

**ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE
DEL LAZIO E DELLA TOSCANA M. ALEANDRI**

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n. 282..... del 3/08/2020

OGGETTO: Organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e dell'attività bioinformatica

Proposta di deliberazione n. 22/USD del 28/07/2020

Direzione Sanitaria e D.O. Diagnostica Generale

L'Estensore Dott.ssa Serena Saccares



Il Responsabile del procedimento Dott. Francesco Filippetti



Il Direttore Sanitario



Il Responsabile D.O. Diagnostica Generale



Visto di regolarità contabile..... n. di prenot.

Parere del Direttore Amministrativo
Dott. Manuel Festuccia



Favorevole Non favorevole

IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Ugo Della Marta


**IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Andrea Leto**

e

**Il Responsabile della
DIREZIONE OPERATIVA DIAGNOSTICA GENERALE
Dott. Antonio Battisti**

Oggetto: Organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e dell'attività bioinformatica

PREMESSO CHE

- con deliberazione del Direttore Generale n. 556/2017 è stato approvato il Regolamento per l'Ordinamento Interno dei Servizi dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana come modificato dalla Deliberazione del Direttore Generale n. 265/2019;
- nella sezione 17 dell'Allegato 1 del suddetto Regolamento tra le attribuzioni della Direzione Operativa Diagnostica Generale è specificato che "effettua e gestisce prove *omissis* servendosi anche di tecniche di caratterizzazione biomolecolare";
- nell'articolazione della sopra richiamata Direzione Operativa è operativa una Unità Operativa Semplice denominata "Diagnostica e caratterizzazione molecolare, Laboratorio di Riferimento Nazionale (NRL-AR) e Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRN-AR)";
- la Delibera del Direttore Generale n. 301 del 23/05/2019 nell'ambito del Ciclo di Sviluppo ed Innovazione prevede l'individuazione e la proposta di possibili scenari di crescita dell'Ente attraverso la predisposizione di documento annuale definito "Piano di Sviluppo" a cura dell'US Ricerca Innovazione.

VISTO CHE

- l'indicazione della Direzione Aziendale è di favorire la competenza trasversale alle varie strutture organizzative, anche relativamente alle attività di caratterizzazione ed approfondimenti molecolari che si servono delle tecnologie di sequenziamento ed analisi genomiche, tuttora in corso di evoluzione;
- la Direzione Aziendale ha già in precedenza affidato alla UOC Direzione Operativa Diagnostica Generale il compito di coordinare l'attività di sequenziamento di tipo Sanger (Delibera 518/2019 "Sanger Sequencing"), il cui percorso di condivisione dei principi e degli aspetti organizzativi e gestionali ha già visto il coinvolgimento anche delle UOC Direzioni Operative di Virologia e Microbiologia degli Alimenti, e della UOSD Ricerca e Controllo degli Organismi Geneticamente Modificati;

TENUTO CONTO ANCHE

della nota prot. 2165 del 13/03/2020 dell'US Ricerca ed Innovazione che propone il Piano di Sviluppo 2020 per IZSLT, e che fa riferimento alla sopra richiamata Delibera del Direttore Generale n. 301/2019;

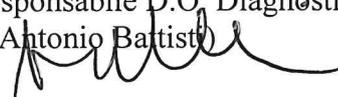
PROPONGONO

- 1) L'adozione dell'Allegato 1 avente per titolo "*Documento di organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e attività bioinformatica*" e facente parte integrante e sostanziale della presente proposta di deliberazione;
- 2) L'adozione dell'Allegato 2 avente per titolo "*Formato generale di Material Transfer Agreement*" e facente parte integrante e sostanziale della presente proposta di deliberazione;
- 3) Di affidare la responsabilità del coordinamento delle attività di HTS e relative attività bioinformatiche alla UOC D. O. Diagnostica Generale, attraverso la sua articolazione UOS Diagnostica e Caratterizzazione Molecolare, Laboratorio di Riferimento Nazionale (NRL-AR) e Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRN-AR).
- 4) Che la responsabilità del coordinamento di cui al punto 2 non prefiguri alcun rapporto gerarchico verso le strutture coinvolte nelle attività oggetto della presente proposta.

