ALLEGATO A

Bando 2023 - Programma 5 per mille anno 2022
Bando di ricerca scientifico-sanitaria LILT 2023

Tematiche e Endpoints primari:

Sostenere le fondamentali attività di prevenzione oncologica della Lega italiana per la lotta contro i tumori (LILT) nonché' delle connesse attività di natura socio-sanitaria e riabilitativa attraverso:

a) Prevenzione oncologica primaria: identificazione/valutazione/rimozione di fattori di rischio ambientali, professionali, psicofisici, genetici, biomolecolari ed immunologici, con particolare riferimento a stili di vita, alimentazione, alcool, tabagismo, attività fisica.
b) Prevenzione oncologica secondaria: approcci innovativi clinico-diagnostici per la diagnosi precoce dei tumori (con particolare riferimento a carcinoma mammario, polmonare, prostatico, vescicale, colorettale, melanoma).
c) Prevenzione oncologica terziaria: riabilitazione fisica, sociale, psicologica, occupazionale ed estetico-rigenerativa del/la paziente oncologico/a, con particolare attenzione al coinvolgimento attivo e diretto della famiglia/caregivers.

Associazioni provinciali LILT operative, afferenti alla Rete:
(Indicare le associazioni ed i responsabili referenti, dati anagrafici, recapiti)
Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania
Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catanzaro

Strutture/ambulatori/laboratori del SSN afferenti al PRR eventualmente coinvolte
specificare le strutture del SSN coinvolte, le modalità di coinvolgimento, allegare dichiarazione autorizzativa alla partecipazione al PRR redatta e firmata dalla Direzione Sanitaria dell'Ente pubblico coinvolto *(indicare i responsabili coordinatori delle attività cliniche, titolo, dati anagrafici completi, recapito*)
- Unità Funzionale di Oncologia Medica, Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni - Via del Bosco, 105, 95125 Catania CT; Dott. Maria Cristina Scuderi
- Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania - Via Messina 829, 95126 Catania; Dott. Giuseppina Scandurra
- U.O. di Oncologia Medica del Policlinico Universitario di Roma Tor Vergata – Viale Oxford, 81, 00133 Roma; Prof. Francesco Torino
- Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Via Álvaro del Portillo 200, 00128 Roma; Prof. Giuseppe Tonini
- U.O.C. Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione

Pascale" – Via Mariano Semmola 53, 80131 Napoli; Dott. Livia Augustin **Chi presenta il PRR** Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania **Esperto Coordinatore e responsabile di tutte le attività del PRR:** **(Principal investigator responsabile del PRR)** *(Allegare curriculum vitae, dati anagrafici completi, recapito, titoli, qualifica e pregressa esperienza nell'area tematica oggetto di studio, pubblicazioni, affiliazione all'Associazione Provinciale LILT di Catania*) Dott. Luca Falzone, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania; Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania, Via Santa Sofia 97 – 95123 Catania.
Firma e data Catania, 04.12.2023

Data di inizio progetto: 01/04/2024	**Data di fine progetto**: 31/03/2026
Fondi 5 per mille richiesti per il progetto: € 80.000,00	**Costo complessivo del progetto (se co-finanziato)**: € 80.000,00

Elenco nominativi, contatto telefonico ed e-mail di tutti i responsabili scientifici delle Associazioni provinciali coinvolte nel progetto di rete e dei rappresentanti legali degli stessi (è previsto un singolo responsabile scientifico di progetto per ogni Associazione LILT. Il Responsabile scientifico di ogni Associazione Provinciale dovrà interfacciarsi con l'esperto coordinatore del PRR per la trasmissione e analisi dei dati. L'esperto coordinatore del PRR assume la piena responsabilità del PRR e riferisce direttamente al CSN della LILT

1) Referente Scientifico: Dott. Luca Falzone
Associazione Provinciale LILT Catania.
Mail: luca.falzone@unict.it;
recapito: 3201477937
legale rappresentante: Dott. Aurora Scalisi

2) Referente Scientifico: Dott. Concetta Stanizzi
Associazione Provinciale LILT Catanzaro.
Mail: liltcz@libero.it
recapito: 0961725026
legale rappresentante: Dott. Concetta Stanizzi

Data, 04.12.2023

Il Responsabile Coordinatore del progetto
Dott. Luca Falzone

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del Regolamento (UE) 2016/679
Il Legale Rappresentante

Presidente della Associazione Provinciale di Catania
Dott. Aurora Scalisi

Piano di lavoro progettuale
Bando di ricerca scientifico-sanitaria 2023

DOCUMENTO SINTETICO

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

Piano di lavoro progettuale per PRR (progetto ricerca di rete)

Il sottoscritto Dott. Luca Falzone (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania; Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania, Via Santa Sofia 97 – 95123 Catania, tel. 3201477937), in qualità di Coordinatore Responsabile del Progetto di Rete, afferente alla Associazione Provinciale LILT Catania che funge da Centro Coordinatore del PRR (*Via Palermo, 632/636, 95122 Catania)*, intende richiedere alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sede Centrale – un finanziamento nell'ambito del "programma 5 per mille anno 2022" tramite il predisposto "piano di lavoro progettuale"**.**

Titolo del Progetto
Studio Pilota "Predict": identificazione del rischio oncologico nei soggetti con familiarità di cancro del colon e della mammella

Area tematica di ricerca (come individuate nel bando)
b) Prevenzione oncologica secondaria: approcci innovativi clinico-diagnostici per la diagnosi precoce dei tumori (con particolare riferimento a carcinoma mammario, polmonare, prostatico, vescicale, colorettale, melanoma).

Durata:	Annuale ☐	Biennale ☒

Costo finanziato con fondi oggetto del bando di ricerca 2023 LILT:	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato):
€ 80.000,00	€ 80.000,00

- Responsabile Coordinatore del Progetto Dott. Luca Falzone; tel. 3201477937 – email: luca.falzone@unict.it; - Legale Rappresentante dell'Associazione Provinciale LILT di afferenza (Centro Coordinatore): Dott. Aurora Scalisi; tel. 333 5725778; email: catania@lilt.it; legatumoricatania@gmail.com

Sinossi del Progetto / Premesse e razionale (massimo 2 pagine)

Background:

La diagnosi precoce riveste un ruolo cruciale nella gestione dei tumori eredo-familiari, in particolare quelli del colon e della mammella. Identificare fattori di rischio specifici e alterazioni molecolari che predispongono allo sviluppo neoplastico è essenziale per implementare strategie preventive e diagnostiche mirate. Nei casi di predisposizione genetica, la comprensione dei profili molecolari fornisce un'opportunità unica per intercettare il cancro in fase iniziale, consentendo interventi tempestivi e personalizzati potenzialmente in grado di azzerare l'impatto dei tumori eredo-familiari nelle statistiche relative all'incidenza dei tumori del colon e della mammella.

In questo contesto, il *cancer interception* rappresenta un approccio innovativo nella prevenzione oncologica [1]. Piuttosto che limitarsi alla diagnosi precoce o al trattamento del cancro consolidato, l'intercezione del cancro si concentra sulla neutralizzazione dei fattori di rischio che fungono da trigger per lo sviluppo dei tumori eredo-familiari nonché all'identificazione e rimozione chirurgica delle lesioni pre-neoplastiche o in situ. Il concetto di *cancer interception* si sviluppa mediante diversi approcci che prevedono l'adozione di strategie preventive primarie quali interventi dietetici e correttivi sugli stili di vita volti a ridurre il carico dei fattori ambientali potenzialmente responsabili di sviluppo di patologia, ma soprattutto approcci di prevenzione secondaria dei tumori eredo-familiari basati sull'identificazione precoce di alterazioni genetiche e molecolari che predicono il rischio di sviluppare il cancro nonché sull'utilizzo di programmi di screening più frequenti e bassati sull'utilizzo di tecnologie di imaging a più alta sensibilità; nel complesso, ciò consente di attuare interventi preventivi mirati e personalizzati rispetto a quelle che sono le caratteristiche cliniche e molecolare del cluster familiare potenzialmente affetto dal tumore eredo-familiare. Per quanto espresso sopra, strategie di *cancer interception* assumono un ruolo di primaria importanza, poiché la rilevazione tempestiva di specifiche mutazioni genetiche o lesioni in stadio iniziale può guidare la sorveglianza clinica intensiva e l'adozione di misure preventive, migliorando significativamente le prospettive di vita dei soggetti a rischio per le patologie oggetto di studio [1,2].

