, possibilmente interrato, pertanto la superficie della costruenda palazzina deve essere adeguata (almeno 1650 mq per piano, per 3 piani).

Nell'unico stabulario saranno localizzate le attività di stabulazione SPF (specific pathogens free) di INT e di Besta inclusive di area BLS3 per manipolazione di terapia genica e studi sui prioni, tutte le piattaforme tecnologiche condivise di imaging preclinico (con un imaging ottico, una tomografia computerizzata, una risonanza magnetica ed una micro-PET di INT, risonanza magnetica, sistema video-EEG del Besta) oltre a un irradiatore total body e un irradiatore per radioterapia su piccoli roditori, e le aree per lo studio neurofisiologico e comportamentale. I locali di servizio (lavaggio e sterilizzazione gabbie, unità di disinfezione materiale entrante, locali di ingresso/cambio per il personale, magazzini) e gli uffici saranno unificati con risparmio di superficie e economia di scala relativamente all'approvvigionamento e allo stoccaggio di quanto è necessario e ai costi di gestione.

La totale delocalizzazione dello stabulario libererebbe uno spazio di 530 mq al piano -1 della CDSR utilizzabile per l'implementazione della crioconservazione.

Infine, a supporto della richiesta di realizzare un unico nuovo stabulario in una apposita palazzina da realizzarsi con una nuova procedura, si rappresenta che la realizzazione di due stabulari separati, uno per la Fondazione Besta e uno per la Fondazione INT, comporterebbe notevoli problemi di gestione e sicuramente costi maggiori.

Difatti in questa ipotesi lo stabulario del Besta verrebbe sistemato nei 530 mq riservati al piano -1 della CDSR, mentre nella costruenda palazzina sarebbe localizzato uno stabulario per INT di circa 1070 mq.

I due stabulari sarebbero separati completamente e non potrebbero condividere alcuna attività, in quanto non sarebbe realizzabile un percorso protetto di collegamento. Le piattaforme tecnologiche sarebbero divise tra i due stabulari in base all'Istituto di appartenenza (i due irradiator e micro-PET, imaging ottico nella palazzina, risonanza magnetica, TAC e sistema di video-EEG del Besta in CDSR), e non sarebbe possibile l'utilizzo di una tecnologia esterna al perimetro dello stabulario in quanto gli animali che escono dalla zona SPF non possono rientrarvi (es: un animale proveniente da uno stabulario in cui si voglia seguire la risposta a un farmaco con una diagnostica localizzata nell'altro stabulario non potrà essere analizzato più di una volta, ma andrà sacrificato dopo il primo esame. Questo comporterebbe un dispendio di animali inaccettabile per le attuali regole). Ugualmente i locali tecnici, i magazzini, gli uffici e i locali di servizio sarebbero duplicati in ciascuno stabulario.

Infine questa soluzione comporterebbe la necessità di localizzare la crioconservazione in azoto liquido nei locali del piano -2 della CDSR attualmente a rustico.

Le stime fatte in termini di superficie sono relative al netto dei locali/mq dedicati a apparecchiature tecniche di supporto; pertanto, la soluzione con due stabulari separati risulterebbe sicuramente più costosa rispetto alla realizzazione di un solo stabulario, con un delta stimato in circa 1.5 M€ in più per la realizzazione e circa 150.000 € /anno in più per i costi di gestione a carico delle Fondazioni. Inoltre si sottolinea che l'ipotesi di prevedere due stabulari separati in tutto, oltre ad essere antieconomica e a non consentire economie di scala, non permette alcuna attività collaborativa tra le ricerca dei due Istituti, né utilizzo congiunto delle piattaforme tecnologiche. Un'ultima considerazione non marginale: gli stabulari necessitano di una guardiania continua e di protezione da eventuali attacchi esterni da parte di animalisti, anche per questo avere due stabulari potrebbe aumentare i costi di gestione.

- Criteri guida

- DECRETO LEGISLATIVO 4 marzo 2014, n. 26.
- Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici.

- Destinazione d'uso degli ambienti

La struttura deve avere tutte le caratteristiche indicate di seguito:

1. Corridoio pulito e sporco e struttura che eviti la sovrapposizione dei flussi.
2. Locali di permanenza dove non si possono alloggiare specie incompatibili (preda predatore) o specie che necessitano di condizioni ambientali diverse.