Il Direttore Sanitario
(Dr. Andrea Leto)



Il Responsabile D.O. Diagnostica Generale
(Dr. Antonio Bartist)



IL DIRETTORE GENERALE

Oggetto: Organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing) e dell'attività bioinformatica

VISTA la proposta di deliberazione avanzata dal Direttore Sanitario e dal Responsabile della Direzione Operativa Diagnostica Generale n. 22/USD del 28/07/2020 avente ad oggetto: "Organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing) e dell'attività bioinformatica";

SENTITO il Direttore Amministrativo che ha espresso parere favorevole alla adozione del presente provvedimento;

RITENUTO di doverla approvare così come proposta,

DELIBERA

per i motivi espressi in narrativa che costituiscono pertanto parte integrante e sostanziale del presente provvedimento:

- 1) L'adozione dell'Allegato 1 avente per titolo "*Documento di organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e attività bioinformatica*" e facente parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
- 2) L'adozione dell'Allegato 2 avente per titolo "*Formato generale di Material Transfer Agreement*" e facente parte integrante e sostanziale della presente proposta di deliberazione;
- 3) Di affidare la responsabilità del coordinamento delle attività di HTS e relative attività bioinformatiche alla UOC D. O. Diagnostica Generale, attraverso la sua articolazione UOS Diagnostica e Caratterizzazione Molecolare, Laboratorio di Riferimento Nazionale (NRL-AR) e Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRN-AR).
- 4) Che la responsabilità del coordinamento di cui al punto 2 non prefigura alcun rapporto gerarchico verso le strutture coinvolte nelle attività oggetto della presente deliberazione.

Il Direttore Generale

(Dott. Ugo Della Marta)





Allegato 1

“Documento di organizzazione delle attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e dell’attività bioinformatica”

Il presente documento, in coerenza con gli indirizzi del Regolamento Aziendale di Organizzazione dei Servizi, mira a organizzare e potenziare le attività di Sequenziamento massivo (High Throughput Sequencing, HTS) e le attività di bioinformatica che sono svolte nell’Ente.

Pertanto si intende dare indirizzi gestionali ed operativi al fine di:

- a) definire il livello di governo generale delle attività;
- b) migliorare le performance dell’Istituto in un’area della diagnostica e caratterizzazione molecolare, e della genomica in grande sviluppo, sia nei settori della sanità animale che quella della sicurezza degli alimenti, in un’ottica di filiera ed in una prospettiva “One-Health”;
- c) valorizzare ed estendere le competenze professionali presenti nelle diverse strutture in una logica di trasversalità e mutuo supporto;
- d) garantire la unitarietà ed economicità degli acquisti connessi nella accezione più ampia degli stessi;
- e) coordinare le modalità di accesso e di lavoro presso l’area di data storage e di data analysis su server dedicato.

Il ruolo di raccordo e coordinamento di tali attività è attribuito alla UOC D. O. Diagnostica Generale, attraverso la sua articolazione UOS Diagnostica e Caratterizzazione Molecolare CRN-AR e NRL-AR (di seguito UOS CRB).

Il documento su input della Direzione Sanitaria è il risultato del lavoro di uno specifico Gruppo coordinato dalla UOC D. O. Diagnostica Generale attraverso la sua articolazione UOS CRB. Le strutture coinvolte sono state: a) la UOC D.O. Diagnostica Generale, b) la UOC D. O. Virologia, c) la UOSD Ricerca e Controllo degli Organismi Geneticamente Modificati, d) la UOC D.O. Microbiologia degli Alimenti e e) l’Ufficio di Staff UOC Ricerca Innovazione e Cooperazione Internazionale.

Le strutture da a) a d) sono quelle che in prima istanza svolgeranno attività di HTS e attività di bioinformatica (di seguito definite “strutture interessate”).

Sono affrontati i seguenti aspetti del modello organizzativo:

1) Governo Generale delle attività.

2) Addestramento e formazione continua del personale per le attività di Wet Lab e Dry Lab di seguito dettagliate, ad opera della UOS CRB e per la espressione di ulteriori fabbisogni.

3) Organizzazione del lavoro e sviluppi futuri delle attività ed in particolare:

3.1 gestione degli acquisti dei reagenti

3.2 utilizzo dello strumento MiSeq della ditta ILLUMINA sotto la responsabilità, della UOC DIG;

Ulteriori necessità di addestramenti da valutarsi nel tempo sulla base delle attività che si renderanno necessarie.

3.3 fruizione del servizio di sequenziamento in out-sourcing.

4) Organizzazione “area bioinformatica”.

5) Rapporti IZSLT con altri Enti.

