

MODULISTICA

MODULO 1 - Dati generali

TITOLO DEL PROGETTO (max 90 caratteri)

Network italiano Tumori Eredo–Famigliari (INTEF): strumenti operativi per l’assistenza e la ricerca

COSTO COMPLESSIVO DEL PROGETTO	€ 1.901.245
FINANZIAMENTO RICHIESTO AD ACC/ISS	€ 720.000
RISORSE PROPRIE	€ 1.181.245
COFINANZIAMENTI :	NESSUNO

(SPECIFICARE ENTE EROGATORE, DATA INIZIO DISPONIBILITÀ FONDI E RELATIVO IMPORTO)

_____	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	ENTE
EROGATORE	GG MM AA	IMPORTO	

_____	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	
ENTE EROGATORE	GG MM AA	IMPORTO	

_____	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ /	
ENTE EROGATORE	GG MM AA	IMPORTO	

DURATA (in mesi, massimo 36) : / 2 / 4 /

COORDINATORI DEL PROGETTO:

nominativo: _____ Paolo Radice _____
struttura di appartenenza : _S.S. di ‘Susceptibilità genetica al Cancro’ - IRCCS Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori -
Milano _____ funzione: : _Dirigente Sanitario Biologo –Responsabile Unità Operativa Semplice _____
indirizzo : ___via Venezian 1 – 20133 Milano _____
N. tel: ___ 022390.3224 _____ N. fax: ___ 022390.2764 _____
indirizzo E-mail : ___paolo.radice@istitutotumori.mi.it _____

nominativo: _____ Liliana Varesco _____
struttura di appartenenza : ___S.S. CENTRO TUMORI EREDITARI - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova _
funzione: _Dirigente medico _____
indirizzo : ___Largo R. Benzi 10, 16132 Genova _____
N. tel: ___+390105600647 _____ N. fax: ___+390105600220 _____
indirizzo E-mail: ___liliana.varesco@istge.it _____

nominativo: _____ Margherita Bignami _____
struttura di appartenenza : ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’
funzione: Dirigente di ricerca, Direttore del Reparto di Cancerogenesi Sperimentale e Computazionale
indirizzo : Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
N. tel: 0039-06-4990 2355 _____ N. fax: 0039-06-49903650 _____
indirizzo E-mail: margherita.bignami@iss.it _____

nominativo: _____ Franca Podo _____
struttura di appartenenza : ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’
funzione: Direttore del Reparto di Imaging Molecolare e Cellulare
indirizzo : Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
N. tel: 06 4990-2686; -2548 _____ N. fax: 06 49387144 _____
indirizzo E-mail: franca.podo@iss.it _____

ELENCO DELLE UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE:

Istituzione di appartenenza

- 01 - IRCCS Fondazione Istituto nazionale Tumori –Milano
- 02 - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova
- 03 - Istituto Europeo di Oncologia – Milano
- 04 - IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Milano
- 05 - IRCCS San Raffaele – Milano
- 06 - Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo –Pavia
- 07 - Istituto Oncologico Veneto – Padova
- 08 - Centro di riferimento Oncologico - Aviano (PD)
- 09 - Istituti Ortopedici Rizzoli – Bologna
- 10 - Istituto Regina Elena – Roma
- 11 - Istituto Nazionale Tumori di Napoli
- 12 - Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” – Bari
- 13 - Istituto Superiore di Sanità
- 14 - Istituto Superiore di Sanità

Nominativo del rappresentante legale

- Carlo Borsani
- Gian Franco Ciappina
- Carlo Ciani-
- Ivan Colombo
- Renato Botti
- Alberto Guglielmo
- Pier Carlo Muzzio
- Giovanni Del Ben
- Giovanni Baldi
- Marino Nonis
- M.L. Santangelo
- Domenico Colasanto_
- Enrico Garaci
- Enrico Garaci

MODULO 2 - DESCRIZIONE DEL PROGETTO

BASE DI PARTENZA E MOTIVAZIONI (max 50 righe)

Viene stimato che circa il 5-10% di tutti i tumori siano riconducibili ad una predisposizione di tipo ereditario, che conferisce un aumentato rischio di cancro (1). Per questa ragione, tali neoplasie vengono definite, seppure impropriamente, con il termine di 'tumori eredo-famigliari' (TEF). Tale predisposizione è dovuta alla presenza di mutazioni costitutive in geni specifici, che possono essere identificate mediante analisi molecolari (test genetici), sebbene vada rilevato che una frazione consistente di aggregazioni famigliari di cancro risulti al momento non riconducibile ad alterazioni in geni noti e non sia pertanto caratterizzabile dal punto di vista molecolare (2).

Gli individui con predisposizione ereditaria al cancro costituiscono un particolare sottogruppo di soggetti che necessitano di specifici programmi di sorveglianza e/o prevenzione. Esistono tuttavia diversi aspetti nella gestione clinica dei soggetti a rischio ereditario di cancro, sia affetti che asintomatici (quali, ad esempio, la possibilità di interpretare in senso funzionale il dato genetico-molecolare o la valutazione della reale efficacia dei programmi di riduzione del rischio o di prevenzione secondaria) riguardo ai quali le evidenze scientifiche oggi disponibili risultano ancora parziali o insufficienti. Oltre che alla relativa novità della materia, ciò è essenzialmente dovuto al fatto che i soggetti a rischio di cancro su base ereditaria, e le loro famiglie, costituiscono una frazione relativamente modesta della popolazione ed è quindi necessario mettere in essere studi collaborativi di ampio respiro, basati sulla costituzione di reti a livello sia nazionale che internazionale, per poter affrontare in modo adeguato le problematiche inerenti.