Partendo da queste premesse, il presente progetto "Predict" (Prevenzione e Diagnosi dei tumori) intende proporre nuove strategie preventive basate su metodologie di *cancer interception* rivolte ad una popolazione target di individui a rischio per sviluppo di tumore al colon e alla mammella su base eredo-familiare. Nello specifico, obiettivo di questo studio pilota sarà quello di validare il modello multidisciplinare di *cancer interception* in una popolazione ben definita di pazienti a rischio per patologie oncologiche in quanto soggetti ad ereditarietà di mutazioni a carico di geni oncogeni e oncosoppressori quali BRCA1/2, nel caso del carcinoma mammario e ovarico, o affetti da sindrome di Lynch e poliposi adenomatosa familiare predisponenti lo sviluppo di cancro del colon. Lo studio di una popolazione ben definita come quella di individui ad elevato rischio oncologico per presenza di fattori eredo-familiari consentirà di valutare il valore predittivo degli interventi preventivi basati su raccolta di dati anamnestici, interventi dietetici e fattori legati agli stili di vita nonché sulla profilazione molecolare (genetica ed epigenetica) dei tumori mediante tecnologie high-throughput per l'identificazione di biomarcatori di diagnosi precoce per entrambe le patologie.

Tali finalità si inseriscono perfettamente in quelli che sono gli attuali *healthcare needs* di patologie ad alto impatto quali il carcinoma mammario e il carcinoma colorettale in quanto la gestione di tali patologie si basa principalmente su screening diagnostici di radio-imaging non sempre eseguibili tempestivamente per via dei ritardi nella gestione delle prenotazioni per servizi diagnostici; pertanto nuove strategie sono necessarie per intervenire in modo più precoce e su più livelli diagnostici [3,4].

Metodologie:

Le strategie preventive che verranno implementate nella presente proposta progettuale si articolano in più livelli abbracciando sia strategie di prevenzione primaria per la riduzione del rischio oncologico che interventi di prevenzione secondaria per la diagnosi precoce delle forme ereditarie di questi due tumori. Lo studio prevede due distinte fasi progettuali. Una prima fase di validazione del sistema di *cancer interception* rivolta a pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi per tumori eredo-familiari del colon o della mammella dove verranno indagati stili di vita, abitudini alimentari, fattori di rischio e fattori genetici responsabili dell'effettiva insorgenza della patologia neoplastica. I dati raccolti in questo primo gruppo di studio verranno poi validati mediante uno studio pilota su una casistica esplorativa di familiari sani dei probandi precedentemente investigati nella fase 1 del progetto al fine di stabilire il loro reale rischio di sviluppare la patologia oncologica mediante la valutazione di tutte le variabili ambientali potenzialmente nocive, la presenza di alterazioni genetiche, epigenetiche o ematologiche (citochine infiammatorie, marcatori tumorali) o la presenza di lesioni pre-cancerose in stadio iniziale che rendono necessario un intervento preventivo, anche chirurgico, nell'ottica della *cancer interception*.

Queste due distinte fasi progettuali verranno condotte ricorrendo ad approcci preventivi e diagnostici multidisciplinari basati sull'utilizzo di tecniche di imaging di precisione grazie alla collaborazione tra le Associazioni Provinciali LILT e le strutture SSN coinvolte nel programma di rete. La prevenzione del rischio oncologico nei soggetti a rischio verrà perpetrata anche attraverso il ricorso a diverse figure professionali quali esperti della nutrizione in oncologia e psico-oncologi al fine di integrare programmi di buona alimentazione e supporto psicologico e consulenza genetica per affrontare gli aspetti emotivi e decisionali legati alla predisposizione genetica alle patologie oggetto di studio, soprattutto nel caso di individui con presenza di lesioni pre-cancerose o forte predisposizione (score di rischio elevato) allo sviluppo di tumori del colon e della mammella. Elemento di innovatività della proposta è anche il ricorso a tecniche di analisi biomolecolari per l'identificazione di alterazioni genetiche associate ad un maggior rischio di sviluppo di tumori eredo-familiari del colon e della mammella.

Risultati Attesi:

Mediante l'implementazione di nuove strategie preventive per l'identificazione del rischio oncologico in soggetti a rischio per lo sviluppo di tumori eredo-familiari, il presente progetto ha come obiettivi centrali la riduzione dell'incidenza di patologie ad alto impatto quali il carcinoma del colon e della mammella, il rilevamento precoce di lesioni pre-cancerose o tumorali in stadio iniziale, l'identificazione di nuovi fattori o biamarcatori per la diagnosi precoce delle malattie oncologiche e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari anche rispetto alla sfera psicosociale.

Nello specifico, attraverso l'identificazione precoce dei fattori di rischio e l'implementazione di interventi personalizzati, il modello di *cancer interception* qui proposto mira a ridurre o addirittura rimuovere potenziali concause ambientali o legate agli stili di vita che possono ulteriormente favorire lo sviluppo di tumori eredo-familiari del colon e della mammella. Ci aspettiamo che l'adozione di misure preventive specifiche riduca significativamente l'incidenza di nuovi casi, rappresentando un passo tangibile verso la riduzione del carico oncologico per le strutture ospedaliere.

Uno degli elementi chiave della strategia proposta è migliorare il rilevamento precoce di lesioni precancerose attraverso l'analisi dei dati genetici e ambientali raccolti dai pazienti analizzati nella fase 1 del progetto. In tal modo, si vogliono perfezionare le attuali strategie diagnostiche, sia di imaging sia molecolari, consentendo la tempestiva identificazione di alterazioni genetiche e di lesioni pre-cancerose. Questo approccio proattivo consentirà di attuare interventi terapeutici più precoci, migliorando notevolmente le prospettive di trattamento e aumentando la probabilità di guarigione tramite anche l'identificazione di nuovi marcatori diagnostici e prognostici.

L'aumento della consapevolezza e della gestione precoce delle predisposizioni genetiche si tradurrà inoltre in un significativo miglioramento della qualità della vita dei portatori anche grazie allo sviluppo di percorsi nutrizionali personalizzati e gruppo di ascolto e supporto psicologico organizzati presso gli ambulatori LILT. La consapevolezza dei rischi, combinata con strategie di prevenzione personalizzate, permetterà ai pazienti e agli individui a rischio di assumere un ruolo attivo nella salvaguardia della propria salute. Questo non solo ridurrà l'ansia associata al rischio di sviluppare tumori ereditari, ma consentirà anche una gestione più efficace della salute, promuovendo uno stile di vita sano e contribuendo al benessere generale.

Nel complesso, l'approccio integrato di *cancer interception* che si intende sviluppare rappresenta un passo avanti cruciale nella gestione dei tumori ereditari. Spostando l'attenzione dalla mera individuazione alla prevenzione attiva e al trattamento precoce, miriamo a ridefinire il paradigma della gestione dei tumori eredo-familiari. Attraverso risultati tangibili come la riduzione dell'incidenza, il miglioramento del rilevamento precoce e l'aumento della qualità della vita, intendiamo contribuire in modo significativo all'esito clinico e al benessere dei pazienti.

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

a) Razionale

La gestione efficace dei tumori eredo-familiari, specialmente nel contesto di patologie come il carcinoma del colon e della mammella, richiede un approccio completo che vada oltre la mera individuazione precoce e il trattamento consolidato delle lesioni ma che miri a intercettare segni prodromici dello sviluppo neoplastico prima ancora che la lesione tumorale dia effetti clinici manifesti. In questo contesto, il concetto di *cancer interception* emerge come un paradigma innovativo, orientato a intercettare il cancro nelle sue fasi iniziali, mirando a una neutralizzazione dei fattori di rischio che scatenano lo sviluppo tumorale e contestualmente

attuare strategie personalizzate per individuare precocemente lesioni tumorali mediante approcci multidisciplinari [5-7].

Il progetto proposto si propone di implementare strategie preventive avanzate focalizzate sulla riduzione del rischio oncologico, sia attraverso interventi di prevenzione primaria, come modifiche dietetiche e correzioni degli stili di vita, che attraverso l'identificazione precoce di alterazioni genetiche e molecolari nelle fasi iniziali del cancro, con un'enfasi particolare su individui con rischio eredo-familiare.
Come anticipato nella sinossi del progetto, il piano di ricerca si articola in due fasi distinte. La prima fase coinvolge pazienti già diagnosticati con tumori eredo-familiari del colon o della mammella per i quali è riconosciuta la specifica alterazione molecolare responsabile dello sviluppo neoplastico, dove verrà condotta un'indagine approfondita su stili di vita, abitudini alimentari, fattori di rischio, e componenti genetiche coinvolte nell'insorgenza tumorale. Questi dati serviranno da base per la validazione di un nuovo sistema di *cancer interception* su familiari sani a rischio per lo sviluppo di tumori eredo-familiari nella fase 2 del progetto.

La seconda fase del progetto consiste nel condurre uno studio pilota su familiari sani dei pazienti osservati e valutati nella fase 1, al fine di valutare il loro reale rischio di sviluppare patologie oncologiche. Questa fase prevede una valutazione completa di variabili ambientali, alterazioni genetiche ed epigenetiche, marcatori tumorali, e la presenza di lesioni pre-cancerose in fase iniziale. L'obiettivo è stabilire la necessità di interventi preventivi, inclusi quelli chirurgici, nell'ottica della *cancer interception*.

Con il presente progetto si vuole quindi proporre un nuovo approccio integrato che rappresenta un significativo avanzamento nella gestione dei tumori eredo-familiari. Attraverso la riduzione dell'incidenza, miglioramento del rilevamento precoce e aumento della qualità della vita, il progetto si propone di ridefinire il paradigma di gestione di queste patologie, contribuendo in modo sostanziale all'esito clinico e al benessere dei pazienti.