1) Governo Generale delle attività:

I Dirigenti di UOC e UOSD si riuniranno durante l’anno per condividere le attività da svolgere che possono derivare sia da diagnostica e caratterizzazione molecolare corrente che da progetti di ricerca e per monitorare le attività in essere. Le riunioni possono essere in linea generale programmate almeno due volte l’anno (es. a gennaio e a settembre); ad esse parteciperà anche il dirigente della UOS CRB.

La riunione di settembre, in presenza del Direttore Sanitario, avrà anche funzione programmatica e sarà propedeutica alla discussione dei budget dei CdC e CdR.

Secondo questo percorso sarà possibile

a) valutare le attività svolte nell’anno

b) programmare gli acquisti

c) calendarizzare l’impiego dello strumento MiSeq Illumina, l’utilizzo del servizio attualmente già disponibile in out-sourcing e le eventuali collaborazioni del personale afferente all’area di bioinformatica.

I dirigenti di tutte le Strutture che svolgono attività di HTS dovranno dare comunicazione scritta delle proprie proposte e stime dei volumi di lavoro compilando il documento “Modulo Informazioni specifiche da Strutture interessate ad attività HTS e Bioinformatica” presente su cloud

<https://cloud.izslt.it/index.php/apps/files/?dir=/Piano%20Innovazione%20%E2%80%93Attivit%C3%A0%20NGS%20e%20Analisi%20Bioinformatica/FORMAZIONE&fileid=187930>

2) Addestramento e formazione continua:

Ogni Struttura interessata, in prima istanza individua le unità di personale per le attività di **Wet Lab**, che seguirà la fase di addestramento per l'applicazione della Procedura Operativa Standard per Whole Genome Sequencing (WGS). L'addestramento verrà formalizzato mediante la compilazione della scheda di "addestramento del personale" secondo la PG FOD 001/1 rev. 16. L'addestramento del personale individuato dalle strutture verrà organizzato dalla UOS CRB e comunicato attraverso il documento "Calendario con le attività formative NGS" presente su Cloud:

<https://cloud.izslt.it/index.php/apps/files/?dir=/Piano%20Innovazione%20%E2%80%93Attivit%C3%A0%20NGS%20e%20Analisi%20Bioinformatica/FORMAZIONE&fileid=187930>

Per le attività di **Dry Lab** le Strutture coinvolte in prima istanza individuano una unità di personale con profilo bioinformatico o assimilabile che seguirà il percorso formativo Dry Lab e dettagliato nel documento pubblicato su cloud:

<https://cloud.izslt.it/index.php/apps/files/?dir=/Piano%20Innovazione%20%E2%80%93Attivit%C3%A0%20NGS%20e%20Analisi%20Bioinformatica/FORMAZIONE&fileid=187930#pdfviewer>

Qualora la struttura coinvolta non disponesse di personale con profilo bioinformatico, sarà cura del Responsabile di UOC/UOSD individuare un'unità di personale con profilo adeguato. La formazione verrà svolta in 5 giornate di circa 4 ore (parte teorica e pratica).

Per poter accedere al percorso formativo, le figure coinvolte devono compilare e mettere a disposizione il questionario presente su cloud.

3) Organizzazione del lavoro e sviluppi futuri delle attività:

3.1 Gestione degli acquisti dei reagenti

La gestione degli acquisti passa attraverso la programmazione degli ordini dei reagenti e dei materiali di consumo.

La UOS CRB, coordina l'attività di previsione di acquisto dei reagenti avvalendosi del Tavolo Tecnico di Biologia Molecolare organizzando, ove necessario, riunioni specifiche relative all'HTS con le strutture UOC/UOSD interessate. Ognuna delle Strutture interessate propone la previsione dei quantitativi dei reagenti, attraverso un file condiviso gestito attraverso il cloud IZSLT e costituirà previsione per l'anno successivo, e in seguito a verifica del tavolo di governo di cui al punto 1 sarà inviato all'Uff. Acquisizione Beni e Servizi nei modi e tempi previsti dal processo di programmazione degli acquisti dell'Istituto.

Tali materiali saranno in visione a partire da quelli già esistenti attraverso la cartella su cloud:

<https://cloud.izslt.it/index.php/apps/files/?dir=/Piano%20Innovazione%20%E2%80%93Attivit%C3%A0%20NGS%20e%20Analisi%20Bioinformatica/REAGENTI&fileid=187936>.

La valutazione dell'acquisto di nuovi prodotti o di materiali già compresi nei capitolati di gara sarà parimenti portata alle specifiche riunioni HTS del Tavolo Tecnico, previa comunicazione al responsabile UOS CRB e al coordinatore del Tavolo Tecnico.

