



**LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
SEZIONE PROVINCIALE DI CATANIA**

Indirizzo: Hospice - Cure Palliative "Giovanni Paolo II" Ospedale Garibaldi Nesima
Via Palermo, 632 – 95122 CATANIA Tel./Fax: 0957598457 - C.F.: 03994720872
email: legatumoricatania@gmail.com

**Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca sanitaria 2018
"programma 5 per mille anno 2016"**

Alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Via Alessandro Torlonia, 15
00161 – Roma

Piano di lavoro progettuale

Il sottoscritto *Romano Carlo*, in qualità di Presidente della Sezione Provinciale di Catania con Sede Legale a Catania Via Palermo n.632, C.F. 03994720872, intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell'ambito del "programma 5 per mille anno 2016" tramite il predisposto "piano di lavoro progettuale".

Titolo del Progetto: Valutazione genetico-molecolare nei familiari di pazienti affetti da carcinoma mammario e carcinoma ovarico BRCA1 e/o BRCA2 positivo quale potenziale strategia di screening.

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)

AREA TEMATICA B: Prevenzione secondaria: approcci innovativi nella diagnosi precoce dei tumori in tema di miglioramento della qualità dei percorsi di diagnosi precoce

Durata: Annuale Biennale

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca sanitaria 2018 LILT:

€80.000,00

Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):

€ -

Responsabile del Progetto con indicazione espressa dell'indirizzo di posta elettronica

Dr.ssa Aurora Scalisi; email: aurora.scalisi@yahoo.com

Sinossi del Progetto / Premesse e razionalità

Razionale: Il carcinoma mammario rappresenta il tumore a maggiore incidenza nella donna e con una certa frequenza insiste all'interno dello stesso nucleo familiare per la presenza di fattori di rischio ereditari, alcuni dei quali ben determinati. Il 5-10% dei tumori della mammella si può infatti attribuire ad una predisposizione ereditaria che comprende la presenza nella famiglia di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2, mutazioni responsabili anche dello sviluppo del carcinoma ovarico.

Il percorso di prevenzione secondaria indicato dal Ministero della Salute e operativo soltanto in poche Regioni del Nord Italia, prevede la somministrazione di un questionario orientato a tutte le donne della popolazione obiettivo e l'accesso gratuito al test genetico nelle condizioni giudicate dal Genetista a "rischio oncologico".

Obiettivi: Questo studio intende proporre le basi per l'adozione di un nuovo sistema di screening da attuare nella Regione Sicilia volto a individuare le specifiche mutazioni a carico dei geni BRCA1/2 nelle pazienti malate ed estenderne l'analisi puntuale in droplet digital PCR (ddPCR) anche ai familiari delle stesse pazienti sostenendo così il percorso di screening ministeriale per le donne giudicate "ad alto rischio oncologico" e garantendo lo stesso percorso alle donne che, seppure ad alto rischio, non rientrerebbero nei percorsi di screening.

Materiali e Metodi: a) Selezione delle pazienti BRCA1/2 positive, studio dell'albero genealogico familiare e verifica del rischio eredo-familiare; b) Analisi ddPCR da effettuare nei familiari per individuare gli hotspots mutazionali individuati nelle pazienti selezionate al punto a; c) Conferma dei dati analizzati in ddPCR mediante sequenziamento BRCA1/2.

Fasi di Sviluppo: a) Individuazione delle pazienti BRCA positive e degli hotspots mutazionali; b) Identificazione dei familiari a rischio eredo-familiare e counseling genetico; c) Raccolta dei campioni e analisi in ddPCR degli hotspots mutazionali BRCA1 e BRCA2; d) conferma dei dati ddPCR tramite sequenziamento BRCA1/2; e) Analisi statistica dei dati; d) Accesso volontario al "Centro di ascolto per malati oncologici e loro familiari" della LILT Catania.

Risultati Attesi: Identificazione dei familiari ad alto rischio eredo-familiare per carcinoma mammario o ovarico. Individuazione degli hotspots mutazionali famiglia-specifici utili al potenziamento delle attuali strategie di screening oncologico.

