



Dai Campioni ai dati – Progetto PNRR "Strengthening BBMRI.it" nodo italiano di BBMRI-ERIC

***Biobanking and BioMolecular Research
Infrastructure – European Research Infrastructure
Consortium***

Marialuisa Lavitrano

Università degli Studi di Milano Bicocca
Ass. Res. IEOS – CNR
Direttore BBMRI.it
Director & Vice-President EOSC-A





Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



- Il contesto
 - Medicina del XXI secolo, appropriatezza delle cure e sostenibilità
 - Ricerca biomedica e approccio traslazionale
- Le infrastrutture di ricerca
- L'infrastruttura BBMRI-ERIC & la ricerca biomedica
- Perché non possiamo fare a meno delle biobanche (e di BBMRI!)
- Horizon Europe
 - Research Infrastructures
 - Global Challenges
- Il valore aggiunto del progetto PNRR *Strengthening BBMRI.it*



La salute è la principale preoccupazione dei cittadini e dei governi

- L'Europa / ogni Stato ha necessità di una visione a lungo termine per la **promuovere la salute in un ottica di one health** e assicurare la **sostenibilità dei sistemi sanitari** attraverso una “migliore spesa” e iniziative capaci di **migliorare la competitività e la qualità dei servizi pubblici** nonché la qualità di vita dei cittadini.

- Ogni giorno gli Stati membri dell'**Europa** spendono complessivamente circa **€4 miliardi** di euro **per la cura della salute**

Source WHO

- **€126 miliardi/anno** spesa sanitaria per diagnosi e cura del **cancro**

Luengo-Fernandez et al. (2013). Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 14, 1165–1174.

- Ogni giorno 4000 Europei muoiono di cancro

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-statistics>

Mission of Health Sciences

C

i

e

n

c

e

"Create better health outcomes for citizens/patients tomorrow than we have today"

Precision Medicine & Personalized Medicine

More effective clinical treatment



Targeted treatment

The practice of current evidence based medicine: For better health outcomes, we need to

- Cambiare la pratica clinica
- Adattare le linee-guida
- Stabilire evidenze
- Condurre studi adeguati
= generare & utilizzare dati
- Disporre di Infrastrutture

Basati non solo su evidenze
scientifiche ma anche sui costi.

Health technology assessment,
analisi rapporto costo/efficacia:

- Scienza
- Modelli matematici
- **Necessità di dati**

What is it about?

Studiare nuove opzioni diagnostiche e terapeutiche...

- diversi **data** sets
 - variabili clinico-patologiche
 - imaging
 - genomici e altri -omics
 - outcome clinico
 - costo/efficacia
 - modelli sperimentali
 -

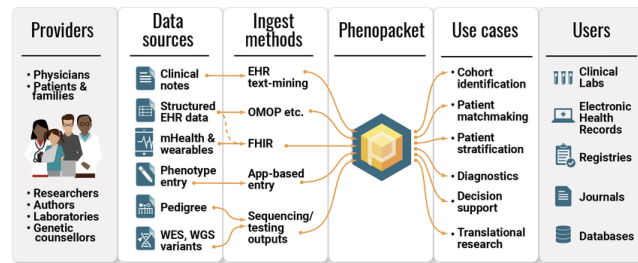
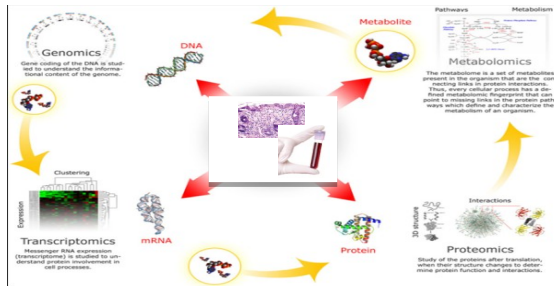


Tipologia di Dati

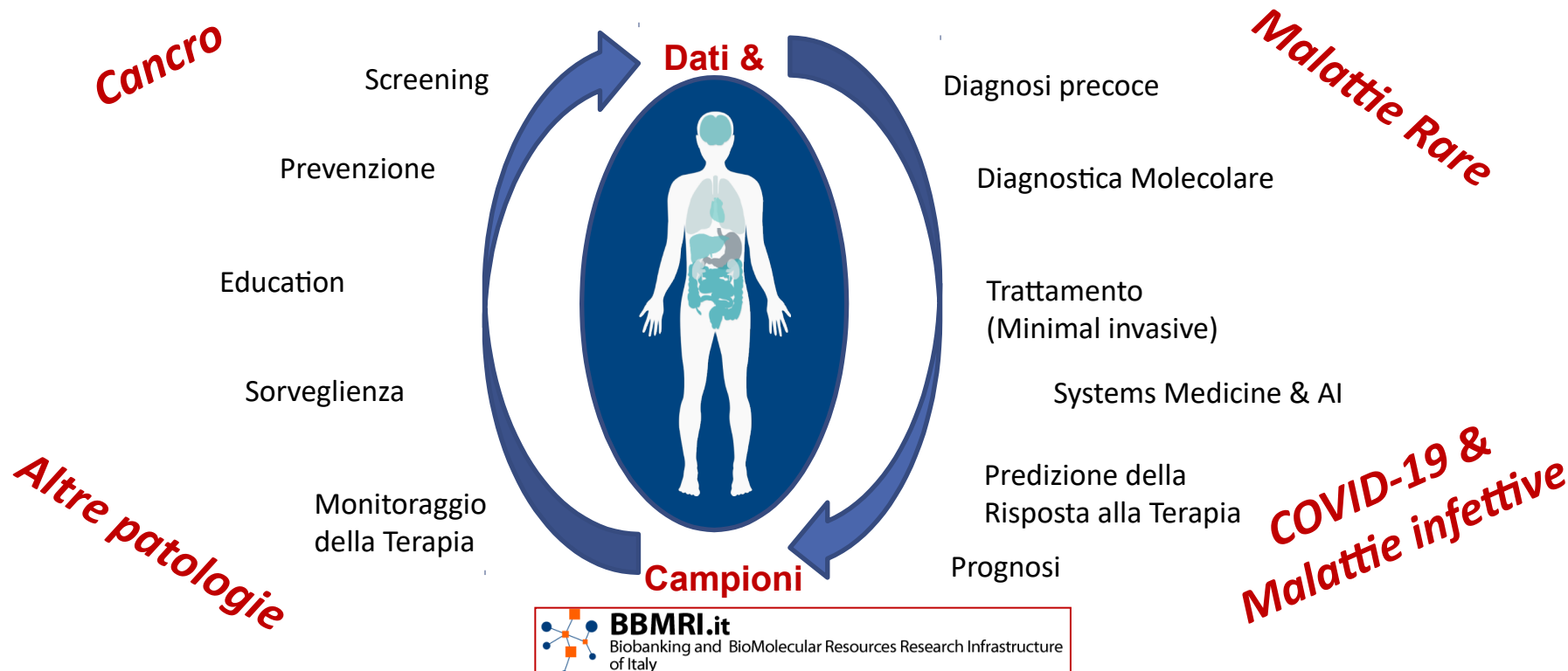
- radiologici, anatomo-patologici (es. CT, MRI e digital pathology)
- profili molecolari (es. RNAseq, DNA sequencing data (e.g. NGS, ctDNA, WGS, WES) on human and model systems,
- dati funzionali (es. drug response) da ad es. modelli PdX e organoidi

