

L'attività prevista dal progetto "Biobanking and biospecimen research", sostenuto e finanziato dalla Fondazione Bruno Boerci, ha permesso la creazione di una biobanca oncologica con conservazione di campioni ematici (sangue intero, plasma, PBMCs) e tissutali (tessuto tumorale e relativa controparte sana) provenienti da più di 3000 pazienti oncologici, per un totale di oltre 12000 aliquote di tessuto (70% tumore della Mammella, 26% tumore del Colon-Polmone-Rene-Tiroide, 4% Mesotelioma Pleurico Maligno) ed oltre 9000 aliquote derivanti dal precessamento di prelievi ematici utilizzabili per studi genetici e molecolari.

Dal 2018 dal sangue intero periferico vengono isolati e conservati in Biobanca anche i PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells) per studiare l'effetto di determinate terapie chemioterapiche sul sistema immunitario dei pazienti.

Dal tessuto tumorale di mammella presso la Biobanca vengono inoltre creati modelli cellulari tridimensionali, i PDOs (Patient-derived organoids) derivanti da pazienti, i quali rappresentano un eccellente modello preclinico per lo studio dei tumori con un ampio potenziale nell'ambito delle target therapy, perchè in grado di superare i limiti legati alle colture cellulari tradizionali e ai modelli animali nel testare su determinati tipi di tumore l'efficacia di farmaci innovativi. Grazie al confronto con un gruppo dell'Hubrecht Institute (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences and University Medical Center Utrecht, the Netherlands), esperto nella creazione e nel mantenimento di PDOs derivanti da carcinoma mammario, sono state introdotte alcune modifiche nel protocollo di ottenimento dei PDOs a partire dal tessuto mammario (messo a punto nel 2018) con lo scopo di migliorare il profilo di crescita. Ad oggi 63 PDOs sono stati congelati e stoccati in azoto liquido presso la Biobanca, dato significativo rispetto alle casistiche presenti attualmente in letteratura.

Recentemente, nell'ambito dell'emergenza COVID-19, la Biobanca ha dato il suo contributo raccogliendo, processando e conservando campioni di pazienti SARS-COV-2 positivi, garantendo materiale biologico e dati clinici associati disponibili per ricerche future.

Si è provveduto ad adottare nel tempo procedure standardizzate in linea con biobanche nazionali ed europee certificate, ottenendo la certificazione ISO:9001 nel 2015, ed intraprendendo nel 2019 il cammino verso l'accreditamento tramite l'acquisizione, promossa dalla BBMRI.it tramite l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per le biobanche facenti parte dell'infrastruttura europea BBMRI-ERIC, della norma UNI ISO 20387 dedicata al biobanking.

In un'ottica di implementazione della raccolta di campioni ed introduzione di differenti tipologie di materiale biologico raccolto, la Biobanca è stata dotata negli anni di strumentazione adeguata a fronteggiare la sua crescita esponenziale ed aumentarne l'efficienza.

Dal punto di vista strutturale e gestionale, negli ultimi anni ha intrapreso un percorso di automatizzazione riferibile ad un adeguamento tecnologico, con l'introduzione di un nuovo software con strumentazione associata per la gestione di campioni e dati raccolti.

Il nuovo software, di recente acquisizione, è un database per biobanking che permette la gestione di campioni identificati con codice lineare o 2D e delle informazioni ad essi correlate in un'unica soluzione, in grado di interfacciarsi con i sistemi gestionali ospedalieri, permettendo l'associazione automatica dei campioni con i dati clinici del paziente e garantendo allo stesso tempo la tracciabilità dei campioni (interfaccia campioni/dati, import/export campioni, tracciabilità campioni). È stato inoltre introdotto un lettore di piastra per cryovial e cryobox con QR code per l'identificazione univoca dei campioni e la tracciabilità sicura, associato al software dedicato, permettendo una gestione semiautomatizzata ed autonoma della Biobanca che garantisce sicurezza nelle procedure di stockaggio e recupero dei campioni. Dal 2010 la Biobanca fa infatti parte della rete *BBMRI.it*, il Nodo Nazionale della Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche e delle Risorse BioMolecolari (*BBMRI-ERIC*), partecipando attivamente ad incontri, seminari e Working Groups (WGs) atti al miglioramento della medicina di precisione. Nel 2019 la Biobanca è entrata a far parte di due WGs di *BBMRI.it*: “Microbiota umano e biobanking” e “La biopsia liquida: tipologie, tecniche e prospettive”. Nel 2020 è inoltre entrata a far parte dei WGs “Anatomia Patologica e Biobanche” di Alleanza Contro il Cancro, la più grande rete di ricerca oncologica italiana, e del WG “Infrastruttura IT e Catalogo” del Ministero della Salute. La Biobanca Oncologica “Bruno Boerci” viene inoltre citata e portata come esempio di struttura organizzata ai fini di un'attività di biobanking di qualità certificata ne “Il materiale biologico IRCCS” a cura di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), primo numero dedicato al materiale biologico della collana denominata le “Bussole IRCCS” del Ministero della Salute e al quale la Biobanca stessa ha contribuito (Collana Bussole IRCCS, n. 1, settembre 2020).

