BIOBANCHE GENETICHE E RICERCA BIOMEDICA

Mirella Filocamo

IRCCS G. GASLINI
Genova

S.S.D. Lab. Diagnosi Pre e Post-natale
Malattie Metaboliche

DEFINIZIONE e PECULIARITÀ

BIOBANCHE GENETICHE

Unità di SERVIZIO,

senza scopo di lucro diretto, finalizzate a

allestimento, mantenimento, conservazione e distribuzione

di materiale biologico umano utilizzato per

DIAGNOSI E RICERCA IN MALATTIE GENETICHE

La loro peculiarità richiede che il campione sia collegabile ai dati anagrafici, genealogici , clinici e genetici del soggetto "donatore"

CAMPIONI: TIPOLOGIA

BIOBANCHE GENETICHE

Raccolgono e conservano materiale biologico umano

TESSUTI (fetali → adulti)

SANGUE

LINEE CELLULARI

DNA/RNA

NON DEVONO CONSERVARE

materiale biologico, già regolamentato da specifiche norme:

- **organi per il trapianto**
- **cellule staminali ematopoietiche da cordone ombelicale o midollo per trapianto/terapia cellulare**
- **sangue e derivati a scopo trasfusionale**
- **embrioni, spermatozoi, oociti per la procreazione assistita**

BIOBANCHE TERAPEUTICHE

CAMPIONI: PROVENIENZA

BIOBANCHE GENETICHE

- Persone/famiglie affette da malattie genetiche
- Gruppi di popolazione con aumentata frequenza di malattie genetiche
- Gruppi di popolazione con caratteristiche tali da essere utilizzati come modello per studi vari
- Gruppi di popolazione utilizzati come controllo
- .....

BIOBANCHE GENETICHE

CAMPIONI: CAMPI DI APPLICAZIONE

- Persone/famiglie affette da malattie genetiche
- Gruppi di popolazione con aumentata frequenza di malattie genetiche
- Gruppi di popolazione con caratteristiche tali da essere utilizzati come modello per studi vari
- Gruppi di popolazione utilizzati come controllo

Identificazione di

- nuove malattie
- nuovi difetti genetici
- meccanismi patogenetici
- geni di suscettibilità

Studi di

- epidemiologia
- farmacogenetica
- farmacogenomica

Messa a punto di terapie "in vitro"

Le Biobanche Genetiche costituiscono uno strumento indispensabile per la ricerca biomedica in quanto facilitano progetti dei cui risultati

BENEFICIA L'INTERA COMUNITÀ

CAMPIONI: CAMPO DI APPLICAZIONE

BIOBANCHE GENETICHE

Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights

11 November 1997

Research on the human genome

Article 12

(a) Benefits from advances in biology, genetics and medicine, concerning the human genome, shall be made available to all, with due regard for the dignity and human rights of each individual.

Human Genome Organisation

STATEMENT ON BENEFIT SHARING
(9 April 2000)

The HUGO Ethics Committee recommends:

1) that all humanity share in, and have access to, the benefits of genetic research.

2) that benefits not be limited to those individuals who participated in such research.

per la ricerca biomedica in quanto facilitano progetti dei cui risultati

BENEFICIA L'INTERA COMUNITÀ

BIOBANCHE GENETICHE

REQUISITI

Assicurare RISULTATI AFFIDABILI dei progetti di ricerca

Assicurare SALVAGUARDIA E DIRITTI dei donatori

BIOBANCHE GENETICHE

REQUISITI

Assicurare RISULTATI AFFIDABILI dai progetti di ricerca

REGISTRAZIONE DATI CAMPIONI

TRACCIABILITA' PROCESSAMENTI

QUALITA'

DATABASE DEDICATO

PRESENZA DI SOPs

REGISTRAZIONE DATI

↓

appropriata 'qualificazione' dei campioni

(diagnosi, tipo of diagnosi, etnia……)

- **TRACCIABILITA' DI TUTTI GLI EVENTI**
  (dal prelievo all'uso)
- **CONTROLLI DI QUALITA'**