Nello specifico, alcuni esempi non esaustivi:

- a. Poichè il Besta utilizza diverse specie animali, andranno previsti locali separati quando necessario. Al Besta vengono utilizzati topi, ratti, cavie e criceti.
- b. Dovrà essere contemplata anche un'area di utilizzo di C. Elegans e di Zebrafish, separata dallo stabulario SPF e con proprie specifiche strutture di supporto.
- c. Dovrà essere contemplata una sala operatoria e uno spazio di circa 20 mq per condurre analisi elettrofisiologiche in video EEG con propri impianti e strutture di supporto.
- d. Sia Besta che INT utilizzano topi altamente immunodeficienti che vanno protetti evitando di ospitarli in stanze con animali immunocompetenti.

- e. Il Besta ha l'esigenza di un'area per lo svolgimento dei progetti che prevedono l'uso di Prioni di almeno 60 mq, composta da locali di stabulazione ed un'area di manipolazione/trattamento animali. Necessario prevedere anche un'area di almeno 30 mq per l'utilizzo di vettori adenovirali per terapia genica che sia tassativamente separata dall'area in cui si manipolano i prioni.
 - f. La legge prevede la separazione degli ambienti previsti per la sperimentazione (stabilimento utilizzatore) da quelli per l'allevamento (stabilimento allevatore). L'allevamento di INT attualmente è molto consistente: attualmente circa 1500 gabbie, che sono irrinunciabili. Al Besta sono attualmente mantenute 11 colonie di animali geneticamente modificati e si stima un aumento ad almeno 15. Il semplice mantenimento delle colonie prevede l'uso di almeno 150 gabbie. L'espansione di una singola colonia per la fase sperimentale richiederà l'utilizzo di almeno 20 gabbie. La zona allevamento dovrebbe essere collocata lontano da fonti di rumore e tenuta separata dalla zona di utilizzo, con corridoi (pulito sporco) per l'accesso alla zona servizi (lavaggio/ autoclave) riservati. Inoltre, negli ultimi anni il trend di crescita delle cavie ha avuto un incremento di circa il 10%.
3. Locali di servizio, qui elencati in maniera non esaustiva:
- a. Laboratori pari in numero alle sale di permanenza afferenti alle stanze di sperimentazione. Lo stabulario INT dispone al momento di 6 stanze per la sperimentazione (che ospitano circa 2100 gabbie) e rispettivi laboratori. E' inoltre presente un locale quarantena isolato ma in comunicazione con area lavaggio per animali provenienti da fornitori/allevatori non certificati in attesa di controllo sanitario che permetta il loro ingresso nell'area SPF. Al Besta lo stabulario prevede 5 stanze di stabulazione per topi, 1 stanza di stabulazione per ratti, 1 stanza di stabulazione per cavie, 2 stanze di stabulazione area Prioni, 1 stanza di stabulazione di quarantena. Sono inoltre presenti 3 aree dedicate alla manipolazione/trattamento degli animali: 1 per cavie, 1 per topi/ratti e una per Prioni.
 - b. Sala operatorie/anestesia Besta e INT: complessivamente dovrà essere di almeno 40 mq, organizzata tenendo conto la possibilità di eseguire interventi chirurgici in parallelo, con due tavoli operatori, lampade scialitiche, microscopi ed impianto gas medicali. Se il posizionamento sarà contiguo alla risonanza magnetica sperimentale 7T, la sala operatoria potrà essere unica, altrimenti dovrà essere previsto lo sdoppiamento per le attività di anestesia/chirurgia animale pre-MRI e chirurgia generale. Deve essere previsto lo spostamento diretto degli animali in risonanza. Le sale operatorie dovranno essere dotate degli impianti per i gas anestetici (isofluorano) e area medica.
 - c. Area di osservazione comportamentale Besta di circa 40 mq per valutazioni con rotarod, trademill, activity cage, gabbie metaboliche.
 - d. Stanze contenenti le grosse apparecchiature che devono essere collocate all'interno della barriera: irradiatore, Limac (per radioterapia conformazionale), imaging in vivo, TC. Al Besta, sin dal 2008, è presente una risonanza magnetica sperimentale 7-Tesla che occupa 110 mq. Lo spazio deve prevedere compartimentazione per la risonanza, il locale tecnico, l'area acquisizione immagini, area analisi. Inoltre deve essere prevista una sala di 20 mq per l'anestesia degli animali e il loro spostamento direttamente in risonanza. Questa sala dovrà

