



DETERMINAZIONE N. 2386

del 11 NOV. 2014

Atti n. 806/2013 all. 6

DETERMINAZIONI IN ORDINE AL CENSIMENTO E ORGANIZZAZIONE DEI LABORATORI DELLA FONDAZIONE E DELLA CONSERVAZIONE DI CAMPIONI BIOLOGICI PRESSO STRUTTURE ESTERNE ALLA BIOBANCA

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI:

- I provvedimenti di programmazione della Fondazione Ca' Granda, con particolare riferimento al Piano di Organizzazione Aziendale 2012-2014 e agli Obiettivi assegnati ai Dipartimenti e Unità Operative nel 2011, 2012, 2013, ove si è previsto di effettuare una ricognizione di strutture, attrezzature, personale dei laboratori di ricerca, avanzando, nel contempo soluzioni di unificazione più razionali e funzionali;
- la relazione in merito al censimento dei laboratori universitari e verifica degli ambiti di integrazione/razionalizzazione, redatta dal Dipartimento dei Servizi nel 2013, allegata e parte integrante della presente determina, ricomprendente il documento prodotto dal gruppo di lavoro coordinato dalla prof.ssa Maria Domenica Cappellini, che descrive lo stato di fatto dei laboratori presenti in Fondazione e prefigura possibili scenari di razionalizzazione e integrazione;

CONSIDERATO che:

- con Determina n. 1414 del 24 giugno 2014 ad oggetto "Determinazioni in ordine all'assegnazione degli spazi presso il Padiglione Invernizzi", i trasferimenti di laboratori collocati in strutture della Fondazione sono stati così disposti:

Piano primo:

- locale 121b (26.61 mq): stanza adibita alla I fase della piattaforma, ovvero estrazioni di acidi nucleici per le necessità della Fondazione e comprese quelle del NIT. Vi saranno poste le attrezzature necessarie per le attività di estrazione;
- locale 124c (14.95mq) locale adibito a zona elettroforesi condivisa;
- locale 125b (32.38mq): stanza adibita alle fasi PRE- PCR necessarie per l'allestimento delle reazioni della II fase piattaforma comprese quelle del NITp e per le necessità della Fondazione a scopo diagnostico;
- locale 124a (20.35mq): locale adibito a linea di estrazione di DNA h24 in urgenza, per le esigenze di Fondazione. In questo locale verrà installato l'estrattore EZ1, lasciando più spazio per la gestione dei numerosi campioni che giungeranno presso la piattaforma;
- locale 124b (61.92 mq): locale adibito a POST-PCR e strumentazioni (sequenziatori, Luminex, centrifughe e altre piccole apparecchiature, frigo/freezer) per la III fase della piattaforma per genetica medica, NITp e fruitori della Fondazione.
- locale 125a (52.26 mq): stanza adibita a POST-PCR, interpretazione e validazione del dato.

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

2386

del

11 NOV. 2014

Atti n. 806/2013 all. 6

Lo spazio sarà condiviso da Genetica medica e Coordinamento Trapianti;

- locale 121a (53.75 mq): locale adibito alle attività di sierologia del NITp;
- locale 120 (16.61): locale congelatori NITp;
- locale 126 (41mq): locale adibito alle attività di coordinamento del NIT
- locale 118 (24mq ca): Centrale operativa donatori di organi;
- locale 117 (24 mq ca): ufficio segreteria e archivio;
- locale 133 : archivio e ufficio per analisi dati.

Piano terzo:

attività di Patologia Molecolare (UOC Anatomia Patologica) e di parte delle attrezzature già della fase III della piattaforma Molecolare nel laboratorio locale n 321b. Nel laboratorio sarà disponibile l'utilizzo di spazi per la preparazione dei campioni analizzati con le apparecchiature della fase III della piattaforma presenti nel suddetto laboratorio.

Piano quinto:

- locali 511, 512, 512b, 513, 513b e 513c, 559, 560, 561a, 561b, 562 e area Cell Factory: UOSD Terapia Cellulare e criobiologia
- parte locale n.513 (angolo prospiciente via F. sforza), locale n. 522, locale , condivisione con citometria dei locali n. 514, 514b e locale n. 516b : UOC Neurologia;
- locale n. 527: UOC Endocrinologia;
- locale n. 502 e n. 503: a supporto e refertazione attività piattaforma di biologia molecolare;
- laboratori n. 514, 514b, n. 515, n. 516b, n.516: UOC Laboratorio Centrale per Citometria;
- i laboratori n. 522 e n. 527 (laboratori tipo BL3) devono essere utilizzati per attività di terapia genica, verranno assegnati spazi per colture cellulari ai gruppi che oggi usufruiscono di tali spazi.

DATO ATTO che

- con Deliberazione 559 del 29.4.2014 l'ASL di Milano ha autorizzato l'esercizio delle attività del Padiglione Invernizzi, accreditando altresì i laboratori siti al 1° e 3° piano e i laboratori destinati alla Citometria;
- nel mese di settembre sono state ultimate le operazioni di trasferimento dei laboratori e UO precedentemente site nel Padiglione Marangoni, consentendo ciò l'avvio della piattaforma di biologia molecolare e che, conseguentemente, il Direttore dell'Area Omogenea Laboratori dovrà predisporre le procedure e flussi affinché le attività di estrazione sinora svolte dalle singole Unità Operative vengano centralizzate presso la piattaforma con progressiva dismissione delle attrezzature e spazi esistenti, anche ove dedicati ad attività di ricerca;

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

2386

del 11 NOV. 2014

Atti n. 806/2013 all. 6

VISTI :

- Il protocollo di gestione di materiali biologici presso la biobanca "POLI-MI" , adottato, con determina n. 2908 del 22/11/2011, in cui si dispone che la conservazione del materiale biologico delle singole Unità Operative della Fondazione sia centralizzata presso la Biobanca POLI-MI;
- il documento redatto dal Dr. Maurizio Marconi, allegato e parte integrante della presente determina, inerente il censimento dei campioni biologici destinati alla ricerca, presenti presso la Fondazione e relative ipotesi di realizzazione della Biobanca Poli-MI;
- Il preventivo relativo al costo di realizzazione del tunnel di collegamento tra i Padiglioni Invernizzi e Marangoni, senza la previsione di eventuali oneri relativi agli interventi nel caso di reperti storici rinvenibili durante gli scavi, pari a 100.000 € quota per cui non è disponibile copertura economica;