.**b) Stato dell'Arte e Ipotesi Scientifica**

La prevenzione riveste un ruolo cruciale nei soggetti a rischio per tumori eredo-familiari del colon e della mammella, considerando la predisposizione genetica che aumenta significativamente la probabilità di sviluppare queste patologie. Identificare precocemente i fattori di rischio specifici e le alterazioni molecolari è essenziale per sviluppare strategie personalizzate, riducendo così l'incidenza e migliorando la qualità di vita dei pazienti e dei soggetti a rischio [1-4].

La diagnosi precoce è una pietra miliare nella gestione dei tumori eredo-familiari [8]. Essa consente l'avvio tempestivo di interventi mirati e personalizzati. Nei casi di predisposizione genetica, la comprensione dei profili molecolari offre un'opportunità unica per intercettare il cancro in fase iniziale. L'adozione di queste strategie può significativamente migliorare le prospettive di vita dei soggetti a rischio, consentendo loro di affrontare la malattia in modo più efficace e prevenendo lo sviluppo di forme avanzate. Tali finalità si inseriscono perfettamente nell'attuale contesto socio-sanitario, dove la mancanza di strategie preventive efficaci rappresenta una sfida significativa. L'assenza di biomarcatori sensibili limita ulteriormente la capacità di identificare tempestivamente i soggetti a rischio determinando spesso la formulazione di diagnosi tardive con conseguente prognosi negativa per i pazienti impedendo l'attuazione di interventi preventivi quando sono più efficaci. La ricerca di biomarcatori più sensibili e specifici è pertanto essenziale per affrontare questa criticità diagnostica e migliorare l'efficacia delle strategie preventive.

Altra criticità è attualmente rappresentata dalla mancanza di programmi dedicati alla presa in carico dei soggetti a rischio, in particolare familiari di pazienti con tumore eredo-familiare già conclamato. Ad oggi, la gestione degli individui a rischio spesso si concentra sulla cura delle forme conclamate, trascurando la fase preventiva. L'assenza di un approccio multidisciplinare, coordinato e specifico per questi individui a rischio può compromettere la capacità di intervenire in modo efficace e migliorare la qualità di vita attraverso misure preventive.

Per tutte queste premesse, è imperativo sviluppare strategie preventive integrate volte a superare le attuali mancanze preventive. Ciò comprende la ricerca e la validazione di biomarcatori più sensibili, la creazione di programmi dedicati alla presa in carico dei soggetti a rischio e l'implementazione di strategie di intercettazione del cancro. Solo attraverso un approccio completo e coordinato sarà possibile ridurre l'incidenza dei tumori eredo-familiari e migliorare la qualità di vita dei soggetti a rischio. Identificare precocemente specifiche mutazioni genetiche o lesioni in stadio iniziale consente infatti di intervenire tempestivamente e conseguentemente portare a trattamenti più efficaci e meno invasivi, migliorando così le prospettive di vita dei pazienti. Di riflesso, la diagnosi precoce potrà tradursi in miglioramenti non solo sull'esito clinico, ma anche sulla qualità di vita dei pazienti. L'adozione di trattamenti meno aggressivi e più mirati riduce infatti l'impatto negativo sulla salute e sul benessere generale. Inoltre, la consapevolezza di essere a rischio e la gestione proattiva delle predisposizioni genetiche possono contribuire a una migliore gestione emotiva e psicologica del paziente.

Nel complesso, tutti questi interventi hanno un impatto diretto sulla riduzione del carico di malattia. Rilevare e

trattare le lesioni in stadio iniziale può prevenire lo sviluppo di tumori più avanzati, riducendo così l'incidenza di casi gravi che richiedono interventi più invasivi e costosi. In termini economici e sanitari, una riduzione dell'incidenza di casi avanzati con conseguente necessità di trattamenti più intensivi comporterebbe una diminuzione del carico di lavoro e della pressione sulle risorse ospedaliere. Le strutture sanitarie potrebbero ottimizzare le risorse, focalizzandosi su interventi più preventivi e su programmi di screening, riducendo la necessità di gestire stadi avanzati della malattia. Ciò consentirebbe un utilizzo più efficiente delle apparecchiature diagnostiche e delle competenze mediche, migliorando la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria.

c) Definizione della Rete ed organizzazione logistica (utilizzare possibilmente una cartina dell'Italia per indicare in maniera grafica la distribuzione Regionale delle Associazioni LILT partecipanti al PRR).*

ASSOCIAZIONI LILT PARTECIPANTI AL PRR

LILT Catania (coordinatore)
LILT Catanzaro (aspetti etici e legali del programma di rete)

ENTI PARTNER E ALTRE STRUTTURE PARTECIPANTI AL PRR

Istituto Nazionale Tumori, IRCCS G. Pascale – Napoli
(Arruolamento pazienti e referente della somministrazione di programmi dietetici e valutazione dei risultati)

Unità Funzionale di Oncologia Medica, Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni
(Arruolamento dei pazienti e raccolta dati epidemiologici – identificazione familiari a rischio). Responsabile Scientifico delle Attività: Dott. Maria Cristina Scuderi

Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania
(Arruolamento dei pazienti e raccolta dati epidemiologici – identificazione familiari a rischio). Responsabile Scientifico delle Attività: Dott. Giuseppina Scandurra

U.O. di Oncologia Medica del Policlinico Universitario di Roma Tor Vergata
(Arruolamento dei pazienti e raccolta dati epidemiologici – identificazione familiari a rischio). Responsabile Scientifico delle Attività: Prof. Francesco Torino

UOC di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico
(Arruolamento dei pazienti e raccolta dati epidemiologici – identificazione familiari a rischio). Responsabile Scientifico delle Attività: Prof. Giuseppe Tonini

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania
(Analisi dei campioni biologici e interpretazioni dei dati molecolari ottenuti dalle analisi genetiche ed epigenetiche). Responsabile Scientifico delle Attività: Prof. Massimo Libra

Coordinamento LILT Regione Friuli-Venezia Giulia
(Analisi epidemiologiche). Responsabile Scientifico delle Attività: Prof. Bruna Scaggiante

d) Descrizione dettagliata del progetto:

Il progetto si sviluppa attraverso un approccio multidisciplinare che integra sia strategie di prevenzione primaria per la riduzione del rischio oncologico, sia interventi di prevenzione secondaria per la diagnosi precoce dei tumori eredo-familiari del colon e della mammella. Questa duplice strategia si articola in due fasi distintive e complementari, rafforzando l'efficacia complessiva del modello di *cancer interception* proposto.

La prima fase del progetto mira alla validazione del sistema di *cancer interception* con formulazione di uno score di rischio oncologico calcolato su pazienti che hanno già ricevuto una diagnosi per tumori eredo-familiari del colon o della mammella e che tiene conto di diverse variabili, tra cui stili di vita, abitudini alimentari, fattori di rischio (inclusa la presenza di marcatori tumorali o di flogosi) e fattori genetici responsabili dell'effettiva insorgenza della patologia neoplastica. L'analisi di queste variabili fornisce un quadro dettagliato e personalizzato del contesto molecolare e ambientale in cui si sviluppa la malattia. Questi dati costituiscono la base per la definizione di strategie preventive mirate e personalizzate.

Successivamente, la seconda fase prevede uno studio pilota su una casistica esplorativa di familiari sani dei pazienti precedentemente investigati nella fase 1 del progetto. Questo studio si propone di stabilire il reale

rischio di sviluppare la patologia oncologica in questa popolazione a rischio. L'approccio considera una vasta gamma di variabili, comprese quelle ambientali potenzialmente nocive, la presenza di alterazioni genetiche ed epigenetiche, oltre a marcatori ematologici rilevanti come citochine infiammatorie e marcatori tumorali. L'obiettivo è identificare lesioni pre-cancerose in stadio iniziale o alterazioni proteiche e molecolari potenzialmente associate alla presenza di lesioni, il che potrebbe giustificare l'implementazione di interventi preventivi, inclusi interventi chirurgici, secondo la prospettiva della *cancer interception*.

Entrambe le fasi del progetto si avvalgono di approcci multidisciplinari, coinvolgendo collaborazioni tra le Associazioni Provinciali LILT e le strutture SSN. Questa sinergia consente l'utilizzo di tecniche di imaging di precisione, rappresentando un notevole passo avanti nella diagnosi e sorveglianza di pazienti a rischio. Inoltre, l'equipe coinvolge figure professionali come esperti della nutrizione in oncologia e psico-oncologi. Questi professionisti contribuiscono a implementare programmi mirati di buona alimentazione, supporto psicologico e consulenza genetica. Un elemento chiave di innovazione nella proposta è l'uso di tecniche avanzate di analisi biomolecolare per identificare alterazioni genetiche associate a un maggior rischio di sviluppo di tumori eredo-familiari del colon e della mammella. Questo approccio all'avanguardia consente una valutazione più accurata del rischio genetico, contribuendo a definire interventi preventivi su misura.