- essere dotata degli impianti per i gas anestetici (isofluorano) e aria medica. Vedi punto 3b.
- e. Stoccaggio alimenti, arricchimenti ambientali, lettiera (si tratta di bancali con un ingombro almeno 15-20 mq riforniti ogni 2 mesi e necessitano di spazio per la movimentazione). Lo spazio di stoccaggio dovrà essere dimensionato considerando anche la stima di 3.000 animali/anno del BESTA. Si valuta che quest'area dovrebbe avere una superficie totale di 35/40 mq.
 - f. Stoccaggio Materiale di ricambio (gabbie bottiglie) di INT utilizza attualmente 15 mq di scaffali, ed è largamente insufficiente. Il materiale (gabbie/bottiglie) del Besta occupa 8 mq. Si stima che quest'area dovrebbe avere una superficie totale di 25/30 mq.
 - g. Stoccaggio Materiale di pulizia, materiale interno per interventi tecnici (attualmente circa 12-15 mq INT e 8 mq Besta). Si stima che quest'area dovrebbe avere una superficie totale di 25-30 mq.
 - h. Locale/ufficio per gli operatori INT attualmente di circa 12 mq all'interno alla barriera di ingresso. Lo spazio per gli operatori all'interno della barriera dovrà prevedere anche 10 mq per il personale Besta. Si stima che quest'area dovrebbe avere una superficie totale di circa 25 mq.
 - i. Ufficio di circa 30 mq (5 scrivanie) per la gestione e per il dirigente posto all'esterno della barriera di ingresso. Lo spazio ufficio dovrà ospitare almeno due operatori del Besta e INT.
 - j. Area lavaggio gabbie INT/Besta: 1 lava-gabbie/-scaffali, numero adeguato di autoclavi passanti, stazione svuotamento/lavaggio bottiglie, stazione di riempimento bottiglie con acqua osmolarizzata e sterilizzata per filtrazione. Stazioni svuotamento/riempimento gabbie. Si potrebbe pensare ad un sistema integrato robotizzato.
 - k. Unità di disinfezione del materiale entrante tramite trattamento con perossido di idrogeno.
 - l. E' necessario prevedere anche dei frigo/freezer per stoccaggio materiali e almeno un freezer per le carcasse.
4. Locali di ingresso/cambio; l'isolamento dello stabulario e il requisito di sterilità comportano barriere obbligatorie all'ingresso per gli addetti e per i ricercatori. Andrà previsto lo spazio necessario a ospitare questi locali e le apparecchiature ad essi collegati come per un locale BLS3. Si prevede un numero di accessi giornalieri di circa 45 utenti (personale fisso, sperimentatori INT/Besta).
- Struttura per il cambio del personale femminile/maschile composta da:
- a. Bagno/doccia
 - b. Stanza prefiltro
 - c. Stanza di vestizione

• Risultati attesi

Per quanto sopramenzionato ed al fine di realizzare il nuovo stabulario in CDSR, si evidenziano le caratteristiche attese come risultato finale nel modo seguente:

il futuro Stabulario è indispensabile per le attività di ricerca pre-clinica traslazionale nel campo oncologico e delle neuroscienze implementando una sperimentazione animale condotta in modo etico, a norma di legge, con metodologie adeguate ad ottenere risultati scientificamente validi e riproducibili.