RITENUTO pertanto necessario:

- Individuare le attività di laboratorio che possono essere effettuate presso i laboratori attivati presso il Padiglione Invernizzi, predisponendo nel contempo i percorsi perché le stesse vengano ivi trasferite, con contestuale disattivazione delle relative attrezzature;
- Effettuare nuova ricognizione dei laboratori di ricerca tuttora attivi, rilevando anche le effettive necessità delle diverse Unità Operative;
- Definire, per le attività residuali nei singoli laboratori decentrati, i potenziali accorpamenti in piattaforme comuni, sulla scorta di quanto già prefigurato dal gruppo di lavoro coordinato dalla prof.ssa Cappellini, con particolare riguardo alle attrezzature di rilevante valore/tecnologia;
- Mantenere presso il Padiglione Marangoni la banca del cordone, verificando con il Direttore della UO Centro Trasfusionale le necessità di adeguamento e attivare, presso il Padiglione Invernizzi, la conservazione dei campioni ora distribuiti nei diversi laboratori, individuando la tempistica e relativi costi e le eventuali deroghe, come previste dal Protocollo di gestione sopracitato;

RITENUTO altresì di affidare all'UOS Coordinamento laboratori di ricerca, con il supporto del Direttore UOC Coordinamento Dipartimenti Clinici e DSP, Direttore Area omogenea Laboratori del Dipartimento dei Servizi, e del Direttore del Dipartimento Tecnico e delle Tecnologie:

- le suddette verifiche;
- la formulazione di una proposta complessiva per il trasferimento, accorpamento e

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N. **2386** del **11 NOV. 2014** Atti n. 806/2013 all. 6

integrazione dei laboratori di ricerca tuttora collocati in strutture che necessitano di adeguamento strutturale o tecnologico;

Con il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Scientifico, del Direttore Amministrativo

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono qui di seguito integralmente riportate:

1. di confermare il mandato al Direttore dell'Area Omogenea Laboratori affinché predisponga le procedure e i flussi cosicché le attività di estrazione sinora svolte dalle singole Unità Operative vengano centralizzate presso la piattaforma di biologia molecolare con progressiva dismissione delle attrezzature e spazi esistenti;
2. di mantenere presso il Padiglione Marangoni la banca del cordone, e di dare mandato al Direttore della UO Centro Trasfusionale affinché, con il supporto delle UUOO del Dipartimento Tecnico e delle Tecnologie e la supervisione del Direttore UOC Coordinamento Dipartimenti Clinici e DSP, verifichi le necessità di adeguamento;
3. di dare mandato alla UOS Coordinamento dei laboratori di ricerca di:
 - a. effettuare una nuova ricognizione dei laboratori di ricerca tuttora attivi, alla luce dei trasferimenti avvenuti, rilevando anche le effettive necessità delle diverse Unità Operative;
 - b. definire, per le attività residuali nei singoli laboratori decentrati, i potenziali accorpamenti in piattaforme comuni, sulla scorta di quanto già prefigurato dal gruppo di lavoro coordinato dalla prof.ssa Cappellini, con particolare riguardo alle attrezzature di rilevante valore/tecnologia;
 - c. individuare, sulla base del censimento già condotto dal Direttore della UOC Centro Trasfusionale, e di concerto con quest'ultimo, i campioni ora distribuiti nei diversi laboratori e UO da inviare alla conservazione presso il piano interrato del Padiglione Invernizzi, proponendo la tempistica ed i relativi costi, come pure le eventuali deroghe motivate;
4. di dare mandato al Direttore Scientifico di avanzare una proposta complessiva, previa la suddetta verifica delle possibilità di accorpamento/integrazione dei diversi laboratori, per la

IRCCS di natura pubblica





FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N. **2 3 8 6** del **1 1 NOV. 2014** Atti n. 806/2013 all. 6

collocazione in altra sede, da poter sottoporre agli uffici tecnici per uno studio di fattibilità ovvero per la ricerca di eventuali spazi non a diretta gestione della Fondazione.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dr. Luigi Mechi)

IL DIRETTORE SCIENTIFICO
(Prof. Pier Mannuccio Mannucci)

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dr.ssa Anna Pavan)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Osvaldo Basilico)

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA **1 1 NOV. 2014** N. **2 3 8 6**

Allegato parte integrante: Relazione al censimento dei laboratori universitari e verifica degli ambiti di integrazione/razionalizzazione Dipartimento dei Servizi

Procedimento presso: Direzione Scientifica
Responsabile del procedimento: Prof.ssa Monica Miozzo
Pratica trattata da: Elena Colao

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia

RELAZIONE IN MERITO AL CENSIMENTO DEI LABORATORI UNIVERSITARI E VERIFICA DEGLI AMBITI DI INTEGRAZIONE/RAZIONALIZZAZIONE.

(Obiettivo n. 3 Dipartimento dei Servizi)

Caratteristica e peculiarità della Fondazione, nella sua natura di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico è rappresentata dalla forte integrazione fra l'attività assistenziale di eccellente livello ed il forte indice col quale si presenta nel campo della ricerca a livello nazionale ed internazionale.

Tale attività è svolta nelle diverse Unità di Ricovero e cura e dei Servizi ed in particolar modo in diversi Laboratori di ricerca annessi alle stesse .

L'attività assistenziale di Medicina di Laboratorio è garantita, sia ai pazienti interni che agli utenti esterni dai Laboratori istituzionali in qualità di SMEL: Laboratorio centrale, Anatomia patologica e Servizio Immunotrasfusionale. L'assetto accreditativo regionale peraltro è configurato in modo che alcuni laboratori annessi ad UU.OO. di ricovero e cura, afferiscano al Laboratorio centrale e, con lo stesso e gli altri SMEL, rappresentano pertanto una rete di attività integrata (NETLAB).

