



NEWS & VIEWS

HUMAN GENOMICS

Biobank for the masses

UK Biobank contains a wealth of data on genetics, health and more from 500,000 participants. A detailed overview of the biobank and an analysis of its brain-imaging data show the value of this resource. SEE ARTICLES P.203 & P.210

NANCY COX

Huge sample sizes are often needed to discover the genetic variants that contribute to disease. Meta-analyses of many genome-wide association studies (GWAS), which test for such links, are now beginning to search for associations between DNA variants and common diseases in more than one million individuals. But perhaps equally important is detailed clinical and biological information about the participants, which enables researchers to better test for more associations — including those that give insight into disease mechanisms. Writing in *Nature*, Bycroft *et al.*² and Elliott *et al.*³ describe a huge resource called UK Biobank that marries large-scale genomic and detailed clinical data for 500,000 people. The biobank promises to aid the discovery of relationships between genome variation and common human diseases, and to improve our understanding of the mechanisms that underlie those associations.

As Bycroft *et al.* describe, UK Biobank's 500,000 participants donated urine, saliva and blood samples (Fig. 1), which were used for genetic analysis and evaluated for known biomarkers of disease. The participants were aged between 40 and 69 when they were recruited to the study between 2006 and 2010. This age range meant that participants would be at risk of developing common diseases of adulthood. The volunteers filled out thorough questionnaires about a wide range of factors, including family disease history, demographic background and lifestyle. They also gave consent for researchers to access electronic health-record data. Subsets of participants underwent more-comprehensive examinations, including extensive imaging and lung-function studies.

The sample size of this resource, combined with the breadth of data that have been collected — and that will continue to accrue as the participants age — is unprecedented, as is the generosity of the project's data-sharing plan. From the beginning, the intent has been to



Figure 1 | Biological samples in a storage freezer at UK Biobank. Two papers^{2,3} describe the set-up of the biobank and analyse some of its data.

share the data in their entirety with any health researcher. As a consequence, thousands of scientists from all over the world have been doing research on these data since July 2017.

In 2007, the Wellcome Trust Case Control Consortium published a landmark study¹ that set the standard for how GWAS should be performed and the resulting data shared, greatly influencing how GWAS were conducted. Similarly, Bycroft *et al.* provide a wealth of detail on how they designed their study and analysed the resulting genetic data. As such, their paper promises to influence a new generation of data scientists.

The work is a vivid reminder that data generation is perhaps the least challenging aspect of big-data science. The researchers used an array-based approach to determine

nucleotide variation at more than 800,000 genomic sites, and then imputed variation at millions more sites. But the scale of the data meant that both the design of this genotyping and the subsequent quality-control analysis needed to be wholly reconceived from methods used for smaller studies. Moreover, much of the software used needed to be substantially revised to achieve reasonable computing times. Software is being made available to scientists, along with the full results of the authors' preliminary GWAS and phenome-wide association studies, the latter of which analyse associations between the entire range

WILLIAMS IMAGES

Biobanca

Ruolo nella ricerca biomedica

Annual Special Issue

TIME

10 IDEAS CHANGING THE WORLD RIGHT NOW

The global economy is being remade before our eyes. Here's what's on the horizon

- WHY YOUR JOB IS YOUR MOST VALUABLE ASSET
- REPURPOSING THE SUBURBS
- SUBURBAN-STYLE SHOPPING
- BIOBANKS: SAVING YOUR PARTS
- NEED LAND? RENT A COUNTRY
- THE NEW CALVINISM
- ECOLOGICAL INTELLIGENCE
- AMORTALITY: FOREVER YOUNG
- AFRICA: OPEN FOR BUSINESS
- REINVENTING THE HIGHWAY



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE

hic sunt futura

Ricerca scientifica e metodo scientifico

TRECCANI

ISTITUTO

MAGAZINE

CATALOGO

SCUOLA E FORMAZIONE

LIBRI

ARTE

TRECCANI

ricerca scientifica e tecnologica

Dizionario di Economia e Finanza (2012)

Crea un ebook con questa voce | Scaricalo ora (0)

Condividi



ricerca scientifica e tecnologica

Attività di studio, con intendimenti e metodi scientifici, svolta in modo sistematico e non casuale per l'acquisizione di nuove conoscenze.

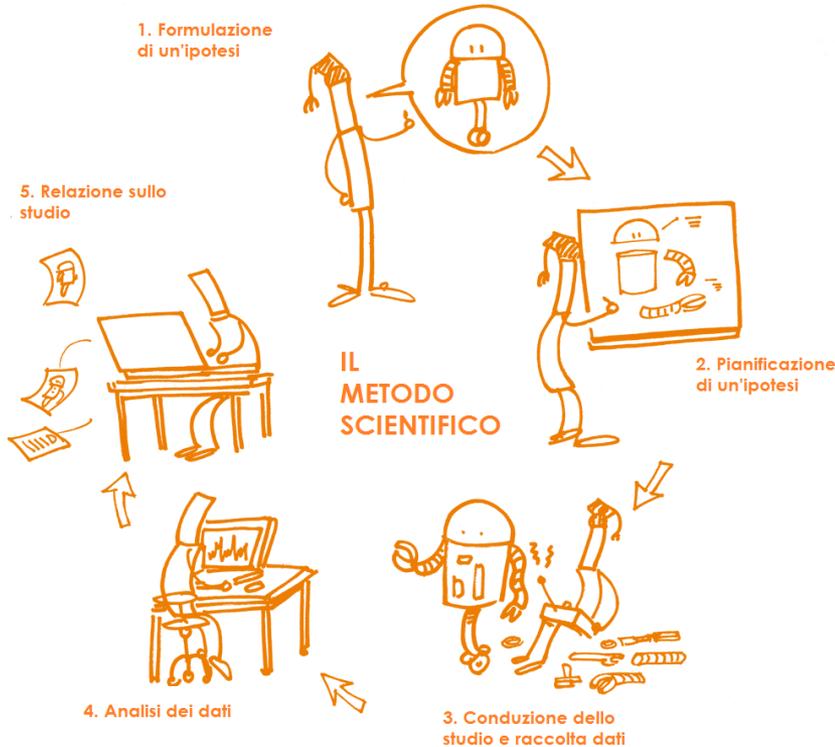
La r. s. in senso stretto andrebbe distinta da quella t., che è volta alla individuazione e alla messa a punto di tecniche particolari per scopi specifici, ma la distinzione non è netta in quanto la r. si propone non soltanto di allargare le conoscenze scientifiche, ma di consentire anche le loro applicazioni pratiche e di perfezionare, diffondere e valorizzare le tecnologie soprattutto nei settori dell'industria, dell'agricoltura e dei servizi.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE

hic sunt futura

Ricerca scientifica e metodo scientifico



PHILOSOPHICAL
TRANSACTIONS A

royalsocietypublishing.org/journal/rsta

Research



Cite this article: Gundersen OE. 2021 The fundamental principles of reproducibility. *Phil. Trans. R. Soc. A* **379**: 20200210. <https://doi.org/10.1098/rsta.2020.0210>

Accepted: 6 November 2020

One contribution of 15 to a theme issue 'Reliability and reproducibility in computational science: implementing verification, validation and uncertainty quantification *in silico*'.

Subject Areas:
e-science

The fundamental principles
of reproducibility

Odd Erik Gundersen^{1,2}

¹Department of Computer Science, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

²TrønderEnergi AS, Trondheim, Norway

OEG, 0000-0002-9754-5941

Reproducibility is a confused terminology. In this paper, I take a fundamental view on reproducibility rooted in the scientific method. The scientific method is analysed and characterized in order to develop the terminology required to define reproducibility. Furthermore, the literature on reproducibility and replication is surveyed, and experiments are modelled as tasks and problem solving methods. Machine learning is used to exemplify the described approach. Based on the analysis, reproducibility is defined and three different degrees of reproducibility as well as four types of reproducibility are specified.

This article is part of the theme issue 'Reliability and reproducibility in computational science: implementing verification, validation and uncertainty quantification *in silico*'.

Riproducibilità: capacità, da parte di investigatori indipendenti di trarre le stesse conclusioni da un esperimento, seguendo la documentazione condivisa dagli investigatori originali.



La riproducibilità è in crisi

IS THERE A REPRODUCIBILITY CRISIS?

A *Nature* survey lifts the lid on how researchers view the 'crisis' rocking science and what they think will help.