Fase 1: Studio dei fattori ambientali e molecolari responsabili dello sviluppo ti tumori eredo-familiari del colon e della mammella in pazienti con malattia conclamata

Grazie alla collaborazione con le strutture SSN coinvolte nel progetto, ovvero IRCCS Pascale di Napoli, Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni di Catania, AOE Cannizzaro di Catania, Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma e Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, i primi 4 mesi del progetto saranno dedicati all'identificazione di pazienti precedentemente diagnosticati con tumori eredo-familiari, come il cancro mammario con mutazioni BRCA1/2 o il cancro del colon associato a sindrome di Lynch o poliposi adenomatosa familiare. Nello specifico, previa approvazione del protocollo di studio da parte degli enti competenti in materia, i pazienti in corso di trattamento presso le unità di Oncologia Medica coinvolte nel progetto verranno contattati per presentare loro le metodologie di indagine per lo sviluppo di strategie di *cancer interception* nonché le finalità dello studio, ponendo enfasi sull'importanza della prevenzione primaria e secondaria nei familiari a rischio per insorgenza di tumori eredo-familiari.

Il progetto prevede il coinvolgimento di 3 diverse unità di Oncologia Medica, pertanto, si prevede di contattare un numero di circa 150 pazienti affetti da tumori eredo-familiari del colon o della mammella attualmente in fase di trattamento o ancora all'interno del periodo di follow-up di 5 anni previsto dal SSN. Considerando un tasso di partecipazione allo studio del 50-60% si prevede di arruolare circa 75-90 pazienti dai quali sarà possibile effettuare indagini epidemiologiche e molecolari utili ad identificare potenziali fattori responsabili dell'effettiva insorgenza di tumore oltre che ad altri fattori nutrizionali, ambientali, comportamentali e molecolari responsabili di malattia o di fenotipi più aggressivi.

Più nel dettaglio, le fasi della sperimentazione in questi pazienti consistono in: 1) acquisizione consenso informato per la partecipazione allo studio; 2) raccolta dati clinici e anamnestici, inclusi dati sulla famiglia; 3) indagine sugli stili di vita e le abitudini alimentari nonché ulteriori fattori di rischio associati a patologia; 4) analisi molecolari high-throughput per l'identificazione di ulteriori determinanti molecolari di patologia; 5) definizione di uno score di rischio a posteriori determinato dal carico oncogenico derivante dall'unione di fattori individuali, ambientali, molecolari e nutrizionali; 6) disegno programmi personalizzati di nutrizione e counseling genetico e psicologico.

1) Acquisizione consenso informato per la partecipazione allo studio

Come già anticipato, ai pazienti affetti da tumori eredo-familiari del colon e della mammella e in corso di trattamento o follow-up presso le Oncologie Mediche che aderiscono al programma di rete verrà sottoposto il protocollo di studio e verrà chiesto di partecipare allo stesso sottoscrivendo il consenso informato per il trattamento ed elaborazione dei dati clinico-diagnostici già in possesso delle strutture SSN nonché per la somministrazione di questionari validati per la raccolta di dati epidemiologici, nutrizionali e sugli stili di vita. Verrà anche prevista la raccolta di campioni biologici da utilizzare, come descritto in seguito, per lo studio di alterazioni genetiche ricorrendo a tecniche di next-generation sequencing nei soggetti con maggiore presenza di fattori responsabili o predisponenti alterazioni molecolari accessorie oltre quelle associate al rischio eredo-familiare. La documentazione di studio, il consenso informato e la normativa relativa al trattamento dei dati e gestione della privacy verranno debitamente presentate ai comitati etici di competenza prima dell'avvio delle attività sperimentali.

2) Raccolta dati clinici e anamnestici, inclusi dati sulla famiglia

Dopo acquisizione del consenso informato, questa task progettuale è rivolta alla raccolta di dati anamnestici e clinici utili per la valutazione della storia oncologica dei pazienti e per stabilire la causa molecolare della loro predisposizione genetica. Verranno prese in esame tutte le caratteristiche clinico-patologiche dei tumori, inclusi i dati diagnostici, le caratteristiche istologiche, la stadiazione e i dati di risposta e tipologia di trattamenti effettuati. Tali dati verranno poi successivamente correlati con quelli epidemiologici e nutrizionali come verrà descritto nella task 5 di questa prima fase progettuale.
Obiettivo di questa task è dunque quello di definire i precisi determinanti molecolari della patologia già identificati mediante analisi istologiche e molecolari, inclusa la determinazione di mutazioni BRCA1/2 (nella mammella), alterazioni del mismatch repair o mutazioni a carico di APC (nel colon). Tale attività di ricerca non avrà un particolare onere economico sul programma di rete in quanto gran parte dei dati sono già disponibili presso le oncologie mediche. Ciò consentirà di abbattere i costi della sperimentazione traendo importanti informazioni per la definizione dello score di rischio dei tumori eredo-familiari utili al successivo sviluppo di strategie di *cancer interception*.

3) Indagine sugli stili di vita e le abitudini alimentari nonché ulteriori fattori di rischio associati a patologia

I pazienti con diagnosi di tumore eredo-familiare del colon e della mammella verranno sottoposti ad indagini epidemiologiche volte a valutare le abitudini alimentari e gli stili di vita prima dell'insorgenza della patologia neoplastica, al fine di stabilire eventuali micro- e macronutrienti e fattori ambientali potenzialmente associati ad un aumentato rischio di sviluppo tumorale o a insorgenza precoce di tumore. Contestualmente, verranno raccolti tutti i dati rilevanti relativi alla sfera anamnestica, socio-demografica, clinico-patologica, ambientale, occupazionale, nutrizionale e degli stili di vita dei pazienti affetti.
A tale scopo, a ciascun paziente verranno forniti questionari validati autosomministrati per raccogliere tutti i dati rilevanti sopramenzionati. I dati sulle abitudini alimentari e l'apporto nutrizionale saranno valutati mediante l'autosomministrazione di un questionario a 15-item (QueMD) utile per misurare l'aderenza alla dieta mediterranea e di un questionario sulla frequenza alimentare (FFQ), la cui validità e affidabilità sono state precedentemente testate per la popolazione italiana al fine di raccogliere dati sull'assunzione di micro e macronutrienti da parte dei pazienti [9,10].
Parallelamente, verrà somministrato il questionario internazionale sull'attività fisica (IPAQ) [11,12] e questionari specifici per i fattori di rischio connessi allo sviluppo di tumori del colon e di tumori della mammella utilizzati, rispettivamente, per raccogliere dati sullo stile di vita dei pazienti e sui potenziali fattori di rischio ambientali o professionali associati allo sviluppo di tali tumori.
La raccolta dati verrà effettuata mediante l'ausilio di supporti informatici (google moduli o altre piattaforme) al fine di facilitare la raccolta delle informazioni richieste e la loro successiva analisi che verrà effettuata dall'Unità di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS Pascale di Napoli.
Oltre a dati epidemiologici e relativi alle abitudini dei pazienti, verranno raccolti dati anche sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti, valutata attraverso la somministrazione dei questionari Health-Related Quality of Life (HRQoL) EQ-5D-3L e EORTC QLQ-C30. Inoltre, per misurare la tossicità finanziaria del cancro verrà utilizzato il questionario Patient-Reported Outcome for Fighting FInancial Toxicity of cancer (PROFFIT) [13-17].
Dai campioni biologici e dai dati di laboratorio già disponibili verranno valutati anche i livelli di marcatori di flogosi e marcatori tumorali quali ulteriori fattori di rischio associati allo sviluppo di tumore o all'aggressività dello stesso.
Tutti i dati epidemiologici, biologici e sullo stile di vita raccolti in questa seconda attività progettuale saranno analizzati statisticamente eseguendo analisi di regressione di Cox stratificando i dati per variabili singole o multiple nonché utilizzando test statistici appropriati (test c2 per variabili categoriche e test parametrici e non parametrici per variabili normali e non normali).

4) Analisi molecolari high-throughput per l'identificazione di ulteriori determinanti molecolari di patologia

Nei pazienti che aderiranno allo studio verranno condotte ulteriori analisi molecolari per l'identificazione di determinanti molecolari responsabili di insorgenza precoce di patologia neoplastica o dello sviluppo di tumori più aggressivi e recidivanti. L'analisi verrà condotta su un sottogruppo di 15 pazienti affetti da carcinoma mammario e 15 pazienti affetti da carcinoma del colon mediante l'utilizzo di pannelli multigenici per l'analisi ad alta risoluzione del carico mutazionale dei tumori. Più nel dettaglio, verranno condotte due distinte analisi; la prima volta alla valutazione delle mutazioni somatiche del tumore ed effettuata direttamente su campioni di tessuto tumorale incluso in paraffina già disponibile presso le strutture SSN facenti parte del presente programma di rete; la seconda analisi riguarderà l'identificazione di mutazioni germinali determinate in campioni di sangue periferico o tamponi buccali ottenuti dai pazienti previo loro consenso.