Tale rete è il cuore della "produzione" in campo assistenziale ma è anche contemporaneamente lo strumento essenziale per l'attività di ricerca che vi viene svolta, in associazione alla ulteriore componente relativa a Laboratori di sola ricerca.

La distribuzione di tale attività è ad oggi ancora abbastanza ampia, da un punto di vista logistico, nella Fondazione, anche a seguito della evoluzione dinamica dei lavori di ristrutturazione e/o di allestimento di diversi padiglioni.

In merito alla necessità / opportunità di una razionalizzazione logistica ed un coordinamento della attività già nel precedente anno 2011 era stato effettuato un censimento delle attività ed era stata elaborata una proposta da parte di uno specifico gruppo di lavoro (che comunque viene allegata)

Ad oggi la situazione ha trovato alcune soluzioni, anche in considerazione della evoluzione edilizia della Fondazione che vede ormai in fase di attuazione le demolizioni dei padiglioni Beretta e Ponti; in particolare quest'ultimo ospitava i Laboratori della UO di Neurologia che sono stati nel frattempo trasferiti nel seminterrato della palazzina della Direzione medica di Presidio.

Di seguito è riportato l'elenco, in parte mutuato dal POA, degli attuali Laboratori di ricerca e la loro collocazione all'interno della Fondazione.

Laboratori che svolgono attività di ricerca, oltre alla eventuale attività assistenziale

UO responsabile	Sede
Anatomia patologica	Padiglione Bosisio
Laboratorio centrale	Padiglione Devoto
Lab Medicina rigenerativa	Padiglione Marangoni
Medicina del Lavoro	Padiglione Devoto-Vigliani
Laboratorio di Epigenetica ambientale	Padiglione Devoto-Vigliani
Endocrinologia	Padiglione Granelli
Broncopneumologia	Padiglione Sacco
Ostetricia e Ginecologia	Regina Elena
Medicina Interna 1 A	Padiglione Granelli/Guardia II
Gastroenterologia	Padiglione Sacco/Padiglione Granelli
Ematologia	Padiglione Marcora
Dermatologia	Via Pace
Medicina Interna 1 B	Granelli/Guardia II
Medicina cardiovascolare	Centro Ipertensione- Sisini
Geriatria	Via Pace
Nefrologia	Via Pace
Medicina Interna 2, 3	Via Pace, Valetudo, Bertarelli
Trapianti di fegato	Via Pace
Centro Sterilità- PMA	Regina Elena
Immunologia	Valetudo, Bertarelli
Neurologia	Palazzina Direzione PO
Pediatria	Via Rugabella

Nel frattempo è stato condotto un ulteriore censimento relativo alla attività di ricerca e di assistenza svolto con metodologie di Biologia molecolare nei diversi Laboratori (allegato 2) e si è dato corso ad un progetto per l'allestimento di una piattaforma di biologia molecolare che potrà rappresentare un ottimo strumento per migliorare in senso di maggiore efficienza sia l'attività di ricerca che l'attività resa in regime assistenziale.

La realizzazione della piattaforma, la cui progettualità è descritta nell'allegato 3 avverrà con la disponibilità del nuovo padiglione Invernizzi e precisamente con la collocazione del Laboratorio di Genetica molecolare negli stessi spazi del Laboratorio di Immunologia dei trapianti, al 1° piano (come peraltro indicato dalla specifica scheda "area laboratori" allegata al POA) e con l'allestimento di un Laboratorio di 2° livello collocato al 3° piano del padiglione stesso in specifici spazi INGM.

Nel Laboratorio del 1° piano sarà possibile sviluppare attività in biologia molecolare attraverso la centralizzazione della attività di estrazione (per la quale è attualmente in corso la specifica gara per l'acquisizione di apparecchiature) e l'attività di "amplificazione" e "sequenziamento" le cui procedure di attivazione dello specifico service si espleteranno nel corso dell'anno 2013.

Il Laboratorio sito al 3° piano rappresenterà una ulteriore efficace collaborazione tra Fondazione ed INGM che si realizzerà con la condivisione di apparecchiature (nel caso della Fondazione di un SEQUENOM e di un MISEQ, entrambi di recente acquisizione) e di competenze professionali.

Nel Padiglione Invernizzi si verrà quindi a costituire un polo di rilevante interesse scientifico rappresentato dal Laboratorio di Genetica e dal Laboratorio di Immunologia dei trapianti, per l'attività di biologia molecolare e dal Laboratorio integrato Fondazione/INGM per le prestazioni di ulteriore approccio sia in campo assistenziale che di ricerca, dalla Cell Factory, dalla Biobanca ed, ovviamente, dallo stesso INGM.

- Allegato 1 Relazione Lab ricerca anno 2011 (Gruppo di lavoro)
- Allegato 2 Aggiornamento Censimento dotazioni per Biologia molecolare
- Allegato 3 Progetto Piattaforma biologia molecolare

**Gruppo di lavoro per la “Riorganizzazione dei laboratori di
ricerca presenti In Fondazione “Ca Granda” Policlinico”**

Bozza di progetto

Componenti del gruppo:

**Cappellini Maria Domenica
Fargion Silvia
Bresolin Nereo
Peyvandi Flora
Susanna Esposito
Paolo Rebullà
Antonino Neri
Erminio Torresani**

Marzo 2011

Indice

1. Premessa
2. Progetto a breve termine per i laboratori in dismissione dai padiglioni di prossima demolizione
3. Progetto globale a lungo termine da valutare nel contesto del progetto del nuovo ospedale