BY MONYA BAKER

7%
Don't know

3%
No, there is no crisis

52%
Yes, a significant
crisis

38%
Yes, a slight
crisis

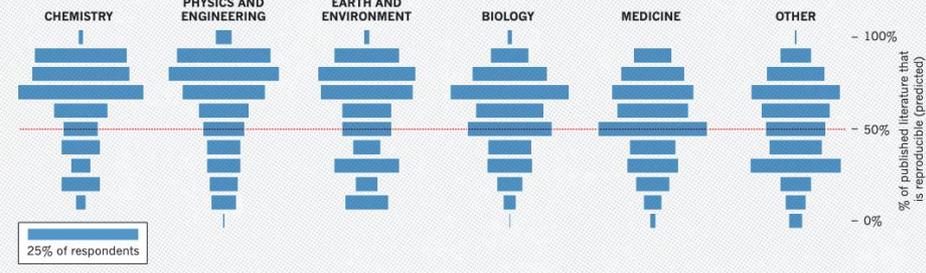
1,576
RESEARCHERS SURVEYED

A 'CRISIS' IN NUMBERS

Nature surveyed 1,576 scientists online to get their thoughts on reproducibility in their field and in science in general. See go.nature.com/2vjr4y for more charts and access to the full data.

HOW MUCH PUBLISHED WORK IN YOUR FIELD IS REPRODUCIBLE?

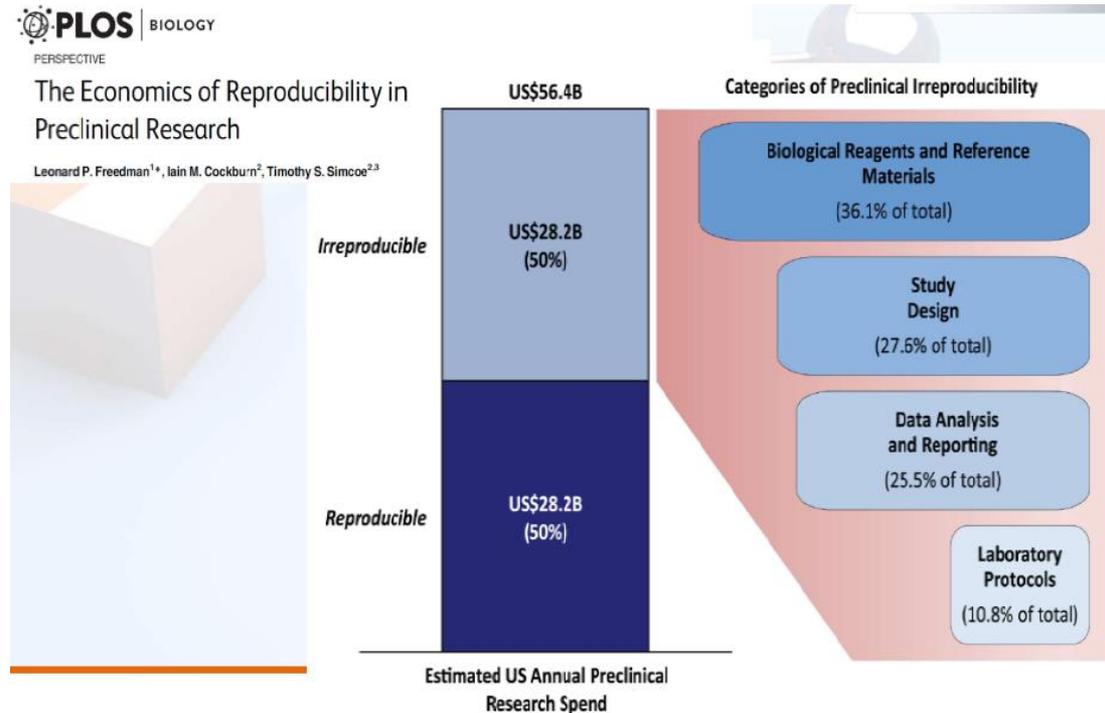
Physicists and chemists were most confident in the literature.





Cause della crisi

- Mancato accesso a dettagli metodologici, dati grezzi, materiale di ricerca,
- **Uso di reagenti biologici e materiale di riferimento di cattiva qualità,**
- Incapacità di analizzare informazioni complesse,
- Cattive pratiche di ricerca e di disegno sperimentale,
- Errori cognitivi/preconcetti,
- Cultura competitiva che premia i risultati positivi e non quelli negativi.



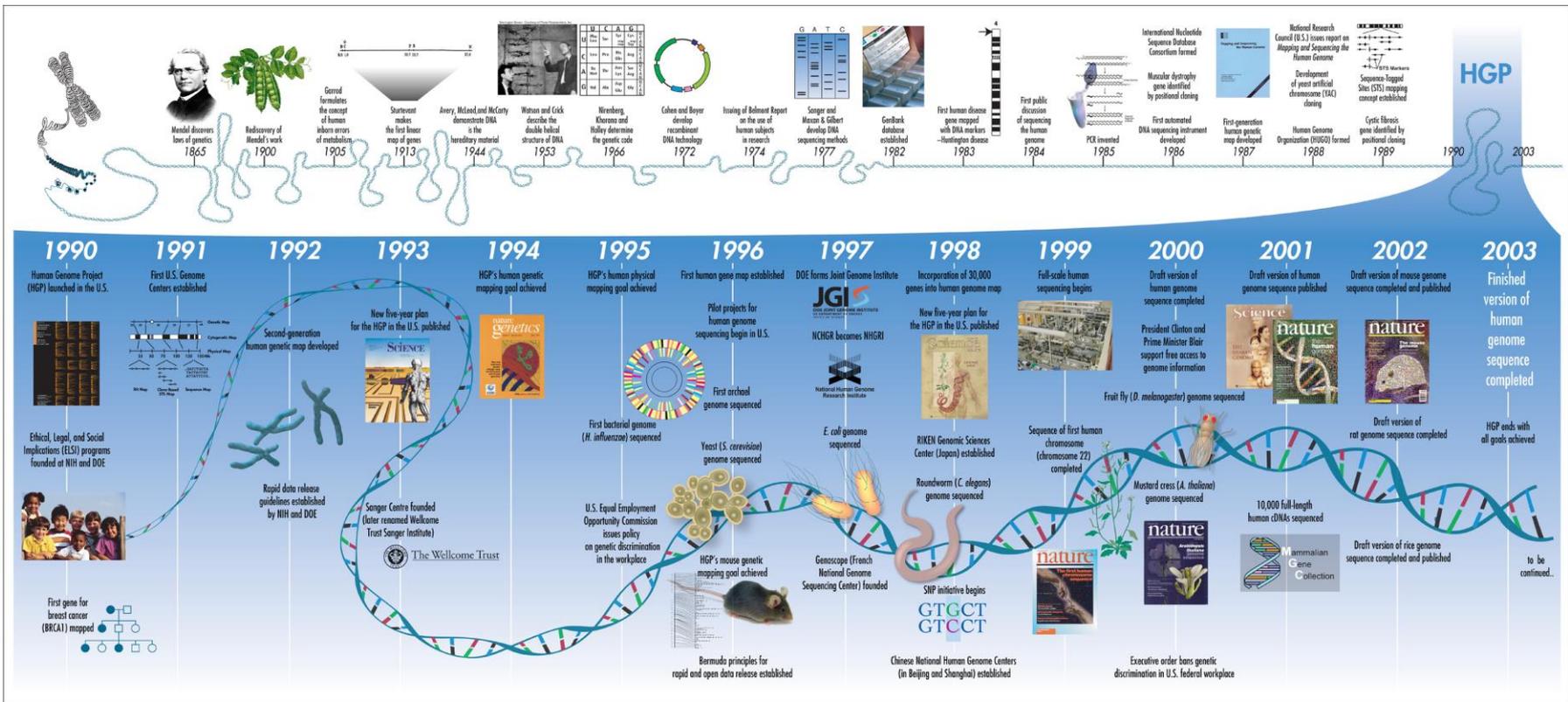
Come uscire
dalla crisi?



There are at least six things in this picture that a quality-assurance manager would try to improve. Can you spot them?

QUALITY TIME

IT MAY NOT BE SEXY, BUT QUALITY ASSURANCE
IS BECOMING A CRUCIAL PART OF LAB LIFE.



