

# Biobanca: strumentazione, personale e analisi dei costi

M. BARBARESCHI, S. COTRUPI, G.M. GUARRERA\*

U.O. Anatomia Patologia, Ospedale "S. Chiara", Trento; \* Direzione Cura e Riabilitazione, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari

## Parole chiave

Banche tissutali • Biobanking • Conservazione tessuti biologici • Criopreservazione tissutale • Voci di costo

Una Biobanca deve essere considerata come una unità di servizio per la ricerca, la cui funzionalità può essere garantita appieno solo se è possibile dotarla di strumenti e personale. Un'analisi dettagliata dei costi non è possibile in questa sede, dato che una tale analisi è funzione di scelte e necessità legate alle varie realtà locali. Tuttavia per fornire uno strumento iniziale per definire le proprie esigenze, riportiamo una breve descrizione delle voci di costo prevedibili per la attivazione e gestione di una biobanca, suddividendo tale analisi considerando le varie tipologie di spesa. Inoltre, come un possibile di esempio, si riporta nella parte finale la analisi dei costi effettuata nell'ambito di uno studio di fattibilità per la creazione di una biobanca nella nostra realtà.

## Descrizione delle voci di costo

### STRUMENTAZIONE

#### *Sistemi di criogenia*

Per il rapido congelamento dei campioni si può optare per varie metodiche, quali il congelamento in isopentano pre-raffreddato o direttamente in azoto (liquido o in fase vapore). Nel primo caso si può optare per l'uso di isopentano conservato in un apposito contenitore posto in freezer a -80 °C, oppure per l'uso di strumenti da banco che mantengono l'isopentano alla temperatura necessaria (per esempio: Histobath®, Shandon). Nel secondo caso è necessario disporre di un apposito contenitore da banco per l'azoto, nel rispetto delle norme antinfortunistiche legate alla manipolazione di tali materiali.

#### *Etichettatrice e lettore di codice a barre*

La opzione migliore per identificare i biomateriali appare essere un sistema a codici a barre mono- o bidimensionali: si può optare per contenitori con codici a barre

già predefiniti ovvero occorre disporre di un sistema di etichettatrice con inchiostri e etichette resistenti alle basse temperature. Occorre prevedere anche l'acquisto di lettori per codici a barre interfacciati con il sistema informatico di gestione della biobanca: si può prevedere un lettore da posizionare presso il banco ove si effettua la campionatura dei pezzi operatori ed uno da posizionare in prossimità dei siti di stoccaggio dei campioni. Sono disponibili sistemi di lettura di provette con codici a barre bidimensionali prestampati, che permettono di interfacciare direttamente tale lettura con un database con informazioni relative alla natura e allocazione dei biomateriali (per esempio: Trackmate e Easytrack2D, ThermoFisher).

#### *Sistemi per criopreservazione*

La scelta dei sistemi di criopreservazione dei materiali deve essere valutata in relazione alle necessità individuali, alle strutture e locali disponibili e ai volumi di raccolta previsti. È possibile utilizzare sia apparecchiature elettriche (freezer a -80°C) che contenitori per azoto liquido, dotate delle opportune suddivisioni interne (*racks*/colonne in acciaio) in cui allocare le scatole contenenti i campioni. Il numero di apparecchiature da acquisire, oltre che dal volume di biomateriali raccolti, dipende anche dalle strategie di conservazione (per esempio conservazione delle diverse aliquote di un campione in apparecchi diversi) e dalla necessità di avere a disposizione sistemi di emergenza per sopperire ad eventuali guasti. Le capacità di stoccaggio di un freezer o di un contenitore per azoto sono variabili a seconda delle dimensioni degli strumenti e del volume dei contenitori in cui sono conservati i singoli campioni: per fiale da 2 ml le capacità possono variare all'incirca da 10.000 a 35.000 fiale; se si opta per la conservazione in *cryomold* la capacità è circa dimezzata. Ipotizzando di utilizzare due strumenti di medie dimensioni e ipotizzando di poter raccogliere 500 casi all'anno, e di ottenere 10-20 campioni per ciascun caso (tessuti

Il presente contributo è stato possibile grazie al finanziamento della Fondazione Cassa di Risparmio di Trento e Rovereto per il progetto "Studio di fattibilità per la creazione di una banca di tessuti e sangue umani presso la Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Trentino Biobank"

#### Corrispondenza

dott. Mattia Barbareschi, U.O. Anatomia Patologica, Ospedale "S. Chiara", largo Medaglie d'Oro, 38100 Trento - E-mail: mattia.barbareschi@apss.tn.it

normale e patologico e liquidi biologici, utilizzando sia fiale tipo *cryovials* che contenitori tipo *cryomolds*, si può stimare che tale strumentazione possa soddisfare il fabbisogno di circa 4-5 anni.