Appendice 1: schede di rilevazione delle singole UO

Appendice 2 : grandi apparecchiature presenti

Appendice 3 : descrizione dettagliata dei laboratori da ricollocare a breve

Appendice 4: grandi apparecchiature per le diverse tipologie di ricerca

1. Premessa

Al fine di poter delineare un quadro attuale circa la presenza di laboratori di ricerca in fondazione, il gruppo di lavoro ha somministrato a tutti i Direttori di unità operativa una scheda per la raccolta di informazioni sul numero di laboratori di ricerca presenti e operativi, locazione, numero di persone impegnate, area di ricerca e grandi apparecchiature disponibili. La risposta è stata del 100% entro 72 ore dalla somministrazione della scheda. Risulta che tutte le UO sono dotate di un laboratorio di ricerca tranne: UO oncologia, maxillo facciale, neonatologia, medicina nucleare

Appendice 1: schede di rilevazione dei singoli laboratori

- Ad una prima analisi, che è comunque approssimativa in quanto si basa sul dichiarato, i laboratori di ricerca occupano una superficie di 5240mq e sono dislocati presso 14 diversi padiglioni in alcuni dei quali sono presenti più laboratori in piani o aree diverse. Si segnala inoltre un laboratorio di Pediatria dislocato in Via Rugabella.
- Sono impegnate circa 317 persone con diverse funzioni, di cui 91 borsisti della Fondazione verosimilmente su fondi della ricerca corrente, 21 tecnici o dirigenti biologi di fondazione, 43 tecnici universitari, 8 ricercatori universitari. Nel numero complessivo sono compresi anche Dottorandi di ricerca, contrattisti universitari su progetti esterni (PRIN, CE) e studenti in tesi di medicina, di biologia e di biotecnologia. Le tesi dei dottorandi e degli studenti sono contributi scientifici spesso anch'essi oggetto di pubblicazioni scientifiche.
- In alcuni laboratori sono presenti grandi apparecchiature spesso acquisite con fondi di ricerca su progetti esterni (Università, Cariplo, progetti europei, progetti ministeriali, regionali, donazioni), che in genere vengono acquisite dalla Fondazione per il mantenimento e la manutenzione. In particolare sono stati dichiarati: 2 estrattori di acidi nucleici, 8 sequenziatori, 10 apparecchi per real-time, 2 piattaforme per micro-array, 11 tra HPLC, DHPLC, FPLC, 5 citofluorimetri, 2 FISH station, 1 Biacorex per post-proteomica, 3 piattaforme luminex. Tutte le apparecchiature sono operative, alcune sono obsolete e naturalmente nell'ottica di una riorganizzazione si potrebbe prevedere un accentramento delle piattaforme più importanti con l'acquisizione di apparecchiature più moderne e più efficienti.

Appendice 2: elenco delle grandi apparecchiature presenti

- Le macroaree di ricerca più rappresentate in Fondazione sono: neurologia, ematologia, epato/gastroenterologia, pneumologia, endocrinologia, immunologia e nefrologia. Per tutte queste aree la ricerca è svolta sia in ambito pediatrico che adulto. Sono da segnalare inoltre un'area di ricerca prettamente ginecologica ed un area epidemiologica. In diverse aree, benché siano identificabili alte specificità di ricerca dei singoli, sussistono già strette collaborazioni tra i vari gruppi. Parte della ricerca di Fondazione si caratterizza nell'ambito delle malattie rare.
- Buona parte dei laboratori di ricerca svolge anche attività diagnostica (circa 30%) essendo in molti casi una diagnostica di secondo livello, di per sé oggetto di ricerca. E' da segnalare che questa tipologia di diagnostica altamente specialistica attrae pazienti o campioni biologici da altri ospedali regionali e nazionali. In fondazione

sono presenti centri di riferimento per varie patologie, con annesso laboratorio di diagnosi e di ricerca.

- I prodotti della ricerca sono: tesi di laurea, di dottorato, di specializzazione, pubblicazioni scientifiche, brevetti. Le pubblicazioni scientifiche portano sempre l'affiliazione alla Fondazione IRCCS "Ca Granda" Policlinico e alla Università degli Studi di Milano quando gli autori sono anche afferenti all'università. Per la produzione scientifica delle singole UO e globale di Fondazione si rimanda alla Direzione Scientifica.

Ciò premesso, si evince dalle schede che benché operativi, molti laboratori sono in condizioni di precarietà logistica e pertanto è da tutti auspicabile una soluzione condivisa che porti ad un miglioramento non solo della logistica ma anche che offra una migliore opportunità di valorizzare la ricerca svolta in Fondazione e di farne strumento di offerta.

In questa ottica il gruppo di lavoro ha elaborato una bozza di progetto che per necessità deve tener conto di una fase a breve termine imposta dall'abbattimento a breve di padiglioni in cui sono locati alcuni laboratori (Ponti e Guardia II), ed una fase a più lungo termine da considerare nel contesto del progetto del nuovo ospedale.

2. Progetto a breve termine

I laboratori locati nei padiglioni di prossima demolizione (Pad Ponti e Guardia II) sono i seguenti:

Laboratori di Neuroscienze:

- Laboratori di Neurologia, Prof. N. Bresolin (Lab. Biochimica, Genetica e Colture Cellulari, Lab. Morfologia Neuromuscolare, Lab. Cellule Staminali, Lab. Sclerosi Multipla e Malattie Neurodegenerative)
- Laboratori di Psichiatria, Prof. A.C. Altamura

Laboratori di Medicina Interna:

- Lab. Talassemia, Metabolismo del Ferro ed eritropoiesi in vitro, Prof. M.D. Cappellini
- Lab. Malattie Metaboliche del Fegato, Prof. S. Fargion

Appendice 3: descrizione dettagliata dei suddetti laboratori in termini di spazi, persone, attività di ricerca e strumentazione

Tra le varie possibilità che la Direzione della Fondazione potrebbe individuare, è parsa particolarmente funzionale quella emersa durante l'ultima riunione, relativa l'eventuale ristrutturazione dell'intera palazzina adiacente alla Chiesa, attualmente adibita ad Uffici della Direzione Sanitaria.