↓

conservazione caratteristiche del campione

BIOBANCHE GENETICHE

REQUISITI

Assicurare RISULTATI AFFIDABILI dai progetti di ricerca

Assicurare SALVAGUARDIA E DIRITTI dei donatori

BIOBANCHE GENETICHE

Poiché l' **insieme dei dati anagrafici, genealogici e clinici** collegati ai campioni i potrebbe **rivelare il profilo genetico** della persona e della sua famiglia è indispensabile che vengano attuate le **normative sulla sicurezza e sulla tutela dei dati personali** al fine di evitare discriminazioni, sia in contesti clinici, che in altre situazioni quali occupazione, assicurazioni.....

PROTEZIONE CAMPIONE/DATI

CONFIDENZIALITA' DONATORI

Assicurare SALVAGUARDIA E DIRITTI dei donatori

BIOBANCHE GENETICHE

I campioni di una biobanca genetica devono essere

- **identificabili tramite codice**: campioni identificabili tramite un codice, noto solo a responsabile biobanca/suo delegato

La biobanca genetica, pur mantenendo l'anonimato del donatore, deve garantire la "TRACCIABILITÀ" dei campioni per RISPETTARE IL DIRITTO DI CHI HA DONATO A BENEFICIARE DEI RISULTATI

BIOBANCHE GENETICHE

REQUISITI

Supportare future ricerche
Evitare duplicazione di ricerche

Restituire risultati utili ai donatori

Assicurare SALVAGUARDIA E DIRITTI dei donatori

REQUISITI

BIOBANCHE GENETICHE

A servizio della comunità scientifica

BIOBANCHE GENETICHE

REQUISITI

Le Biobanche dovrebbero operare sotto **gli auspici di istituzioni pubbliche** (ospedali, università….) per la condivisione delle responsabilità di funzionamento/gestione → → **SOSTENIBILITA' A LUNGO TERMINE**

REQUISITI

BIOBANCHE GENETICHE

"In"

"OUT"

MODULI
- ✓ Richiesta del servizio
- ✓ Dati paziente
- ✓ Informativa e Consenso informato

MODULI
- ✓ Richiesta del servizio
- ✓ "Transfer agreement"
- ✓ Conferma uso campione

SERVIZIO (IN/OUT) REGOLATO

REGOLE SERVIZIO "OUT"

- distribuzione a ricercatori **qualificati**
- appropriata giustificazione per l' uso:
  - **descrizione progetto**
  - grant sponsor
  - resulti attesi……

OBBLIGO A MANTENERE SEMPRE L'ULTIMA ALIQUOTA PER USO DEL DONATORE/FAMIGLIA

BIOBANCHE GENETICHE

In Italia

TELETHON è stato tra i primi a riconoscere il valore delle Biobanche

Dal 1992 → primi finanziamenti a Biobanche italiane già esistenti

a fronte di selezionati progetti di ricerca (peer review)

2008

1° Network di Biobanche Genetiche in Italia
(progetto Telethon quinquennale)

GENETIC BIOBANK NETWORK

PRINCIPALI OBIETTIVI

- interconnettere e coordinare Biobanche Genetiche qualificate e già finanziate
- armonizzare standard etici, legali e qualitativi
- migliorare il servizio all'esterno tramite lo sviluppo di un sistema informatico centralizzato
- promuovere il Network all'interno delle Associazioni Familiari

COMPOSIZIONE → 7 Biobanche "FONDATORI"

Neuromuscular Bank of Tissues
and DNA sample
Corrado Angelini - PADOVA

Cell Line and DNA Bank of Rett Syndrome
and other X-Linked Mental Retardation
Alessandra Renieri - SIENA

Bank of DNA, Cell Lines and
Nerve-Muscle-Cardiac
Maurizio Moggio - MILANO

Human Genetic Bank of patients
affected by Parkinson Disease
and Parkinsonisms
Stefano Goldwurm - MILANO