Fonte di Dati

- Dati generati dalla ricerca
 - **easy part**
- Dati generati nell'ambito del sistema sanitario usati per la ricerca
 - **hard part**



Avanzamento & implementazione della *medicina di precisione*



Ricerca biomedica e approccio traslazionale

La maggior parte delle conoscenze attuali sulle malattie e sulle possibilità diagnostiche e terapeutiche sono basate su studi su materiali biologici e sui dati ad essi associati



I campioni biologici sono al centro della ricerca traslazionale

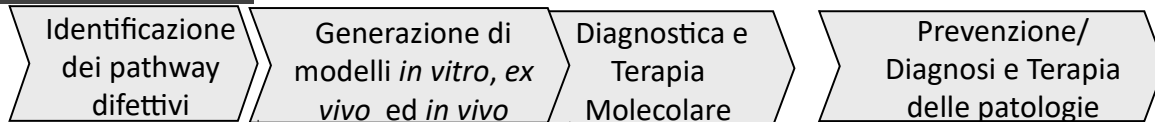
I campioni biologici sono al centro della ricerca traslazionale

Biomarkers: accelerano le fasi di drug development e approvazione. Mercato che vale \$50,6 mld e che cresce al ritmo del 13% anno
Target teranostici



dalla clinica alla discovery, al trasferimento tecnologico, alla clinica

Sviluppo di modelli di malattia



Confronto dei modelli di patologia versus malattia umana

Genomica Funzionale

Modelli di malattia



Genomica e epigenomica

RNA profiling

Proteomica

Metabolomica

bio-markers

Data-mining

Nuovi approcci diagnostici e terapeutici



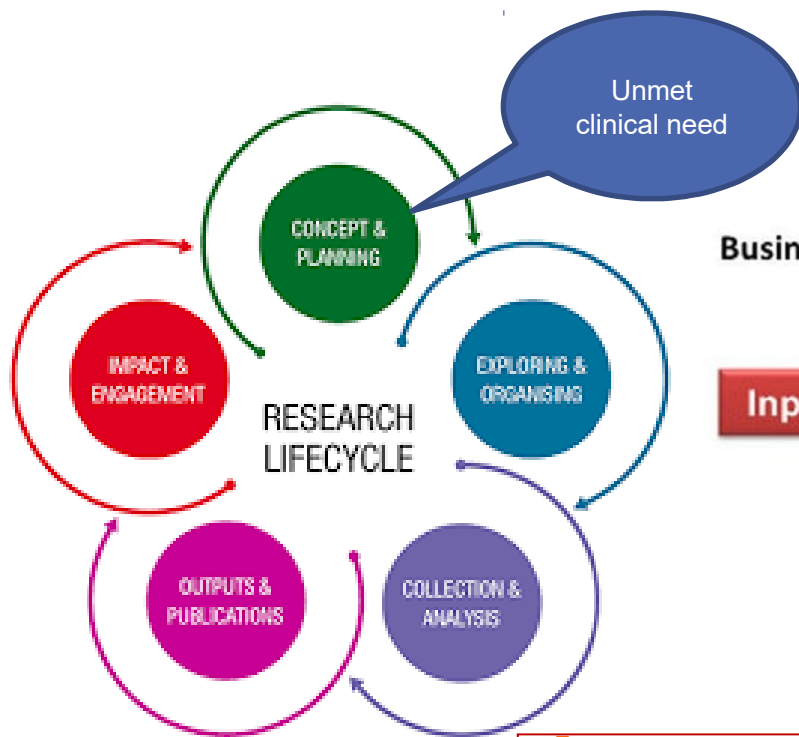
Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale «G. Salvatore» del CNR



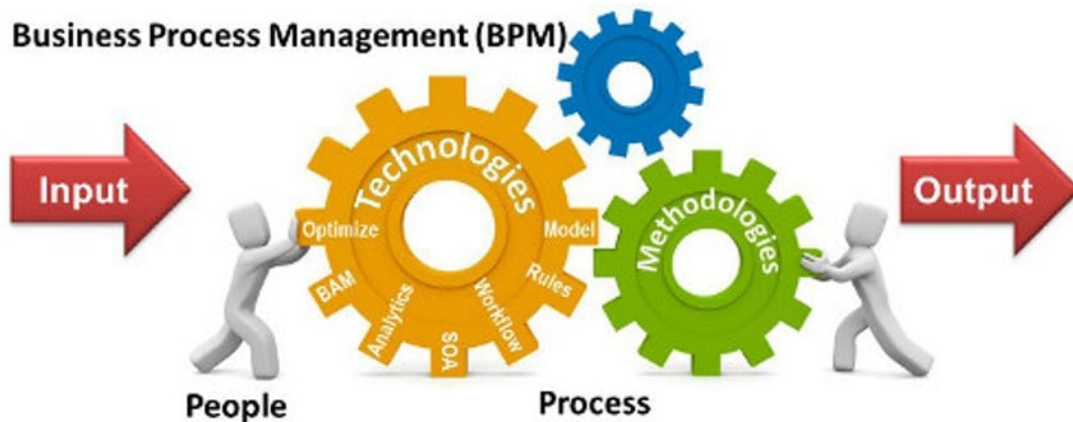
BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy

Speeding up the research process: turn theory into practice



Business Process Management (BPM)