Gli strumenti debbono essere connessi a dispositivi di allarme remoti, che consentano interventi di manutenzione/gestione delle emergenze in caso di avaria. Idealmente occorre un sistema di allarme locale, uno di allarme remoto presso una sede costantemente presidiata ed un combinatore telefonico per avvertire il responsabile della struttura.

Per l'utilizzo degli strumenti sono inoltre necessari dei dispositivi di protezione individuale degli operatori, che possono essere diversificati in relazione all'uso di strumenti elettrici o ad azoto liquido.

Per il continuo rifornimento delle apparecchiature in azoto liquido si può optare per soluzioni con collegamento a stazioni fisse esterne ovvero a contenitori mobili connessi ai *tanks*, che vengono riforniti periodicamente.

#### *Strumenti per la gestione di liquidi biologici*

Qualora la gestione degli eventuali liquidi biologici sia affidata direttamente alla biobanca è necessario disporre di una centrifuga per la separazione delle varie componenti (per esempio: siero, plasma, ...).

#### *Strumentazione per controllo qualità dei campioni*

Per controllare la qualità dei propri campioni può essere utile disporre di strumentazione per la valutazione della qualità dei componenti biochimici (DNA, RNA, proteine) dei campioni (per esempio: Bioanalyzer, Agilent Biotechnologies).

#### *Sistema di tissue microarray*

Nelle attività di un biobanca può essere integrato una stazione per allestimento di *tissue microarray*. In tal caso è necessario acquisire uno strumento per la creazione degli *arrays*, possibilmente associato a un sistema gestionale interfacciabile con il sistema gestionale della biobanca.

#### *Strumenti per archivi*

Poiché la biobanca può raccogliere, oltre ai campioni congelati anche, campioni fissati ed inclusi in paraffina occorre disporre di appositi raccoglitori sia per i blocchetti in paraffina che per i relativi vetrini istologici. Per la documentazione cartacea contenete dati sensibili è necessario disporre di armadi metallici con serratura.

#### *Supporti informatici: hardware, software e sito web e loro manutenzione*

Per la archiviazione dei dati e l'interfacciamento con i sistemi gestionali dei reparti di anatomia patologica occorre una postazione di personal computer e un software dedicato alle attività della biobanca. Tale software deve essere in grado di gestire sostanzialmente tre aspetti: le informazioni di immagazzinamento dei campioni, i dati patologici (importabili dai sistemi gestionali di reparto) e i dati clinici. Esistono sistemi software già disponibili commercialmente, che sono generalmente adattabili alle

principali esigenze delle singole realtà e sono interfacciabili con i sistemi gestionali delle U.O. di Anatomia Patologica. Tuttavia per le esigenze di ogni singola realtà può essere indispensabile la costruzione di sistemi ad hoc (cfr. in questo volume, la definizione dei parametri informatici di un sistema per la gestione completa di una biobanca). Inoltre, i produttori dei software gestionali di reparto stanno implementando funzioni apposite per la gestione dei dati in relazione alle esigenze di una banca di tessuti.

Per la visibilità della biobanca può essere utile creare ed implementare costantemente un apposito sito web con le informazioni relative alle procedure e alle tipologie e quantità dei materiali disponibili e alle modalità di accesso a tali materiali.

#### **PERSONALE**

Per la gestione ottimale della biobanca, oltre a un direttore della stessa, occorre individuare alcune figure professionali che siano responsabili della qualità e delle modalità tecnico-operative di raccolta e conservazione dei consensi e dei biomateriali e implementazione del database relativo. Il responsabile della qualità dovrebbe essere un/a laureato/a in medicina-chirurgia/scienze biologiche/biotecnologie ad indirizzo biomedico con un impegno temporale pari a circa il 30%-50% della propria attività lavorativa.