In questi ultimi anni diversi centri aderenti ad ACC hanno maturato una specifica esperienza in questo settore. In molti IRCCS sono infatti attivi programmi clinici e/o di ricerca riguardanti l'identificazione, la caratterizzazione e la gestione clinica dei soggetti a rischio di cancro su base ereditaria, in particolare per quanto riguarda le forme di predisposizione genetica associate ai carcinomi del colon-retto e della mammella e/o ovaia. Il presente progetto parte dal presupposto che queste esperienze possano notevolmente aumentare il loro valore, in termini di qualità della ricerca e dell'assistenza, se inserite in una rete che promuova la realizzazione di risorse condivisibili. In particolare, la consistenza in termini numerici delle realtà operanti sul territorio nazionale sulla tematica in oggetto, è indice evidente della esistenza di una reale necessità di individuare percorsi assistenziali condivisi. Un bisogno cui queste stesse realtà, che frequentemente operano all'interno di strutture di ricerca, si trovano spesso impreparate a rispondere in maniera adeguata e secondo gli standard di qualità ed efficienza che sono richiesti in ambito sanitario.

Una ricognizione preliminare della situazione attuale ha evidenziato una sostanziale sovrapposizione per quanto riguarda i temi di ricerca che vengono sviluppati dai centri che si occupano di TEF, ciascuno con peculiarità specifiche, ed un evidente orientamento per i progetti a valenza cosiddetta traslazionale (vedi a riguardo quanto riportato di seguito dalle singole unità partecipanti). Data la potenziale ricaduta clinica di tali studi, il coordinamento di queste attività è presumibile possa costituire un valore aggiunto a studi su tematiche comuni, consentendo di ridurre in maniera significativa i tempi di trasferimento delle conoscenze acquisite in ambito sanitario, evitando gli sprechi derivanti dalla duplicazione delle stesse analisi e favorendo la condivisione di osservazioni (anche non pubblicate) generate dall'attività di gruppi che si dedicano alla risoluzione di problematiche simili.

Per quanto riguarda le attività più propriamente di tipo assistenziale, le informazioni disponibili indicano una generale tendenza alla adozione di modelli comuni. Tuttavia, come sopra accennato, queste attività si sono sviluppate in assenza di standard di riferimento chiaramente identificati, generando una variabilità di comportamenti tra percorsi apparentemente simili. Un ulteriore elemento di criticità è rappresentato dalla mancanza di un consenso su quegli aspetti della materia che possono essere considerati già rientrare nella sfera assistenziale e quelli che invece sono ancora più propriamente di ricerca.

A fronte di questa situazione, il presente progetto, attraverso la realizzazione di una rete nazionale di centri che si occupano di TEF, rappresenta un’opportunità concreta per arrivare a definire una serie di strumenti informativi che consentano sia di programmare ed attuare azioni sanitarie *evidence-based*, sia di promuovere lo sviluppo di progetti di ricerca su base nazionale ed internazionale e favorire la partecipazione agli stessi da parte degli aderenti alla rete.

1. Balmain A, Gray J, and Ponder B. Nat Genet. 2003;33 Suppl:238-44.:238-244.
2. Pharoah P. Recent Results Cancer Res. 2003;163:7-18.

PRECEDENTI AGGREGAZIONI REALIZZATE (max 20 righe)

Ministero della Salute - Ricerca Finalizzata 2001

Titolo del Progetto: “Screening molecolare dei marcatori di predisposizione ereditaria ai tumori colorettali: studio di popolazione” - Responsabile: Paolo Radice.

Ministero della Salute - Ricerca Finalizzata 2001

Titolo del Progetto: “Modelli gestionali per le malattie neoplastiche eredo-famigliari” - Responsabile: Marco Pierotti.

OBIETTIVO PRINCIPALE ED EVENTUALI OBIETTIVI SECONDARI DEL PROGETTO (max 50 righe)

Obiettivo principale del progetto è quello di creare una rete italiana di centri che si occupano di TEF, denominata ‘Italian Network TEF’ (INTEF), che abbia come finalità:

- a) favorire l’integrazione delle attività di ricerca ed assistenziali dei centri che in Italia si occupano della tematica in oggetto, attraverso la realizzazione di strumenti informativi condivisi per la implementazione delle attività inerenti la consulenza genetica oncologica (CGO), la diagnostica molecolare (test genetici) ed i programmi di prevenzione primaria e secondaria;
- b) realizzare uno strumento operativo da mettere a disposizione dei Servizi Sanitari Nazionale e Regionali (SSN e SSR) per orientare le strutture sanitarie nella gestione dei soggetti con patologie neoplastiche a probabile o sospetta origine ereditaria e dei loro collaterali;
- c) promuovere la partecipazione dei centri partecipanti a consorzi collaborativi internazionali con particolare riferimento a quelli su scala europea.
- d) Favorire la partecipazione dei membri aderenti ad INTEF al progetto di realizzazione di una banca italiana di campioni di materiale biologico in linea con la le linee guida di TRANSFOG

Con riferimento ai programmi di sorveglianza mediante *imaging*, particolare attenzione verrà inoltre dedicata all’integrazione di una rete di centri con documentata esperienza nello *screening* senologico con mammografia, ecografia e risonanza magnetica a contrasto dinamico nelle donne ad alto rischio ereditario di tumore mammario

Obiettivi secondari/intermedi sono rappresentati da:

- a) il censimento della situazione operativa dei centri italiani che si occupano di TEF, con particolare riferimento a quelli del colon-retto e della mammella/ovaio, in ambito assistenziale e di ricerca;
- b) la produzione di documenti di riferimento per la stesura di *standard operating procedures* (SOPs);
- c) il collegamento con altre reti di ACC;
- d) il sostegno ad alcuni progetti di ricerca clinica su base nazionale.

METODOLOGIA (max 100 righe)

Il progetto è diviso in due *workpackages* (WP), corrispondenti a due ambiti distinti di interesse (ricerca ed assistenza) e si articola su quattro aree di coordinamento relative ai seguenti settori: consulenza genetica oncologica (CGO), test genetici, saggi funzionali, programmi di sorveglianza.

WP1: RICERCA

Riguarderà la ricognizione delle necessità in termini di strumenti operativi a supporto dei progetti di ricerca (di base, traslazionale e clinica) nell’ambito dei TEF. Tale ambito rappresenta un settore di simile a quello delle malattie rare e, conseguentemente, la risoluzione delle problematiche connesse necessita di ampi studi collaborativi nazionali e internazionali. Il WP1 sarà finalizzato alla realizzazione di risorse condivise che consentano ai ricercatori italiani di promuovere questo tipo di studi e di parteciparvi attivamente.