Piano di lavoro progettuale - articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

– **Ruolo della Sezione LILT capofila**

La Sezione Provinciale della LILT di Catania capofila coordinerà tutte le attività di ricerca tra le Sezioni e i vari Enti partner coinvolti. Nel dettaglio la Sezione LILT di Catania, di concerto con la LILT di Palermo, sarà attivamente impegnata nelle fasi di ricerca epidemiologica, si occuperà della definizione dell'albero genealogico delle pazienti affette e delle fasi di arruolamento dei relativi familiari suscettibili attivando un servizio di counseling genetico. La Sezione LILT di Catania sarà inoltre responsabile, insieme all'Università degli Studi di Catania, dell'esecuzione dei test genetici sugli hotspots mutazionali di BRCA1 e BRCA2 individuati nei soggetti selezionati dallo studio. La LILT Catania sarà responsabile della gestione dell'intero progetto, del coordinamento tra i vari partner, delle attività di comunicazione dei risultati e della diffusione del progetto. Inoltre, presso il proprio "Centro di ascolto dei malati oncologici e loro familiari", la LILT di Catania offrirà supporto psicologico e informativo alle pazienti già operate per carcinoma mammario o ovarico e ai loro familiari.

– **Ruolo delle Sezioni LILT coinvolte**

La Sezione Provinciale della LILT di Palermo si occuperà, insieme alla LILT di Catania, del reclutamento dei soggetti con familiarità per cancro della mammella e/o dell'ovaio e alla definizione dell'albero genealogico. Inoltre la LILT di Palermo si occuperà della raccolta dei campioni biologici che dovranno essere recapitati presso il laboratorio di ricerca LILT di Catania sito all'interno dei locali dell'Università di Catania per le analisi genotomiche come precedentemente descritto.

– **Tempi di realizzazione, non superiori a 24 mesi dalla data di approvazione del progetto**

Time frame:

1 – 3 mesi: Selezione delle pazienti BRCA positive già operate per carcinoma mammario o ovarico

1 – 6 mesi: Identificazione degli hotspots mutazionali BRCA1/BRCA2 delle pazienti selezionate

3 – 9 mesi: Studio dell'albero genealogico familiare delle pazienti e identificazione dei familiari maggiormente a rischio

3 – 12 mesi: Arruolamento dei soggetti suscettibili e raccolta dei campioni biologici

9 – 18 mesi: Analisi ddPCR degli hotspots mutazionali della paziente effettuata sui familiari a rischio

18 – 24 mesi: Validazione dei risultati ddPCR mediante sequenziamento BRCA1/BRCA2

20 – 24 mesi: Elaborazione dei risultati e analisi statica dei dati

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Questo studio consentirà di individuare donne ad alto rischio eredo-familiare per tumore della mammella e tumore dell'ovaio nell'ambito della famiglia di donne già operate e positive alla mutazione a carico dei geni BRCA1 o BRCA2. Ciò consentirà di potenziare il counseling genetico messo a disposizione dei familiari del paziente già ammalato in modo da estendere la prevenzione oncologica a tutto il nucleo familiare. Le mutazioni ritrovate nei pazienti già ammalati consentiranno di selezionare specifiche alterazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 la cui analisi verrà estesa ai familiari stretti della paziente. A tale scopo verranno utilizzati dei saggi specifici per gli hotspots mutazionali ricorrendo a tecniche molecolari ad alta sensibilità come la ddPCR. I risultati delle analisi ddPCR dirette agli hotspots mutazionali condotte sui familiari ad alto rischio daranno indicazioni fondamentali per stabilire il rischio oncologico dei familiari di sesso femminile analizzati, sia esse rientranti o non rientranti in altri programmi di screening per fascia di età, consentendo di predire in maniera più efficace il rischio di insorgenza neoplastica e indirizzando i familiari a rischio alle pratiche di prevenzione individuale avanzata e screening oncologico. Inoltre, il supporto psicologico offerto, consentirà ai pazienti e ai loro familiari di affrontare in maniera idonea e informata i percorsi diagnostici, ed eventualmente terapeutici, da affrontare. Le attività proposte avranno sensibili ricadute positive sul Sistema Sanitario Nazionale sia in termini di riduzione di costi della spesa sanitaria sia in termini di miglioramento delle strategie diagnostiche in campo oncologico. In particolare, estendere l'analisi molecolare di specifiche mutazioni BRCA1/BRCA2 anche ai familiari delle pazienti già ammalate, ricercando unicamente le mutazioni di cui il paziente stesso è portatore, consentirà di individuare i soggetti realmente a rischio senza che ciò comporti un sensibile aumento dei costi diagnostici in quanto non si effettuerà la costosa analisi NGS sugli interi geni, ma solo su specifici hotspots mutazionali. Infine, tali attività mostrano anche un elevato livello di trasferibilità sociale in quanto ai familiari dei pazienti oncologici sarà offerto il counseling genetico e la possibilità di effettuare il test per specifiche mutazioni, ma sarà dato loro anche un valido supporto sociale e psicologico fondamentale per comprendere la reale portata delle analisi effettuate e l'importanza delle stesse in materia di prevenzione secondaria delle malattie oncologiche.