Per la informazione ai pazienti, la raccolta e conservazione dei consensi, controllo delle sale operatorie, e raccolta dei campioni biologici non tissutali è necessario un infermiere/a di ricerca; per le attività di raccolta dei tessuti, la conservazione e manipolazione dei biomateriali è necessario un tecnico/a di laboratorio biomedico a tempo pieno. Una attività segretariale part time potrà essere necessaria mano a mano che la gestione dei dati della biobanca diventi più gravosa per la quantità di biomateriali raccolti nel tempo.

Nella prospettiva di una dimensione crescente di una biobanca è opportuno considerare la possibilità di costituzione di un comitato etico/scientifico che valuti le richieste di fornitura di biomateriali.

Per l'ottimale funzionamento della biobanca è auspicabile che essa potesse essere considerata nell'ambito di un progetto obiettivo delle U.O. coinvolte, sia sul lato chirurgico/clinico che su quello della anatomia patologica. Tale ipotesi potrebbe ottenere il massimo coinvolgimento dei sanitari che a vario livello potranno interagire con la biobanca.

#### **LOCALI**

Per i sistemi di criopreservazione è necessario identificare un locale adeguato, che sia a temperatura e ventilazione controllata, con monitoraggio della pressione parziale di ossigeno in caso di utilizzo di contenitori per azoto liquido, facilmente accessibile per l'utilizzo e la manutenzione degli strumenti. Le dimensioni dei locali sono funzione del numero e tipologie di strumenti. L'accesso agli strumenti ovvero ai locali deve essere controllato, possibilmente mediante dispositivi di identificazione (per esempio: chiave elettronica di accesso).

**CONSUMABILI**

*Cryovials, vacutainer, cryomolds, isopentano, provette per prelievo sangue*

In funzione della tipologia e quantità dei materiali che si intende conservare (tessuti, da conservare sia in *cryomolds* che in *cryovials*, e liquidi biologici) occorre prevedere l'uso di una serie di materiali. Per la raccolta di circa 500 casi anno, si può prevedere di utilizzare per un periodo di 5 anni:

- 15.000 *cryovials* per la raccolta e lo stoccaggio dei tessuti;
- 10.000 *cryomolds* per la raccolta e lo stoccaggio dei tessuti congelati in OCT;
- 7.500 provette per il prelievo di sangue;
- 2.500 contenitori sterili per la raccolta delle urine;
- 32.500 *cryovials* per lo stoccaggio del sangue e sue frazioni;
- 7.500 *cryovials* per lo stoccaggio delle urine;
- 7.500 biocassette;
- 20.000 vetrini;
- 50 litri di isopentano.

Se si opta per sistemi di criopreservazione in azoto liquido occorre prevedere il costo dell'azoto, il cui consumo giornaliero varia in funzione del volume del contenitore.

Per il controllo della qualità dei biomateriali occorre prevedere l'utilizzo di reattivi per estrazione delle componenti biochimiche (per esempio: estrazione di RNA).

**DIVULGAZIONE, DOCUMENTAZIONE E FORMAZIONE**

L'attività della biobanca può essere fatta conoscere sia ai sanitari che alla popolazione tramite pubblicazioni e convegni a carattere scientifico-divulgativo. Inoltre per mantenere elevato lo standard qualitativo occorre prevedere l'organizzazione di alcuni eventi formativi di aggiornamento indirizzati sia al personale medico che al personale tecnico.

**Analisi dei costi nell'ambito dello studio di fattibilità per la creazione di una biobanca in Trentino – Trentino Biobank (TB)**

Riportiamo di seguito un estratto della analisi effettuata nel 2006 nell'ambito di uno studio di fattibilità finalizzato alla realizzazione di una biobanca all'interno dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Pro-

vincia Autonoma di Trento. Lo studio, finanziato dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Trento e Rovereto, è stato realizzato anche con il contributo del prof. Stefano Capri, Istituto di Economia, Università "Carlo Cattaneo"-LIUC. Tale studio ha preso in considerazione le varie voci di cui si è discusso più sopra, calandole nella realtà locale, e si basa su una valutazione di costi riferibile al periodo 2005-2006. Inoltre si è ipotizzato che una volta a regime, la biobanca possa avere dei ricavi, intesi come contributo alla spesa per i servizi offerti.