WP2: ASSISTENZA

Verterà sull’analisi delle problematiche connesse con i TEF in un’ottica puramente assistenziale. Presupposto di partenza è la constatazione che, se da una parte vi è un consenso generale da parte degli operatori del settore a che la consulenza genetica e i test genetici in ambito oncologico rientrino tra le prestazioni erogate dai servizi sanitari, dall’altra non esistano adeguati strumenti informativi che consentano ai responsabili di tali servizi (Ministero, Regioni) di programmare e realizzare azioni volte all’introduzione dei nuovi approcci diagnostici secondo modalità che garantiscano gli elevati standard di qualità richiesti e siano basati su un’analisi delle priorità e delle risorse. Il WP2 sarà finalizzato alla realizzazione di tali strumenti informativi.

Dal punto di vista temporale, il progetto verrà suddiviso in una fase preparatoria ed una ‘implementativa’. La fase preparatoria avrà la durata di due anni e verrà condotta nell’ambito del presente finanziamento di ricerca. Durante detta fase verrà effettuata un’analisi della situazione attuale e dei ‘bisogni’ delle strutture di ricerca ed assistenza che in Italia si occupano di TEF, e le cui attività possono trarre vantaggio dalla costituzione di INTEF. Le informazioni ottenute verranno organizzate in apposite raccolte ed integrate con il materiale informativo già disponibile in materia (letteratura scientifica sull’argomento, linee-guida nazionali ed internazionali, risorse informatiche, ecc.). Queste raccolte saranno rese consultabili in forma utile per i singoli centri partecipanti e verranno utilizzate per la produzione di indicatori per i servizi sanitari. Successivamente, sulla base di scelte condivise dai partecipanti al progetto e della disamina delle principali criticità individuate, verranno proposte alcune priorità in merito agli interventi da porre in essere ai fini della definizione della struttura della rete, della sua implementazione, della realizzazione di collegamenti con altre reti e del sostegno di attività di ricerca giudicate di particolare rilevanza. La realizzazione degli interventi di cui sopra sarà principalmente a carico dei coordinatori delle quattro aree di intervento individuate nell’ambito del progetto, i quali si avvarranno della collaborazione dei referenti individuati all’interno delle unità partecipanti. A questo proposito, è importante sottolineare come i centri che nel presente progetto figurano come unità operative (UO) non esauriscono la realtà delle strutture operanti sul territorio nazionale nel settore dei TEF. La decisione, adottata in sede di pianificazione del progetto, di limitare l’adesione formale allo stesso ai soli IRCCS aderenti ad ACC è derivata dalla necessità di evitare un’eccessiva frammentazione delle unità ufficialmente coinvolte. Questa soluzione, dettata essenzialmente da vincoli pragmatici, non rappresenta di per sé un vincolo rispetto ai futuri assetti di INTEF, le cui modalità di organizzazione costituiscono, come detto, uno degli obiettivi del progetto. A riprova di ciò, diversi gruppi operanti al di fuori degli IRCCS aderenti ad ACC hanno aderito al progetto in qualità di collaboratori esterni delle unità partecipanti (vedi di seguito).

La fase analitica prevede lo svolgimento delle seguenti attività:

1. Censimento delle strutture (1° anno)

Verrà condotta dai coordinatori delle aree di Consulenza Genetica e Test genetici e avrà l’obiettivo di raccogliere dati aggiornati sulle tipologie e modalità di offerta delle attività assistenziali riguardanti i TEF sul territorio nazionale. Verrà effettuata in collaborazione con il gruppo di lavoro ‘Genetica Oncologica’ della Società Italiana di Genetica Medica (SIGUONC).

2. **Analisi dei bisogni dell’area ‘CGO’** (1° e 2° anno)

Il confronto tra le UO partecipanti verrà principalmente effettuato relativamente alle esperienze in corso e alle aspettative/opinioni su possibili scenari riguardanti le seguenti problematiche: a) modello multidisciplinare di CGO (impatto dei diversi modelli organizzativi di CGO sulla diagnosi genetica e sull’*outcome* dei programmi di sorveglianza); b) modelli di triage (modelli di gestione della problematica “valutazione del rischio familiare” e conseguenze sull’attività dei centri di CGO); c) percorsi di condivisione dei dati genetici, per un utilizzo più ‘efficiente’ del risultato del test genetico (‘gestione etica’ del conflitto tra *privacy* dell’individuo e ottimizzazione dell’utilizzo delle risorse disponibili); d) gestione dell’incertezza del risultato del test genetico (uso di varianti alleliche a significato incerto in CGO); e) strumenti informativi lungo il percorso di CGO (materiale informativo pre, durante e post-CGO); f) indicatori di qualità nella CGO (quali possibili a partire dalle linee-guida esistenti).

3. **Analisi dei bisogni dell’area ‘Test genetici’** (1° e 2° anno)

Le principali problematiche che verranno affrontate all’interno di quest’area, attraverso l’analisi ed il confronto delle esperienze delle unità partecipanti, riguarderanno: a) le modalità di interazione con i centri di CGO; b) le modalità di registrazione ed archiviazione dei dati dei pazienti e di conservazione dei campioni biologici; c) la natura delle alterazioni genetiche indagate e le metodiche impiegate allo scopo; d) l’organizzazione dei flussi lavorativi; e) i modelli di refertazione dei risultati e le informazioni contenute nei referti stessi; f) gli indicatori di qualità utilizzati; g) le attività di ricerca finalizzate all’implementazione della efficienza ed informatività dei test, con particolare riguardo allo sviluppo di nuovi saggi diagnostici *highthroughput* ed allo studio di determinanti genetici in grado di modulare la penetranza delle mutazioni associate a predisposizione ereditaria al cancro; h) l’offerta di test di *pre-screening* (analisi di marcatori biologici predittori della presenza di mutazioni in geni specifici).