Nel 2021 la Biobanca ha aderito ad un progetto europeo, l'*HORIZON-INFRA-2021-SERV-01-02: Research Infrastructures services to support research addressing cancer*, invitata a partecipare in quanto biobanca oncologica del nodo italiano (*BBMRI.it*) della rete di biobanche europea *BBMRI-ERIC* di cui fa parte. Tale iniziativa è dedicata alle infrastrutture di ricerca e il progetto, che è parte di un programma avente come scopo il potenziamento dell'Europa attraverso infrastrutture di ricerca accessibili e di livello mondiale, prevede l'offerta di servizi a supporto della ricerca oncologica.

## Produzione scientifica:

- Centritto F, Paroni G, Bolis M, Garattini SK, Kurosaki M, Barzago MM, Zanetti A, Fisher JN, Scott MF, Pattini L, Lupi M, Ubezio P, Piccotti F, Zambelli A, Rizzo P, Gianni' M, Fratelli M, Terao M, Garattini E. Cellular and molecular determinants of all-trans retinoic acid sensitivity in breast cancer: Luminal phenotype and RAR $\alpha$  expression. *EMBO Mol Med*. 2015 Jul;7(7):950-72. doi: 10.15252/emmm.201404670. PMID: 25888236; PMCID: PMC4520659.
- Eterno V, Zambelli A, Villani L, Tuscano A, Manera S, Spitaleri A, Pavesi L, Amato A. AurkA controls self-renewal of breast cancer-initiating cells promoting wnt3a stabilization through suppression of miR-128. *Sci Rep*. 2016 Jun 24;6:28436. doi: 10.1038/srep28436. PMID: 27341528; PMCID: PMC4920028.
- Walerych D, Lisek K, Sommaggio R, Piazza S, Ciani Y, Dalla E, Rajkowska K, Gaweda-Walerych K, Ingallina E, Tonelli C, Morelli MJ, Amato A, Eterno V, Zambelli A, Rosato A, Amati B, Wiśniewski JR, Del Sal G. Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer. *Nat Cell Biol*. 2016 Aug;18(8):897-909. doi: 10.1038/ncb3380. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27347849.
- Bertoli G, Cava C, Diceglie C, Martelli C, Rizzo G, Piccotti F, Ottobrini L, Castiglioni I. MicroRNA-567 dysregulation contributes to carcinogenesis of breast cancer, targeting tumor cell proliferation, and migration. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Feb;161(3):605-616. doi: 10.1007/s10549-016-4079-2. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28000015; PMCID: PMC5241340.
- Mazzucchelli S, Piccotti F, Allevi R, Truffi M, Sorrentino L, Russo L, Agozzino M, Signati L, Bonizzi A, Villani L, Corsi F. Establishment and Morphological Characterization of Patient-Derived Organoids from Breast Cancer. *Biol Proced Online*. 2019 Jun 15;21:12. doi: 10.1186/s12575-019-0099-8. PMID: 31223292; PMCID: PMC6570967.
- Cava C, Novello C, Martelli C, Lodico A, Ottobrini L, Piccotti F, Truffi M, Corsi F, Bertoli G, Castiglioni I. Theranostic application of *miR-429* in HER2+ breast cancer. *Theranostics*. 2020 Jan 1;10(1):50-61. doi: 10.7150/thno.36274. PMID: 31903105; PMCID: PMC6929607.
- Corsi F, Caruso A, Albasini S, Bossi D, Polizzi A, Piccotti F, Truffi M. Management of breast cancer in an EUSOMA-accredited Breast Unit in Lombardy, Italy, during the COVID-19 pandemic. *Breast J*. 2020 Aug;26(8):1609-1610. doi: 10.1111/tbj.13926. Epub 2020 May 30. PMID: 32475022; PMCID: PMC7300903.

- Di Modica M, Gargari G, Regondi V, Bonizzi A, Arioli S, Belmonte B, De Cecco L, Fasano E, Bianchi F, Bertolotti A, Tripodo C, Villani L, Corsi F, Guglielmetti S, Balsari A, Triulzi T, Tagliabue E. Gut Microbiota Condition the Therapeutic Efficacy of Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2021 Apr 15;81(8):2195-2206. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1659. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33483370.
- Signati L, Allevi R, Piccotti F, Albasini S, Villani L, Sevieri M, Bonizzi A, Corsi F, Mazzucchelli S. Ultrastructural analysis of breast cancer patient-derived organoids. *Cancer Cell Int.* 2021 Aug 10;21(1):423. doi: 10.1186/s12935-021-02135-z. PMID: 34376194; PMCID: PMC8353820.

Le biobanche rappresentano oggi un utilissimo strumento di contatto tra clinica e ricerca, fondamentale per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), e sono in grado di rispondere ad esigenze individuali e pubbliche, rappresentando un'importante infrastruttura di ricerca al servizio di cittadini e comunità scientifica.

Le aliquote di materiale biologico conservate presso la Biobanca Oncologica "Bruno Boerci", rese anonime, sono state e potranno essere utilizzate per studi genetici e molecolari o per testare su determinati tipi di tumore l'efficacia di farmaci innovativi o di innovative modalità di combinazione, dando un effettivo e prezioso contributo alle scoperte scientifiche in campo oncologico e, di conseguenza, alla salute e al benessere dei cittadini e dei pazienti.

Pavia, 12 ottobre 2021