In entrambi i casi, si opterà per un'analisi high-throughput mediante piattaforma Illumina utilizzando il pannello INVIEW Oncopanel 728 per l'analisi di sequenziamento NGS di 728 geni notoriamente coinvolti nello predisposizione allo sviluppo del cancro, inclusi i carcinomi mammari e colorettali. Tali analisi verranno condotte dai laboratori di ricerca LILT di Catania unitamente ai ricercatori del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche dell'Università di Catania grazie alla loro expertise maturata negli anni.

I risultati di tali analisi consentiranno di confermare la mutazione ereditaria responsabile dell'insorgenza del tumore e della sua potenziale trasmissione familiare e di identificare ulteriori mutazioni o varianti a significato incerto potenzialmente associabili ad un aumentato rischio di sviluppo tumorale (mediante valutazione delle mutazioni germinali del paziente). La valutazione delle mutazioni somatiche del tumore consentirà invece di identificare eventuali marcatori genetici di aggressività tumorale e scarsa prognosi utili per intercettare forme aggressive tumorali che richiedono interventi terapeutici più radicali o trattamenti di supporto personalizzati basati, per esempio, sulla somministrazione di specifici regimi dietetici o integrazione con molecole bioattive. Quest'ultimo aspetto di questa task sperimentale terrà conto di tutte le informazioni anamnestiche e clinico-patologiche raccolte nelle prime task al fine di adoperare approcci di cura personalizzati per i vari pazienti.

5) Definizione di uno score di rischio a posteriori determinato dal carico oncogenico derivante dall'unione di fattori individuali, ambientali, molecolari e nutrizionali

Le informazioni anamnestiche, clinico-patologiche, nutrizionali, ambientali, comportamentali e molecolari associate alla presenza di tumori eredo-familiari della mammella e del colon nei probandi reclutati e analizzati nelle task da 1 a 4 verranno integrate in un algoritmo analitico per il calcolo dello score di rischio per lo sviluppo di tumori eredo familiari.

Nello specifico, l'algoritmo può restituire uno score di rischio complessivo con valori da 0 (nessun rischio) a 10 (rischio oncologico molto alto) basato su parametri come alimentazione, stili di vita, presenza di mutazioni germinali patogenetiche o a significato incerto (VUS), presenza di lesioni visibili con tecniche di imaging e presenza di altri fattori di rischio. A ciascuno di questi 5 parametri l'algoritmo assegna un peso che rappresenta l'importanza relativa di ciascun fattore nello sviluppo del rischio oncologico. Questi pesi possono essere personalizzati in base alla rilevanza clinica di ciascun parametro. In particolare, i pesi assegnati ai 5 parametri saranno i seguenti: alimentazione e obesità (valore massimo 1.5), stili di vita (valore massimo 1.5), presenza di mutazioni germinali patogenetiche o VUS (valore massimo 3), presenza di lesioni visibili con tecniche di imaging (valore massimo 3), altri fattori di rischio (inclusi livelli di marcatori tumorali e di flogosi) (valore massimo 1). Successivamente, ogni parametro viene normalizzato per garantire che tutti i dati siano compresi tra 0 e 1. La normalizzazione è una pratica comune per confrontare parametri con scale diverse. A questo punto, sarà possibile calcolare gli score parziali per ciascun parametro basato sulla normalizzazione del valore effettivo. Questi score riflettono il contributo di ciascun parametro al rischio oncologico. Infine, gli score parziali vengono pesati in base ai loro pesi specifici e sommati per ottenere uno score complessivo. Questo score complessivo rappresenta il rischio oncologico complessivo dell'individuo sulla base dei parametri considerati. Un valore più alto indicherà un maggiore rischio oncologico, mentre un valore più basso indica un rischio inferiore.

Di seguito la schematizzazione dell'algoritmo (versione python) che verrà implementato:

```python
def calcola_score_rischio(alimentazione, stili_di_vita, mutazioni_genetiche, lesioni_imaging, altri_fattori_rischio):
  # Definizione dei pesi massimi per ciascun parametro
  peso_alimentazione = 1.5
  peso_stili_di_vita = 1.5
  peso_mutazioni_genetiche = 3
  peso_lesioni_imaging = 3
  peso_altri_fattori_rischo = 1

  # Normalizzazione dei parametri tra 0 e 1
  norm_alimentazione = alimentazione / peso_alimentazione
  norm_stili_di_vita = stili_di_vita / peso_stili_di_vita
  norm_mutazioni_genetiche = mutazioni_genetiche / peso_mutazioni_genetiche
  norm_lesioni_imaging = lesioni_imaging / peso_lesioni_imaging
  norm_altri_fattori_rischio = altri_fattori_rischio / peso_altri_fattori_rischio

  # Calcolo degli score parziali
  score_alimentazione = norm_alimentazione * peso_alimentazione
  score_stili_di_vita = norm_stili_di_vita * peso_stili_di_vita
  score_mutazioni_genetiche = norm_mutazioni_genetiche * peso_mutazioni_genetiche
  score_lesioni_imaging = norm_lesioni_imaging * peso_lesioni_imaging
  score_altri_fattori_rischio = norm_altri_fattori_rischio * peso_altri_fattori_rischio

  # Calcolo dello score complessivo (da 0 a 10)
  score_complessivo = (
    score_alimentazione +
      score_stili_di_vita +
      score_mutazioni_genetiche +
      score_lesioni_imaging +
      score_altri_fattori_rischio)

  # Arrotondamento dello score complessivo a una cifra decimale
  score_complessivo = round(score_complessivo, 1)

  return score_complessivo

  # Esempio di utilizzo
  alimentazione = 1.2
  stili_di_vita = 0.8
  mutazioni_genetiche = 2.5
  lesioni_imaging = 2.8
  altri_fattori_rischio = 0.9

  risultato_score = calcola_score_rischio(alimentazione, stili_di_vita, mutazioni_genetiche, lesioni_imaging, rischio_ambientale)

  print(f"Lo score di rischio oncologico è: {risultato_score}")
```

L'applicazione di questo score in individui già affetti da tumori eredo-familiari restituirà valori superiori a 7 (rischio oncologico alto). Tuttavia, tali analisi consentiranno di ottimizzare le metodologie di *cancer interception* che verranno utilizzate nella fase 2 del progetto sui familiari sani con potenziale rischio di insorgenza di tumori della mammella o del colon per presenza di rischio eredo-familiare che verrà meglio stabilito grazie all'algoritmo sviluppato in questa task.

6) Disegno programmi personalizzati di nutrizione e counseling genetico e psicologico

La definizione dello score di rischio nei pazienti oncologici già affetti da tumori eredo-familiari della mammella e del colon consentirà di stabilire effettivamente qual è il carico di rischio dovuto ad errate abitudini alimentari e stili di vita non salutari. Partendo dai risultati ottenuti nelle task 3 e 5, sarà quindi possibile identificare un cluster di pazienti la cui prognosi potrebbe essere significativamente peggiorata da errate abitudini alimentari e stili di vita non salutari. Pertanto, obiettivo della presente task sarà quello di "intercettare" tutti quei pazienti che presentano un rischio alimentare o comportamentale in grado di peggiorare la loro prognosi e proporre degli interventi correttivi basati sul disegno di programmi personalizzati di nutrizione in grado di migliorare sensibilmente le funzioni cardio-metaboliche dei pazienti, la loro risposta ai trattamenti e, in generale, la loro qualità di vita durante il percorso di cura oncologica.

Data la natura ereditaria di questi tumori, obiettivo parallelo della task 6 sarà inoltre quello di fornire ai pazienti un counseling genetico e psicologico per meglio affrontare gli aspetti emotivi e decisionali legati alla prevenzione. La fattibilità di questa task sarà garantita dalle varie associazioni LILT coinvolte nel programma di rete e dalla possibilità di attingere alle borse finanziate dalla sede centrale LILT per figure di psico-oncologi e da borse di studio istituite all'interno di questo programma di rete e rivolte a giovani nutrizionisti con expertise nel trattamento nutrizionale di pazienti oncologici sottoposti a trattamenti farmacologici antitumorali.