3.2 Impiego dello strumento MiSeq ILLUMINA

A seguito della compilazione del “Modulo Informazioni specifiche da Strutture interessate ad attività HTS e Bioinformatica”, la UOS CRB organizzerà un piano di attività su base settimanale che prevede anche la possibilità di utilizzo dello Strumento alle “Strutture interessate” e ne darà comunicazione attraverso Cloud con il modulo “Calendario utilizzo MiSeq”.

3.3 Fruizione del servizio di sequenziamento in out-sourcing

A seguito della compilazione del “Modulo Informazioni specifiche da Strutture afferenti ad attività HTS e Bioinformatica” la UOS CRB porterà a termine una procedura di “Consultazione di mercato per servizio di sequenziamento” che permetterà di individuare la ditta esterna che garantisca determinati parametri di qualità a costi adeguati, e che soddisfi le esigenze delle “Strutture interessate” in proporzione alla tipologia di campioni da inviare e di tipo di sequenziamento richiesto. Per una corretta programmazione e per i relativi aspetti di budget, entro il mese di Settembre di ogni anno ogni UOC/UOSD interessata produrrà una previsione del numero di genomi per i quali vorrebbe avvalersi del servizio di HTS in outsourcing per l'anno successivo da sottoporre alla approvazione del tavolo di programmazione di cui al punto 1. Le strutture interessate saranno poi informate e rese autonome per l'invio alla società in outsourcing individuata, tramite la condivisione del documento “Linee Guida per l'invio del materiale da sequenziare in out-sourcing”.

4. Organizzazione Area Bioinformatica

La bioinformatica rappresenta una disciplina ed uno strumento di lavoro utilizzabile nei vari settori di competenza dell'IZSLT non solo nell'attività di ricerca, ma anche negli altri domini istituzionali dell'Ente. Alcuni esempi più rilevanti sono:

- diagnostica delle malattie infettive e zoonosiche (es. batteriche, virali, micotiche e parassitarie, e AMR correlata) e relativa sorveglianza, epidemiologia genomica e source attribution;
- valutazione delle caratteristiche genetiche di animali, piante, o agenti biologici che entrano nelle filiere alimentari umane e animali (inclusa l'area della valutazione, ricerca e controllo di OGM).

Da un punto di vista del flusso di lavoro (Workflow) in un Ente Sanitario Pubblico che fa Diagnostica e Caratterizzazione molecolare, Sorveglianza, e Ricerca applicata, ed è prevalentemente un “produttore di dati”, la bioinformatica è molto spesso in diretta relazione alle fasi di preparazione e di analisi del materiale genetico di partenza, eseguite nel “laboratorio” così come è tradizionalmente inteso (Fase “Wet-lab” con produzione di dati di HTS).

Pertanto in questo contesto, come tale, la bioinformatica non può essere considerata a sé stante rispetto agli scopi da perseguire per le attribuzioni istituzionali dell’Ente.

Inoltre, la bioinformatica è una disciplina relativamente emergente (sicuramente nel contesto dell’IZSLT) con molte variabili e che necessita del coinvolgimento oltre che di bioinformatici, anche di altre professionalità quali biologi, veterinari, e se necessario, informatici.

La bioinformatica è una area multidisciplinare che sviluppa metodologie di analisi e tools (software/applicazioni) di carattere informatico per l’analisi dei dati biologici, in particolare quando sono complessi e molto numerosi.

L’evoluzione delle nuove tecniche di sequenziamento massivo del DNA di seconda e terza generazione (High Throughput Sequencing, HTS) comportano la produzione di grandi quantità di dati genomici non analizzabili in modo tradizionale. Pertanto, si tende a servirsi in misura sempre maggiore di metodologie e tools (strumenti) bioinformatici per poter gestire ed interpretare in modo accurato le sequenze genomiche “grezze” prodotte, nei vari campi e per i diversi scopi delle “Life Sciences” o della Medicina.

Le applicazioni derivate dalle analisi bioinformatiche di dati genomici (DNA, RNA) si inquadrano nelle aree della genomica (e metagenomica).

Altre aree di conoscenza che si servono di analisi bioinformatiche inquadrare come discipline “omiche” sono rappresentate dalla proteomica, trascrittomica, metabolomica, etc.