L'era omica

- Il mondo dopo il *Progetto Genoma Umano*,
- Omica: tanti dati, poca informazione,
- L'omica e la diagnostica.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE

hic sunt futura

Il progetto genoma

NIH National Human Genome
Research Institute

Begin your search here



[About Genomics](#)

[Research Funding](#)

[Research at NHGRI](#)

[Health](#)

[Careers & Training](#)

[News & Events](#)

[About NHGRI](#)

[Home](#) / [About Genomics](#) / [The Human Genome Project](#)

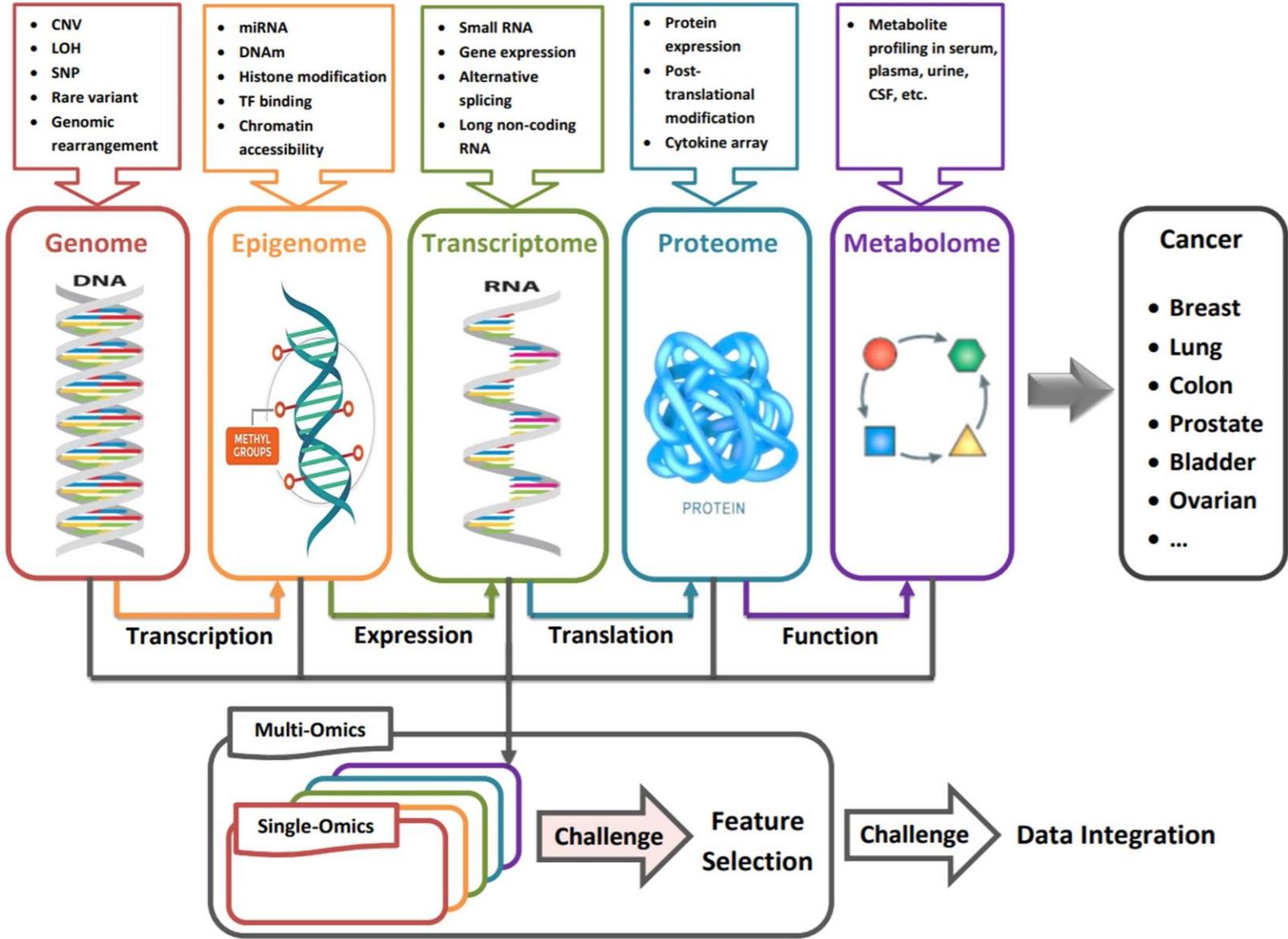
The Human Genome Project

The Human Genome Project is one of the greatest scientific feats in history. The project was a voyage of biological discovery led by an international group of researchers looking to comprehensively study all of the DNA (known as a genome) of a select set of organisms. Launched in October 1990 and completed in April 2003, the Human Genome Project's signature accomplishment – generating the first sequence of the human genome – provided fundamental information about the human blueprint, which has since accelerated the study of human biology and improved the practice of medicine.





Dal genoma all'omica





BIOMARCATORI IN ONCOLOGIA

Importanza dei biomarcatori nella decisione clinica in oncologia

	Domande dal paziente
Biomarcatore di rischio	Che rischio ho di sviluppare un cancro?
Biomarcatore diagnostico	Ho un cancro?
Biomarcatore prognostico	Che possibilità ho di sopravvivere?
Biomarcatore predittivo	Quale trattamento è migliore per me?
Biomarcatore surrogato	Il trattamento sta funzionando?
Biomarcatore prognostico	Il cancro ritornerà?

Mod. da Mordente A, et al. Adv Exp Med Biol. 2015;867:9-26.

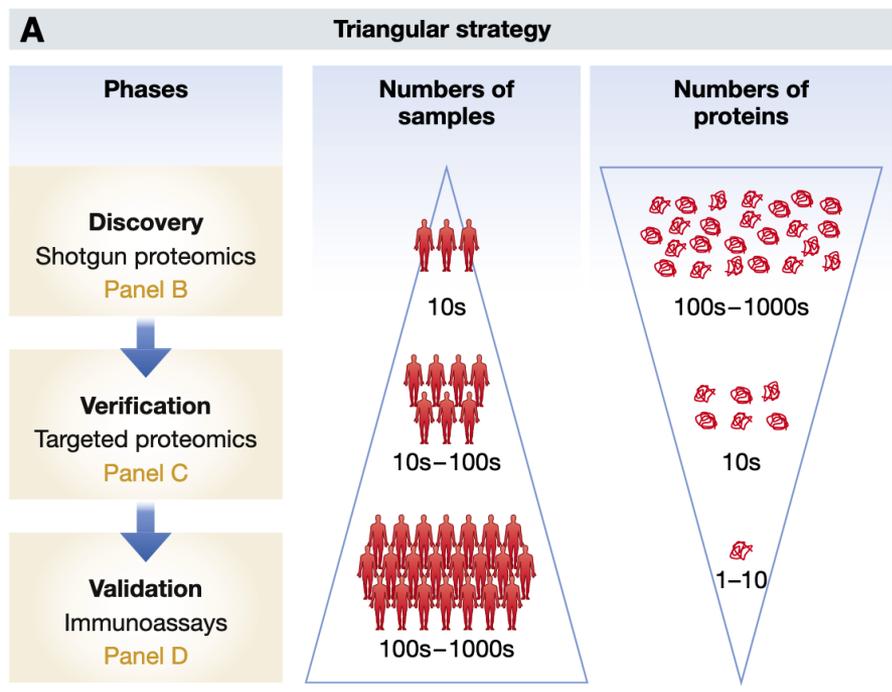
"Una caratteristica definita che viene misurata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte a un'esposizione o intervento.» NIH