La concezione, la costruzione e il funzionamento della struttura dovrà essere realizzata allo scopo di garantire le migliori condizioni di stabulazione e delle attività di utilizzo di modelli animali nel rispetto della tutela della salute e del benessere degli stessi, per promuovere la buona prassi scientifica, in ottemperanza alla normativa vigente (D.lgs 26/2014). Sarà uno Stabulario barrierato dotato di autoclave passante, doccia d'aria per le persone e per gli animali in arrivo, sistema di decontaminazione a perossido di idrogeno per tutto il materiale in ingresso. La struttura dovrà essere organizzata in modo da permettere il controllo automatizzato del fotoperiodo e delle condizioni ambientali (umidità e temperatura). L'aria in ingresso nello Stabulario dovrà essere filtrata con filtri HEPA. Gli spazi dello Stabulario sono organizzati in zone per la permanenza degli animali, alloggiati in gabbie ventilate individualmente (IVC) e manipolati in cappe a flusso laminare, e in laboratori equipaggiati con banchi di lavoro, cappe a flusso laminare fisse e mobili, bilance, centrifughe, stereomicroscopi, sistema di anestesia gassosa. L'accesso sarà consentito esclusivamente al personale autorizzato. L'autorizzazione è prevista per tutto il personale, strutturato o meno, che abbia interesse alla sperimentazione animale e abbia soddisfatto i requisiti di legge. Per effettuare sperimentazione animale gli operatori dovranno ricevere una formazione specifica con corsi teorici e pratici ed ottenere una abilitazione da parte dell'Organismo Preposto al Benessere Animale (OPBA). Tale organismo avrà lo scopo di sostenere l'attività scientifica dei ricercatori permettendo di svolgere la ricerca in vivo in ottemperanza alla legislazione vigente, secondo le norme internazionali di Good Laboratory Practice e in completa aderenza al principio delle 3Rs: Replacement, Reduction, Refinement. Pertanto la sperimentazione animale sarà possibile quando i) non sia disponibile un metodo che escluda l'utilizzo di animali (replacement), ii) venga impiegato il numero minore di animali tale da garantire un risultato scientificamente valido (reduction) e iii) vengano adottate tutte le procedure più innovative atte a garantire il benessere animale e a prevenire il dolore e il distress nelle procedure di mantenimento e manipolazione degli animali (refinement). Lo Stabulario consentirà unicamente la stabulazione di animali provenienti da allevamenti certificati, di stato sanitario certificato Specific Pathogen Free (SPF) e dovrà essere inoltre accreditato anche per l'allevamento di animali geneticamente modificati con fenotipo non sofferente.

5. Crioconservazione

- Analisi del contesto

Le Fondazioni attualmente possiedono una superficie complessiva destinata alla crioconservazione di circa 1.300 mq, tale superficie è suddivisa in più sedi e non è sufficiente a soddisfare le implementazioni future necessarie a far fronte al trend in crescita di sperimentazioni scientifiche e di conservazione di campioni biologici a fini diagnostici e di ricerca richiedenti il ciclo



del freddo per la conservazione; le sale di crioconservazione sono suddivise tra aree per frigoriferi/freezer meccanici e aree per dewar contenenti azoto liquido, con requisiti di sicurezza specifici. La zona destinata ai congelatori (285 mq previsti nel Progetto Preliminare al piano -1) risulta del tutto insufficiente ad accogliere l'attuale numero di elementi presenti nelle due Fondazioni; infatti l'INT dispone di n° 140 congelatori a -80°C, n° 140 congelatori -20°C/-30°C e 75 dewar per l'archivio delle sue 7 biobanche e del materiale di ricerca, mentre il Besta dispone attualmente di n° 85 congelatori a -80°C, n° 40 congelatori -20°C/-30°C e di n° 40 dewar per la conservazione di centinaia di migliaia di campioni biologici ottenuti da pazienti affetti da malattie neurologiche o tumori cerebrali, e da modelli animali.

BioBanche della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Gli aspetti attualmente caratterizzanti la ricerca oncologica sono rappresentati da: 1) possibilità di effettuare una caratterizzazione biomolecolare del singolo tumore in modo multidimensionale su larga scala; 2) elevata sensibilità e risoluzione di approcci ad alta processività; 3) volontà di un rapido trasferimento di informazioni dalla ricerca di base a quella clinica per l'identificazione di soggetti predisposti a sviluppare tumori, di pazienti a rischio di progressione o non responsivi a trattamenti specifici, e di bersagli molecolari per un trattamento selettivamente mirato alla popolazione cellulare neoplastica. Di fondamentale importanza è quindi il materiale biologico disponibile per tali studi, in termini sia di qualità sia di quantità. Infatti, per studi su larga scala che forniscano informazioni robuste e clinicamente validate sono necessarie casistiche di dimensioni adeguate, approcci tecnologici ad elevata sensibilità che richiedono campioni biologici opportunamente trattati, e il trasferimento dal laboratorio alla pratica clinica prevede una standardizzazione dei protocolli di campionamento tissutale e di processamento dei fluidi corporei (saliva, sangue, liquido cefalorachidiano, urine, feci, etc.) per studi multicentrici e per garantire una comparabilità dei risultati tra le diverse Istituzioni. Il materiale necessario per tali studi è generalmente rappresentato dal tessuto patologico e fluidi biologici eccedenti quanto necessario per la diagnosi, e raccolta, campionamento, conservazione, tracciabilità e utilizzo di tali materiali richiedono, all'interno di un singolo Istituto, un coordinamento di attività e competenze tra i Dipartimenti di Chirurgia, Oncologia Medica, Patologia e Ricerca per evitare frammentazione e dispersione di risorse uniche e di incommensurabile importanza. In aggiunta alla banca di materiale incluso in paraffina del Dipartimento di Patologia (contenente tessuti, patologici e non, di tutti i pazienti sottoposti a interventi chirurgici e biopsici dal 1928), presso INT sono già in attività diverse Bio-Banche e a queste si affiancano strutture criobiologiche dedicate per la Cell Factory per sperimentazione clinica.