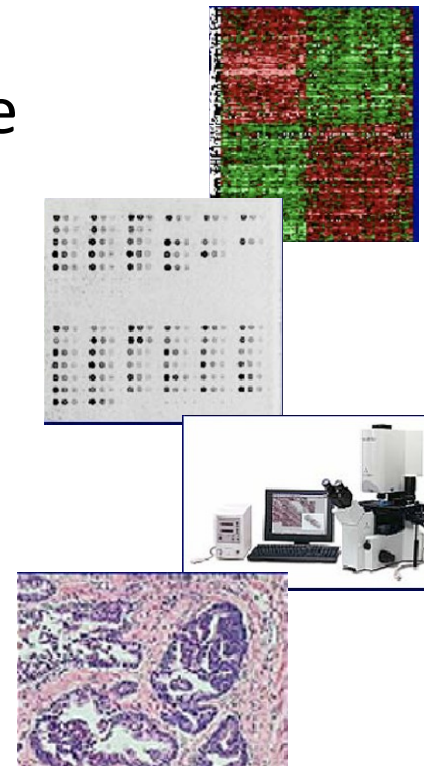
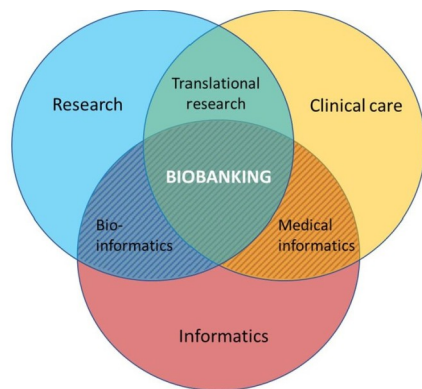


BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure
of Italy

Uso efficiente di campioni e dati **Biobanche**

Il materiale biologico umano - sia campioni che dati - è la risorsa più critica per tradurre i progressi della medicina molecolare e delle tecnologie in una migliore salute umana.

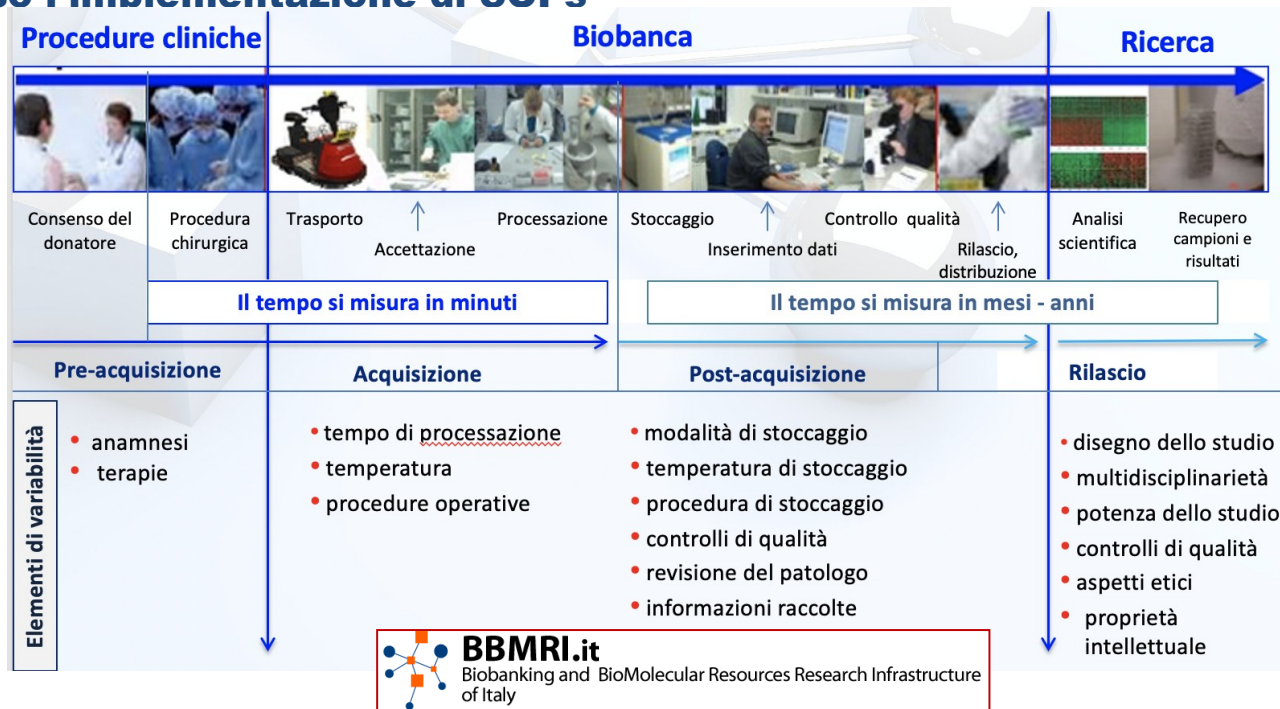


Healthcare-integrated biobanking

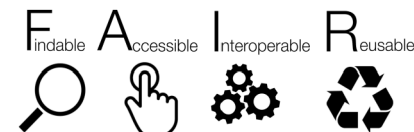
Un passo in avanti verso la medicina di precisione

Le biobanche all'interfaccia tra i pazienti e la ricerca medica

Il processo di biobanking garantisce la raccolta e l'utilizzo del materiale biologico in conformità ai principi etico-normativi, nonché la qualità dei campioni e dei dati generati attraverso l'implementazione di SOPs



La riproducibilità e l'interoperabilità e dei dati sono un grosso problema



Senza campioni di alta qualità nessuna ricerca è affidabile

Review Article

The reproducibility of biomedical research: Sleepers awake!

Stephen A. Bustin

Show more

doi:10.1016/j.bdq.2015.01.002

Get rights and content

Under a Creative Commons license



The reproducibility in biomedical research: Sleepers awake!
Stephen A. Bustin

Abstract

There is increasing concern about the reliability of biomedical research, with recent articles suggesting that up to 85% of research findings are wasted. This article argues that an important reason for this is the inappropriate use of molecular techniques, particularly in the field of RNA biomarkers, coupled with a tendency to exaggerate the importance of research findings.

Keywords

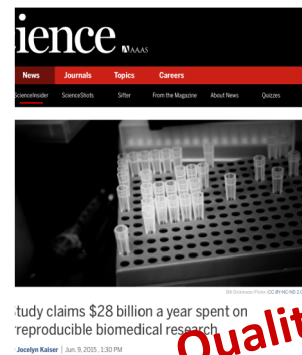
Reproducibility; Biomedical research; Molecular biology; Next generation sequencing

1. Time to listen!

Most researchers are aware that the translation into clinical practice of even the most promising findings of basic research is slow and rare [1] and that the clinical effectiveness of drugs cannot be predicted reliably from early research-based evidence [2]. A string of five articles and an editorial printed in the Lancet in early 2014 addressed this issue, reaching the staggering conclusion that 85% of biomedical funding is wasted on research that is ill conceived, poorly executed, inadequately analysed, inadequately reported, and/or based on bias and shoddy methodology.