Una classificazione non formale delle attività in materia di bioinformatica in relazione alle competenze possedute dal personale che le svolge, potrebbe così definirsi in:

- Sviluppo di tools bioinformatici da parte di figure professionali quali programmatori bioinformatici, in grado di sviluppare programmi per analisi complesse di dati di sequenziamento e/o per la loro visualizzazione.
- Uso di tools bioinformatici già sviluppati e disponibili da parte di figure professionali con competenze adeguate tali da consentire un loro utilizzo non solo in versione online ma anche senza un’interfaccia grafica, quindi spesso attraverso “command line” ovvero attraverso “linea di comando” su PC. L’utilizzo di interfaccia a “linea di comando” permette inoltre di creare delle pipelines (“condutture”), bioinformatiche *ad hoc*, ovvero un insieme di componenti software collegati tra loro a cascata o in sequenza, per rendere più agevole, laddove possibile, il lavoro da

svolgere (ad esempio tramite una semiautomatizzazione/automatizzazione di alcune analisi bioinformatiche di routine).

Valutazioni relative a diverse variabili sono essenziali per utilizzare correttamente ed in modo efficiente le risorse bioinformatiche per analizzare le enormi quantità di dati HTS che si vorrebbero:

- rappresentatività e rilevanza sanitaria o istituzionale del campione o dell'agente biologico da sequenziare;
- adeguatezza di progettazione del disegno dello studio e sua rilevanza (spesso studi con finalità di sorveglianza o a livello di popolazione o ad esse comunque correlata);
- integrabilità o complementarietà con l'esito di altre tipologie di prove "diagnostiche" o di "caratterizzazione fenotipica e genotipica" già in uso presso i laboratori.

Infine, l'analisi bioinformatica in molte occasioni richiede una potenza di calcolo informatico (processori, interfaccia grafica, memoria fissa e RAM) molto superiori a quelle disponibili presso un'unica postazione di un "normale" computer desk.

Organizzazione

L'area bioinformatica sarà organizzata come un'area comune trasversale alle diverse UOC/UOS/UOSD interessate che sono coinvolte in attività di NGS e quindi dispongono di personale addestrato per eseguire analisi bioinformatiche nelle diverse aree di interesse. Tale personale dipenderà organizzativamente dalle Strutture di appartenenza, ma sarà coordinato per gli aspetti tecnici ed operativi relativi alle attività "bioinformatiche" dalla UOS CRB della UOC DIG.

Il personale che farà parte dell'area bioinformatica sarà composto da professionalità competenti individuate nelle diverse strutture interessate afferenti.

A questo scopo, il personale selezionato disporrà del proprio "spazio fisico" all'interno della Struttura di appartenenza, inteso come postazione di lavoro, computer e connessione internet. E allo stesso tempo avrà un "ufficio virtuale", inteso come accesso al server di analisi, dove potrà lavorare in stretta connessione con il personale che comporrà l'intera area bioinformatica.

Il personale coinvolto effettuerà un percorso formativo di "Dry Lab" (ovvero il livello di WorkFlow più specificatamente attinente alla bioinformatica) i cui contenuti sono disponibili su cloud:

<https://cloud.izslt.it/index.php/apps/files/?dir=/Piano%20Innovazione%20%E2%80%93Attivit%C3%A0%20NGS%20e%20Analisi%20Bioinformatica/FORMAZIONE&fileid=187930#pdfviewer>

Questo percorso formativo rappresenterà la base di partenza che insieme alla compilazione del "Modulo Informazioni specifiche da Strutture interessate ad attività NGS e Bioinformatica" da parte di ciascuna struttura (disponibile su cloud), permetterà di organizzare un calendario di attività programmate e delle riunioni di verifica periodiche da concordare.

In queste riunioni di verifica periodiche si potrà discutere di attività, metodologie, aspetti o argomenti relativi a:

- software o tools per le analisi utilizzabili in base alle diverse esigenze (es. versioni online o installazione di software in locale e loro uso tramite linea di comando);
- uso di piattaforme con interfaccia grafica o software “proprietary”, cioè con licenze acquistabili dalle Società che li producono;
- necessità di elementi hardware (es. adeguamento ed implementazione delle capacità di storage del server o della potenza di calcolo).

Il personale parteciperà alle attività della stessa area in maniera interattiva e non gerarchica, se non negli aspetti decisionali in materia di area organizzativa comune del lavoro.

Gli aspetti decisionali circa l'architettura degli spazi informatici e hardware/software centrali, saranno discussi collegialmente con tutte le UOC/UOSD afferenti all'Area bioinformatica, e secondo il ciclo di programmazione previsto al punto 1 saranno gestiti dalla UOS/CRB coordinatrice in collaborazione con US Sistemi Informatici.