Le attività descritte ai punti sopra descritti si articoleranno secondo lo schema seguente:

- a) definizione dei contenuti dell’indagine conoscitiva (mesi 1-6)
- b) raccolta dati (mesi 6-8)
- c) analisi dei dati (mesi 9-12)
- d) generazione di ‘prodotti’ per SSN/SSR (mesi 13-24)

A conclusione delle attività sopra descritte è prevista la realizzazione di una fase implementativa, da condursi in subordine al reperimento di ulteriori finanziamenti. Durante tale fase, si procederà all’analisi della effettiva operatività degli strumenti informativi realizzati nel corso della fase precedente. In particolare, se ne verificherà l’utilizzo da parte dei membri di INTEF e di altri centri italiani che si occupano di TEF per l’implementazione delle loro attività sia di ricerca che assistenziali, la trasferibilità degli indicatori definiti ai servizi sanitari e la capacità di favorire lo sviluppo di studi collaborativi.

4. **Collegamento con altre reti**

Verranno presi contatti con i responsabili ed i coordinatori di altre reti già operative o in fase di realizzazione nell’ambito di ACC, la cui attività sia di interesse per il lavoro dei centri che si occupano di TEF, allo scopo di valutare modalità di integrazione delle iniziative. Tra queste, la rete nazionale dei Registri Tumori, la rete italiana ‘Tumori Rari’, la rete nazionale ‘Biobanche per l’oncologia’, la rete Telepatologia (TESEO), la Rete nazionale ‘Progetto Start’ (‘Stato dell’arte in oncologia’), e la rete nazionale sui modelli sperimentali e *facilities* animali.

5. **Altre attività previste (area ‘Saggi funzionali’ ed area ‘Sovveglianza’)**

Le modalità operative relative alla realizzazione di uno strumento informativo riguardante i saggi analitici per la verifica del significato funzionale delle mutazioni associate a predisposizione ereditaria al cancro sono riportate nella descrizione del contributo della U.O. 13. Quelle relative all’esecuzione del programma di sorveglianza mediante *imaging* nelle donne ad alto rischio di tumore mammario sono riportate nella descrizione del contributo della U.O. 14.

RISULTATI ATTESI (max 20 righe)

Il risultato più rilevante che verrà ottenuto a seguito dalla costituzione di INTEF sarà rappresentato dalla realizzazione di una struttura in grado di agire da riferimento sia per i gruppi che in Italia si occupano di TEF, sia per i servizi sanitari.

I primi avranno a disposizione un ambito organizzativo all'interno del quale armonizzare le loro attività di ricerca e verificare l'appropriatezza dei percorsi adottati a livello assistenziale, attraverso il confronto con le altre realtà operanti nello stesso settore e in un'ottica di ottimizzazione delle risorse disponibili. I secondi potranno derivare dall'attività di INTEF utili indicatori per le priorità da definire in merito ai livelli assistenziali che debbono essere garantiti nella gestione sanitaria dei soggetti a rischio ereditario di cancro.

I principali prodotti che potranno derivare dalla esecuzione del presente progetto saranno costituiti da:

- il censimento delle attività in corso presso i centri aderenti alla rete in ambito sia di ricerca (di base, traslazionale e clinica) che assistenziale (CGO e test genetici);
- la produzione di documenti di riferimento per la definizione di: a) procedure operative standard (SOPs), b) modelli per la pubblicizzazione dei servizi diagnostici ed assistenziali presso l'utenza potenzialmente interessata; c) proposte per una implementazione della rete tramite l'invito alla partecipazione a tutti i centri italiani potenzialmente interessati e la identificazione di centri di riferimento a livello nazionale per specifiche tematiche o patologie, d) percorsi di integrazione con altre reti, con particolare riferimento a quelle di ACC ed europee; e) requisiti che debbono essere soddisfatti dalle banche dati (genetici, epidemiologici e clinico-patologici) che potranno essere sviluppati a sostegno delle attività della rete.

Prodotti intermedi del progetto saranno costituiti dalle relazioni che verranno prodotte durante l'esecuzione del progetto stesso, contenenti informazioni aggiornate in merito al numero e dislocazione delle strutture operanti sul territorio nazionale nell'ambito delle problematiche in oggetto e sulla tipologia e modalità di erogazione dei servizi da questi forniti in rapporto all'effettivo fabbisogno in termini di assistenza sanitaria.

TRASFERIBILITA' DEI RISULTATI E DEI PRODOTTI (max 20 righe)

Come già precedentemente riportato, INTEF, attraverso la ricognizione delle attività condotte presso i centri italiani che si occupano di TEF e la verifica dello 'stato dell'arte' in materia, consentirà di produrre indicatori per i servizi sanitari, che potranno avvalersene per definire le politiche gestionali da adottare in tema di identificazione e trattamento dei soggetti a rischio ereditario di cancro.

RILEVANZA AI FINI DELLA REALIZZAZIONE E INTEGRAZIONE DI RETI REGIONALI, INTERREGIONALI O EUROPEE (max 20 righe)

Il soddisfacimento di questo requisito costituisce l'oggetto stesso del progetto, il quale, parte dalla constatazione che le problematiche relative alla gestione dei TEF, data la relativa rarità di questi ultimi, possono essere meglio affrontate in un'ottica di collegamento tra le varie realtà operanti in Italia, e tra queste ed altre reti già esistenti, la cui attività sia strumentale ai fini della risoluzione delle problematiche suddette. In particolare, la realizzazione di una rete a livello nazionale potrà favorire l'adozione, da parte delle singole reti oncologiche regionali, di politiche gestionali omogenee, in grado di assicurare una equità d'accesso alle prestazioni sanitarie a parità di qualità delle prestazioni erogate. E' inoltre atteso che la realizzazione di INTEF potrà rappresentare una valida opportunità per riportare, in maniera organica e non frammentaria, l'esperienza italiana nel settore all'interno di network europei che si occupano della medesima tematica. Infatti, una volta consolidato, INTEF offrirà molteplici opportunità di interazione con progetti europei in corso e per consolidare collegamenti intesi a proporre studi di settore nell'ambito della programmazione del VII Programma Quadro (PQ) della Unione Europea (UE). In particolare, la rete potrà intervenire quale soggetto proponente di un *initial training network* nell'ambito del programma *People* del VII PQ, per consentire la mobilità di giovani ricercatori e clinici operanti in istituzioni di ricerca ed assistenza dell'UE sul tema particolare dei TEF. Sono inoltre previsti collegamenti con reti europee già esistenti nel settore delle malattie rare, nel cui ambito rientrano alcune forme di TEF, come il progetto *E-Rare* del *Networking of European Research Area* (ERA-NET) dove l'ISS è già coinvolto. Infine, INTEF potrà intervenire nello sviluppo dei progetti di grandi infrastrutture europee, come