“Pre-analytical errors still account for nearly 60%-70% of all problems occurring in laboratory diagnostics, most of them attributable to mishandling procedures during collection, handling, preparing or storing the specimens”.

Lippi G. *et al.*. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med. 2011 Jul; 49(7):1113-26. Epub 2011 Apr 25.



Qualità & SOPs



BIOBANKS: SAVING YOUR PARTS

Biobanca di ricerca:
Struttura di servizio
Specifici requisiti strutturali
Personale dedicato

Time, March 13th, 2009



BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy



Biobanking - Criticità

- Il potenziale patrimonio di informazioni, di sviluppo e di impatto economico racchiuso nelle bio-risorse conservate in Italia/Europa è **sotto-utilizzato** a causa di:
 - **frammentarietà ed eterogeneità delle collezioni**
 - **modalità/difficoltà di accesso** ai campioni.
- **Qualità** dei campioni e dei dati, e
- Problematiche etico-normative (**consenso**, protezione dei dati sensibili)
- **Sostenibilità** a lungo termine delle collezioni

L'Europa e le Biobanche

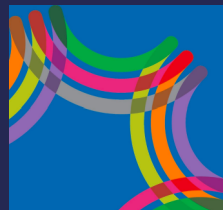


ESFRI Roadmap 2006: six research infrastructures for the lifesciences



Italia è uno dei founding Members di BBMRI-ERIC

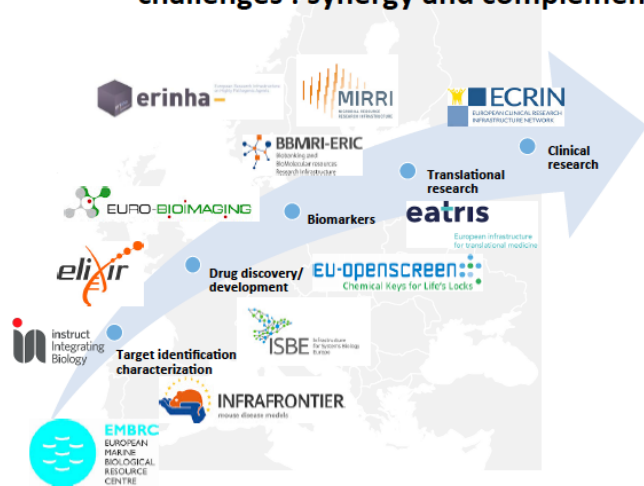




INFRASTRUTTURE A SUPPORTO DELLA RICERCA BIOMEDICA - NELLA ROAD MAP ESFRI



Platforms covering the whole spectrum of research, discovery and development on health challenges : synergy and complementarity



2

“Research Infrastructures are facilities that provide resources and services for research communities to conduct research and foster innovation”



BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy

ESFRI EUROPEAN STRATEGY FORUM ON RESEARCH INFRASTRUCTURES

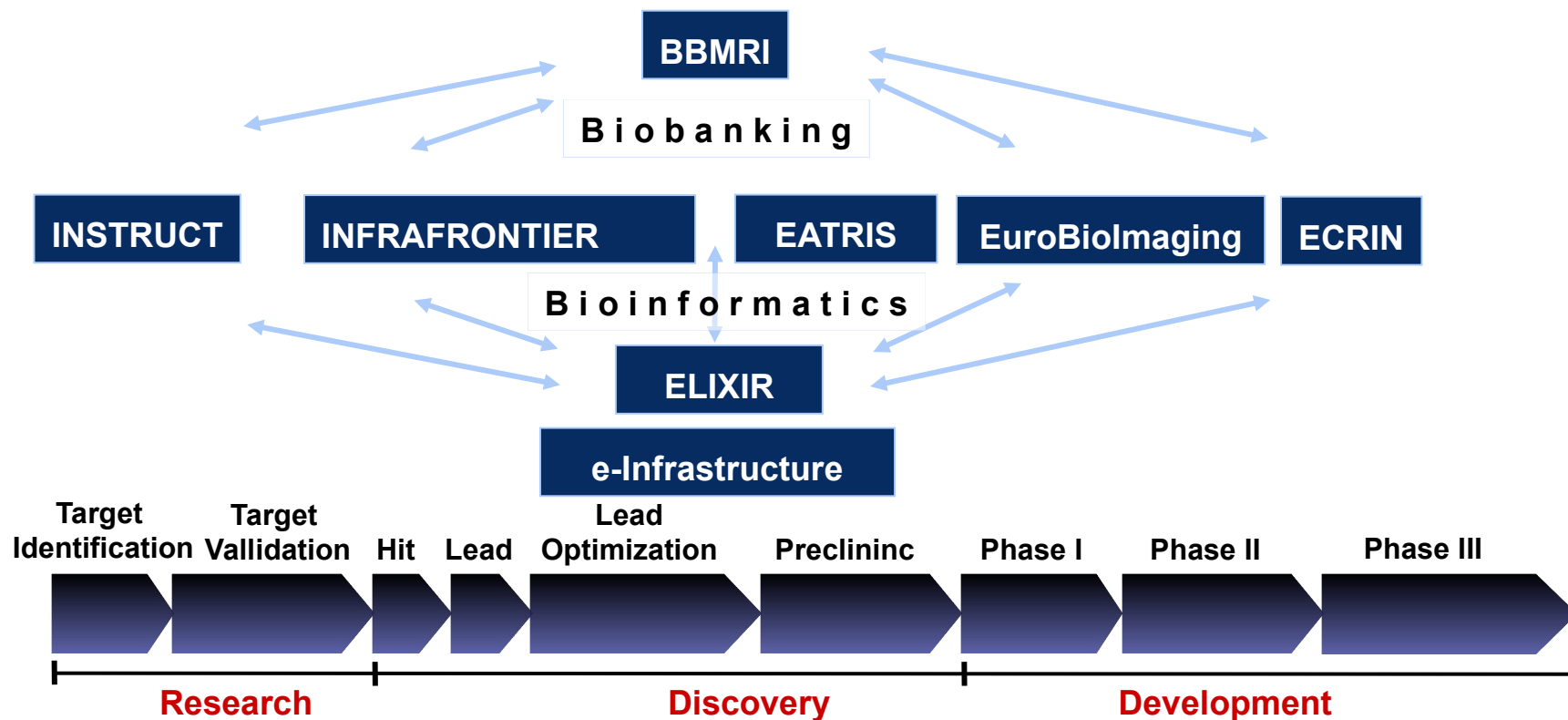
FINALITÀ

- ✓ configurare una strategia coerente per lo sviluppo delle IR in EU
- ✓ agevolare come incubatore le iniziative in materia di utilizzo e sostenibilità
- ✓ realizzare periodicamente la Roadmap delle IR
- ✓ monitorare lo sviluppo delle nuove IR