In particolare, attualmente esistono presso la Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori:

- ✓ Banca di tessuti congelati;
- ✓ Banche di materiale biologico: in tali banche sono conservati i seguenti materiali: collezioni di tessuti patologici e non, provenienti da pazienti affetti dalle diverse patologie oncologiche, materiale congelato proveniente da pazienti affetti da tumori pediatrici, materiale congelato proveniente da soggetti/pazienti affetti da patologie oncologiche ereditarie, collezioni di materiale biologico proveniente da pazienti afferenti a studi clinici

con raccolta prospettica (studio MILD per la patologia polmonare, studio ECTO II per la patologia mammaria), collezioni di materiale biologico (cellule isolate, estratti cellulari, acidi nucleici e proteine), raccolte di DNA costitutivo di soggetti sani della popolazione.

- ✓ Banca dell'Immunoematologia e Servizio Trasfusionale: raccoglie campioni di sangue di tutti i soggetti per i quali sia stata eseguita la tipizzazione HLA (pazienti, familiari, potenziali donatori di midollo non parenti, etc.).
- ✓ Banca di sieri della Medicina Nucleare: raccoglie materiale proveniente da pazienti affetti da patologie oncologiche sottoposti a valutazioni diagnostiche.
- ✓ Banca di materiale biologico dell'Epidemiologia che raccoglie in circa 30 congelatori e 5 contenitori criobiologici per Azoto liquido materiale biologico provenienti da soggetti afferenti a grossi studi epidemiologici italiani ed europei.
- ✓ Banca di cellule staminali dell'Oncologia Medica: conservate in congelatori meccanici e contenitori criobiologici per Azoto liquido.

BioBanche della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta

Presso la Fondazione Besta esistono attualmente varie biobanche e biorepositori per la conservazione di acidi nucleici, liquidi biologici, cellule, tessuti periferici, cervelli e tumori cerebrali. In particolare, le banche genetiche derivano da pazienti che in molti casi sono affetti da malattie neurologiche rare, condizioni spesso neglette che richiedono considerevoli sforzi per ottenere un numero significativo di campioni. In questo contesto le biobanche rappresentano risorse indispensabili sia per la ricerca di base che per quella traslazionale volta allo sviluppo di nuove terapie. La domanda di campioni biologici di alta qualità corredati di dati clinici ben annotati è in aumento grazie anche agli studi di genomica e alle attività di ricerca post-genomica e di medicina personalizzata. La crescente domanda ha indotto le biobanche ad evolvere da singole collezioni con pochi campioni e dati clinici di qualità modesta a networks di biobanche ben organizzate, con dati ben annotati e in un contesto di regolamentazione etico-legale.

Due biobanche della Fondazione Besta partecipano ai network Telethon Network of Genetic Biobanks (attiva dal 2004) ed EuroBioBank (attiva dal 2001):

- ✓ Banca Disturbi del movimento e malattie mitocondriali: raccoglie fibroblasti e DNA da pazienti affetti da disturbi del movimento di origine genetica e da malattie mitocondriali.
- ✓ Banca Malattie Neuromuscolari: raccoglie campioni di biopsie muscolari, cellule muscolari, fibroblasti, DNA e siero di pazienti affetti da malattie neuromuscolari e immunomediate, sottoposti ad accertamenti diagnostici.

Al Besta storicamente esistono inoltre:

- ✓ Banca Malattie neurodegenerative e metaboliche: raccoglie linfoblasti, fibroblasti e DNA da pazienti affetti da malattie neurodegenerative e metaboliche.
- ✓ Banca Tumori cerebrali: raccoglie campioni di tumori cerebrali, linfociti e linee cellulari da tumori cerebrali.