Fase 2: Cancer interception sui familiari sani con rischio eredo-familiare: Studio Pilota

La fase 2 del progetto ha come obiettivo quello di attuare le strategie di *cancer interception* messe a punto sui probandi della Fase 1 affetti da tumori eredo-familiari al fine di stabilire il reale rischio dei familiari sani e identificare precocemente eventuali lesioni pre-cancerose o tumori in stadio iniziale. Nello specifico, verrà condotto uno studio pilota su una casistica esplorativa di familiari sani dei pazienti considerando una vasta gamma di variabili, comprese quelle ambientali potenzialmente nocive, nutrizionali, la presenza di fattori di rischio, la presenza di alterazioni molecolari ereditarie o de novo, valutazione di marcatori ematologici rilevanti come citochine infiammatorie e marcatori tumorali e presenza di lesioni osservabili mediante tecniche di imaging. In tal modo, il progetto si propone di identificare lesioni pre-cancerose in stadio iniziale o alterazioni proteiche e molecolari potenzialmente associate alla presenza di lesioni per effettuare diagnosi precoce di tumori eredo-familiari potenziando così le strategie di prevenzione secondaria per queste patologie.
Anche questa seconda fase del progetto si articola in diverse task: 1) selezione dei familiari sani a rischio eredo-familiare e acquisizione consenso informato per la partecipazione allo studio; 2) raccolta dati clinici e anamnestici, sugli stili di vita e le abitudini alimentari nonché ulteriori fattori di rischio associati a patologia; 3) analisi molecolari high-throughput per l'identificazione di determinanti molecolari di patologia; 4) applicazione dell'algoritmo per il calcolo dello score di rischio; 5) disegno programmi di screening personalizzati basati su tecniche diagnostiche di screening, programmazione di interventi preventivi medici, nutrizionali e di counseling genetico e psicologico

1) Selezione dei familiari sani a rischio eredo-familiare e acquisizione consenso informato per la partecipazione allo studio

Come anticipato nella Fase 1 del progetto, si prevede di contattare un numero di circa 150 pazienti affetti da tumori eredo-familiari con un tasso di partecipazione allo studio del 50-60% per un totale di circa 75-90 pazienti arruolati. Nella task 1 della Fase 2 del progetto inizialmente si procederà all'identificazione e successiva selezione dei familiari sani dei probandi da utilizzare come casistica per l'esecuzione dello studio pilota. Applicando anche ai familiari sani un tasso di adesione allo studio del 50% e considerando un numero medio di circa 3 familiari di primo grado ad elevato rischio di insorgenza di tumori eredo-familiari della mammella e del colon, si prevede di arruolare nello studio circa 100-150 familiari sani dai quali sarà possibile ottenere dati epidemiologici, nutrizionali, ambientali e molecolari utili ad identificare potenziali fattori associati al rischio di insorgenza di tumore, alla sua presenza latente o aggressività.
Anche ai familiari a rischio per lo sviluppo di tumori eredo-familiari verrà chiesto di partecipare allo studio sottoscrivendo il consenso informato per la raccolta, gestione ed elaborazione dei dati clinici, epidemiologici e diagnostici raccolti in questa seconda fase del progetto. Da ciascun familiare che aderirà allo studio verranno raccolti campioni biologici (due campioni di sangue da 6,0 ml con K3 EDTA e un campione di sangue da 8,5 ml senza anticoagulante) da utilizzare per lo studio di alterazioni genetiche ricorrendo a tecniche di sequenziamento NGS come descritto in precedenza e per valutare i livelli ematici di citochine infiammatorie e marcatori tumorali. La documentazione di studio, il consenso informato e la normativa relativa al trattamento dei dati e gestione della privacy verranno debitamente presentate ai comitati etici di competenza prima dell'avvio delle attività sperimentali.

2) raccolta dati clinici e anamnestici, sugli stili di vita e le abitudini alimentari nonché ulteriori fattori di rischio associati a patologia

Dopo acquisizione del consenso informato, da tutti i familiari reclutati verranno raccolti dati anamnestici e clinici per valutare la presenza di potenziali condizioni predisponenti l'insorgenza tumorale. Parallelamente, i soggetti reclutati verranno sottoposti alle stesse indagini epidemiologiche volte a valutare le abitudini alimentari e gli stili di vita prima dell'insorgenza della patologia neoplastica descritti nella prima fase progettuale.
Nello specifico, verranno raccolti dati anamnestici, socio-demografici, clinico-patologici, ambientali, occupazionali, nutrizionali e degli stili di vita utilizzando i questionari validati descritti in precedenza (QueMD, FFQ, IPAQ, EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, PROFFIT ecc.).
Dai campioni biologici e dai dati di laboratorio già disponibili verranno valutati anche i livelli di marcatori di flogosi e marcatori tumorali quali ulteriori fattori di rischio associati allo sviluppo di tumore o all'aggressività dello stesso.
Presso gli ambulatori LILT, i familiari sani reclutati potranno beneficiare di test di imaging per l'identificazione di lesioni mammarie o della mucosa colica, rispettivamente mediante ecografia e colonscopia, per le sedi LILT che erogano questo servizio.
Tutti questi dati serviranno per alimentare l'algoritmo per il calcolo dello score di rischio e saranno analizzati statisticamente eseguendo analisi di regressione di Cox stratificando i dati per variabili singole o multiple nonché utilizzando test statistici appropriati (test c2 per variabili categoriche e test parametrici e

non parametrici per variabili normali e non normali).

3) Analisi molecolari high-throughput per l'identificazione di determinanti molecolari di patologia

Dopo counseling genetico, dai campioni ematici raccolti da ciascun familiare a rischio identificato durante svolgimento della prima fase progettuale verrà effettuata un'analisi molecolare delle specifiche mutazio identificate nel familiare già affetto da carcinoma mammario o colorettale ricorrendo a tecniche di RT-qPCR ddPCR per la determinazione delle mutazioni già note a carico dei geni BRCA1/2, APC, MMR, ecc.

In particolare, dai campioni ematici verrà estratto il DNA utilizzando il kit commerciale Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kits, DNA che verrà in seguito utilizzato per le analisi mutazionali che verranno condotte in RT-qPCR o ddPCR.

Oltre all'analisi delle specifiche mutazioni del probando, in un sottogruppo di familiari sani che presentano ulteriori condizioni predisponenti lo sviluppo tumorale (es. obesità, errata alimentazione, fattori di rischio specifici, ecc.) verrà effettuata un'analisi high-throughput mediante piattaforma Illumina INVIEW Oncopanel 728 per la determinazione della presenza di mutazioni germinali a carico di 728 geni oncogeni o oncosoppressori. In tal modo sarà possibile accertare la presenza di mutazioni accessorie in grado di fungere da trigger per lo sviluppo dei tumori eredo-familiari unitamente alla mutazione già riscontrata nel probando.

Anche i dati molecolari ottenuti in questa task verranno utilizzati per il calcolo dello score di rischio.

4) Applicazione dell'algoritmo per il calcolo dello score di rischio;

L'algoritmo per il calcolo dello score di rischio di sviluppare un tumore eredo-familiare costruito sui probandi verrà applicato utilizzando i dati raccolti nelle task da 1 a 3 della seconda fase progettuale relativa ai familiari sani. In tal modo sarà possibile stabilire l'esatto score di rischio e indirizzare i familiari verso percorsi personalizzati di prevenzione e diagnosi precoce.

Pertanto, l'applicazione di tale algoritmo consente un'identificazione precoce del rischio oncologico, integrando fattori chiave come la presenza di mutazioni genetiche, le abitudini alimentari, gli stili di vita e eventuale conoscenza di lesioni pre-cancerose identificate in precedenza.

5) Disegno programmi di screening personalizzati basati su tecniche diagnostiche di screening, programmazione di interventi preventivi medici, nutrizionali e di counseling genetico e psicologico

Lo score generato fornisce un quadro dettagliato delle aree di rischio specifiche, consentendo la progettazione di strategie preventive su misura. Ad esempio, se l'algoritmo indica un alto rischio legato allo stile di vita, si potrebbero implementare programmi mirati di cambiamento dello stile di vita quali la progettazione di diete personalizzate o specifici programmi di promozione dell'attività fisica. Tali attività saranno condotte dalle associazioni LILT coinvolte che hanno già avviato attività simili per i pazienti oncologici e i loro familiari in diversi progetti sviluppati e attuati a livello locale. Inoltre, l'algoritmo orienta in modo efficiente le risorse sanitarie. I soggetti con uno score di rischio elevato possono essere prioritariamente indirizzati a programmi di screening regolari o a consulenze genetiche. Ciò massimizza l'utilizzo delle risorse sanitarie, focalizzandole sui casi che richiedono maggiore attenzione. Parallelamente, l'algoritmo consentirà di porre l'attenzione maggiormente sugli aspetti emotivi legati al rischio genetico. I soggetti identificati come a rischio potranno infatti beneficiare di programmi di supporto psicologico e consulenza genetica, affrontando così le sfide emotive e decisionali connesse alla predisposizione genetica.