<https://www.esfri.eu/>

ESFRI

Bio-Medical Sciences Research Infrastructures



BBMRI Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure
è una IR pan-Europea distribuita che offre l'expertise di clinici, patologi,
bioinformatici, biologi molecolari, biobancari

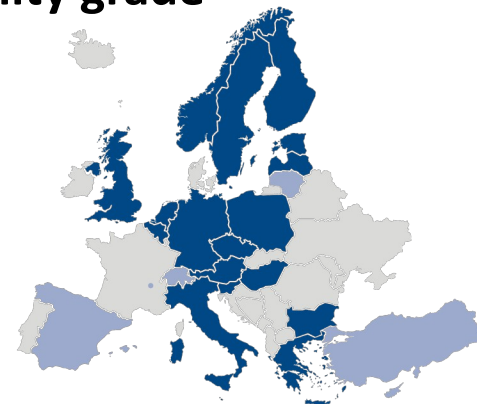
BBMRI-ERIC Mission

- Sviluppare la medicina personalizzata a vantaggio dei cittadini europei.
- Facilitare l'accesso alle risorse biologiche di qualità rilevanti per la ricerca biomedica e ai dati associati, in modo efficiente e conforme ai regolamenti e ai principi etici.

BBMRI Common Services

CS Qualità
CS ELSI
CS IT

>700 biobanche quality grade
1420 collezioni
480M cittadini
18 paesi



BBMRI.it
97 Biobanche (46 BB quality grade)
Università, Ospedali, IRCCS, ISZ
290 gruppi di ricerca
15 Associazioni di pazienti, Assobiotec

Disease-oriented BBs: 2.1M cases
Rare diseases BBs: 175.000 cases
Archived tissue BBs: > 250M cases

- **BBMRI** ha ottenuto lo status di **ERIC** ed è operativa dal 2013
- BBMRI è una delle Infrastrutture **ESFRI Landmark**.

Punti di forza

- Il numero e la qualità delle biobanche italiane
- Il collegamento tra ricerca biomedica di base (CNR e Università) e la attività di ricerca e clinica nella rete IRCCS e ospedali
- La stretta collaborazione con le associazioni di pazienti, le società scientifiche e le bio-industrie
- La collaborazione con le Regioni (Protocollo di intesa con 5 Regioni)
- Le reti tematiche di eccellenza (BB popolazione, *diseases oriented*, genetiche, tessuti di archivio)
- Offerta di servizi

CS IT

✓ Fornire tools per rendere “findable” i campioni/dati delle BB

PORTALE

- BB web page

DIRECTORY

- un tool che raccoglie e rende disponibili informazioni su biobanche e collezioni
- il più grande catalogo di biobanche al mondo (yellow pages) <https://directory.bbmri.it/>

NEGOTIATOR

- piattaforma di comunicazione per biobanche e ricercatori che richiedono campioni e/o dati
<https://www.bbmri.it/en/negotiator/>

DATA/SAMPLE LOCATOR

- un servizio per localizzare campioni e data-set ospitati dalle biobanche.
- consentire una ricerca dettagliata di campioni e data set nel rispetto della privacy e GDPR
<https://www.bbmri-eric.eu/services/sample-locator/>

✓ Migliorare l'interoperabilità dei database di ricerca

MIABIS - COMMUNITY STANDARD

- Data model (dinamico e adattabile a diversi tipi di dataset)
- Semantic Interoperability attraverso formati standardizzati e terminologia controllata
- Definizione e implementazione di Minimum Data Set
- Armonizzazione dei database

Challenges: solo poche BB hanno un IT expert nello staff. 34 differenti LIMBS nelle BB BBMRI.it

- ✓ **Implementazione dei criteri di quality management**
- ✓ **Armonizzare le SOPs e elaborare tools appropriate**
- ✓ **Sviluppo di condizioni per assicurare la sostenibilità delle BB**

CS Quality

QUALITY NOTEBOOK

- Analisi degli standard di riferimento, delle linee guida nazionali e internazionali, delle best practices
- Condivisione e validazione di linee guida
- armonizzazione delle procedure operative
- 44 cards, incluse 25 linee guida, 12 documenti di management, 7 documenti operativi

SOSTENIBILITA'

- Ridurre la frammentarietà → CRB
- policy di cost recovery
- inclusione dei costi per il biobanking nel DGR
- inclusione dei costi per il biobanking nel budget dei progetti/call



✓ Rispettare i requisiti ELSI

CONSENSO INFORMATO

- sviluppare strumenti di coinvolgimento per promuovere l'informazione pubblica
- Matrice per il Consenso Informato

REC & VALUTAZIONE ETICA

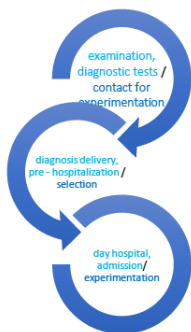
- modellare e condividere un glossario ELS relativo al biobanking tra REC, biobanche, ricercatori
- Matrice dinamica e condivisione dei requisiti per la valutazione etica dei progetti di ricerca che coinvolgono l'uso di campioni biologici

ACCESSO E SHARING

- Definizione di una Matrice per MTA e DTA

CS ELSI

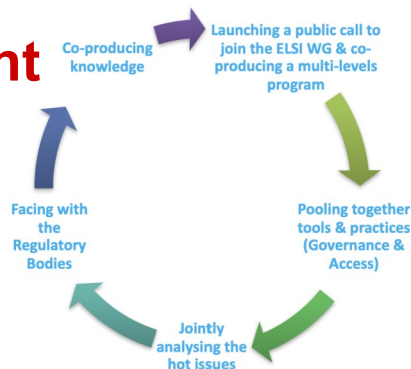
✓ Community Engagement & Empowerment



First contact,
information
delivery

Interview &
informative
signature

Expression of
Informed
Consent



BBMRI supporta la medicina di precisione:

Come accedere ai servizi BBMRI.it?