- ✓ Banca dei Cervelli: raccoglie oltre 1800 encefali da pazienti affetti da malattie neurodegenerative e malattie da prioni.
- ✓ Banca Malattie cerebrovascolari: raccoglie campioni di DNA di pazienti affetti da malattie cerebrovascolari.
- ✓ Banca di cellule staminali, di cui parte prodotte in GMP e conservate in azoto liquido.

- Criteri guida

- Best Practices in Cryopreservation - aprile 2016.
- ISO/DIS 20387, edizione 2017, Preservation and storage of biological material - Biotechnology - Biobanking - General requirements for biobanking.
- D.Lgs. 81/08 Art. 15. Misure generali di tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori nei luoghi di lavoro.
- GDPR 2018 Regolamento Europeo per la Protezione dei Dati Personali.

- Destinazione d'uso degli ambienti

Si elencano le principali caratteristiche delle sale criobiologiche e sale per congelatori meccanici:

A. Requisiti strutturali di una sala criobiologica

Identificazione e caratteristiche dei locali

La sala criobiologica (che ospita contenitori di N₂) deve essere di dimensioni adeguate e avere una collocazione appropriata e designata allo scopo specifico per il quale verrà utilizzata.

Devono essere presenti spazi sufficienti per consentire sempre un rapido accesso alla linea criogenica e per la movimentazione dei contenitori di azoto, dei campioni e del personale; a tale riguardo è consigliabile che lo spazio di manovra sia pari almeno alle dimensioni del contenitore criogenico più grande. E' inoltre necessario poter eseguire in sicurezza tutte le attività di manutenzione preventiva e correttiva raggiungendo agevolmente tutti i lati delle apparecchiature installate.

La distanza tra i contenitori di azoto e le pareti della sala, non deve essere inferiore a 30 cm e la distanza tra i contenitori di azoto non inferiore a 20 cm.

E' consigliabile un'altezza dei locali (netta) non inferiore a 2,70 m; in tutti i casi, soprattutto se l'altezza è inferiore a quella consigliata, dovranno essere predisposti adeguati sistemi di ventilazione in grado di mantenere la percentuale di ossigeno ai livelli di sicurezza stabiliti.

La sala deve essere:

- ❖ isolata fisicamente da altri locali o luoghi di lavoro.
- ❖ asciutta, fresca, ben ventilata e priva di sorgenti di calore.
- ❖ ispezionabile dall'esterno attraverso una visiva posizionata sulla porta di accesso o altra modalità di visione (es. pareti con vetrate).
- ❖ riservata alle lavorazioni previste per la gestione dell'azoto liquido e del suo uso.
- ❖ può essere utilizzata per il posizionamento di congelatori con back up a CO₂ o azoto e per il congelamento di campioni biologici con congelatori a discesa programmata.
- ❖ non deve essere utilizzata come passaggio per accedere ad altro locale.

- ❖ non deve essere utilizzata come deposito di altro materiale.

Ubicazione

Ciascun locale deve garantire adeguate vie di fuga in caso di emergenza. Alla luce delle attuali esigenze delle Fondazioni, si ritiene assolutamente necessario utilizzare gli spazi rimasti a disposizione dallo spostamento nel nuovo edificio dello stabulario per attività di crioconservazione anche alla luce del fatto che l'area attualmente destinata nel Progetto Preliminare a crioconservazione risulta adiacente agli spazi liberati dallo stabulario. Nello specifico si richiede di suddividere l'area complessiva di 815 mq circa (285 mq circa + 530 mq circa) tra congelatori meccanici e ad azoto liquido con le seguenti indicazioni di massima: 60% congelatori meccanici e 40% azoto liquido (ad oggi sono attualmente in uso circa 350 congelatori meccanici e 130 dewar ad azoto).

B. Requisiti strutturali di una sala per congelatori meccanici

I congelatori meccanici, che generalmente richiedono un investimento iniziale inferiore rispetto ai serbatoi per azoto liquido e forniscono un facile accesso ai campioni biologici, possono essere installati se è disponibile una appropriata fonte di energia elettrica. Infatti, l'utilizzo di compressori per il mantenimento di basse temperature (-70°/-80°C e oltre) richiede energia elettrica costante, e quindi un sistema di alimentazione di riserva e un piano di risposta alle emergenze.