Galliera Genetic Bank
DNA, Cell Lines and Tissues
Franca Dagna Bricarelli
Chiara Baldo - GENOVA

Cells, Tissues and DNA
from Patients with
Neuromuscular Diseases
Marina Mora - MILANO

Cell Line and DNA Bank from patients
affected by Genetic Diseases
Mirella Filocamo - GENOVA

BIOBANCHE: DIRETTORI e ANNO AVVIO

1982
(Dip. Neuroscience - Univ)

Ne usc
and
CORRADO ANGELINI - PADOVA

1998
(Mol Biology Dept - Univ)

Cell Li DNA Bank of Rett Syndrome
and o Linked Mental Retardation
ALESSANDRA RENIERI - SIENA

1986
(Centro Dino Ferrari)

Ba DNA,
e-Mus
MAURIZIO MOGGIO - MILANO

Hu enetic Bank of patients
a l by Parkinson Disease
nd Parkinsonisms
STEFANO GOLDWURM - MILANO

2002
(Ist. Clinici di Perfezionamento)

lie netic Bank
Ce s and Tissues
FRANCA DAGNA BRICARELLI
CHIARA BALDO - GENOVA

1983
(Osp. Galliera)

1986
(IRCCS Besta)

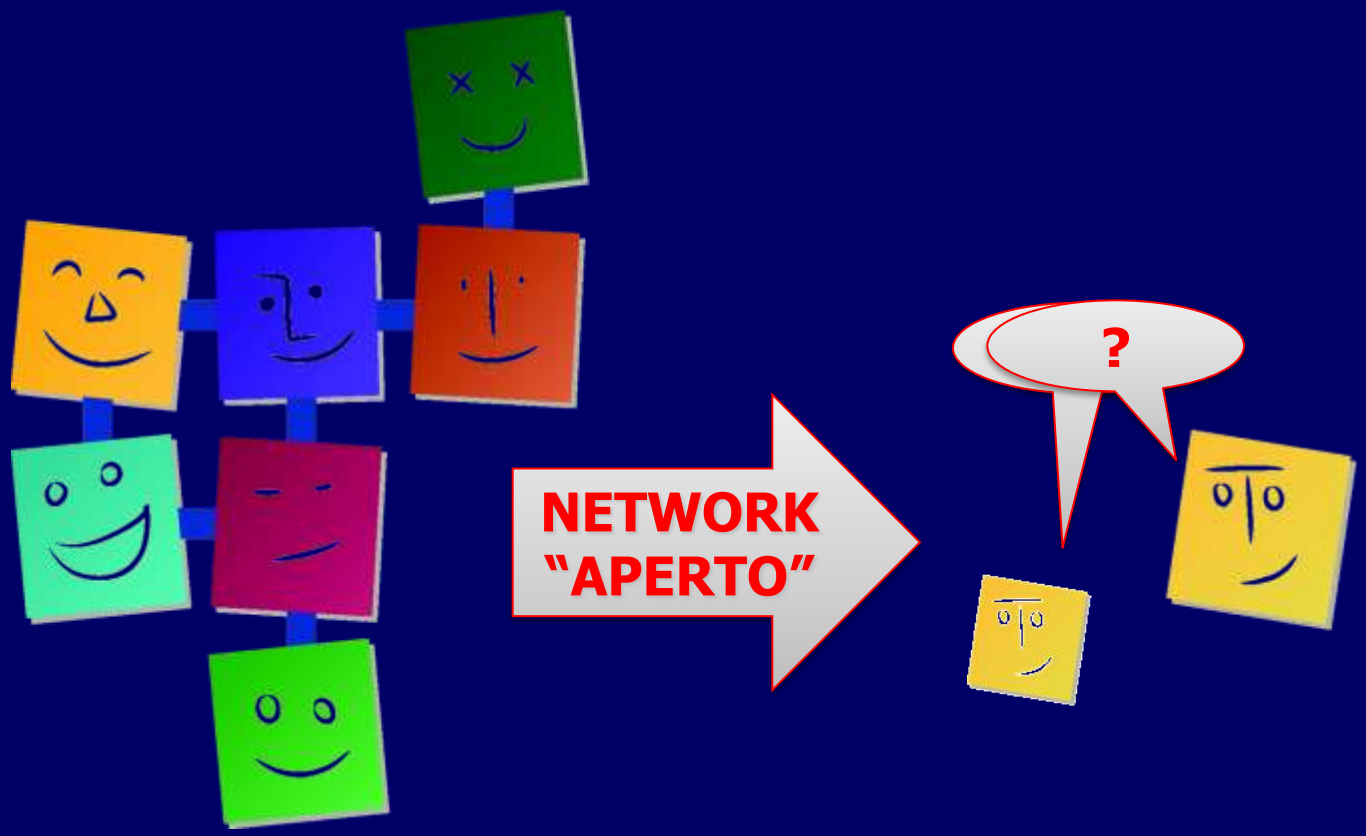
Cells
fro
Neur
MARINA MORA - MILANO

Cell nd DNA Bank from patients
ted by Genetic Diseases
MIRELLA FILOCAMO - GENOVA

1976
(IRCCS Gaslini)

TGB: Nuovi MEMBRI
(Bandi annuali Telethon)

Biobanca Primaria
Biobanca Secondaria



TGB: Nuovi MEMBRI
(Bandi annuali Telethon)

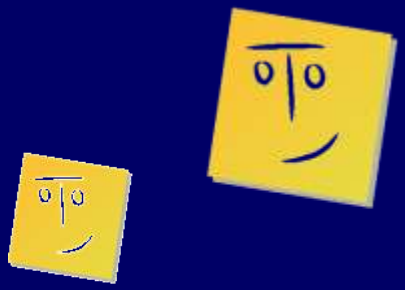
Biobanca Primaria **8**
Biobanca Secondaria **2**

Disorders Biobank
GIUSEPPE MERLA - S.G. ROTONDO

mutation gene Biobank
LUISA POLITANO - NAPOLI

and DNA Bank of
movement disorders
BARBARA GARAVAGLIA - MILANO

NETWORK "APERTO"



TGB: ORGANIZAZIONE e "GOVERNANCE"

TELETHON FOUNDATION
(Comitato Sc per le Biobanche)

Supportato da "Telethon Expert Advisor "(J. Vaught)

Organo decisionale

NETWORK BOARD
(Coordinator+Biobank Directors)

Supportato da un Coordinatore Emeritus (F. Dagna Bricarelli)