- Knowledge Base
- Helpdesk
- Ethics Check
- Training
- Code of Conduct
- Ministeri & Partners strategici
- EU & Global Affairs
- Pazienti & Cittadini
- Società Scientifiche
- Collaborazioni con Industria

Biobanking

Nodo Nazionale

Biobanche

Gruppi di Lavoro

Expert Centres

CS ELSI: >350 service/anno
elsi@bbmri.it

CS IT
directory@bbmri.it

Portale: <https://www.bbmri.it>

Information Desk italy@bbmri.it
(>400 service/anno)

Stakeholder Engagement

CS Quality italy@bbmri.it
> 300 service/anno

Catalogo delle risorse

Accesso a dati e campioni

Raccolta e analisi dati

Interoperabilità

Protezione dei dati

Controllo di qualità e riusabilità

Training & Supporto

Knowledge Hub

Training & Supporto

Auditing

Quality Check



BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure of Italy

BBMRI.it oggi

ERA Actions & HORIZON Europe



BBMRI.it domani

ERA Actions

N.1: Open Science; N.4: Research careers & mobility; N.8 RIs

Member States' commitment





Open Science

An approach to the scientific process that focuses on spreading knowledge as soon as it is available using digital and collaborative technology. Expert groups, publications, news and events.

Open science is a policy priority for the European Commission and the standard method of working under its research and innovation funding programmes **as it improves the quality, efficiency and responsiveness of research.**

Why?

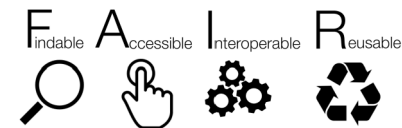
When researchers share knowledge and data as early as possible in the research process with all relevant actors it helps diffuse the latest knowledge.

Aims

- ensure that beneficiaries retain the intellectual property rights they need to comply with their open access obligations
- promote the **adoption of open science practices**, from sharing research outputs as early and widely as possible, to **citizen science**, and developing new indicators for evaluation research and rewarding researchers
- **engage and involve citizens, civil society organisations** and end-users in co-design and co-creation processes and **promote responsible research and innovation**
- require **research data to be FAIR and open** by default (**as open as possible, as close as necessary**)
- fund the development of an open-access publishing platform to host Horizon 2020 and Horizon Europe beneficiaries' publications
- European Open Science Cloud (EOSC) enter its next stage of development in 2021

Openness as a Scientific Paradigm for EU

The availability of data generated by experiments, observations, surveys, numerical simulations and computational science according to the **Open Science** and **Open Access to FAIR data principles** (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable), **will make it possible to develop innovative analysis tools**, both for final and partial results, already available during the research process, **thus opening up new horizons of knowledge, also enhancing multi-disciplinarity and interdisciplinarity.**



we learned how this was
important in tackling the
covid pandemic

BBMRI.it oggi



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Strengthening
BBMRI.it

BBMRI.it domani

HORIZON Europe

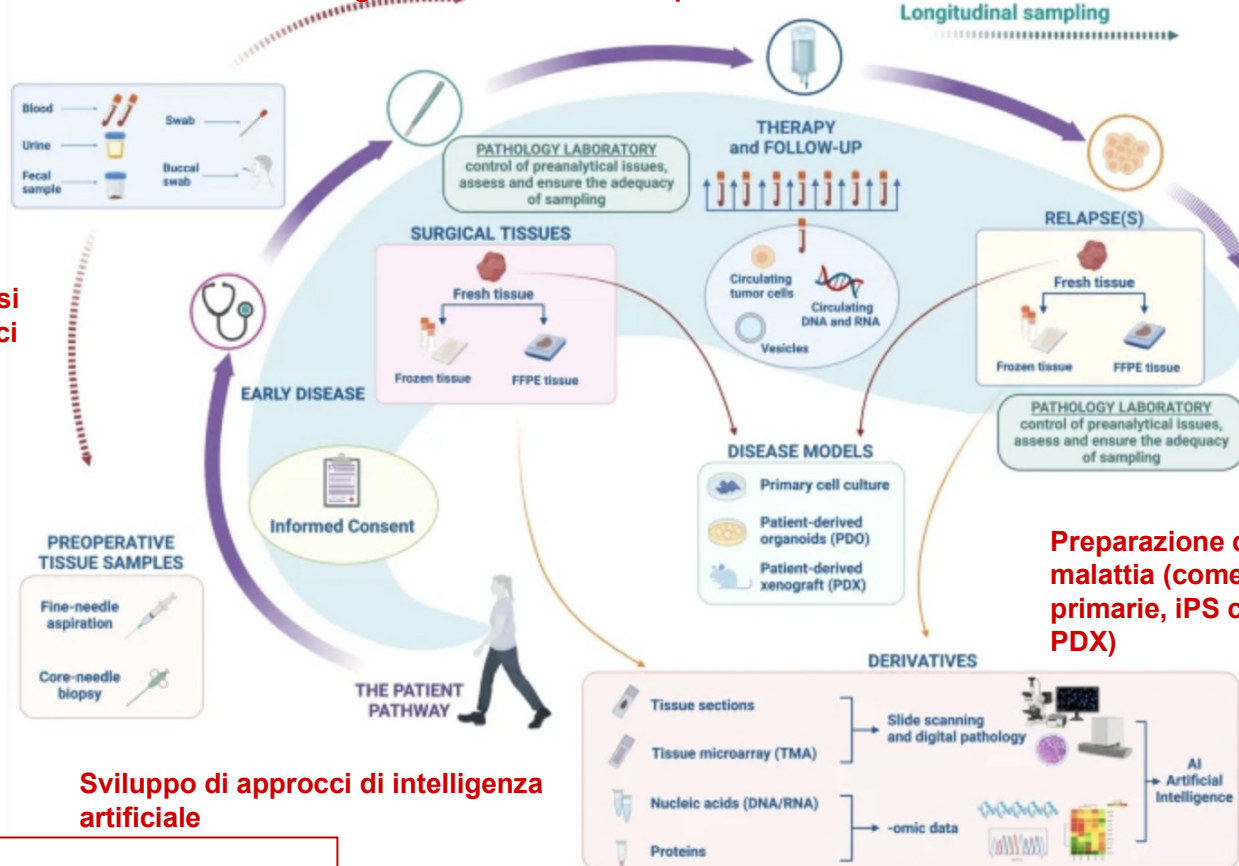


BBMRI.it

Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure
of Italy

Biobanking for Precision Medicine in Oncology

Contributo del biobanking nella storia clinica del paziente nello stadio iniziale o avanzato della malattia