**VARIABILI DI COSTO E RICAVO**

*I locali*

La sede gestionale di TB e dei sistemi di criopreservazione e dei materiali fissati ed inclusi viene individuata all'interno dei locali della U.O. di Anatomia Patologica. In termini di cassa, i locali non rappresentano un costo in quanto verranno utilizzate strutture già disponibili. Nel conto economico quindi i locali non compaiono e tale voce va considerata pari a zero.

*Il personale*

La partecipazione dei sanitari all'attività di *biobanking* viene quantificata solo per il personale direttamente coinvolto nella TB. Il personale direttamente operativo nella TB è rappresentato da quattro figure il cui utilizzo nel tempo è graduale. Nella Tabella I si vede in termini di quota lavorata per qualifica il carico di personale nei 5 anni. L'incremento negli anni del tempo infermieristico è dovuto all'accresciuto numero di pazienti e relative procedure.

Per il calcolo dei costi annuali del personale si sono utilizzati i costi annuali lordi delle figure professionali, desunti dal bilancio 2006 dell'Ospedale "S. Chiara", come riportato in Tabella II.

*Attrezzature e beni durevoli*

Le attrezzature necessarie per realizzare TB e i beni durevoli sono riportati nella Tabella III.

*Beni di consumo*

I beni di consumo sono stati calcolati sui 5 anni e poi ripartiti in proporzione al volume di casi raccolti in Tabella IV.

*Spese generali*

Si calcola circa 4.300 € anno di spese generali di telefonia, viaggi materiale didattico e attività di formazione.

Tab. I. Personale coinvolto in TB.					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Personale (unità)					
Direttore (dirigente medico)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Biologo	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Infermiere	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Tecnico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Tab. II. Costi annui lordi del personale.	
Figura professionale	Costo annuale (1)
Dirigente medico	131.109
Collaboratore tecnico prof.	43.896
Collab. prof. sanitario - pers. inferm.	45.501
Collab. prof. sanitario - pers. tecn. san	43.396
(1) = Bilancio Ospedale S. Chiara, anno 2006	

Tab. III. Attrezzatura beni durevoli di Trentino Biobank.					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Contenitori da banco per azoto (1 L)	197	-	-	-	-
LAB PAL <i>printer</i>	935	-	-	-	-
Lettori per codici a barre	600	-	-	-	-
Armadio con serratura per documentazione	300	-	-	-	-
Hardware informatico: server	-	4.000	-	-	-
Software MTT	95.000	-	-	-	-
Freezer -80 °C	15.000	15.000	-	-	-
Apparecchiatura per <i>Tissue Microarrays</i>	-	52.000	-	-	-
Allarmi telefonici per freezer	350	350	-	-	-
<i>Byoanalyzer</i> per CQ	--	15.000	-	-	-
<i>Histobath</i>	7.200	-	-	-	-
Totale	119.582	86.950	-	-	-

Tab. IV. Beni di consumo (in 5 anni) di Trentino Biobank.			
	Quantità	Costo unitario	Costo totale
Nastro per LAB PAL <i>printer</i>	78	25/m	1.950
<i>Cryoracks</i>	9	140	1.260
Scatole per <i>cryovials</i>	17	69/10	621
Scatole per <i>cryomolds</i>	168	7,53	1.265
<i>Cryovials</i>	110	175/500	19.250
<i>Criomolds</i>	15	109,14/1000	1.637
OCT	1		75/1275
Cassettiere per vetrini e blocchetti			1.450
Materiale di segreteria			1.500
Isopentano			500
<i>Lymphoprep</i>	30	70/500 ml	2.100
Kit per estrazione RNA	3	885/250	2.565
Provette EDTA	7500	0,84	6.300
1% spese budget per beni di consumo dell'U.O. Anatomia Patologica (1)			20.000
Totale			60.473
(1) = biocassette, coloranti, solventi lame microtomo			

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Casi raccolti	200	400	600	600	600
Costo beni consumo (?)	5.498	10.995	16.493	16.493	16.493

Tab. V.	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Investimenti	119.582	86.950	-	-	-
Ammortamenti (5 anni)	24.041	41.431	41.431	41.431	41.431
Totale costi con ammortamenti	126.765	171.778	177.276	177.276	177.276

*Conto economico*

Il primo anno vede la concentrazione dell’acquisto di gran parte delle attrezzature e dei beni durevoli, mentre il personale operativo è al minimo. Gli investimenti sono qui considerati finanziati interamente nel periodo di acquisto delle attrezzature e pertanto contribuiscono interamente ai costi totali di ciascun anno. Tuttavia si riporta, in Tabella V, ai fini di analisi contabile, l’impatto di tali investimenti in termini di ammortamenti, evidenziando così il ridotto costo annuale in termini di analisi di bilancio.