Dimensioni del locale, temperatura e umidità dell'ambiente influenzano considerevolmente la stabilità della temperatura. Nel caso di sovraffollamento di congelatori in ambienti ridotti, il surriscaldamento dei compressori potrebbe ridurre la durata. I congelatori e i frigoriferi meccanici devono essere posizionati con un flusso d'aria sufficiente attorno alle unità e preferibilmente in ambienti climatizzati o disporre di attrezzature per l'estrazione dell'aria calda generata dai compressori.

Oltre alle regolari operazioni di pulizia e manutenzione dei congelatori, dovrebbe essere previsto, per un corretto back-up, che il 10% dei congelatori presenti in una struttura sia tenuto vuoto, come riserva.

C. Supervisione sale

Locali e strumentazione dovranno avere un sistema di allarme, possibilmente a tripla fase con:

- a) allarmi acustici e visivi nei locali dove sono collocati i criocontenitori con materiale biologico,
- b) un sistema di allarme visivo e acustico in un locale dove è garantita una sorveglianza 24 ore su 24 (generalmente, nelle portinerie degli Istituti). Infine, è opportuna l'implementazione di sistemi di back-up per la conservazione dei prelievi congelati.

- Risultati attesi

Le recenti innovazioni terapeutiche in ambito oncologico e neurologico avvicinano sempre di più la clinica alla ricerca e viceversa, in un continuo flusso ("from research-bench to bedside and back"). Ciò significa che sempre di più la ricerca deve attivamente e continuamente supportare la clinica nella proposizione e validazione tecnicobiologica di biomarcatori associabili alle diverse



fasi/ai diversi end-points delle malattie, nell'analisi personalizzata della sensibilità ai diversi nuovi farmaci, nel monitoraggio dei pazienti in trattamento, e nella identificazione dei surrogati di risposta clinica e dei pathway di resistenza. Attualmente, numerosi parametri biologici rappresentano importanti fattori predittivi di risposta al trattamento o di prognosi, il che rende la loro individuazione mediante la ricerca traslazionale uno strumento indispensabile per una sempre maggiore appropriatezza delle cure. Molta di questa attività traslazionale viene già svolta dalle diverse Strutture di ricerca di base e preclinica delle due Fondazioni che collaborano con la maggior parte delle strutture cliniche nell'ambito di studi sponsorizzati o di progetti di ricerca dedicati.

Risulta quindi strategicamente indispensabile che la CDSR preveda una struttura centralizzata "a ponte" tra ricerca e clinica, specificamente dedicata alla raccolta di materiale biologico (tessuti, cellule, acidi nucleici, sangue intero, siero, plasma, liquor, etc.) su base progettuale, nell'ambito della quale configurare una struttura centralizzata, di riferimento e supporto per i clinici e dedicata al processamento del materiale biologico e alla determinazione di marcatori/profili biomolecolari destinati al trasferimento nella pratica clinica. Tale struttura, che dovrà essere certificata e afferire al nodo italiano delle biobanche europee (BBMRI, cui già afferiscono individualmente dal 2015 le biobanche delle due Fondazioni), potrà fornire ai clinici informazioni specifiche nella guida delle scelte terapeutiche per protocolli di trattamento su base biologica e/o con l'utilizzo di farmaci contro bersagli molecolari nell'ambito di studi sponsorizzati o spontanei (protocolli di fase I-II, protocolli di ricerca); sarà inoltre di supporto per l'individuazione di nuovi biomarcatori che consentano di individuare percorsi terapeutici innovativi grazie all'intervento delle diverse Unità cliniche che a questa struttura invieranno il materiale biologico da studiare. Una struttura di ricerca transazionale potrà anche fornire un servizio di "Central Lab" per protocolli clinici sponsorizzati esterni, come attualmente già accade su piccola scala. Tale struttura dovrebbe anche poter disporre almeno di un Patologo dedicato e interagire strettamente con la Struttura di Biostatistica per il disegno degli studi sperimentali e le procedure di training and testing associate alla determinazione/valutazione di biomarcatori/profili molecolari di potenziale rilevanza clinica.

Per la Fondazione IRCCS
"Istituto Nazionale dei Tumori"

Il Direttore Sanitario
Dott. Oliviero Rinaldi

Il Direttore Scientifico
Dott. Giovanni Apolone

Per la Fondazione IRCCS
"Istituto Neurologico Carlo Besta"

Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Anna Pavan

Il Direttore Scientifico
Dott. Fabrizio Tagliavini