Raccolta di diversi campioni biologici

Sviluppo di approcci di intelligenza artificiale

Creare un ambiente per lo sviluppo

scientifico

- Potenziare l'infrastruttura
- Supportare il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza con progetti per biobanche e biobanking innovativo:
 - Partenariati estesi
 - Centri Nazionali
 - Ecosistemi dell'innovazione per la sostenibilità
- Rafforzare l'erogazione dei servizi ELSI, IT e Qualità
- Acquisizione di personale
- Training

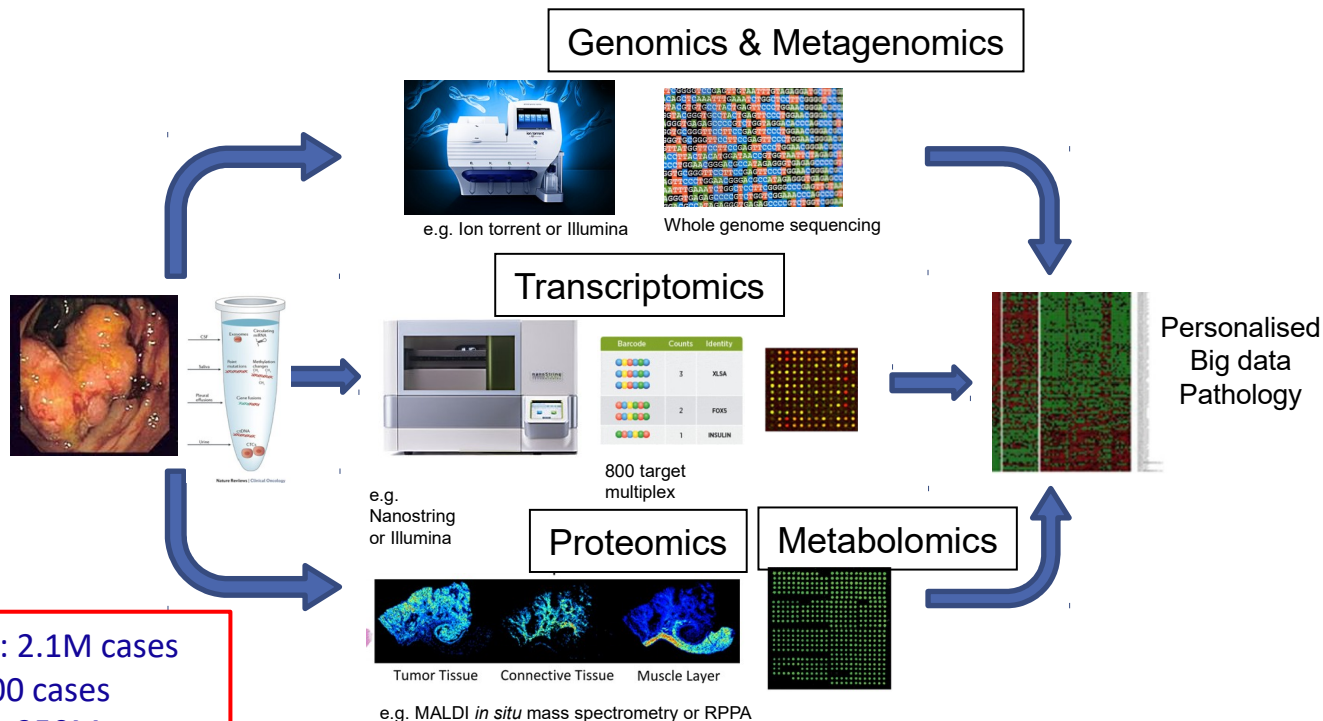
Espandere l'orizzonte della qualità

- Oltre alla qualità dei campioni e dei dati, la qualità dei servizi forniti dalla biobanca e la qualità dei servizi forniti dall'infrastruttura
- Implementazione di un sistema di gestione della qualità
- Monitoraggio di KPIs
- Percorso di accreditamento delle biobanche ISO20387

Partecipare alla rivoluzione digitale

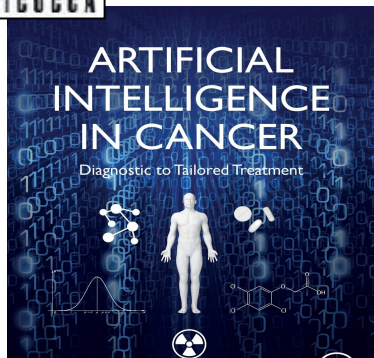
- Ecosistema RRI collaborativo: piattaforma per Community of Practice
- Creare un portale per banking digitale e i relativi servizi
- Sviluppare un consenso informato dinamico, digitale con accesso sicuro via ID, uno spazio digitale per i cittadini, per il consenso, info sulla ricerca, *incidental findings*, ritorno dei risultati....
- Sviluppare sistemi e procedure adeguate per gestire il «diluvio di dati» secondo i principi FAIR.
- FAIRificare i dati collegati ai campioni biobancati e renderli *machine readable* e analizzabili
- Offrire training specifico per data management and stewardship”

Big-Data
from molecular pathology, liquid biopsy, microbiome
from imaging



Disease-oriented BBs: 2.1M cases
Rare diseases: 175.000 cases
Archived tissue BBs: > 250M cases

AI & Cancer



- 1) University of Milan-Bicocca, Monza, Italy (Lavitrano, Pagni, L'Imperio)
 - 2) Google Health, Palo Alto, California, USA (Steiner, Liu, Wulczyn, Webster, Chen)
 - 3) Medical University of Graz, Austria (Zatloukal, Muller, Rehis)
- Deep Learning System