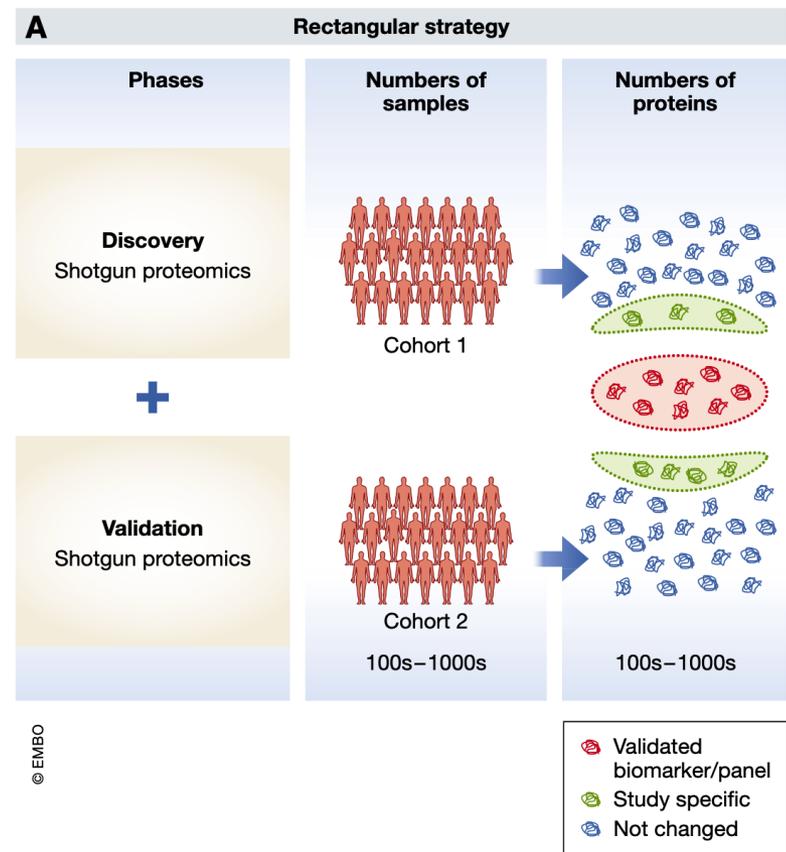
A pesca di Biomarcatori

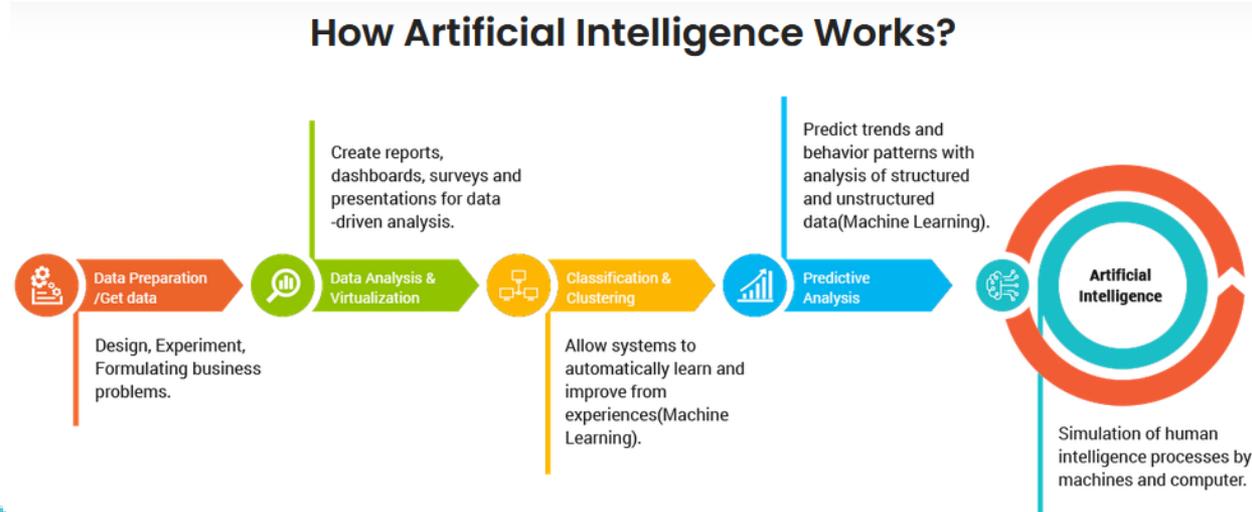
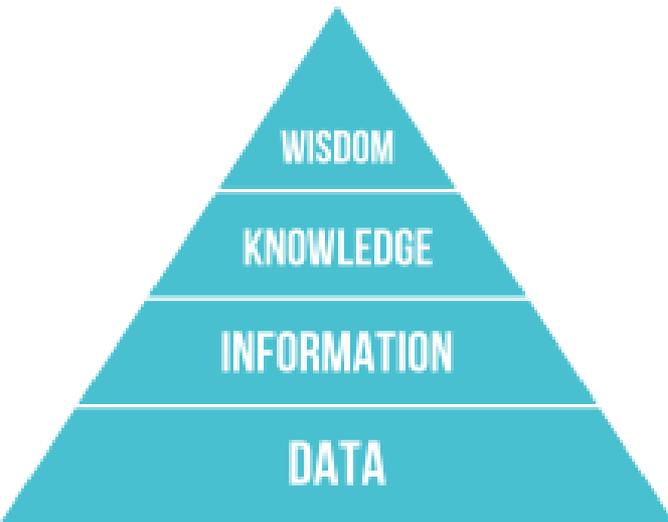


Approccio triangolare



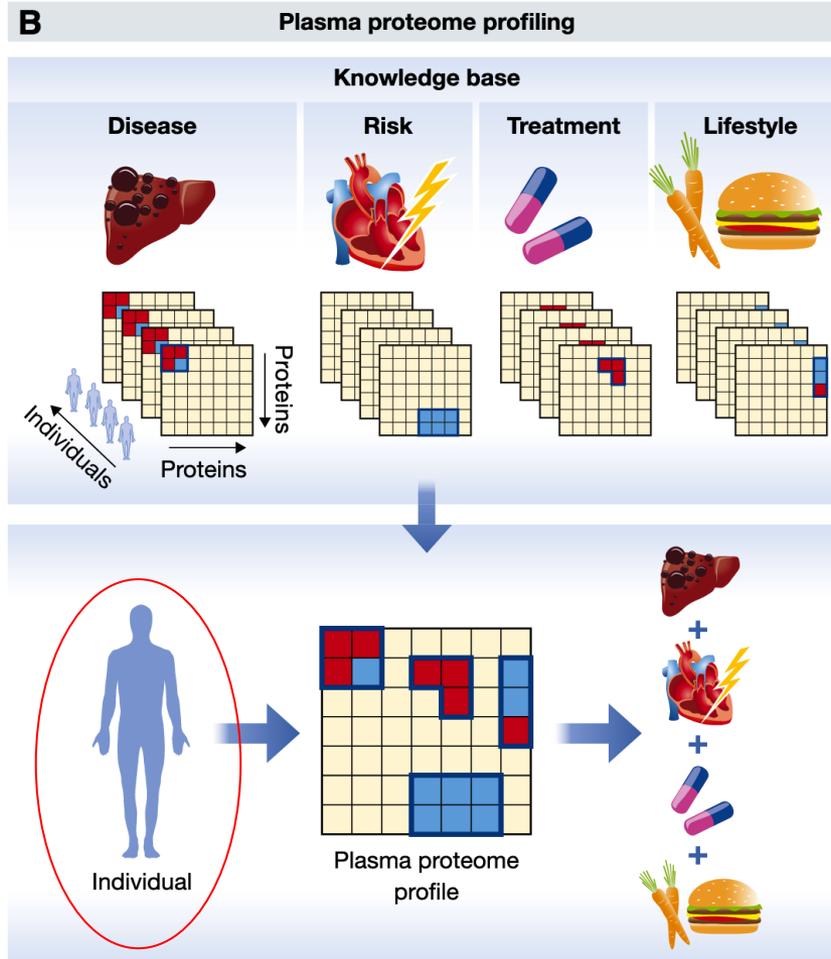
Approccio rettangolare





*Dov'è la saggezza che abbiamo perso nella conoscenza?
Dov'è la conoscenza che abbiamo perso nell'informazione?*

A pesca di Biomarcatori



- Riduzione dei costi delle metodiche,
- Uso di machine learning,
- Disponibilità di biobanche!

Aspetti generali

Perché le Biobanche sono importanti,

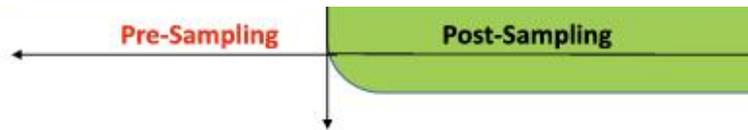
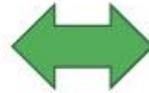
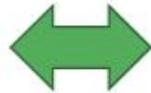
Cosa sono le Biobanche?

Quali sono le norme di riferimento?



Cos'è una Biobanca?

- ▶ A collection is the presence of a number of samples
- ▶ A repository is an organized collection of samples
- ▶ A biobank is a repository of biological samples (human - or non human samples)



- Una piattaforma per la raccolta sistematica di materiale biologico di ottima qualità
- e dei dati ed informazioni ad esso associate,
- conservate in un sistema strutturato ed analizzabile,
- inquadrato in una cornice etica e legale.

Cos'è una Biobanca?