Qualunque sia comunque la soluzione logistica che verrà individuata dalla Direzione, i responsabili dei laboratori da ricollocare sono già disponibili ad attuare una soluzione che potrebbe contemplare l'organizzazione di facilities comuni, con la condivisione di alcune apparecchiature, pur nel mantenimento di aree dedicate ai singoli gruppi di ricerca. Ovviamente ciò richiede a breve l'identificazione dello spazio destinato e la ristrutturazione adeguata ad uso laboratori. Gli spazi comuni potrebbero prevedere un'area per la collocazione dei freezer (-20°, -80°), uno spazio per i sequenziatori e per gli HPLC, un'area a maggior controllo di sterilità per le colture cellulari. Ciascuna unità dovrà mantenere nei nuovi spazi assegnati, il proprio laboratorio di dimensioni almeno sovrapponibili a quelli già occupati, salvo gli spazi occupati dalle apparecchiature unificate. Ciascun laboratorio dovrebbe avere un box o un ufficio annesso per il/i coordinatori dei progetti. Nell'ambito dello spazio generale è auspicabile che vi siano 1-2 stanze riunioni condivise.

Dalle schede analitiche è apprezzabile il patrimonio scientifico/tecnologico rivestito da questi laboratori e le integrazioni sviluppabili soprattutto nel versante genomico delle malattie rare e di sviluppo di nuove strategie di medicina rigenerativa.

3. Progetto a lungo termine

Il gruppo di lavoro si è riferito nella preparazione della bozza di progetto a modelli di laboratori di ricerca già presenti in altri IRCCS e ad esperienze personali in laboratori stranieri.

Il progetto più condiviso è stato quello di centralizzare i laboratori di ricerca in una unica struttura all'interno del piano del nuovo ospedale.

Il gruppo di lavoro identifica nei seguenti punti i principali aspetti qualificanti del progetto:

1. Necessità di disporre di un'area di adeguate dimensioni, preliminarmente stimata in circa 5000 mq, preferibilmente collocata in un'area centrale della Fondazione.
2. Necessità di condividere l'uso delle grandi apparecchiature di ricerca censite (appendice 2) sia per ragioni economiche legate ai loro costi elevati di acquisizione, gestione e manutenzione, sia perché tali apparecchiature richiedono particolari competenze specialistiche, necessarie ad assicurarne un uso appropriato ed efficiente. I responsabili dei diversi gruppi di ricerca – analogamente a quanto avviene nei migliori centri di ricerca a livello internazionale – intendono mettere reciprocamente a disposizione operatori qualificati per eseguire i test di laboratorio pertinenti ai diversi progetti. A tale scopo, sarà necessario definire una modalità agile e regolata di accesso agli apparecchi. Si possono delineare 2 possibili scenari:
 - a. la gestione dell'uso dell'apparecchio fa riferimento ai direttori del centro di costo presso cui tale apparecchio è inventariato, con un sistema di storni e addebiti dei costi operativi di tali attività concordato con la Direzione Scientifica della Fondazione e con l'Università. Un modello operativo ispirato a tali principi è in corso di avanzato sviluppo presso il Centro Interdipartimentale di Citometria recentemente costituito nella Fondazione.
 - b. La gestione dell'uso degli apparecchi è affidata a tecnici altamente specializzati che operano secondo le indicazioni dei vari ricercatori che si fanno carico dei costi della preparazione dei materiali da analizzare
3. Molti progetti di ricerca afferenti a diversi ricercatori sono già in aree di omogeneità specialistica (ad esempio: ematologia, neurologia, gastroenterologia, epatologia, pneumologia, ecc). Una sede stabile in un'area comune dei laboratori di ricerca dovrebbe favorire l'interazione e la formazione dei ricercatori che operano in aree affini. Questa nuova progettualità richiede un'attenta progettazione architettonica degli spazi condivisi.
4. Necessità di identificare appropriate strategie per favorire l'accesso ai laboratori e ai progetti di giovani ricercatori, che trovano attualmente opportunità di lavoro assai precarie e spesso poco remunerative
5. Necessità di estendere a tutti i gruppi di ricerca un programma comune di biobanking dei campioni biologici raccolti durante i progetti di ricerca, in conformità alle norme nazionali e alle linee guida internazionali.

Ai fini di rendere noto alla Direzione l'impegno necessario per garantire il mantenimento della ricerca nell'ambito della Fondazione, che ha rappresentato da sempre un punto di forza della nostra istituzione collocandola tra i primi IRCCS nazionali e in posizioni di rilievo in ambito internazionale, si segnala che nel contesto di tutte le macroaree specialistiche di ricerca, i vari progetti in corso nei laboratori della fondazione si collocano nei diversi ambiti in cui oggi la ricerca trasversale è attiva:

- a. Genomica, trascrittomica
- b. Proteomica, post-proteomica
- c. Cellulare
- d. Animale

Nell'appendice 4 per ognuna di queste aree sono stati raggruppati per tipologia, gli strumenti presenti presso i laboratori della Fondazione. Per evidenziare l'importanza e la qualità degli strumenti di ricerca disponibili sono stati elencati solo quelli di maggior rilevanza tecnico-scientifica. Per l'effettuazione di questi studi sono naturalmente anche necessari, e presenti, piccoli strumenti quali termo-ciclatori, lettori di acidi nucleici, apparati elettroforetici, centrifughe, cappe chimiche, microscopi ottici, etc, che per la loro diffusione presso i laboratori dell'Ospedale non sono tuttavia di seguito elencati.

Inoltre non sono riportate le strumentazioni specifiche dell'area di studio come per esempio ecocardiografi, ergospirometri, coagulometri, reometro, inclusori etc., ma le informazioni sono disponibili chiedendo ai singoli gruppi di ricerca.

Un progetto per una sede stabile dei laboratori di ricerca deve prevedere anche negli spazi comuni 2-3 stanze riunioni (15-20 posti), 1 aula per incontri e seminari (100 persone), uno spazio ristoro comune dove le persone si possono incontrare anche semplicemente a prendere un caffè e a scambiarsi idee.

Il gruppo di lavoro propone questi punti alla discussione, in modo da procedere tempestivamente alla stesura di un progetto definitivo, dopo averne verificato la condivisione o dopo aver concordato eventuali proposte alternative.