La UOC D. O. DIG, in una prima fase, e per agevolare sia il periodo di formazione in Dry Lab che il futuro lavoro in autonomia per l'analisi dei dati, metterà a disposizione delle strutture interessate una parte delle capacità attuale di memoria e di calcolo del server, gestito in collaborazione con US Sistemi Informatici e dei pool di softwares di cui attualmente dispone.

Softwares per l'analisi dei dati.

Attualmente la gran parte del pool di softwares di cui sopra è Open Source (gratuito). Tuttavia è disponibile anche software proprietario (ovvero acquistato da specifiche Società, con licenza, che potrà essere necessario rinnovare o aggiornare tramite upgrade in futuro: es. Bionumerics).

Laddove nel tempo le diverse Strutture interessate dovessero svolgere molte più analisi contemporaneamente, ci sarà la necessità di potenziare la capacità dell'area server. Allo stesso modo, se il personale dirigente nelle periodiche riunioni dovesse ritenere che per una determinata struttura interessata sia più adatto o necessario l'utilizzo di un software specifico con licenza o con interfaccia grafica, si valuterà se prevedere di acquistare tale software.

Utilizzo dei server di calcolo UOC DO DIG e previsioni di utilizzo

Fino ad oggi per la UOC DO DIG è stato possibile utilizzare soltanto il Server di calcolo denominato Biouser, che ora è in dismissione e verrà sostituito da un nuovo server di calcolo denominato Biouser 2020.

Come esempio di impiego ed impegno delle risorse del server, nel 2019 sono stati analizzati circa 1500 genomi batterici (circa 3-6 Mbase/genoma).

Per trattare e descrivere la sola routine di un'analisi standard: l'analisi standard di ogni singolo genoma batterico (dal fastq alla caratterizzazione molecolare) richiede in media 60 minuti per un totale di circa 1500 ore di attività. A questo dato vanno aggiunte le ore impiegate per le analisi (data manipulation) personalizzate eseguite da un solo bioinformatico e che non possono essere automatizzate: queste ultime sono quantificabili in circa 1000 ore/persona/anno.

Con l'implementazione del nuovo Server di calcolo Biouser 2020 (in allestimento) sarà possibile duplicare la capacità di calcolo per l'analisi standard. Il tempo richiesto (ore/persona/anno) per ulteriori analisi non standard e personalizzate (es. analisi filogenetiche etc.) deve essere calcolato *ad hoc* in base alle specifiche ed alla complessità dell'esperimento e alla tipologia dell'analisi dei dati da effettuarsi.

5. Rapporti IZSLT con altri Enti

In questo punto sono trattati i principi e le regole relativi al trasferimento da parte di IZSLT di materiali biologici, metadati, dati genomici ad altri Enti SSN o assimilabili (es. IIZZSS, Istituto Superiore di Sanità, altri Enti Pubblici) o Istituzioni analoghe.

I rapporti di IZSLT con altri Enti, relativamente al trasferimento di matrici o agenti biologici, metadati, dati genomici (di seguito definiti "materiali") saranno gestiti secondo:

- a. Normativa nazionale (o EU), qualora esistente e pertinente al contesto dei materiali e dei dati prodotti da IZSLT;
- b. Note ufficiali cogenti del Ministero Salute o di altri Ministeri competenti;
- c. appositi Material Transfer Agreement tra IZSLT (provider o supplier) e l'Ente o l'Istituzione ricevente (recipient). L'allegato 2 fornisce un modello generale di Material Transfer Agreement di riferimento.

I Material Transfer Agreement saranno stipulati da IZSLT laddove una "Struttura Interessata" sia richiesta da parte di altri Enti SSN o assimilabili (ad es. un CRN o un NRL di un IZS, o ISS) di contribuire con propri "materiali" ad una determinata base dati o piattaforma informatica di altri Enti o gestita esternamente ad IZSLT, in assenza di una base legale o di altra regolamentazione di garanzia. Il contributo dell'IZSLT con i suddetti "materiali" sarà condizionato a:

- i. possibilità di accesso da parte dell'IZSLT alla base dati o piattaforma informatica di cui alla richiesta;
- ii. possibilità di download di dati genomici e relativo dataset minimo di metadati "non sensibili" (es. min. dati di specie/produzione animale e/o matrice di origine, luogo, tempo, se caso clinico –per uomo o animali-).