Different Stages of Biobanking

	Biobanking 1.0	Biobanking 2.0	Biobanking 3.0
Main Focus	Quantity	Quality	Stakeholders
Number of Biospecimens	+++++	+++	++
Person Related Data	++	+++	++++
Biospecimen Data	+	+++++	++++
Stakeholder's Needs	+	+	+++++

Biobanca: requisiti generali

NORMA ITALIANA	Biotechnologie - "Biobanking" - Requisiti generali per il "biobanking"	UNI ISO 20387
		FEBBRAIO 2019
	Biotechnology - Biobanking - General requirements for biobanking	Versione italiana del marzo 2019
	La norma specifica i requisiti generali di competenza, imparzialità e coerente funzionamento delle biobanche, inclusi i requisiti relativi al controllo qualità per garantire materiali biologici e dati associati di qualità appropriata. Il documento è applicabile a tutte le organizzazioni che eseguono il "biobanking" per la ricerca e lo sviluppo, incluso il "biobanking" di materiale biologico da organismi multicellulari (per esempio umani, animali, funghi e piante) e microrganismi.	

biobanca: Entità legale o parte di un'entità legale che svolge attività di "biobanking" (punto 3.6).

biobanking: Processo di *acquisizione* (punto 3.2) e conservazione, unitamente ad alcune o a tutte le attività relative a raccolta, preparazione, preservazione, prova, analisi e distribuzione di materiale biologico definito e informazioni e dati relativi.

Requisiti minimi per garantire l'adeguatezza del materiale Biologico e Dati Associati

Mission

Procedure Documentate

Principi Etici (regionali, nazionali, internazionali)

Tempo di Conservazione, distribuzione, smaltimento o distruzione del Materiale Biologico e dei Dati

Salvaguardia dell'Imparzialità, identificazione e gestione dei rischi

Riservatezza

Figura 1. Requisiti generali di una biobanca

Biobanca: requisiti generali



Imparzialità,

Riservatezza.

Riservatezza

La biobanca deve proteggere le informazioni riservate e i diritti di proprietà di fornitori/donatori, destinatari e utilizzatori, in particolare durante la conservazione e la trasmissione dei dati.

La biobanca deve essere responsabile, attraverso impegni giuridicamente vincolanti, della gestione delle informazioni riservate ottenute o create durante le attività di "biobanking". Quando condivide dati o materiale biologico e dati associati, la biobanca deve, dove possibile, informare il fornitore/donatore, della modalità con cui la sua privacy e riservatezza sono protette. La biobanca deve rilasciare informazioni concernenti il materiale biologico e dati associati solo secondo gli accordi e le approvazioni pertinenti (per esempio accordi contrattuali, documenti legalmente vincolanti, approvazioni etiche).

Quando alla biobanca sia richiesto per legge di rilasciare informazioni riservate, il fornitore/donatore, se non vietato per legge, deve essere notificato delle informazioni fornite.

Tutto il personale che ha accesso a dati riservati della biobanca deve essere tenuto alla riservatezza (vedere punto 6.2.1.2).

Imparzialità: P

Nota 1 Obiettività significa influenzare negativ

Nota 2 Altri termini utili per di interesse", "ass "equità", "distacco

[FONTE: ISO/ certificazione"

in modo da non

senza di conflitto apertura mentale",

"organismo di

Biotechnologie — Biobanking — Guida per l'implementazione della ISO 20387

Biotechnology — Biobanking — Implementation guide for ISO 20387

Biobanca: requisiti del processo

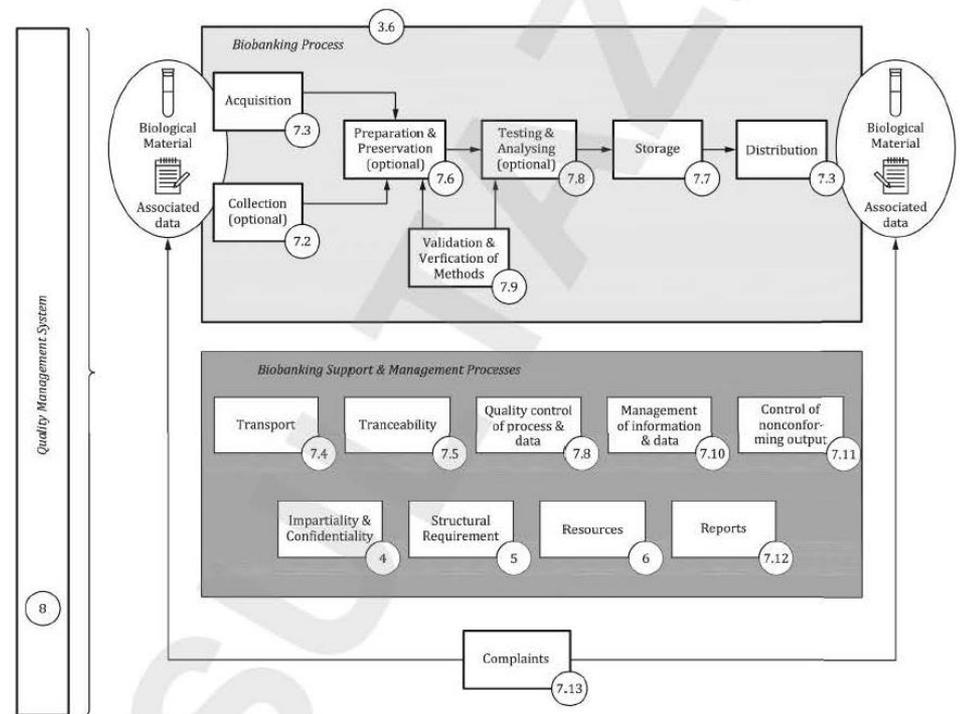


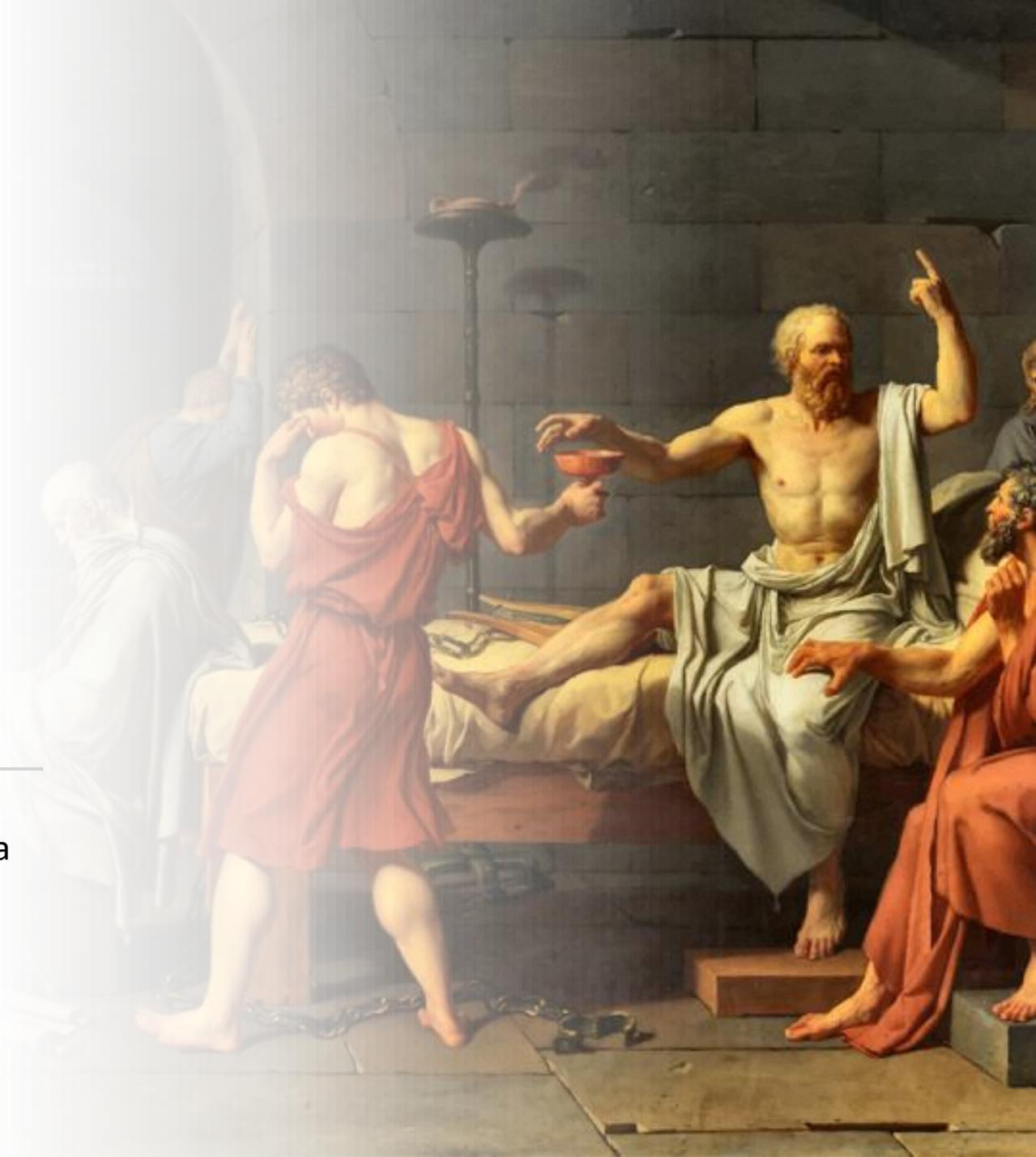
Figure 2 — Components of the biobanking process and its related support and management processes, with encircled numbers corresponding to Clauses of ISO 20387:2018

- Raccolta,
- accettazione,
- acquisizione,
- identificazione,
- preservazione,
- conservazione a lungo termine,
- controllo di qualità,
- trasporto,
- smaltimento.