Dal punto di vista economico e sociale, la riduzione del carico di malattia derivante da una gestione precoce e personalizzata può tradursi in minori costi associati ai trattamenti oncologici e in una migliore efficienza del sistema sanitario. Infine, i dati raccolti attraverso l'applicazione di questo algoritmo contribuiscono alla ricerca scientifica, potenziando la comprensione dei meccanismi di sviluppo dei tumori eredo-familiari e alimentando lo sviluppo di nuove strategie preventive e terapeutiche.

e) Articolazione del progetto con dettaglio relativo a:

- Ruolo della Associazione LILT capofila

L'Associazione LILT di Catania, grazie alle collaborazioni con l'Università di Catania e l'UOC di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania e il Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni, da numerosi anni si dedica ad attività legate alla prevenzione dei tumori e alla qualità di vita dei pazienti oncologici. Relativamente alle strategie di prevenzione per i tumori eredo-familiari, la LILT di Catania ha promosso e concluso uno studio scientifico di prevenzione secondaria dei tumori eredo-familiari della mammella volto allo sviluppo di una nuova metodologia di analisi delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 per

l'identificazione delle mutazioni riscontrate nei probandi nei loro familiari sani soggetti a rischio eredo-familiare (Bando Ricerca Sanitaria 2018) [18]. Pertanto, grazie a queste pregresse esperienze, la LILT di Catania potrà assumere il coordinamento del presente progetto volto a potenziare ulteriormente le strategie di prevenzione per patologie ad alto impatto quali il carcinoma colorettale e il carcinoma mammario eredo-familiari mediante il potenziamento delle strategie di prevenzione secondaria per questi tumori. Il ruolo della LILT capofila sarà anche quello di coinvolgere le strutture sanitarie e di ricerca operanti nel territorio ed extra-rete al fine di arruolare i pazienti e i loro familiari a rischio interessati al presente programma di rete nell'ambito della prevenzione secondaria. Per ciascuna delle attività del programma, la sede LILT di Catania, assieme alle altre sedi della rete, si farà promotrice dell'organizzazione e gestione dell'intero flusso di lavoro. Infine, questa associazione, assieme al coordinamento LILT della Regione Sicilia e al coordinamento Nazionale, provvederà alla divulgazione dei risultati promuovendo l'organizzazione di un convegno nazionale al termine delle attività progettuali per disseminare ulteriormente le conoscenze derivanti dalle attività sperimentali proposte.

- Ruolo delle altre Associazioni LILT coinvolte

Tutte le Associazioni LILT coinvolte si occuperanno dell'arruolamento e alla raccolta dei dati ottenuti dai familiari a rischio dei probandi che parteciperanno allo studio. Le LILT che hanno collaborazioni attive con strutture SSN e di ricerca coinvolte nel programma di rete si occuperanno inoltre della raccolta dei dati di laboratorio e della definizione dei percorsi nutrizionali e di supporto psicologico che si intende sviluppare nel presente progetto. Qualora necessario, i pazienti verranno presi in carico presso gli ambulatori delle associazioni LILT per ricevere consigli nutrizionali o legati agli stili di vita al fine di comprendere meglio le finalità dello studio e il potenziale effetto benefico derivante dall'aderenza ad uno stile di vita sano e a regimi dietetici equilibrati.

Il Coordinamento LILT Regione Friuli-Venezia Giulia, oltre a quanto sopra riportato, unitamente all'Università degli Studi di Catania, si occuperà dell'esecuzione di indagini epidemiologiche sui dati anamnestici e clinici raccolti;

L'associazione LILT di Catanzaro, oltre a quanto sopra riportato, si occuperà degli aspetti etici e legali del presente programma di rete.

- Tempi previsti/stimati per l'ottenimento degli end-points primari

Le attività progettuali verranno svolte in un arco temporale di 24 mesi. Alcune delle attività preliminari saranno agevolate dai dati clinici già raccolti dalle strutture SSN coinvolte nel progetto. Ciò consentirà di velocizzare la raccolta di alcuni dati anamnestici e clinici dei pazienti facilitandone l'analisi nelle successive fasi sperimentali.

La sottomissione e approvazione del protocollo di studio da parte dei comitati etici competenti verrà richiesta prima dell'inizio delle attività sperimentali.

Mese 1-4:
Identificazione pazienti affetti da tumori eredo-familiari del colon e della mammella (la fase di reclutamento potrà estendersi anche ai mesi successivi in caso di nuove diagnosi)
Identificazione dei familiari a rischio dei probandi (la fase di reclutamento potrà estendersi anche ai mesi successivi)
Proposta del protocollo di studio e sottoscrizione del consenso informato di tutti i partecipanti allo stesso
Mese 2-6:
Raccolta dati clinici e anamnestici dai probandi
Raccolta dati clinici e anamnestici dai familiari a rischio
Stesura report primo semestre di attività
Mese 4-8:
Somministrazione dei questionari sugli stili di vita e abitudini alimentari e raccolta dei dati
Raccolta dati su ulteriori fattori di rischio associati allo sviluppo di tumori eredo-familiari nei probandi e nei familiari a rischio (inclusi marcatori tumorali e di flogosi)
Mese 1-8:
Raccolta campioni biologici da pazienti e loro familiari a rischio
Mesi 9-18:
Analisi Molecolari high-throughput su pazienti affetti
Analisi Molecolari high-throughput su familiari a rischio
Sviluppo e training dell'algoritmo per il calcolo dello score di rischio di sviluppare tumori eredo-familiari
Mese 15-21:
Applicazione dell'algoritmo per il calcolo dello score di rischio su pazienti e familiari a rischio
Definizione di programmi personalizzati di nutrizione
Definizione di programmi personalizzati di counseling e supporto psicologico
Mese 21-24:

Esecuzione di screening intensivo di imaging, molecolare ed ematologico nei familiari a rischio con elevato score di rischio (>7)
Mese 22-24:
Valutazione dei risultati ottenuti
Analisi finale dei dati raccolti
Stesura report finale attività progettuali

Nei due anni di progetto verranno organizzati kick-off meeting (a cadenza bimestrale) in cui verrà presentato il programma di ricerca e successivamente discussi i risultati ottenuti dalle varie sedi. La disseminazione dei risultati avverrà mediante incontri informativi aperti anche a personale ospedaliero e volontari LILT nonché mediante la pubblicazione di articoli scientifici.

d) Referenze:

1. Beane J et al. Genomic approaches to accelerate cancer interception. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):e494-e502..
2. Serrano MJ et al. Precision Prevention and Cancer Interception: The New Challenges of Liquid Biopsy. Cancer Discov. 2020 Nov;10(11):1635-1644.
3. Bahrami M et al. The needs of colorectal cancer patients/survivors: A narrative review. J Educ Health Promot. 2022 Jul 29;11:227.
4. Dong B et al. Supportive care needs of patients with colorectal cancer undergoing anticancer therapy: A latent class analysis. Asia Pac J Oncol Nurs. 2023 Mar 21;10(6):100216.
5. Berardi R et al. Benefits and Limitations of a Multidisciplinary Approach in Cancer Patient Management. Cancer Manag Res. 2020 Sep 30;12:9363-9374.
6. Devericks EN et al. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. Cancer Metastasis Rev. 2022 Sep;41(3):607-625.
7. Falzone L et al. A multidisciplinary approach remains the best strategy to improve and strengthen the management of ovarian cancer. Int J Oncol. 2021 Jul;59(1):53.
8. Forman A et al. Tumor-Based Genetic Testing and Familial Cancer Risk. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Aug 3;10(8):a036590.
9. Marventano S et al. Reliability and relative validity of a food frequency questionnaire for Italian adults living in Sicily, Southern Italy. Int J Food Sci Nutr. 2016 Nov;67(7):857-64.
10. Gnagnarella P et al. Validation of a short questionnaire to record adherence to the Mediterranean diet: An Italian experience. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Nov;28(11):1140-1147.
11. Craig CL et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381-95.
12. Ainsworth BE, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011 Aug;43(8):1575-81.
13. Devlin NJ et al, EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. Appl Health Econ Health Policy. 2017 Apr;15(2):127-137.
14. Scalone L, et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. Value Health. 2013 Jul-Aug;16(5):814-22.
15. Aaronson NK et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.
16. Riva S et al. A qualitative analysis and development of a conceptual model assessing financial toxicity in cancer patients accessing the universal healthcare system. Support Care Cancer. 2021 Jun;29(6):3219-3233.
17. Riva S et al. Cross-sectional study to develop and describe psychometric characteristics of a patient-reported instrument (PROFFIT) for measuring financial toxicity of cancer within a public healthcare system. BMJ Open. 2021 Oct 20;11(10):e049128.
18. Lavoro A et al. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? Int J Oncol. 2022 May;60(5):58.

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

L'attuazione di strategie preventive e la diagnosi precoce nei soggetti a rischio di tumori eredo-familiari del

colon e della mammella apporterebbero cambiamenti sostanziali alle dinamiche delle strutture sanitarie e al panorama socio-economico.

In termini sanitari, una riduzione dell'incidenza di casi avanzati con conseguente necessità di trattamenti più intensivi comporterebbe una diminuzione del carico di lavoro e della pressione sulle risorse ospedaliere. Le strutture sanitarie potrebbero ottimizzare le risorse, focalizzandosi su interventi più preventivi e su programmi di screening, riducendo la necessità di gestire stadi avanzati della malattia. Ciò consentirebbe un utilizzo più efficiente delle apparecchiature diagnostiche e delle competenze mediche, migliorando la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria.

Sul fronte socio-economico, la riduzione del carico di malattia avrebbe un impatto notevole. La diminuzione dei costi correlati ai trattamenti intensivi per forme avanzate di tumori eredo-familiari permetterebbe una ridistribuzione delle risorse economiche. Le economie sarebbero alleggerite dai costi sostenuti nella gestione di malattie in fase avanzata, consentendo una maggiore destinazione di risorse a settori come l'istruzione e lo sviluppo infrastrutturale.