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza riguardo lo sviluppo di reti collaborative fra le Sezioni LILT e qualificate strutture operanti in ambito sanitario e di ricerca

Le Sezioni Provinciali della LILT di Catania e Palermo già da anni collaborano con diverse altre sezioni LILT regionali e nazionali nell'ambito di diversi progetti di ricerca. Entrambe le sedi LILT coinvolte in questo progetto hanno inoltre stipulato specifici accordi di collaborazione con le rispettive Università, e in particolare la LILT di Catania ha con il Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche (BIOMETEC) dell'Università di Catania e il Centro Universitario per la Prevenzione, Diagnosi e Cura dei Tumori (PreDiCT) specifici accordi e spazi di laboratorio riservati. Nell'ambito della presente proposta progettuale, le collaborazioni poste in essere tra le Sezioni Provinciali LILT e le altre strutture ospedaliere e di ricerca consentiranno di raggiungere i risultati attesi relativi alla creazione di percorsi di prevenzione secondaria per il carcinoma mammario e ovarico e strategie di screening oncologico estese ai familiari dei pazienti già affetti da tali patologie e ad elevato rischio eredo-familiare. Tra le Sezioni LILT e gli Enti partner verrà creata una vera e propria rete collaborativa in modo da coinvolgere più realtà territoriali diffondendo efficacemente le attività di ricerca proposte. I risultati derivanti dalle attività di ricerca previste, qualora si mostrassero validi dal punto di vista epidemiologico e statistico, potrebbero essere estese ad altre Sezioni LILT Provinciali e inserite in un nuovo programma di screening promosso dal SSN. La disseminazione dei risultati sarà resa possibile dalla pubblicazione di articoli scientifici riportanti i dati ottenuti e dall'organizzazione di eventi e conferenze scientifiche per informare la comunità medica delle nuove strategie di prevenzione secondaria disponibili a supporto delle procedure diagnostiche già presenti. Infine, le Sezioni LILT di Catania e Palermo intendono promuovere anche un servizio di supporto sociale e psicologico rivolto alle pazienti e ai loro familiari con la finalità di informare e sensibilizzare i soggetti destinatari della proposta in merito alle tematiche di prevenzione e test genetici in campo oncologico.

Sezioni LILT - Sezione Provinciale della LILT di Catania - Sezione Provinciale della LILT di Palermo	Altre Strutture - Centro Universitario per la Prevenzione, Diagnosi e Cura dei Tumori (PreDiCT), Università di Catania
---	--

Enti (partner) coinvolti nel progetto (specificando ruolo ente e relativo responsabile - esempio Mario Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, unità operativa):

- Centro Universitario per la Prevenzione, Diagnosi e Cura dei Tumori (PreDiCT), Università di Catania. Responsabile: **Dott. Saverio Candido**

I ricercatori del Centro Universitario PreDiCT segnaleranno alla Sezione LILT di Catania i casi di pazienti BRCA positive per la consulenza genetica e l'individuazione dei familiari a rischio genetico così da contattarli per aderire ai programmi di screening descritti nella presente proposta progettuale. Il centro PreDiCT, unitamente ai laboratori di ricerca LILT di Catania, si occuperà anche della relativa analisi bioinformatica dei dati di sequenziamento BRCA1 e BRCA2 e dell'identificazione degli hotspots mutazionali da analizzare in ddPCR. Infine il centro si occuperà di raccogliere i campioni biologici e di effettuare le analisi in ddPCR utilizzando sonde specifiche per le mutazioni riscontrate nei familiari delle pazienti precedentemente individuati dalle LILT di Catania e Palermo.