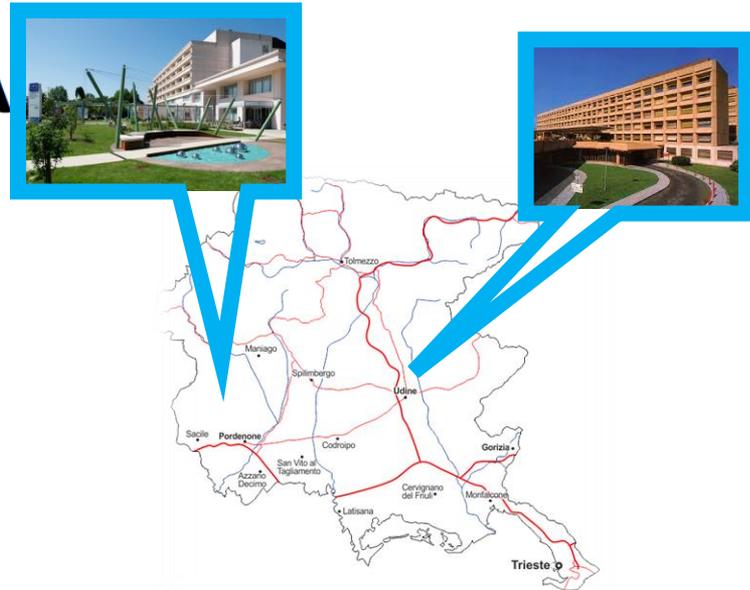
Come far nascere una Biobanca?

Siamo convinti dell'importanza
delle Biobanche, ora cosa
dobbiamo fare?



Quadro Regione FVG

PIANO DELLA MEDICINA DI LABORATORIO DELLA REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA



Tratto da:

Delibera 599 del 31 Marzo 2017

Sezione "BIO-BANCA" (pp. 30-32)

Per tutte le considerazioni sopra esposte, la Regione si dota di un'unica bio-banca, articolata nelle sedi di più aziende, che utilizza i medesimi sistemi gestionali (informatici, di sicurezza e di qualità), opera utilizzando gli stessi protocolli operativi e gli standard di qualità. La bio-banca dell'IRCCS Centro di riferimento oncologico di Aviano svolge la funzione di coordinamento ed indirizzo per le attività di raccolta di materiale biologico effettuate negli altri centri regionali, nonché per l'eventuale operatività di altre sedi di stoccaggio.

Biobanca ASUFC

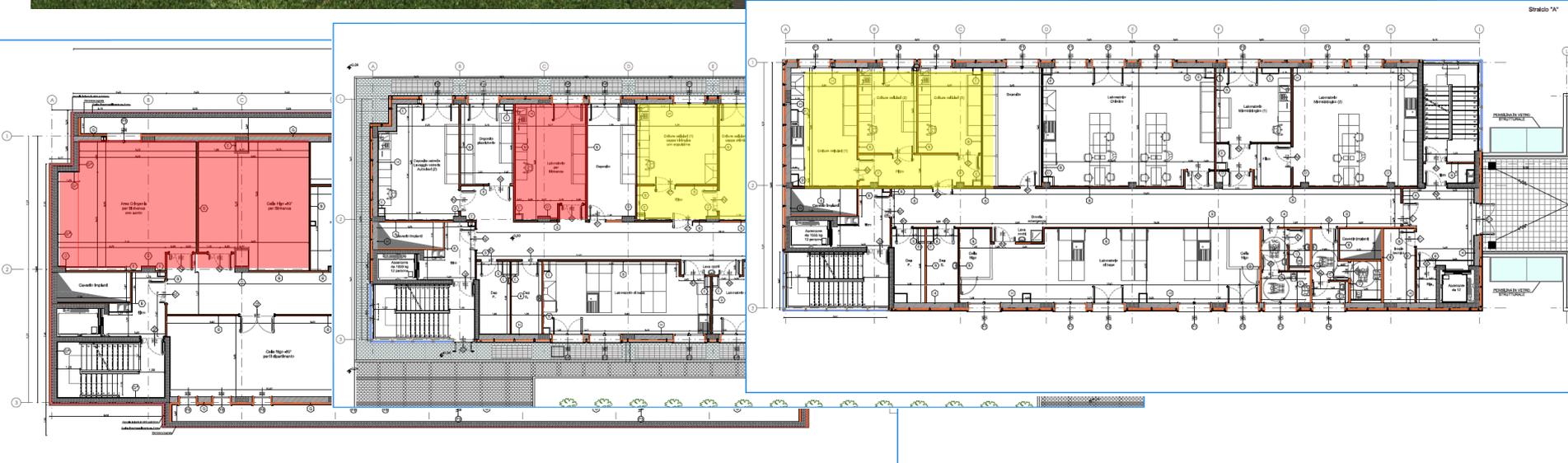
- Con Decreto del Direttore Generale n. 862 dd. 13.08.2021, l'ASUFC ha costituito la "Biobanca ASUFC" alla quale fanno capo le sotto articolazioni:

- "Biobanca SLA Malattie Neuromuscolari e Lisosomiali", ad oggetto "Assunzione delle linee guida per la gestione della Biobanca SLA Malattie Neuromuscolari e Lisosomiali dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Friuli Centrale", finalizzata alla conservazione dei campioni DNA di soggetti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), ai fini diagnostici e di ricerca;
- "Biobanca BINSa", (Biobanca Invecchiamento in SALute) per malattie associate all'invecchiamento, avente ad oggetto il sostegno alle ricerche biomediche, incluse quelle genetiche, finalizzate ad avanzare le conoscenze sull'invecchiamento in stato di salute (*Healthy Ageing*) e sulle malattie legate all'età;

LABORATORI HEALTHY AGEING



- Edificio "A" – Fabbricato laboratori 2400 mq su 3 piani
- Edificio "B" – Auditorium per 150 persone



Governance e coinvolgimento degli Stakeholders

If you fail to plan, you plan to fail...

Interni

- **Università** (Rettorato, Direttore di Dpt., altri Dpt - es. DMIF-, IRB, Delegato Ricerca),
- **ASUFC,**
- **Coordinamento Regionale** Malattie Rare,
- **SSR,**
- **Ricercatori clinici e di base,**
- **Personale,**
- **Sponsor** (es.: Organizzazioni pubbliche -MIUR-, Fondazioni per la Ricerca?),
- **Bioinformatici (IT) UNIUD,**
- **IRB/CEUR.**