previsto dalla *roadmap* messa a punto dall’*European Strategy Forum on Research Infrastructures* (ESFRI). In particolare, nella fase di studio e progettazione che si realizzerà negli anni a venire, le rete italiana potrà proporsi come soggetto che integri le competenze europee al fine di favorire la realizzazione dei servizi quali un laboratorio virtuale di *translational research* sui TEF nell’ambito dell’*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS) e contribuire alla biobanca virtuale di campioni biologici congelati nell’ambito della infrastruttura europea ‘Biobanche e risorse biomolecolari’. Tale attività verrà realizzata in sintonia con il progetto italiano di biobanca di ACC e con la biobanca europea TUBAFROST dell’Organizzazione degli Istituti Europei del Cancro. Particolare attenzione verrà posta nella verifica che tra i requisiti richiesti nel processo di accreditamento di un CCC europeo ci sia anche la presenza di strutture dedicate alla consulenza genetica. Saranno anche oggetto di valutazione la realizzazione di collegamenti pratici con il progetto *Coordination of Cancer Clinical Practice Guidelines* (CocanCPG) di ERA-NET, per la definizione di linee guida europee di buona pratica clinica basate su evidenze scientifiche.

CRONOGRAMMA DEL PROGETTO (includere diagramma di Gantt per la descrizione in fasi del programma delle Unità Operative)

Attività	UO	1° anno	2° anno
1. Censimento delle strutture	tutte		
2. CGO	2*		
2.1 Definizione dei contenuti dell’indagine conoscitiva		■	
2.2 Raccolta dati			■
2.3 Analisi dei dati			■
2.4 Generazione di ‘prodotti’ per SSN/SSR			■
3. Test genetici	1,3*		
3.1 Definizione dei contenuti dell’indagine conoscitiva		■	
3.2 Raccolta dati			■
3.3 Analisi dei dati			■
3.4 Generazione di ‘prodotti’ per SSN/SSR			■
4. Test funzionali	13*		
4.1 Raccolta data		■	
4.2 Creazione sito web		■	■
4.3 Verifica ed aggiornamento			■
5. Rete nazionale di sorveglianza multimodale di donne a rischio genetico di tumore mammario	14*		
5.1 Organizzazione della Rete (IRCCS, Aziende Ospedaliere e Istituti Universitari). Armonizzazione dei criteri di arruolamento e dei protocolli diagnostici.		■	
5.2 Scheda di informazione per il paziente; Modulo di consenso informato; Autorizzazione dei Comitati Etici Locali.		■	
5.3 Attivazione in ISS del sito WEB dedicato alla Rete e predisposizione del data base. Attribuzione delle password ai singoli Centri. Prove di accesso e trasferimento dati.		■	
5.4.1 Arruolamenti e round diagnostici			■
5.4.2 Analisi dati			■

*in collaborazione con le altre u.o. interessate

COSTI DI COORDINAMENTO DEL PROGETTO

Area ‘Test Genetici’.

Responsabili: Dr. Paolo Radice, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Dr. Bernardo Bonanni, Istituto Oncologico Europeo, Milano

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____	98.500	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____	85.700	85.700
3. Missioni __ Partecipazione congressi _____ _____	6.000	2.000
4. Materiale di consumo __ supporti informatici, cancelleria _____ _____ _____	3.000	1.500
5. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____	00	00
6. Elaborazione dati (specificare) __ aggiornamento software _____ _____ _____	6.500	2.500
7. Spese generali delle strutture coinvolte(specificare) __ utenze e servizi (10%) _____ _____ _____	30.300	8.300
TOTALE	230.000	100.000*

*DA SUDDIVIDERE AL 50% TRA GLI ENTI INTERESSATI

COSTI DI COORDINAMENTO DEL PROGETTO

Area ‘Consulenza Genetica Oncologica’

Responsabile: Dr.ssa Liliana Varesco; Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____ _____	47.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____ _____	82.000	82.000
3. Missioni _____ _____ _____	2.000	2.000
4. Materiale di consumo _____ _____ _____	1.000	1.000
5. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
6. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	5.000	5.000
7. Spese generali delle strutture coinvolte(specificare) _____ _____ _____	10.000	10.000
TOTALE	147.000	100.000

COSTI DI COORDINAMENTO DEL PROGETTO - ISS (dr.ssa Margherita Bignami, Dr.ssa Franca Podo)

Aree ‘Saggi funzionali’* e ‘Sorveglianza mediante imaging’**

Responsabili: Dr.ssa Margherita Bignami* e Dr.ssa Franca Podo; Istituto superiore di Sanità, Roma

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente Dirigenti di ricerca 15 mesi Primo Tecnologo 8 mesi CTD-ISS 6 mesi	171.670	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio 1 contratto per ricercatore a tempo determinato (2 anni) (43,100 x anno) per coordinamento centrale (a carico del Progetto Screening Oncologici del Ministero della Salute: euro 56,600)	142.800	86.200
3. Missioni	3.800	3.800

4. Materiale di consumo		

5. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.		