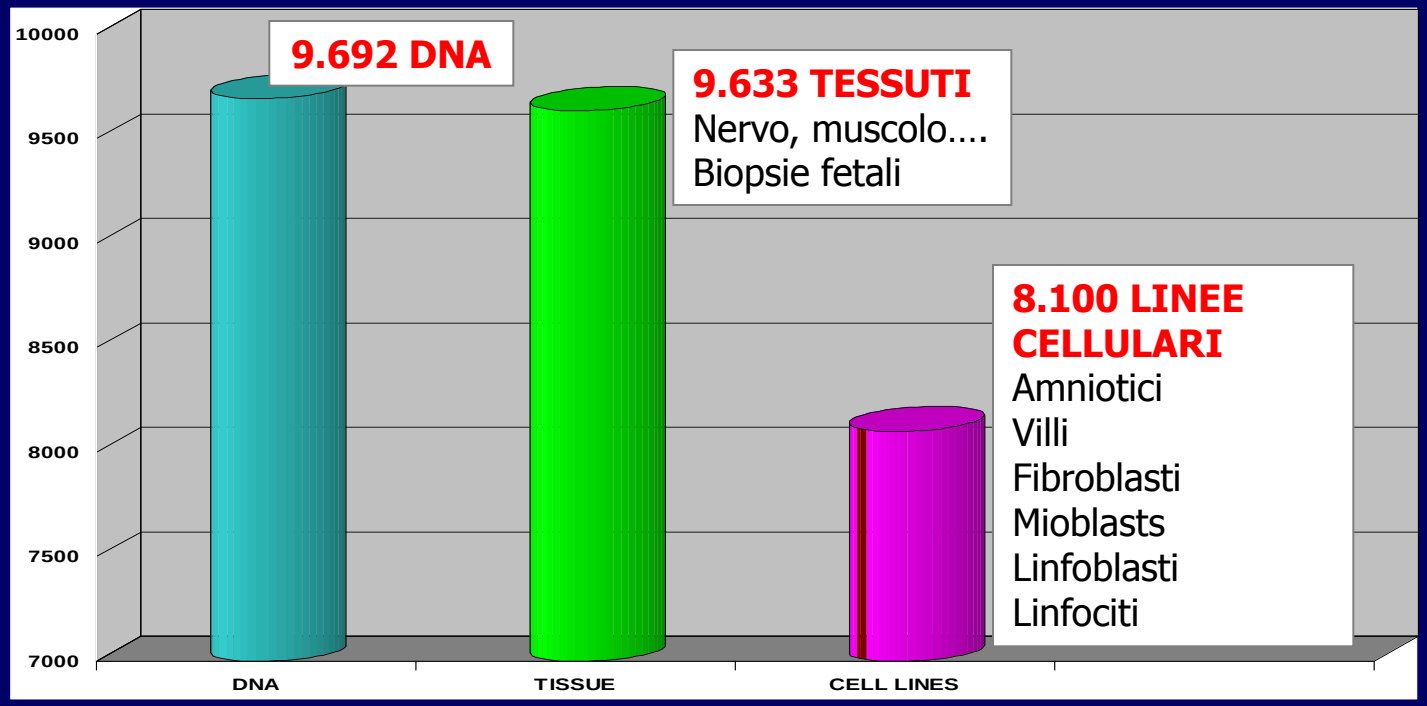
Organo consultivo

ADVISORY BOARD
(Esperti in materia legale, etica e tecnica e dal presidente di UNIAMO (federazione di associazioni familiari)

PRINCIPI CONDIVISI E SANCITI
↓
STATUTO

TGB: COLLEZIONI

- oltre 28.000 campioni documentati (= pazienti con diagnosi)



TGB: COLLEZIONI

- oltre 28.000 campioni documentati (= pazienti con diagnosi)
- circa 450 differenti difetti genetici

Gruppi di patologie maggiormente rappresentate

Chromosome aberrations
Mental retardation
Mental retardation X-linked
Metabolic disorders
Neuromuscular disorders
Parkinson disease
Rett Syndrome
Skeletal dysplasias
White matter disorders
.... various rare genetic diseases

TGB: IT INFRASTRUTTURA

STRUTTURA CONDIVISA DA TUTTE LE BIOBANCHE
ogni biobanca usa specifici moduli
in base a campioni/dati/patologie)

DATABASE LOCALE

↓

data anonimizzati
sono automaticamente aggregati
e pubblicati

↓

WEBSITE NETWORK

↑

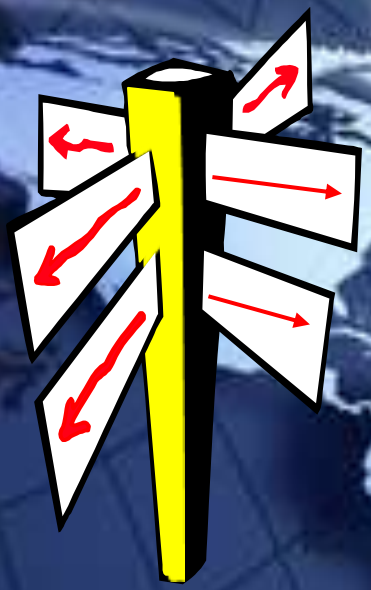
Richieste dall'esterno
condivise dal tutte le biobanche
(e dal telethon)

SERVIZIO DI DISTRIBUZIONE

BIOBANCHE GENETICHE

GASLINI – GALLIERA
Genova

Canada
Texas
Pennsylvania
Iowa
Massachusetts
Maryland
Oregon
New Jersey
Wisconsin
New York
Missouri
Ohio
Columbia
.....