Esterni

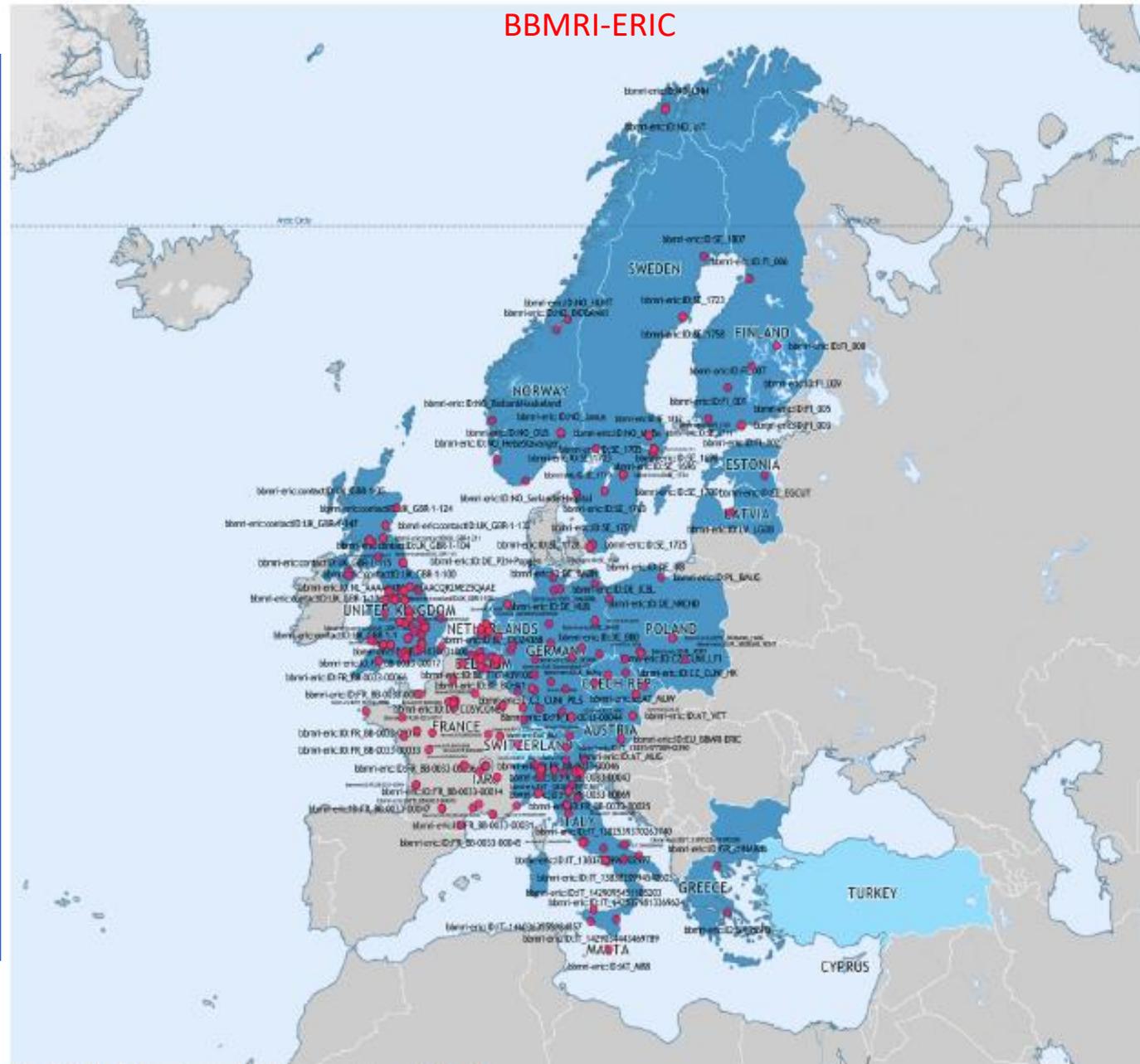
- **Donatori,**
- **IT Esterni (INSIEL),**
- **Popolazione generale,**
- **Organizzazioni di pazienti,**
- **Legislatori/Politici,**
- **Media,**
- **Industria**

Biobanca



Entrare in rete!

- BBMRI-ERIC



COVID-19

Dall'emergenza nasce la Biobanca

Biobanking for COVID-19 research in Udine

Prot.N. 0021539 / P / GEN/ ARCS
Data: 03/09/2021 12:09:04

SC Politiche del Farmaco, Dispositivi Medici e Protesica

ARCS
Azienda Regionale
di Coordinamento
per la Salute

REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

Responsabile del procedimento:
Adriano Carli
tel:0432-491000
mail: adriano.carli@arcsudc.it

Responsabile dell'istruttoria:
Caterina Vito
tel:0432-491000
mail: caterina.vito@arcsudc.it
arcsudc@arcsudc.it

Spett.le Università degli studi di Udine
Dipartimento di Area Medica
Trasmesso via PEC:
damed@spccas.uniud.it
c.a. Prof. Leonardo Alberto Sechi

E. p.c.

Spett.le Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale
(ASUFC)
Trasmesso via PEC:
paolo@azienda.uniud.it

SCC Dipartimento di Anatomia Patologica
c.a. Paolo Antonio Beltrami

SCC Gestione Ricerca e Sviluppo
c.a. Samantha Gomboso
samantha.gomboso@azienda.uniud.it

Riferimenti precedenti nessuno
Allegati: elenco componenti presenti seduta del 23.05.2021

OGGETTO: Trasmissione sintesi della valutazione e parere CEUR (seduta dd 25.05.2021 - odg 6.13)



**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE
dott. Massimo Braganti**
nominato con deliberazione della Giunta Regionale
n. 2268 del 27 dicembre 2019

N. 345 DEL 03/04/2020

AVENTE AD OGGETTO:
Autorizzazione studio no profit, intitolato "Raccolta di campioni ematici in pazienti affetti da infezione COVID-19 sintomatici e asintomatici che affluiscono ai reparti e ai punti prelievo di ASU FC. Verranno raccolti anche campioni di controllo da soggetti non COVID-19, "studio pilota", Dpt. Medicina Laboratorio dell'ASU FC, prof. Francesco Curcio.

03/31/2020

Ethical committee
clears the Biobanking
of COVID19 pt
samples

02/02/2021

Ethical committee
clearance for «biomarker
study» on COVID19 pts

05/25/2021

Substantial amendment to
enroll critical/deceased pts
in «biomarker study»

04/03/2020

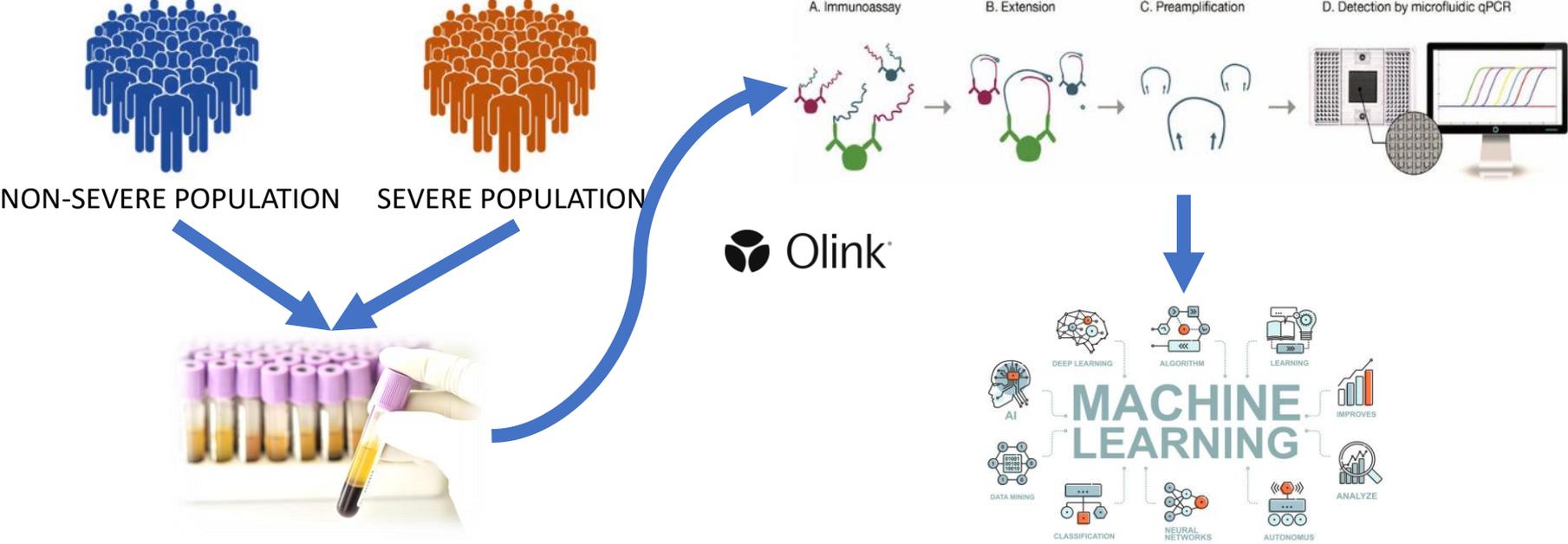
ASUFC authorizes the
Biobanking of COVID19 pt
samples