I rapporti generali con il “Centro di Referenza Nazionale per le Sequenze Genomiche di microrganismi patogeni” (GENPAT), presso IZSAM sono tenuti per conto dell’IZSLT dalla UOC DIG, in qualità di Struttura referente già a suo tempo indicata dalla Direzione Aziendale. I rapporti con il suddetto GENPAT saranno tenuti in un contesto di obiettivi comuni alle Strutture interessate competenti in IZSLT, nel rispetto dei principi e delle regole di: diritto della Proprietà Intellettuale, Confidenzialità dell’informazione fornita, e Sicurezza, anche informatica (Biosecurity, Information Security), relativa alla conservazione dei materiali e dei dati trasferiti da IZSLT.

Analogamente, i rapporti con specifici CRN o NRL, o assimilabili (es. Istituto Superiore di Sanità) saranno gestiti come di consueto dalle singole Strutture Interessate, secondo le rispettive competenze e nel contesto dei principi suesposti.

Allegato 2: Formato generale di Material Transfer Agreement



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana *M. Aleandri*

Material Transfer Agreement (MTA)

Transfer from Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana “M. Aleandri” (IZSLT), Public Health Institute under the Laws of Italy, having Headquarters in Rome, Via Appia Nuova, 1411, 00178,

Represented by, General Director,

And _____

Represented by _____, with its offices at _____, acting on request of _____, of the Department of _____,

The provider and recipient agree to be bound by all the terms below for the transfer of materials described below:

| Recipient Organisation | |
|----------------------------------|--|
| Name of the Organisation: | |
| Address: | |

| Nature and Quantity of Material Being Transferred |
|--|
| Examples: Biological Materials, (e. g. Bacterial strains isolated from humans, environment, food and animals, reference strains, donor and recipient strains from Conjugation or Transformation experiments etc.) Metadata Sequence data Quantity: to be defined and described, if necessary XXX |

| Intended Use of Material (Indicate if additional details are included in any attached documents) |
|--|
| Examples: For a collaborative study of XXXXX The above materials are intended to provide an additional source of data for XXXXXX, within the YYYYYY Project, in collaboration with ZZZZZ. As for rights for patents or patent applications: see Article 4 (they can be detailed and agreed in this box, modifying Art. 4 accordingly) |

| | Signature | Print Name | Date |
|--------------------------------------|-----------|---------------------------|------------|
| Provider Authorised Signatory | | Example: Antonio Battisti | 09/06/2020 |

| | | | |
|---|--|----------|--|
| Recipient Authorised Signatory | | XXXXXXXX | |
|---|--|----------|--|

| Specific Terms and Conditions (e.g. in relation to authorship on published outputs) |
|--|
| <p>Examples: In the event of publication, the inclusion of IZSLT representatives as authors to be discussed</p> <p>Recipient to revert to IZSLT before forwarding this material to third parties. Data will be shared only for the purposes of</p> |

General Terms and Conditions

Article 1 - Obligation of information

2.1. The Recipient party/parties agree to inform regularly and confidentially the supplying parties on the results obtained with the provided Material.

2.2. The Recipient party/parties agree not to publish or communicate in any way on the transferred Material unless IZSLT [Optional: and all parties involved in the specific XXXX Project] has authorized the publication or communication in writing beforehand. In accordance with the scientific rules in regards to communications on results obtained with the provided Material, references to the origin of the Material should be reported.

2.3. The Recipient party/parties agree not to use the Material for any commercial purpose.

[Optional:

The material transferred has a potential to be used as bioterroristic weapon. The recipient institute will take any precaution the transferred material will not be used for terroristic activities. The director of the recipient institute will take full responsibility for this as declared below.]

Article 3 - Financial support

Data are transferred free of charge; Biological materials will be shipped at the expense of the recipient party/parties, according to the International Requirements for Shipping Biological Materials.

Article 4 - Intellectual property rights

The Material is and remains the property of the Supplying partner.

The use of the Material may be subject to intellectual property rights. No express or implied licenses or other rights are provided to the Recipient party/parties under any patents, patent applications, trade secrets or any other intellectual property right. In particular, no express or implied licenses or other rights are provided to use the Material or any related patents for commercial use.

In the event the results concern the improvement or the identification of a new effect or a new potential use, patentable or not, done by the Recipient party/parties with or on the provided Material, the Recipient party/parties will immediately inform the Supplying partner of this. The Parties shall open discussions and determine, by mutual consent, the intellectual property rights of each of the parties and the way to protect efficiently the concerned intellectual property.