Allegato 2

AGGIORNAMENTO CENSIMENTO APPARECHIATURE PRESENTI IN FONDAZIONE (giugno 2012)

CDR	Modello	Quantità	Proprietà
Bresolin	3100 Genetic Analyzer (16 capillari)	1	U+A
	3130 Genetic Analyzer (16 capillari)	1	A
	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	1	A
	Thermal Cyclers	6	U+A
	Thermal Cyclers	4	A
Rebulla	Thermal Cyclers	3	A
Blasi	Thermal Cyclers	2	U
Capellini	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	2	A +F
Cortelezzi	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	1	U
	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	1	F
Crosti	Thermal Cyclers	-	U
	Sequenziatore (modello non specificato)	1	A
Esposito	Thermal Cyclers	2	F
Fargion	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	1	A
Torresani	3130 Genetic Analyzer (16 capillari)	1	F
	Thermal Cyclers	9	F
Peyvandi	3130 Genetic Analyzer (16 capillari)	1	F
	310 Genetic Analyzer (1 capillare)	1	A
	Thermal Cyclers	-	A
Bosari	ABI PRISM 7900 Detection System	1	U
	Thermal Cyclers	6	U
	Rotorgene	1	U
	Pyrosequencing pyromark Q96	1	U

U (Università)

A (Associazione)

F (Fondazione)

Allegato 3

Proposta per la realizzazione di una piattaforma di genetica molecolare

“PROGETTO: Core Lab di Genetica”

Negli ultimi anni lo sviluppo delle tecniche per studiare il genoma umano e le crescenti conoscenze della base genetica alla suscettibilità individuale a sviluppare patologie ereditarie e comuni ha determinato un notevole incremento di test genetici che permettono di individuare varianti genomiche con una chiara rilevanza clinica. Riguardo le malattie su base ereditaria, ad esempio, la diagnostica molecolare ha avuto un notevole sviluppo grazie all'individuazione di mutazioni patogenetiche di geni associate a circa 300 patologie genetiche, di cui è oggi possibile eseguire accurate indagini molecolari sia in ambito postnatale sia prenatale. A queste vanno aggiunte le analisi nel campo dello studio molecolare per la caratterizzazione dei donatori di organi, le indagini a supporto della “medicina personalizzata” atte a valutare la risposta individuale al trattamento farmacologico (farmacogenomica) e la suscettibilità a condizioni patologiche comuni nella popolazione.

Complessivamente, rifacendoci alla definizione dell'Istituto Superiore di Sanità, il test genetico è definito come *“l'analisi a scopo clinico di DNA, RNA, cromosomi, proteine, metaboliti o altri prodotti genici, effettuata per evidenziare genotipi, mutazioni, fenotipi o cariotipi correlati o meno con patologie ereditabili umane”*, e precisa che questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori, nonché i test sulle famiglie a rischio.

In quest'ottica, il laboratorio di genetica molecolare ha come “mission” la messa a punto ed esecuzione di test genetico-molecolari pre- e postnatali per l'identificazione di varianti genomiche a fini: assistenziali (ottimizzazione inquadramento e terapia), di prevenzione (identificazione dello stato di portatore, consulenza genetica, ambito prenatale) e di ricerca (messa a punto di test genetici innovativi, correlazione genotipo-fenotipo, ricerca traslazionale, identificazione di nuove alterazioni patogenetiche).

E' da sottolineare che il laboratorio di diagnostica molecolare non è solamente il luogo fisico dove si eseguono i test genetici ma, in stretta collaborazione con la componente clinica, è anche coinvolto nella valutazione e appropriatezza dei test, nella elaborazione del possibile significato patogenetico dei risultati e nella corretta compartecipazione alla gestione di un servizio che, per i

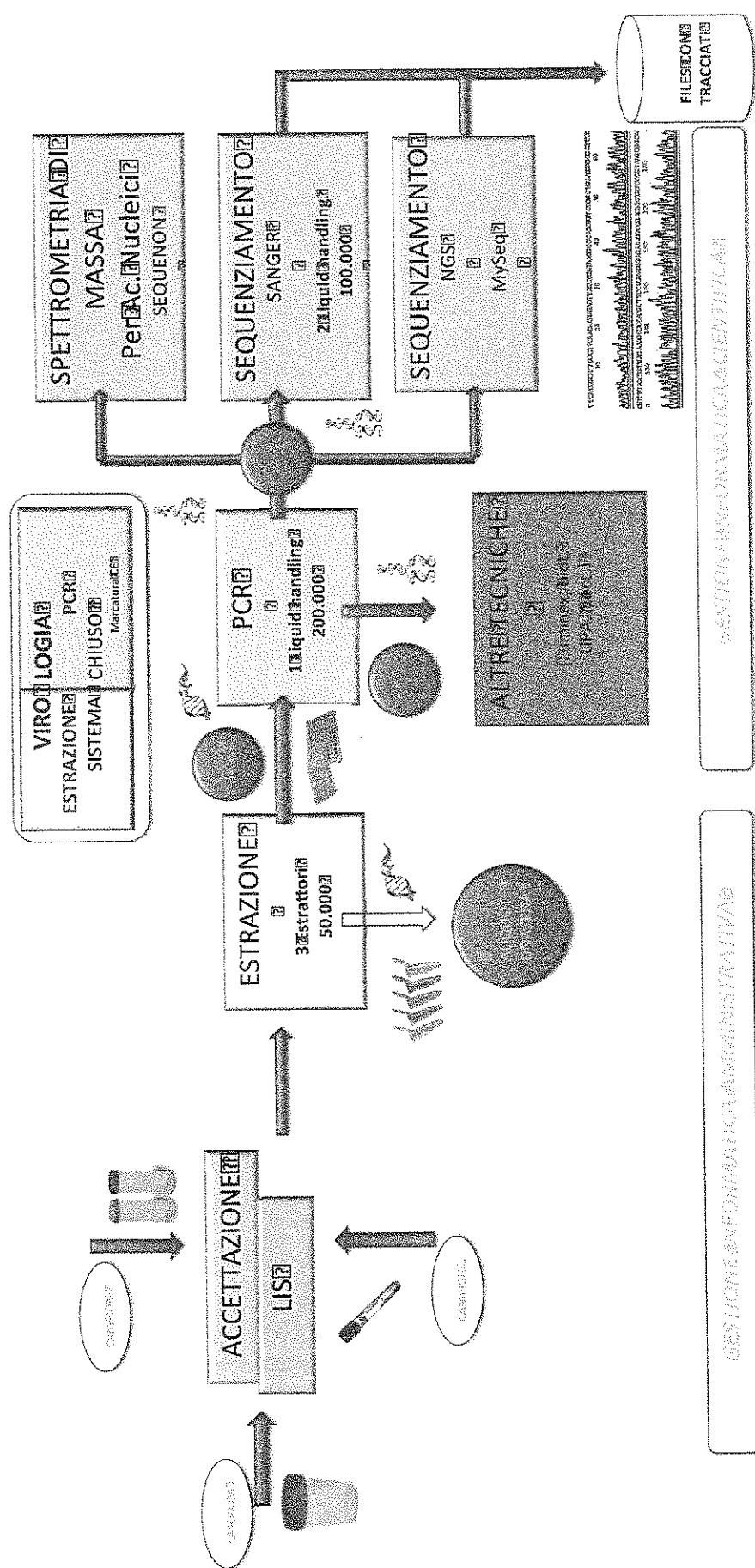
suoi contenuti, deve tener conto delle problematiche etiche, di gestioni della privacy e di completa e corretta informazione all'individuo che decide di sottoporsi al test.