Japan
Taiwan
Australia

Italy
Great Britain
Denmark
Austria
Belgium
Netherlands
Germany
Spain
Portugal
Poland
Spain
Israel
Turkey
...

IDENTIFICAZIONE DI DIFETTI GENETICI

© 2001 Nature Publishing Group http://genetics.nature.com

letter

Mutations in *GFAP*, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease

Cell, Vol. 113, 443–456, May 16, 2003, Copyright ©2003 by Cell Press

The Multiple Sulfatase Deficiency Gene Encodes an Essential and Limiting Factor for the Activity of Sulfatases

Maria Pia Cosma,[1] Stefano Pepe,[1]

the turnover and degradation of sulfated com

nature genetics

Roberts syndrome is caused by mutations in *ESCO2*, a human homolog of yeast *ECO1* that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion

Quinten Waisfisz[3], Miriam Gordillo[2,4], Itaru Yanagihara[5], Minoru Yamada[5], Hülya Kayserili[6], Chengzhe Xu[2], Ethylin Wang Jabs[4], Koji Inui[2] & Hans Joenje[3]

syndrome is an autosomal recessive disorder rized by craniofacial anomalies, tetraphocomelia and ohesion at heterochromatic regions of centromeres and romosome. We identified mutations in a new human

nature genetics

Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome

Tetsuya Niihori[1], Hiroshi Kawame[2], Kenji Kurosawa[3], Hirofumi Ohashi[4], Yukichi Tanaka[5], Mirella Filocamo[6],

http://www.nature.com/naturegenetics

nature genetics

PLA2G6, encoding a phospholipase A_2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron

Neil V Morgan[1,18], Shawn K Westaway[2,18], Jenny E V Morton[3], Allison Gregory[2], Paul Gissen[1], Scott Sonek[2], Hakan Cangul[1,4], Jason Coryell[2], Natalie Canham[3], Nardo Nardocci[5], Giovanna Zorzi[5], Shanaz Pasha[1], Diana Rodriguez[6], Isabelle Desguerre[7], Amar Mubaidin[8], Enrico Bertini[9], Richard C Trembath[10], Alessandro Simonati[11], Carolyn Schanen[12], Colin A Johnson[1], Barbara Levinson[13],

http://www.nature.com/naturegenetics

nature genetics

Deficiency of hyccin, a newly identified membrane protein, causes hypomyelination and congenital cataract

Federico Zara[1], Roberta Biancheri[1], Claudio Bruno[1], Laura Bordo[1], Stefania Assereto[1], Elisabetta Gazzerro[1], Federica Sotgia[1,2], Xiao Bo Wang[2], Stefania Gianotti[1], Silvia Stringara[1], Marina Pedemonte[1], Graziella Uziel[3], Andrea Rossi[4], Angelo Schenone[5], Paolo Tortori-Donati[4], Marjo S van der Knaap[6], Michael P Lisanti[1,2] & Carlo Minetti[1]

www.nature.com/naturegenetics

BIOBANCA
IRCCS GASLINI

IDENTIFICAZIONE DI MECCANISMI PATOGENETICI

nature medicine

ARTICLES

Lack of the architectural factor HMGA1 causes insulin resistance and diabetes in humans and mice

Daniela Foti[1,7], Eusebio Chiefari[1,7], Monica Fedele[2], Rodolfo Iuliano[1], Leonardo Brunetti[1], Francesco Paonessa[1], Guidalberto Manfioletti[3], Fabrizio Ba

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 8 Feb 2010 | Accepted 25 Jun 2010 | Published 27 Jul 2010

DOI: 10.1038/ncomms1040

Pseudogene-mediated posttranscriptional silencing of HMGA1 can result in insulin resistance and type 2 diabetes