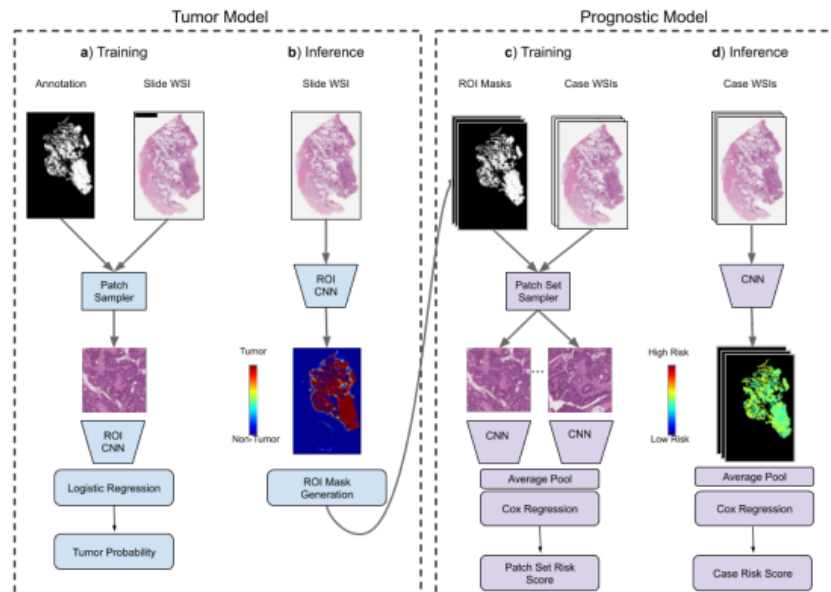
Pathologist validation of a machine learned biomarker for colon cancer risk stratification

npj Digital Medicine

ARTICLE OPEN

Interpretable survival prediction for colorectal cancer using deep learning

Elly Wulczyn¹, David F. Steiner¹, Melissa Moran¹, Markus Plass², Robert Rehs³, Fraser Tan¹, Isabelle Flament-Auvigne³, Trissia Brown¹, Peter Regitnig⁴, Po-Hsuan Cameron Chen⁵, Narayan Hegde¹, Apar Sadhwani¹, Robert MacDonald¹, Benny Ayalew¹, Greg S. Corrado¹, Lily H. Peng¹, Daniel Tse⁶, Heimo Müller⁷, Zhaoyang Xu¹, Yun Liu⁸, Martin C. Stumpe⁴, Kurt Zatloukal^{2,5} and Craig H. Mermel^{1,5}

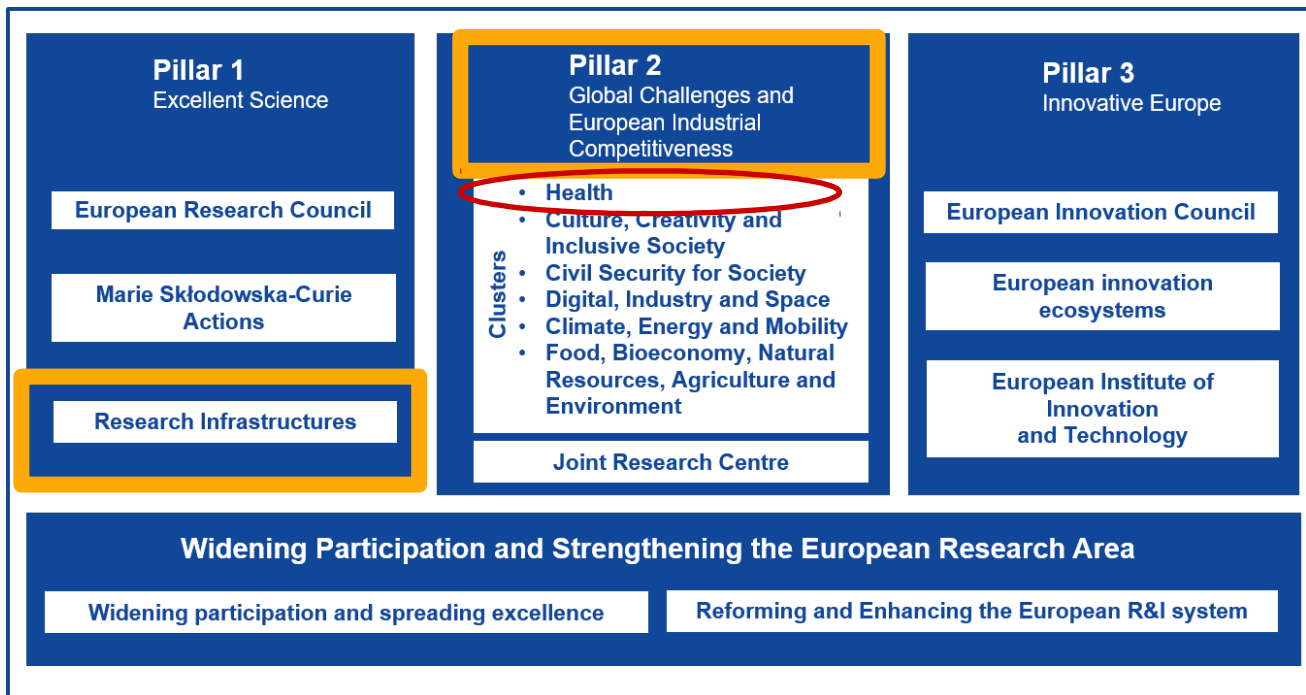


Cryptographic guarantee
through Secret Sharing and
thereby Quantum Safe

Trasferire risultati della ricerca in applicazioni

- Aumentare e facilitare l'utilizzo delle biobanche finanziando le biobanche per l'accesso a campioni, dati e servizi.
- Finanziare progetti di ricerca (use cases o demonstrators) che prevedono l'utilizzo di campioni/dati e servizi delle biobanche
- Creare sinergia con la rete delle Core Facilities e finanziare l'offerta di servizi complementari a quelli della infrastruttura
- Supportare i giovani ricercatori con programmi di formazione specifica e per attività di ricerca presso le biobanche

Partecipare a progetti Horizon Europe





Providing Cutting Edge Cancer Research Services Across Europe



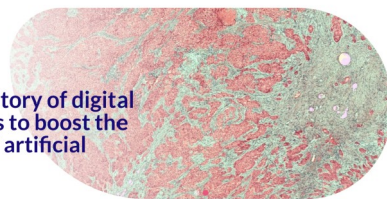
Funded by
the European Union



**EOSC4CANCER – A EUROPEAN-WIDE
FOUNDATION TO ACCELERATE DATA-
DRIVEN CANCER RESEARCH**



A central repository of digital
pathology slides to boost the
development of artificial
intelligence



**Integrated and
Standardized NGS
Workflows for
Personalised
Therapy**



EUROPEAN PAEDIATRIC TRANSLATIONAL RESEARCH INFRASTRUCTURE



INTEGRATED SERVICES
FOR **INFECTIOUS DISEASE**
OUTBREAK RESEARCH



Informazioni, approfondimenti, contatti

<https://www.bbmri.it/>

marialuisa.lavitrano@unimib.it

italy@bbmri.it



ConfGARR23
SAPERI INTERCONNESSI