08/30/2021

Substantial amendment to
continue enrolling COVID19
pts



EXPERIMENTAL SETTING



MACHINE LEARNING APPROACHES

26 demographic, clinical and anamnestic parameters

32 hematochemical and immunometric parameters

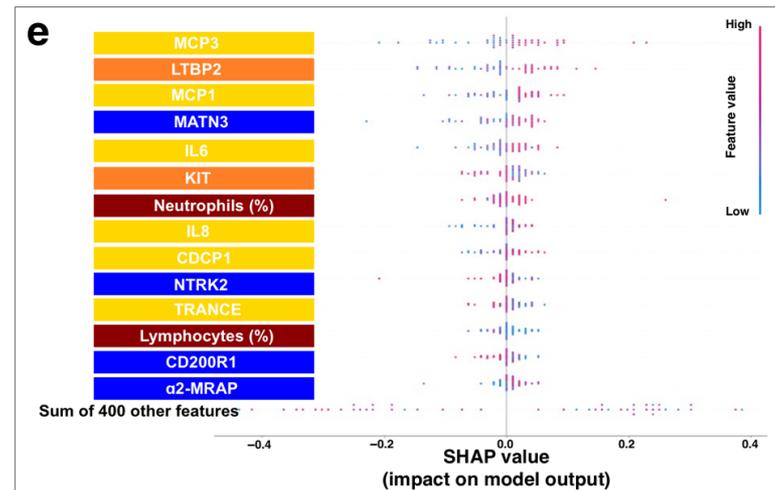
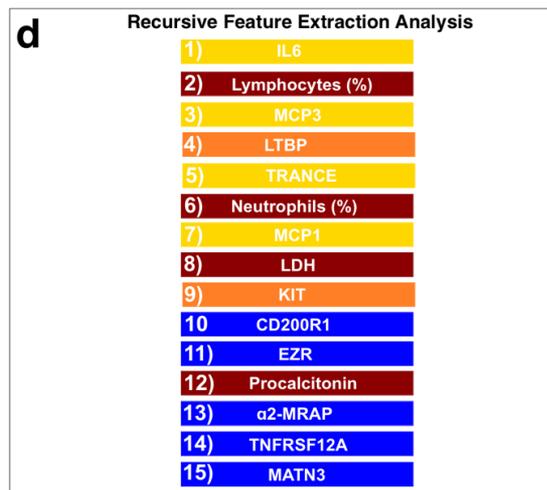
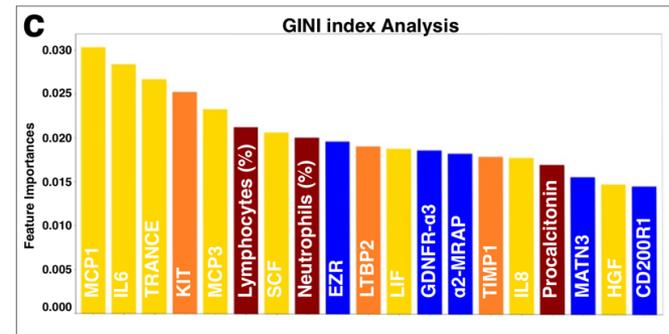
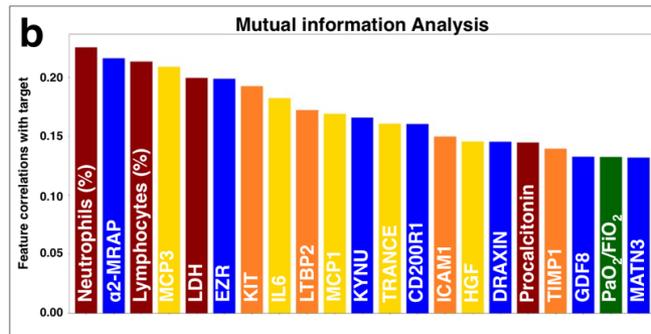
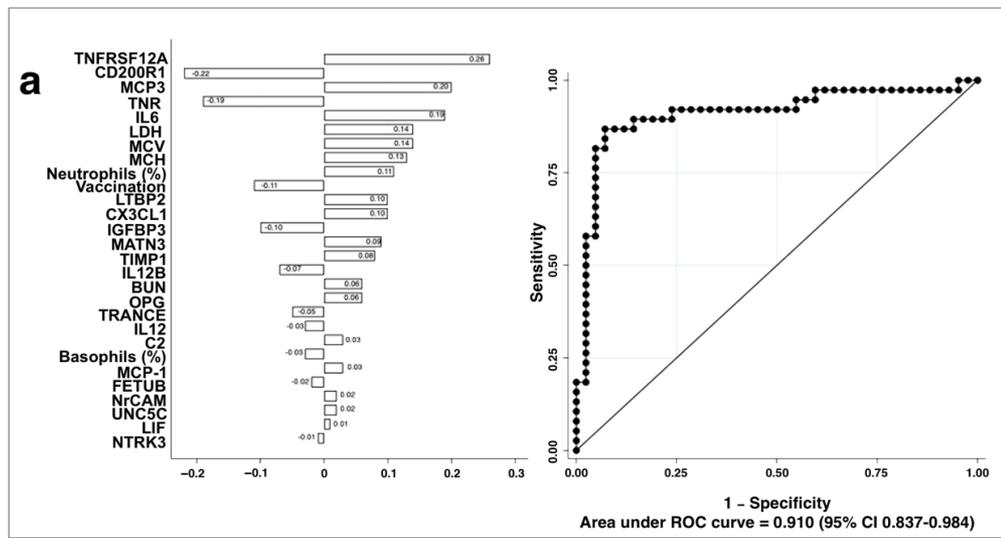
274 plasma proteomic biomarkers

MACHINE LEARNING

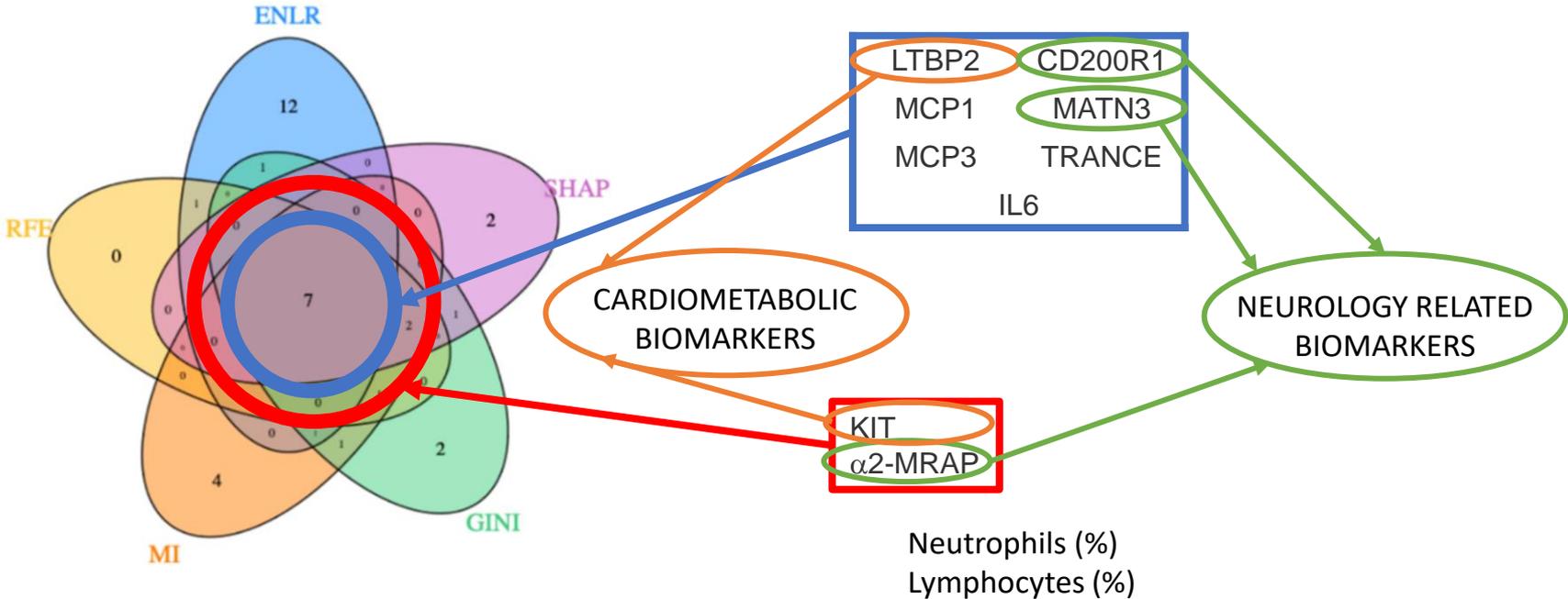
- Model dependent approaches:
 - Elastic-Net logistic regression (ENLR)*
 - GINI index analysis (GINI)*
 - Recursive Feature Extraction analysis (RFE)*
 - SHapley Additive exPlanations (SHAP)*
- Model independent approaches:
 - Mutual Information (MI) analysis*



MACHINE LEARNING



MACHINE LEARNING COMBINED



Biobanca: più che uno sprint... è una gara di fondo



I believe that setting up a biobank requires patience and perseverance. Gaining acceptance from the research community and clinical staff will take time and hard work. Many investi-