In addition to any specific conditions regarding any publications described above:

-in the event that the Recipient wishes to submit for publication the results of the Research Programme / Project XXX referring to the use of the Materials, the Recipient shall provide the provider with a copy of the final proposed

publication at least sixty (60) days prior to its submission. The provider shall within thirty (30) days of receipt provide in writing any reasonable objections it has to the proposed publication and the Recipient shall give due regard to any amendments required by the provider and shall refrain from publication of any information in respect of the Materials which in the provider's reasonable opinion is damaging to its interests.

-the Recipient shall acknowledge the provider as the source of the Materials in any publication which mentions them. The Recipient shall send the provider a copy of any reports or publications which describe work carried out using the Materials, as well as any raw data, and the provider shall be entitled to use all such data, reports and publications and make them available to third parties.

Article 5 - Confidentiality

During the term of this Agreement, Parties may need to provide proprietary and confidential information to each other (the "Confidential Information") related to the Material within the scope and purpose of the research and which is (i) disclosed in tangible form and marked "Confidential" or "Proprietary" or similarly marked by the providing party before disclosure to the receiving party; or (ii) disclosed in intangible form such as electronically, orally or by visual inspection, identified as confidential at the time of the disclosure and summarized in writing by providing party within thirty (30) days of disclosure. Both parties agree to keep confidential all the Confidential information they obtained either orally or in written form in the frame of the present agreement and in relation to the provided Material. This information shall not be transmitted to any third party without written authorization of the providing party.

These obligations do not concern the information :

- Which are known and present in the public domain prior to their transfer to the recipient party ;
 - When they are obtained legally through a third party with no infringement of the present agreement;
 - Where it can be claimed that these were developed independently and in good faith by the recipient party.
- This, without having had previously access to the Material ;

The obligation of confidentiality will apply to the entire duration of this agreement [Optional: as well as period of five /XXX (5 or X) years after the termination of this agreement].

Article 6 – Information security

The Receiving partners shall guarantee the security of the data included in the Material. Appropriate technical and organizational measures shall be implemented to ensure a level of security appropriate to the risks represented by the nature of the personal data possibly contained in the Material.

Measures shall be undertaken with the aim of preventing any unauthorized person from gaining access and preventing any unauthorized reading, copying, alteration or removal of data.

The Material shall be maintained and user rights kept as long as needed. At the end of the present agreement, the parties shall agree how personal data possibly contained in the Material will be handled.

Article 7 - Liability

The Recipient party(parties) recognizes and agrees that he is the sole responsible for the use of the Material under the present agreement and that he must comply with all applicable rules and regulations regarding the use of the Material.

The Receiving partners recognize and agree that any Material delivered pursuant to this MTA is understood to be experimental in nature and may have hazardous properties. The supplying parties make no representations and extends no warranties of any kind, either expressed or implied warranties fitness for a particular purpose, or that the use of the Material will not infringe any patent, copyrights, trademark, or any other intellectual property rights.

Except to the extent prohibited by law, the Receiving partners assume all liability for the damages, contamination, which may arise from the transfer, use, storage or disposal of the provided Material. The supplying parties will not be liable to the receiving partners for any loss, claim or demand made by the Receiving partners, or made against

any of the partners by any other party, due to or arising from the misuse of the Material by the Receiving party or use by inadequately trained personnel under the request of the Receiving party.

Article 8 -Termination of the present agreement

8.1. The present agreement shall come into force on the date of the signature by both parties.
[Optional: It shall remain in force until XXXXXX (in case it is temporary)].

8.2. The supplying parties may terminate the present agreement [Optional: prior to the date of expiry of the present agreement] if the Recipient party (parties) fails to comply with the obligations resulting from the present agreement. In that case, the supplying party will notify the anticipated termination of the present agreement in written. Within ten (10) workings days of the notice, the Receiving party will return to the Supplying party all and any Material in his possession at his charge.

Article 9 - Applicable law and competent jurisdictions

Italian laws shall govern the validity and the effect of this agreement. The Courts of Rome will be exclusively competent in the event of a dispute.

Article 10 - Enforceability

If any provision of the present contract or part of a provision is declared null and void or contrary to a mandatory law in force, the remaining provisions shall not be automatically made null and void and shall consequently retain their validity.

Made in Rome. Each party recognized to have received a signed original.

Date:

Date:

Signature:

Signature :

PUBBLICAZIONE

Copia della presente deliberazione è stata pubblicata ai sensi della L.69/2009 e successive modificazioni ed integrazioni in data 3/8/2020

 IL FUNZIONARIO INCARICATO