In conseguenza alla sempre maggiore applicabilità nella clinica dei test genetici e all'elevato numero di gruppi di ricerca di rilievo in ambito genetico che sono presenti in Fondazione, una parte consistente della diagnostica molecolare viene eseguita in molteplici laboratori che effettuano autonomamente indagini molecolari. Parallelamente, la necessità di ottimizzare le risorse già presenti, la crescente richiesta di indagini molecolari da parte dei clinici e l'esigenza di piattaforme di nuova generazione per eseguire test sempre più complessi ci induce a progettare piattaforme diagnostiche centralizzate (*"lab core di genetica"*) con elevato livello di automazione, in grado di eseguire in modo accurato e coordinato molteplici test molecolari al fine di soddisfare le richieste, diminuendo complessivamente i costi rispetto a quelli oggi sostenuti dalla Fondazione. A questo fine è necessario operare in termini di condivisione di risorse (strumentazione) e spazi.

La realizzazione di un *"lab core di genetica"* permetterà:

- la **standardizzazione** delle procedure e rispetto dei controlli di qualità necessari per l'efficienza del sistema diagnostico;
- un'elevata **produttività** e brevi tempi di risposta;
- **sicurezza e accuratezza** dei risultati dei test genetici e rispetto delle regole della privacy, attraverso la tracciabilità dei campioni, in conformità con le procedure di qualità;
- **ottimizzazione** degli spazi attualmente occupati dai diversi laboratori della Fondazione ;
- **controllo dei costi**;
- **centralizzazione** del flusso dei campioni (fig.1);
- **snellimento procedure burocratiche** associate alla accettazione del materiale, esecuzione dei test loro refertazione.

Fig. 1: flusso dei campioni all'interno del core lab, piattaforme di analisi e numero di casi previsto.



PLANNING DEL "CORE LAB"

I presunti carichi di lavoro della piattaforma di biologia molecolare (comprensivi di Genetica, Virologia, Trapianti e satelliti) sono stati calcolati in base alle prestazioni eseguite attualmente in Fondazione (50.000 estrazioni del DNA/anno, 200.000 reazioni di PCR e 100.000 reazioni di sequenze/anno.).

Il progetto prevede:

1. Servizi in Service

-Estrazione acidi nucleici

Stima del n.di campioni/anno: circa 50.000. La stima si basa sul numero di estrazioni eseguite nel 2011 in Fondazione (circa 40000 estrazioni di acidi nucleici) (esclusi UO Neurologia del Prof. Bresolin e UO. Endocrinologia Prof. Beck Peccoz).

Strumenti previsti:

▪ **N. 2 Estrattori alta produttività** (Gruppo di continuita' + interfacciamento)

▪ **N. 3 Backup**

Kit di estrazione CE- IVD da diversi materiali biologici e possibilità di eseguire reazioni da diverse quantità di materiale biologico di partenza.

Costi: circa 2 euro a campione.

-Sistema automatizzato per set up di amplificazione (PCR) e purificazione per il sequenziamento

Stima del n.di campioni/anno: 200.000 reazioni (Set up di PCR), 100.000 reazioni (purificazione prodotti di sequenza).

Strumenti previsti:

Piattaforma automatizzata per "Liquid handling".

Costi: circa 1.7 euro a campione+ reagenti per PCR.

2. Attrezzatura già disponibile

-Sequenziamento

Stima del n. di campioni/anno: 100.000 sequenze

Strumenti previsti: sequenziatore capillare AB 3130. Considerata un' attività continuativa per 52 settimane, 5/7 giorni si effettuano circa 384 sequenze al giorno. L'automazione viene impostata sul formato 96: 4 piastre da 96 al giorno, con tempo medio di corsa di 45 minuti.

Nel caso in cui non fosse possibile centralizzare altri sequenziatori presenti in Fondazione si può prevedere un service del sequenziatore AB 3730S a 48 capillari.

Service: valore di listino € 278.047 + IVA, finale € 225.000 + IVA sul quale vengono calcolate le rate di noleggio. (24 rate del valore di € 10.246 + IVA (per complessivi € 245.904 + IVA).

3. Acquisto

▪ **Grande strumentazione**

1. Spettrometro per genotipizzazione e analisi epigenetiche (piattaforma SEQUENOM- vedi allegato 1)
2. piattaforma next generation sequencing MySEQ (Donazione).