Eusebio Chiefari[1], Stefania Iiritano[1], Francesco Paonessa[1], Ilaria Le Pera[1], Biagio Arcidiacono[1], Mirella Filocamo[2], Daniela Foti[1], Stephen A. Liebhaber[3] & Antonio Brunetti[1,4]

PNAS

Mutant torsinA interferes with protein processing through the secretory pathway in DYT1 dystonia cells

Jeffrey W. Hewett*, Bakhos Tannous*, Brian P. Niland*, Flavia C. Nery*, Juan Zeng*, Yuqing Li†, and Xandra O. Breakefield*‡

*Department of Neurology and Center for Molecular Imaging Research, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, and Program in Neuroscience, Harvard Medical School, Boston, MA 02114; and †Department of Neurology and Center for Neurodegeneration and Experimental Therapeutics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294

Communicated by Edward M. Scolnick, The Broad Institute, Cambridge, MA, February 27, 2007 (received for review October 27, 2006)

BIOBANCA
IRCCS GASLINI

Messa a punto di TERAPIE IN VITRO

Gene Therapy (1997) 4, 1150–1159
© 1997 Stockton Press All rights reserved 0969-7128/97 $12.00

Retrovirus-mediated transfer of the human α-L-iduronidase cDNA into human hematopoietic progenitor cells leads to correction in trans of Hurler fibroblasts

M-M Huang[1],

HUMAN GENE THERAPY 12:2007–2016 (November 1, 2001)
Mary Ann Liebert, Inc.

Various Cells Retrovirally Transduced with *N*-Acetylgalactosoamine-6-Sulfate Sulfatase Correct Morquio Skin Fibroblasts *In Vitro*

GABRIEL
SHUNJI

Eur. J. Biochem. 269, 2764–2771 (2002) © FEBS 2002 doi:10.1046/j.1432-1033.2002.02951.x

In vitro gene therapy of mucopolysaccharidosis type I by lentiviral vectors

Paola Di Natale[1], Carmela Di Domenico[1], Guglielmo R. D. Villani[1], Angelo Lombardo[2], Antonia Follenzi[2] and Luigi Naldini[2]

Biochem. J. (2002) 364, 747–753 (Printed in Great Britain)

Correction of mucopolysaccharidosis type IIIb fibroblasts by lentiviral vector-mediated gene transfer

Guglielmo R. D. VILLANI*, Antonia FOLLENZI†, Borghina VANACORE*, Carmela DI DOMENICO*, Luigi NALDINI† and Paola DI NATALE*[1]

BIOBANCA
IRCCS GASLINI

MUTATION IN BRIEF

Mutational Analysis of the *HGSNAT* Gene in Italian Pa
(S
Ant
Pao

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #433 (2001) Online

MUTATION IN BRIEF

Molecular Analysis of 40 Italian Patients With

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #529 (2002) Online

MUTATION IN BRIEF

Analysis of the Glucocerebrosidase Gene and Mutation
P
Mi
Pa

HUMAN MUTATION 0, 1–8, 2006

RESEARCH ARTICLE

Mutation Profile of the *GAA* Gene in 40 Italian
Pat
Dis
A.L.E.
E. Bur

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #834 (

MUTATION IN BRIEF

Molecular Analysis of the *HEXA* Gene in Italian
Patients With Infantile and Late Onset Tay Sachs
Dise
Anna
Lualdi

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #729 (2004) Online

MUTATION IN BRIEF

Screening of 25 Italian Patients With Niemann-Pick A
Re
Th
V. Ri
R. Bi

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #961 (2007) Online

MUTATION IN BRIEF

Molecular Analysis and Characterization of Nine Novel CTSK Mutations in Twelve Patients Affected by Pycnodysostosis

Michela Donnarumma[1†], Stefano Regis[1†], Barbara Tappino[1], Camillo Rosano[2], Stefania Assereto[3], Fabio Corsolini[1], Maja Di Rocco[4], and Mirella Filocamo [1*]