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei giovani, del loro numero e della loro retribuzione

Nella presente proposta progettuale è previsto un attivo coinvolgimento dei giovani sia nelle attività di ricerca sperimentale sia durante lo svolgimento delle analisi epidemiologiche e durante le fasi di counseling genetico. In particolare, il 37,5 % dei fondi richiesti verrà utilizzato per la stipula di n.2 contratti di borse di ricerca destinate a giovani neo-laureati (under 35 anni) in ambito biomedico (Biotecnologici, Biologi, Tecnici di Laboratorio) che si occuperanno di alcune fasi progettuali. In tal modo si favorirà il processo di inserimento dei giovani nel mondo del lavoro e il loro coinvolgimento attivo. Inoltre, i volontari LILT saranno attivi nelle fasi di raccolta dati, esecuzione dei questionari anamnestici e per quanto riguarda le campagne informative che verranno attivate insieme al presente progetto. Infine, il coinvolgimento dell'Università di Catania, dove verranno svolte alcune delle attività di ricerca, permetterà a giovani studenti dei Corsi di Laurea in ambito biomedico di svolgere tirocini altamente formativi e prendere parte ad alcune delle fasi sperimentali proposte in questo progetto; allo stesso modo la LILT di Palermo, grazie alle strette collaborazioni pregresse con l'Università di Palermo, coinvolgerà nelle attività progettuali studenti dei Corsi di Laurea in ambito biomedico interessati alle attività proposte.

Estremi per ricevere il finanziamento

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Sezione Provinciale di Catania
Banca Unicredit di Catania; IBAN: IT13Z0200816910000103922736

Costo complessivo del Progetto articolato per voci di spesa

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (n.2 contratti di borse di ricerca destinate a giovani neo-laureati (under 35 anni) in ambito biomedico (Biotecnologici, Biologi, Tecnici di Laboratorio) dell'importo di €15.000,00 ciascuno)	€ 30.000,00	€ 30.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ -	€ -
Materiale d'uso destinato alla ricerca: 1) €5.000,00 per l'acquisto di kit di estrazione DNA circolante per campioni di biopsia liquida; 2) € 18.00,00 per l'acquisto di reagenti di biologia molecolare per le analisi in ddPCR (droplet generation oil, droplet master mix, sonde ddPCR di specifiche per le mutazioni BRCA1 e BRCA2 riscontrate, consumabili e plastiche ddPCR); 3) € 7.000,00 per le analisi di validazione condotte mediante NGS sui familiari risultati positivi alle analisi ddPCR e sul 30% dei familiari risultati negativi.	€ 30.000,00	€ 30.000,00
Spese di organizzazione (Organizzazione di 2 convegni scientifici (Spese di organizzazione pari a € 3.500,00 per ogni convegno) inerenti le tematiche di ricerca affrontate nel progetto. Il primo convegno	€ 7.000,00	€ 7.000,00

organizzato prima dell'inizio delle attività e un secondo convegno finale per la presentazione dei risultati finali raggiunti)		
Elaborazione dati: 1) € 1.500,00 studio bioinformatico delle analisi di sequenziamento sui geni BRCA1 e BRCA2 nelle pazienti già con diagnosi tumorale; 2) € 3.500,00 studio dei dati di sequenziamento ottenuti dalle analisi di validazione (Fase progettuale 4.3) effettuate sui familiari risultati positivi alle mutazioni BRCA1 e BRCA2 evidenziate in ddPCR.	€ 5.000,00	€ 5.000,00
Spese amministrative	€ 4.000,00	€ 4.000,00
Altro (Stampa e distribuzione di opuscoli informativi, stampa di questionari anamnestici e fotocopie, spese di pubblicazione articoli scientifici)	€ 4.000,00	€ 4.000,00
TOTALE	€80.000,00	€80.000,00

Alla presente proposta deve essere allegato:

- il curriculum vitae del Responsabile del progetto di ricerca e dei Responsabili di eventuali enti partecipanti al medesimo;
- la complessiva documentazione di progetto.

In fede,

Il Presidente della Sezione Provinciale

Firma



Luogo e Data
Catania, 09/01/2019

Il Responsabile del Progetto

Firma