Il beneficio economico derivante dalla riduzione dell'assenteismo sul luogo di lavoro dovuto a malattie avanzate e dalla diminuzione della richiesta di assistenza a lungo termine contribuirebbe a una forza lavoro più sana e produttiva. La società beneficerebbe di individui più attivi, in grado di contribuire positivamente all'economia.

Inoltre, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti, derivante da diagnosi e interventi precoci, avrebbe un impatto positivo sul tessuto sociale. Individui più sani e attivi parteciperebbero in modo più significativo alle attività comunitarie, migliorando la coesione sociale.

In sintesi, la riduzione del carico di malattia derivante da strategie preventive e diagnosi precoce nei tumori eredo-familiari porterebbe a cambiamenti profondi e positivi nelle strutture sanitarie e nel sistema socio-economico, contribuendo a una società più sana, resiliente ed economica.

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

Le associazioni provinciali LILT coinvolte nel progetto collaborano da anni alla realizzazione di nuovi percorsi di prevenzione secondaria e terziaria dei tumori ad alto impatto mediante la realizzazione di progetti di ricerca a livello locale e di interesse nazionale quale il progetto sui “cancer survivors”. Le associazioni LILT coinvolte hanno inoltre stretto accordi di collaborazione con le strutture sanitarie coinvolte nel progetto. In particolare, la LILT capofila di Catania ha appositi accordi di collaborazione sia con gli ospedali Garibaldi e Cannizzaro di Catania sia con il Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche dell’Università di Catania. Più di recente la LILT Catania ha arricchito la propria rete collaborativa stipulando un accordo con il Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni di Catania inaugurando i propri ambulatori presso i quali sarà possibile intervistare i pazienti e i loro familiari e disporre dell’expertise di personale medico e strumentazioni all’avanguardia per velocizzare l’iter diagnostico in caso di individui con elevato score di rischio per lo sviluppo di tumori ereditari o in presenza di lesioni sospette.
Lo sviluppo e validazione di uno score di rischio per identificare precocemente lesioni sospette o indirizzare individui verso programmi di screening più intensivi consentirà di proporre un nuovo modello preventivo potenzialmente estendibile ad altre sedi LILT e a livello nazionale, potenziando di fatto le attuali strategie diagnostiche e modificando le linee guida relative alla gestione dei tumori eredo-familiari ad alto impatto quali carcinoma del colon e della mammella.
Il presente programma di rete potrà inoltre essere steso ad altre patologie oncologiche su base ereditaria, inclusi i carcinomi dell’ovaio o i tumori pancreatici e prostatici in un ottica di scalabilità del modello proposto e intensificazione delle reti collaborative tra Associazioni LILT e strutture del SSN.

Associazioni LILT	Altre Strutture afferenti del SSN partecipanti (indicare a quale titolo /regime)
Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catanzaro	- Epidemiologie e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS G. Pascale – Via Mariano Semmola 53 – 80131, Napoli. - Unità Funzionale di Oncologia Medica, Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni - Via del Bosco, 105,

	95125 Catania - Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania - Via Messina 829, 95126 Catania - Unità Operativa di Oncologia Medica del Policlinico Universitario di Roma Tor Vergata - Viale Oxford, 81, 00133 Roma - Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Via Álvaro del Portillo 200, 00128 Roma - Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania – Via Santa Sofia 97 – 95123 Catania - Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Coordinamento LILT Regione Friuli-Venezia Giulia

AMPLIARE LA TABELLA SOPRA RIPORTATA PER LA DEFINIZIONE DELLA RETE E DEI PARTECIPANTI AL PRR
(Elenco delle Associazioni Provinciali coinvolte con indicazione dei rispettivi responsabili; altri Enti/ partner coinvolti nel progetto (specificando ruolo ente e relativo responsabile - esempio Mario Bianchi, Consiglio Nazionale delle Ricerche, unità operativa, personale coinvolto):

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania

- Dott. Luca Falzone, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catania; Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi id Catania: si occuperà del coordinamento generale delle attività progettuali nonché dell'organizzazione delle attività sul territorio etneo tra sede LILT e strutture SSN coinvolte.

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Associazione Provinciale di Catanzaro

- Dott. Concetta Stanizzi, Presidente LILT Catanzaro: si occuperà degli aspetti etici e legali del presente programma di rete.

Epidemiologie e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS G. Pascale - Napoli

- Dott. Livia Augustin, Nutrizionista, SOC di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS G. Pascale – Napoli - Si occuperà della preparazione dei questionari alimentari e dell'analisi statistica dei dati epidemiologici raccolti.

- Dott. Egidio Celentano, SOC di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS G. Pascale – Napoli - Si occuperà della preparazione dei questionari alimentari e dell'analisi statistica dei dati epidemiologici raccolti.

Unità Funzionale di Oncologia Medica, Centro Clinico Diagnostico Casa di Cura Morgagni - Catania

- Dott. Maria Cristina Scuderi, Oncologia Medica CCD Casa di Cura Morgagni: si occuperà del reclutamento dei pazienti affetti da tumori eredo-familiari sui quali effettuare le valutazioni molecolari sui campioni biologici raccolti e le valutazioni epidemiologiche.

Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro - Catania

- Dott. Giuseppina Scandurra, Primario UO Oncologia Medica Ospedale Cannizzaro: si occuperà del reclutamento dei pazienti affetti da tumori eredo-familiari sui quali effettuare le valutazioni molecolari sui campioni biologici raccolti e le valutazioni epidemiologiche.

Unità Operativa di Oncologia Medica, Policlinico Universitario Tor Vergata - Roma

- Prof. Francesco Torino, Professore Associato Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi,

Università Roma Tor Vergata: si occuperà del reclutamento dei pazienti sui quali effettuare le valutazioni molecolari (svolte a Catania) ed epidemiologiche.

Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma

- Prof. Giuseppe Tonini, Professore Ordinario di Oncologia Medica, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico: si occuperà del reclutamento dei pazienti sui quali effettuare le valutazioni molecolari (svolte a Catania) ed epidemiologiche

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania - Catania

- Prof. Massimo Libra, Professore Ordinario Patologia Generale, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania: si occuperà dell'esecuzione delle analisi molecolari per la valutazione delle mutazioni associate a sviluppo di tumori eredo familiari e dell'esecuzione delle analisi statistiche e costruzione dello score di rischio.

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Coordinamento LILT Regione Friuli-Venezia Giulia

- Prof. Bruna Scaggiante, Coordinatore Regionale LILT Friuli-Venezia Giulia: si occuperà della raccolta dati anamnestici e clinici dei pazienti e dei familiari nonché della loro interpretazione statistica.

Indicazione delle modalità di coinvolgimento dei borsisti, del loro numero e della loro retribuzione.
Tempi di ricerca mesi/uomo
Come indicato nella tabella "Voci di Spesa", il 30% dei fondi richiesti (€ 24.000,00) verrà utilizzato per la stipula di n.2 contratti di borse di ricerca della durata di 12 mesi destinate a giovani neo-laureati (under 35 anni) in ambito biomedico (Biotecnologici, Biologi, Tecnici di Laboratorio, Nutrizionisti) che si occuperanno dell'esecuzione di alcune fasi progettuali. Ciò permetterà ai 2 giovani ricercatori di accrescere le loro competenze tecniche e professionali. I giovani verranno attivamente coinvolti anche nelle fasi di arruolamento dei pazienti che coinvolgeranno attivamente i giovani volontari che operano presso le Associazioni Provinciali LILT coinvolte e nelle rispettive delegazioni comunali. La partnership con l'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. L'attenzione che la LILT di Catania rivolge al coinvolgimento attivo dei giovani sia nelle attività di ricerca sia in quelle di volontariato e testimoniata dal fatto che il responsabile del progetto è un giovane ricercatore (under 35) che da alcuni anni svolge una funzione attiva all'interno delle attività di ricerca promosse dalla LILT.

Estremi per ricevere il finanziamento
Conto corrente Unicredit intestato a Lega Italiana per la Lotto contro i Tumori, Sezione Provinciale 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 (borsista)	€ 24.000,00	€ 24.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	€ -	€ -
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 40.000,00	€ 40.000,00

Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 3.000,00	€ 3.000,00
Elaborazione dati	€ 5.000,00	€ 5.000,00
Spese amministrative MAX 5%	€ 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 Coordinatore del progetto di Rete e dei Referenti scientifici delle varie Associazioni Provinciali afferenti
- Le lettere di accettazione a collaborare al progetto di Rete sottoscritte dai responsabili delle strutture Sanitarie pubbliche / convenzionate del SSN, unitamente al nulla osta specifico delle rispettive Direzioni sanitarie
- la complessiva documentazione di progetto
- Riferimenti autorizzativi del Comitato etico di competenza, se previsto

In fede,

Catania, 04/12/2023

Il Responsabile Coordinatore del PRR

……Luca Falzone……..

Il legale rappresentante dell'Associazione LILT di afferenza (centro coordinatore)

……Aurora Scalia……