Con il secondo anno il costo del personale aumenta, mentre con il terzo anno cessa l’acquisto di beni durevoli. I costi totali comprensivi dell’intero ammontare annuo dell’acquisto di beni durevoli passano da € 231.210 del primo anno a € 226.201 del secondo per stabilizzarsi a € 144.749 partire dal terzo fino al quinto.

*I ricavi*

La sostenibilità economica di TB non è ritenuta indispensabile in quanto si tratta di una struttura di ricerca inserita all’interno di un ospedale pubblico, con finalità sia di ricerca sia di diagnosi e cura. Tuttavia appare interessante simulare possibili attività remunerabili che TB potrebbe svolgere nel tempo, cioè fornendo servizi a pagamento a strutture e soggetti terzi.

È ipotizzabile infatti una domanda di servizi di biobanca attualmente inespressa. L’offerta di biomateriali determinato da TB potrebbe nel tempo, quindi a pieno regime di funzionamento, cioè dopo il terzo anno, attrarre richieste di conservazione e fornitura di campioni da soggetti privati e pubblici (laboratori, ospedali, imprese farmaceutiche, università). Applicando prezzi di mercato per le singole prestazioni, si può immaginare un flusso di entrate in grado di coprire parte dei costi di gestione di TB. Per una quantificazione del contributo che potrebbe essere richiesto per singolo campione, può essere opportuno valutare quali sono i costi di analoghi servizi offerti da biobanche attualmente esistenti. Il progetto TUBAFROST

ha approfondito l’argomento nel documento 6.3<sup>a</sup>. Secondo tale analisi il costo per campione di tessuto congelato dovrebbe essere tra i 70 e 100 €. Nello studio statunitense descritto nel *National Biospecimen Network Blueprint*<sup>b</sup> si ipotizza che il costo adeguato per compensare i costi di gestione dei biomateriali possa variare da 20 \$ a 100 \$ per campione, quando i biomateriali siano associati a dati clinici accurati, giungendo fino a 500 \$ se ai dati clinici si aggiungono dati molecolari. Dati analoghi emergono dallo studio del *National Cancer Institute and National Dialogue on Cancer*<sup>c</sup>.

Anche i TMA prodotti con i materiali della biobanca potranno essere ceduti a soggetti terzi. Per una quantificazione del valore di tali materiali è possibile un confronto con quanto attualmente offerto sul mercato il cui valore varia da 20 a 350 \$ per sezione, a seconda del numero e tipologia dei campioni.

Una più approfondita considerazione relativa alle possibili entrate è tuttavia al di là degli obiettivi del presente studio, e non è possibile attualmente una valutazione realistica, non essendovi ancora una consolidata esperienza nazionale a riguardo.

**Conclusioni**

La dotazione strumentale e di personale di una biobanca ne rende necessario un adeguato supporto finanziario. Solo in tale prospettiva è ipotizzabile realizzare una entità funzionale che risponda a tutti i requisiti normativi e di qualità necessari per potersi qualificare come biobanca. Data la importanza per la ricerca di avere a disposizione biomateriali provenienti da strutture qualificate e certificate, è auspicabile che nella programmazione economica sanitaria a livello locale e nazionale si tengano presenti tali necessità, per poter passare da una fase di raccolta di tessuti di tipo “artigianale”, come spesso accade nei nostri reparti, ad una fase “professionale” di maggior qualità e ricaduta scientifica.

<sup>a</sup> Deliverable D 6.3 Non-profit-making business plan for the European Human Frozen Tumor Tissue Bank project.

<sup>b</sup> Biospecimen Network Blueprint, Andrew Friede, Ruth Grossman, Rachel Hunt, Rose Maria Li, and Susan Stern, eds. (Constella Group, Inc., Durham, NC, 2003)

<sup>c</sup> Human Tissue Repositories, <http://www.rand.org/pubs/monographs/MG120/index.html>