▪ **Piccola strumentazione:**

Le apparecchiature minori, se presenti già in Fondazione, possono essere centralizzate. La lista della piccola strumentazione necessaria prevede:

2 Microcentrifughe Vortex FVL 2400N Combispin (Steroglass)	486x2
2 centrifughe refrigerate S5430	5872x2
3 centrifughe da 1.5ml (24 campioni) S424	1.981 x 3
1 centrifuga per piastre refrigerata S5430 (senza rotore)	5439
1 Rotore per piastre A-2-MTP	1013

1 Bioanalizzatore

8 Termociclatori

Fase	Numero	Ipotesi apparecchiature in Service	Apparecchiature già disponibili	Apparecchiature da acquistare
ESTRAZIONE	45/50.000	<ul style="list-style-type: none"> n.2 Estrattori alta prod. n.3 Backup (Qiagen, Roche, Beckman, ecc.) 	Estrattori	
PCR e PURIFICAZIONE PRODOTTI DI SEQUENZA	200.000	n. 1 Liquid Handling (Hamilton, Beckman, Tecan, ecc.)	Termociclatori	Termociclatori
SEQUENZIAMENTO SANGER	100.000	<ul style="list-style-type: none"> n. 2 Liquid Handling n. 1 Sequenziatore (24 – 48 cap) 	<ul style="list-style-type: none"> Termociclatori Sequenziatori (1-4-16 cap) 	
VARIE	-	•	Da verificare disponibilità	Piccola strumentazione (Centrifughe, Vortex, Bioanalizzatore, ecc.)
		•		•
Piattaforma genotipizzazione, analisi epigenetiche	-		<ul style="list-style-type: none"> Luminex, Autolipa, ecc. Pyrosequencing 	Spettrometria di massa per acidi nucleici

SPAZI

Gli spazi da dedicare al "Core Lab di genetica" devono rispondere a precise caratteristiche al fine di soddisfare i criteri di qualità necessari previsti dalle procedure di accreditamento per i laboratori di genetica molecolare. Più in dettaglio, è fondamentale la distinzione fisica di due locali. Il primo, denominato "zona pulita" è adibito alla preparazione di tutti i reagenti, estrazione del DNA dai campioni in arrivo e allestimento delle reazioni di amplificazione (PCR); nel secondo, denominato "zona sporca", vengono effettuate le reazioni di amplificazione, l'esecuzione dei test molecolari e la valutazione dei dati ottenuti.

Dal punto di vista progettuale il "Core Lab" della diagnostica molecolare potrebbe essere così costituito:

L'integrazione dei processi sarà coordinata attraverso l'utilizzo di software dedicati a cui è affidata la gestione delle risorse, le diverse fasi di processamento e flusso dei campioni. Interfacce grafiche permetteranno di tenere sotto controllo l'intero processo e i tempi di analisi. Questa soluzione garantirà compatibilità assoluta tra i diversi componenti strumentali, la gestione integrata di tutti i protocolli e di conseguenza sicurezza ed elevata qualità dei risultati analitici oltre alla semplicità di utilizzo che minimizza di conseguenza anche i periodi di addestramento del personale.

Al termine del processo analitico il tracciato di sequenza sarà inviato al referente che ha richiesto l'analisi per l'interpretazione del risultato e refertazione.

Da qui si evince la particolare importanza, per la realizzazione di tale progetto, di un supporto informatico che permetta sia l'interfacciamento delle aree all'interno della piattaforma sia il coordinamento con i medici richiedenti.

A fronte dell'investimento iniziale di capitale per acquisire la strumentazione, la riorganizzazione e centralizzazione del laboratorio di genetica permetterà una razionalizzazione dei costi associata ad una maggiore produttività e a una corretta gestione amministrativa delle prestazioni eseguite.

L'intero processo richiede l'impiego di circa 8 persone dedicate con evidente riduzione del personale attualmente impiegato. Ciò permetterà una riqualificazione di personale altamente specializzato e contribuirà ad ammortizzare la carenza di personale.

L'obiettivo che tale progetto vorrebbe promuovere è un innovativo approccio verso l'attività di laboratorio creando un Centro diagnostico molecolare ad elevata specializzazione nel settore della Genetica e della Biologia Molecolare, mediante il quale fornire un supporto qualificato ai laboratori, ai centri medici, pubblici e privati, ai singoli specialisti ed ai pazienti privati.

Il laboratorio di Diagnostica Molecolare così progettato ha il suo punto di forza nella dotazione strumentale, moderna e tecnologicamente avanzata, continuamente aggiornata ai progressi della tecnica ed alle nuove esigenze diagnostiche emergenti e nell'impiego di metodi analitici sofisticati ed innovativi. Ciò

renderebbe il laboratorio in grado di rispondere a qualsiasi esigenza diagnostica con affidabilità e qualità. Il tutto sarebbe coordinato ed integrato da un moderno sistema informatico. Così strutturato, il Laboratorio potrebbe operare come "Service" per territorio nazionale.

Tutto il processo analitico sarà soggetto a costante controllo da parte del personale altamente qualificato che opera al suo interno, al fine di garantire la totale sicurezza nell'identificazione dei campioni e quindi la massima affidabilità dei risultati ottenuti.

STANZA	APPARECCHIATURE	PERSONALE	SUPERFICIE
Stanza accettazione		personale amministrativo: 2	15 mq
Stanza estrazione	ESTRATTORE (+ backup) Cappe per estrazione manuale	Personale tecnico: 2	30 mq
Stanza PRE-PCR	Stazione robotica per allestimento PCR (200.000 reazioni /anno)	Personale tecnico professionale : 2 Personale laureato: 3	60 / 70 mq
Stanza post PCR	Stazione robotica per setup e purificazione delle reazioni di sequenziamento Visualizzazione reazioni di tecniche speciali Validazione risultati	Personale tecnico professionale: 2 Personale laureato: 3	Open space 60 mq
Stanza strumentazione	Sequenziatori		20 mq
TOTALE			Circa 200 mq

Deve ovviamente essere prevista la collocazione di frigo-freezer Magazzino ed Archivio