Scoperta dei geni-malattia

↓

Caratterizzazione molecolare dei casi indice

↓

Possibilità di individuare i portatori nelle rispettive famiglie

↓

CONSIGLIO GENETICO

BIOBANCA

IRCCS GASLINI

Sindrome dell' X fragile

1987

Analisi citogenetica del sito fragile Xq27.3

Conservate in biobanca le linee cellulari dei soggetti analizzati

1991

Scoperto gene FMR1

L' analisi molecolare di FMR1 conferma la diagnosi dei soggetti affetti e permette di individuare i soggetti premutati
→ diagnosi prenatale

BIOBANCA
E.O. Ospedali Galliera

Sindrome di Down

THE LANCET

Acquired mutations in *GATA1* in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder

Presence of soluble amyloid β-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome

Jan K. Teller, Claudio Russo, Laura M. DeBusk, Giovanna Angelini, Damiano Zacchigna, Francesca Dagna-Bricarelli, Pietro Scartezzini, Stefano Bertolini, David M.A. Mann, Massimo Tabaton & Pierluigi Gambetti

British Journal of Haematology, 1998, 103, 213–216

SHORT REPORT

Cytogenetic and molecular study of 32 Down syndrome families: potential leukaemia predisposing role of the most proximal segment of chromosome 21q

CLINICAL GENETICS

An improved method for the detection of Down's syndrome aneuploidy in uncultured amniocytes

GENES, CHROMOSOMES & CANCER 23:61–66 (1998)

BRIEF COMMUNICATION

Increased Levels of a Chromosome 21-Encoded Tumour Invasion and Metastasis Factor (*TIAM1*) mRNA in Bone Marrow of Down Syndrome Children During the A

Jane H. Ives,[1] France Dagna and Dean Nizetić*

[1]Centre for Applied Molecular Bio
[2]Institute for Human Genetics, Ca
[3]2nd Pediatric Clinic, Padua, Italy
[4]University of Geneva Medical Sch
[5]Molecular Haematology Unit, Ins

Acquired mutations in *GATA1* in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder

Jürgen Groet, Suzanne McElwaine, Monica Spinelli, Andrea Rinaldi, Ingo Burtscher, Claire Mulligan, Afua Mensah, Simona Cavani, Franca Dagna-Bricarelli, Giuseppe Basso, Finbarr E Cotter, Dean Nizetic

Transient myeloid disorder is a unique self-regressing neoplasia
ption factor GATA1 is
of erythroid cells and
ive been reported in
own's syndrome. We
A1 in patients with
eloid disorder (n=10)
(n=6). We recorded
L in all patients with
ays) and in all with
14–38 months). The
patients with each
eloid disorder with
neously to complete
ly predict later acute

ARTICLE

Natural Gene-Expression Variation in Down Syndrome Modulates the Outcome of Gene-Dosage Imbalance

Paola Prandini, Samuel Deutsch, Robert Lyle, Maryline Gagnebin, Celine Delucinge Vivier, Mauro Delorenzi, Corinne Gehrig, Patrick Descombes, Stephanie Sherman, Franca Dagna Bricarelli, Chiara Baldo, Antonio Novelli, Bruno Dallapiccola, and Stylianos E. Antonarakis

Down syndrome (DS) is characterized by extensive phenotypic variability, with most traits occurring in only a fraction of affected individuals. Substantial gene-expression variation is present among unaffected individuals, and this variation has a strong genetic component. Since DS is caused by genomic-dosage imbalance, we hypothesize that gene-expression variation of human chromosome 21 (HSA21) genes in individuals with DS has an impact on the phenotypic variability among affected individuals. We studied gene-expression variation in 14 lymphoblastoid and 17 fibroblast cell lines from

BIOBANCA
E.O. Ospedali Galliera

CHARITAS SAPIENTIA
SIFO
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE
SIFO
XXXI CONGRESSO NAZIONALE
DIRITTO ALLA SALUTE E SOSTENIBILITÀ
IN UNA SANITÀ FEDERALE
LA SIFO INTERROGA E PROPONE
Cagliari,
Fiera Internazionale della Sardegna
6 - 8 ottobre 2010
PROGRAMMA AVANZATO