6. Elaborazione dati (specificare)		

7. Spese generali delle strutture coinvolte (10%)	10.000	10.000

TOTALE	328.270	100.000

COMPOSIZIONE DEL COSTO COMPLESSIVO DEL PROGETTO

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente	873.370	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio	719.500	615.000
3. Missioni	47.300	10.800
4. Materiale di Consumo	4.000	2.500
5. Pubblicazioni/ organizzazione convegni, ecc.	00	00
6. Elaborazione dati (specificare)	34.000	7.500
7. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare)	129.825	57.200
8. Altro (copertura spese esami diagnostici)	93.250	27.000
TOTALE	1.901.245	720.000

Curriculum Vitae dei Coordinatori del progetto

(max 1 pagina per ciascun CV)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

PAOLO RADICE

Luogo e data di nascita: Monza (MI), 19 novembre 1956
Residenza: Via Val Pantena, 6 - 20153 Milano
Cittadinanza: Italiana

Studi compiuti: Laurea in Scienze Biologiche, Università degli Studi di Milano,
30 aprile 1981. – Votazione 110/100 e lode
Titolo della tesi “Analisi citogenetica in soggetti esposti professionalmente a radiazioni”

Attività scientifica e professionale (ultimi 5 anni):

1998 ad oggi Responsabile dell'Unità Operativa “ Suscettibilità genetica al cancro” presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.
2000 ad oggi Responsabile del Laboratorio di Diagnostica Molecolare dei Tumori Ereditari presso l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano

Attività didattica

Dal 1999 ad oggi Docente al Master di “Senologia diagnostica e terapeutica” dell'Università di Siena
Dal 2002 ad oggi Professore a contratto a titolo gratuito presso la Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

Pubblicazioni

1. Daidone M.G., Cappelletti V., Veneroni S., Younes M., **Radice P.**, Pierotti M.A. Estrogen receptor-beta expression in hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3752-3753, 2002
2. Bertario, L., Russo, A., Sala, P., Varesco, L., Giarola, M., Mondini, P., Pierotti, M. A., Spinelli, P., and **Radice, P.** Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 21:1698-1707, 2003.
3. Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, A., Pasini, B., **Radice, P.**, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.*, 72:1117-1130, 2003.
4. Bertario L, Russo A., Sala P., Varesco L., Crucianelli R., Frattini M., Pierotti MA., **Radice P.** *APC* genotype is not a prognostic factor in familial adenomatous polyposis patients with colorectal cancer. *Dis Col Rect* 47:1662-1669, 2004.
5. Perotti D., De Vecchi G., Testi M.A., Lualdi E., Modena P., Mondini P., Ravagnani F., Collini P., Di Renzo F., Spreafico F., Terenziani M., Sozzi G, Fossati-Bellani F., **Radice P.** Germline Mutations of the *POU6F2* Gene in Wilms Tumors with Loss of Heterozygosity on Chromosome 7p14. *Hum Mutat* 24:400-407, 2004.
6. Sirchia SM, Ramoscelli L, Grati FR, Barbera F, Coradini D, Rossella F, Porta G, Lesma E, Ruggeri A, **Radice P**, Simoni G, Miozzo M. Loss of the inactive X chromosome and replication of the active X in *BRCA1* defective and wild-type breast cancer cells. *Cancer Res* 65:2139-2146, 2005.
7. De Lellis L, Curia MC, Catalano T, De Toffol S., Bassi C., Mareni C, Bertario L, Battista P, Mariani-Costantini R, **Radice P**, Cama A. Combined use of MLPA and non-fluorescent multiplex PCR analysis by high performance liquid chromatography (NFMP-HPLC) for the detection of genomic rearrangements". *Hum Mutat* 27:1047-56,2006
8. Blasi MF, Ventura I, Degan P, Bertario L, Bassi C, **Radice P**, Aquilina G, Bignami M. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the *hMLH1* mismatch repair gene. *Cancer Res* 66:9036-44,2006
9. Manoukian S, Peissel B, Pensotti V, Barile M, Cortesi L, Stacchiotti S, Terenziani M, Barbera F, Pasquini G, Frigerio S, Pierotti MA, **Radice P**, Della Torre G . Germline *TP53* and *BRCA2* mutations in breast cancer/sarcoma families. *Eur J Cancer* 43:601-6, 2007.
10. Carvalho MA, Marsillac SM, Karchin R, Manoukian S, Grist S , Swaby RE, Urmenyi TP, Rondinelli E, Silva R, Gayol L, Baumbach L, Sutphen R, Pickard-Brzosowicz JL, Nathanson KL, Sali A, Goldgar D, Couch FJ, **Radice P**, Monteiro ANA. Determination of cancer risk associated with germline *BRCA1* missense variants by functional analysis. *Cancer Res* 67:1494-501, 2007

Liliana Varesco.

Nata a Breno(BS) il 23/02/1960. Laureata in Medicina e Chirurgia, Università di Pavia. Specialista in Genetica Medica, Università di Roma. L’area di interesse principale dell’attività scientifica svolta in questi ultimi 5 anni è l’area tematica scientifica sulla quale insiste il progetto, con particolare riferimento ai tumori colon-rettali:

2001-2007: Responsabile progetto FIRB RBNE014975 “Basi ereditarie della suscettibilità allo sviluppo dei tumori”;
2002-2003: Responsabile del progetto AIRC “Identification of candidate tumor suppressor genes for ‘APC-negative’ FAP families”;
2004-2006: Responsabile UO IST , progetto finalizzato Regione Liguria “Prestazioni di genetica medica: gestione informatizzata a livello regionale”

Publicazioni:

- L. VARESCO ED ALTRI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 'LINEE GUIDA PER I TEST GENETICI', PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', 1999 (WWW.ISS.IT)
- S. Pedemonte, S. Sciallero, V. Gismondi, P. Stagnaro, R. Biticchi, A. Heouaine, L. Bonelli, G. Nicolò, J. Groden, P. Bruzzi, H. Aste, L. Varesco. *Novel germline APC variants in patients with multiple adenomas*. *Genes Chromosomes & Cancer*, 22:257-267 (1998)
- V. Gismondi, P. Stagnaro, S. Pedemonte, R. Biticchi, S. Presciuttini, P. Grammatico, P. Sala, L. Bertario, J. Groden, L. Varesco. *Chain-terminating mutations in the APC gene lead to alterations in APC RNA and protein concentration*. *Genes Chromosomes & Cancer*, 22:2278-286 (1998).
- Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'Amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P. *Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis*. *Int J of Cancer*, 95(2):102-107 (2001)
- Ponz de Leon M, Varesco L, Benatti P, Sassatelli R, Izzo P, scarano MI, Rossi GB, Di Gregorio C, Gismondi V, Percesepe A, De Rosa M, Roncucci L. *Phenotype-genotype correlations in an extended family with Adenomatosis Coli and an unusual APC gene mutation*. *Dis Colon Rect* 44(11):1597-1604 (2001)
- Gismondi V, Bonelli L, Sciallero S, Margiocco P, Viel A, Radice P, Mondini P, Sala P, MonteraMP, Mareni C, Quaia M, Fornasarig M, Gentile M, Pietro G, Rossini P, Arrigoni A, Meucci GM, Bruzzi P, Varesco L. *Prevalence of the E1317Q variant of the APC gene in italian patients with colorectal adenomas*. *Genetic Testing* 6: 313-317 (2002).
- Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P for the Hereditary Colorectal Tumor Registry. *Multiple approach to the exploitation of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis*. *J Clin Oncol* 21: 1698-1707 (2003).
- Gismondi V, Meta M, Monelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. *Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas*. *Int J Cancer* 109: 680-684 (2004).
- Piccioli P, Serra M, Gismondi V, Pedemonte S, Loiacono F, Lastraioli S, Bertario L, De Angioletti M, Varesco L, Notaro R. *Multiplex tetra-primer ARMS PCR to detect six common germline mutations of the MUTYH gene associated with polyposis and colorectal cancer*. *Clinical Chemistry* 52(4):1-4 (2006).
- Di Gregorio C, Frattini M, Maffei S, Ponti G, Losi L, Pedroni M, Vanesio T, Bertario L, Varesco L, Risio M, Ponz de Leon M. *Immunoistochemical expression of MYH protein can be used to identify patients with MYH-associated polyposis*. *Gastroenterology* 131: 439-444 (2006).

MARGHERITA BIGNAMI

Data di nascita: 6/1/1949, Roma, Italia

Educazione

1967: Diploma di maturità classica, Liceo T. Tasso, Roma.

1971: Università di Roma, Laurea in Scienze Biologiche (110/110 cum laude)

Borse di studio e training

1971-1975: BORSA DI STUDIO DEL CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE.

1976-1977: Borsa di studio dell' Istituto Superiore di Sanità'.

1978: Visiting Scientist, Laboratoire de Medicine Experimentale, Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, C.N.R.S., Villejuif, France (Director: Prof. Chouroulinkov).

1982-1983: NATO Fellowship, Laboratory of Experimental Pathology, National Cancer Institute, Frederick, MD, USA. (Director: Prof. U. Saffiotti).

1985: Visiting Scientist, National Cancer Institute, Laboratory of Experimental Pathology, USA.

1990: European Science Foundation, Visiting Scientist, Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratories, UK (Director Prof. T. Lindahl).

Incarichi

1977-1982: **RICERCATORE**, ISTITUTO SUPERIORE SANITA',

1983-1988: **Direttore del Reparto di Genotossicità**, Laboratorio di Tossicologia Applicata, ISS.

1988-2005: **Direttore del Reparto di Cancerogenesi Chimica**, Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, ISS.

2005-2007: **Direttore del Reparto di Cancerogenesi Sperimentale e Computazionale**, Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria, ISS.

PUBBLICAZIONI

- 1) C. Colussi, E. Parlanti, P. Degan, G. Aquilina, D. Barnes, P. Macpherson, P. Karran, M. Crescenzi, E. Dogliotti and M. Bignami, The mammalian mismatch repair pathway removes DNA 8-oxodGMP incorporated from the oxidized dNTP pool, **Current Biology** 2002 12:912-8.
- 2) Russo MT, De Luca G, Degan P, Parlanti E, Dogliotti E, Barnes DE, Lindahl T, Yang H, Miller JH, Bignami M. Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the Msh2 and Msh6 DNA glycosylases. **Cancer Res.** 2004 ;64:4411-4.
- 3) Russo, M. T., Blasi, M. F., Chiera, F., Fortini, P., Degan, P., Macpherson, P., Furuichi, M., Nakabeppu, Y., Karran, P., Aquilina, G., and Bignami, M. The oxidized deoxynucleoside triphosphate pool is a significant contributor to genetic instability in mismatch repair-deficient cells. **Mol Cell Biol**, 24: 465-474, 2004.
- 4) Pascucci B, Russo MT, Crescenzi M, Bignami M, Dogliotti E. The accumulation of MMS-induced single strand breaks in G1 phase is recombinogenic in DNA polymerase beta defective mammalian cells. **Nucleic Acids Res.** 2005;33:280-8.
- 5) J. Offman, K. Gascoigne, F. Bristow, P. Macpherson, M. Bignami, I. Casorelli, G. Leone, L. Pagano, S. Sica, O. Halil, D. Cummins, N.R. Banner and P. Karran Repeated sequences in CASPASE-5 and FANCD2 but not NF1 are targets for mutation in microsatellite-unstable acute leukemia/myelodysplastic syndrome, **Mol Cancer Res** 3 (2005) 251-260.
- 6) P. Macpherson, F. Barone, G. Maga, F. Mazzei, P. Karran and M. Bignami 8-oxoguanine incorporation into DNA repeats in vitro and mismatch recognition by MutSalpha, **Nucleic Acids Res** 33 (2005) 5094-5105.
- 7) Casorelli I, Tenedini E, Tagliafico E, Blasi MF, Giuliani A, Crescenzi M, Pelosi E, Testa U, Peschle C, Mele L, Diverio D, Breccia M, Lo-Coco F, Ferrari S, Bignami M. Identification of a molecular signature for leukemic promyelocytes and their normal counterparts: Focus on DNA repair genes. **Leukemia**. 2006, 11:1978-88.
- 8) Blasi MF, Ventura I, Aquilina G, Degan P, Bertario L, Bassi C, Radice P, Bignami M. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the MLH1 mismatch repair gene. **Cancer Res.** 2006 Sep 15;66(18):9036-44.
- 9) Barone F, McCulloch SD, Macpherson P, Maga G, Yamada M, Nohmi T, Minoprio A, Mazzei F, Kunkel TA, Karran P, Bignami M. Replication of 2-hydroxyadenine-containing DNA and recognition by human MutSalpha. **DNA Repair**. 2007 Mar 1;6(3):355-66.
- 10) Casorelli I, Pelosi E, Biffoni M, Cerio AM, Peschle C, Testa U, Bignami M. Methylation damage response in hematopoietic progenitor cells. **DNA Repair** . 2007 May 14; [Epub ahead of print]

Dr. Franca Podo

Titoli di studio: Maturità classica, 1962; Laurea in Fisica, Università di Roma “La Sapienza”, Luglio 1967 (110/110 lode).

Posizione attuale (dal 2004): Direttore del Reparto di Imaging Molecolare e Cellulare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma.

Precedente posizione (1982-2003): Direttore del Reparto di Biochimica Fisica, Laboratorio di Biologia Cellulare, ISS.

Posizioni all'estero: -*Research Associate*, Rockefeller University, New York, USA (1971); *Visiting Associate*, Johnson Research Foundation (Prof. B. Chance), School of Medicine, Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, USA (1972).

Coordinamento di Progetti internazionali e nazionali: *Direttore del Sottoprogetto "NMR"*, Progetto Finalizzato CNR "Tecnologie Biomediche" (1983-1987); *Project Leader delle Azioni Concertate CEE* “Identification and Characterization of Biological Tissues by NMR”, 3rd Medical and Health Res. Programme (1984-88); “Tissue Characterization by Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging”, 4th Medical and Health Res. Programme (1988-92); “Cancer and Brain Disease Characterization and Therapy Assessment by Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy”, *EU BIOMED-1* (1993-96); *Coordinatore* del Trial multicentrico italiano “Risonanza magnetica a contrasto dinamico e altre modalità di imaging nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti ad alto rischio genetico”.

Premi: Medaglia d'oro del Gruppo Italiano Discussione Risonanze Magnetiche (GIDRM/SCI 2002).

Ricerche in campo oncologico: Ruolo del metabolismo lipidico in tumori, in relazione a trasformazione da oncogeni, progressione tumorale, apoptosi e resistenza a farmaci. Metodi di imaging e spettroscopia a Risonanza Magnetica (MRI/MRS) ad uso clinico. Ruolo di segnali MRS/MRI come indicatori diagnostici e prognostici nel carcinoma ovarico, mammario, e del colon-retto. Valutazione della MRI e altre modalità di imaging nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico.

Pubblicazioni: Oltre 130 articoli “peer-reviewed” in riviste scientifiche internazionali e nazionali e 30 monografie.

PUBBLICAZIONI ATTINENTI (2002-2007)

1. A. Ferretti, A. D’Ascenzo, A. Knijn, E. Iorio, V. Dolo, A. Pavan and **F. Podo**. Detection of polyol accumulation in a new ovarian carcinoma cell line, CABA I: a ¹H NMR study. *Br. J. Cancer* **86**, 1180-1187, 2002.
2. **F. Podo**, F. Sardanelli, R. Canese, G. D’Agnolo, P.G. Natali, M. Crecco, M.L. Grandinetti et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of mammary tumours in subjects at high genetic risk. *Exp. Clin & Cancer Res.* **21**(3) Suppl. 115-124, 2002.
3. Trecate G, Vergnaghi D, Bergonzi S, De Simone T, Fengoni E., Costa C, Spatti G, Pasini B, Manoukian S, **Podo F**, Musumeci R. Breast MRI screening in patients with increased familial and/or genetic risk for breast cancer: a preliminary experience. *Tumori* **89**, 125-31, 2003.
4. F. Sardanelli, **F. Podo**. Women with history of breast cancer excluded from screening programs: is it the right choice? *Radiology.* **234**, 971-972, 2005.
5. E. Iorio, D. Mezzanzanica, P. Alberti, F. Spadaro, C. Ramoni, S. D’Ascenzo, D. Millimaggi, A. Pavan, V., Dolo, S. Canevari, and **F. Podo**. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. *Cancer Research*, **65**, 9369-9376, 2005.
6. F. Spadaro., S. Cecchetti, M. Sanchez, **F. Podo** and C. Ramoni. Expression and role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in human NK and T lymphocyte subsets. *Eur. J. Immunol.* **36**, 3277-3287, 2006.
7. G. Trecate, D. Vergnaghi, S. Manoukian, S. Bergonzi, G. Scaperrotta, M. Marchesini, C. Ferranti, B. Peissel, G. Spatti, S. Bohm, A. Conti, C. Costa, M. Sporeni, **F. Podo**, R. Musumeci. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. *Tumori*, **92**, 517-523, 2006.
8. F. Sardanelli, **F. Podo**. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *European Radiol*, **17**, 873-887, 2007.
9. F. Sardanelli, **F. Podo**, G. D’Agnolo, et al. Multicenter comparative surveillance of women at genetic-familial high risk of breast cancer using contrast-enhanced MR imaging, mammography, ultrasound, and clinical breast examination. Interim results. *Radiology*, **242**, 698-71, 2007.
10. **F. Podo**, F. Sardanelli, E. Iorio, R. Canese, G. Carpinelli, A. Fausto, and S. Canevari. Abnormal coline phospholipid metabolism in breast and ovary cancer: molecular bases for noninvasive imaging approaches. *Current Medical Imaging Reviews* **3**, 123-137, 2007.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 01-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: Paolo Radice

struttura di appartenenza : S.S. di ‘Susceptibilità genetica al Cancro’ - IRCCS Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori - Milano funzione: : Dirigente Sanitario Biologo –Responsabile Unità Operativa Semplice

indirizzo : via Venezian 1 – 20133 Milano

N. tel: 022390.3224 N. fax: 022390.2764

indirizzo E-mail : paolo.radice@istitutotumori.mi.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: Carlo Borsani

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Il contributo principale di questa unità operativa consisterà essenzialmente nelle attività di coordinamento dell’area ‘Test genetici’ secondo quanto descritto nel piano generale del progetto. In considerazione della specifica competenza acquisita (vedi di seguito), l’attività dell’unità si concentrerà in maniera specifica sull’analisi delle seguenti problematiche: a) modalità di interazione con i servizi di consulenza genetica; b) definizione di criteri minimi di accuratezza, per specifica patologia e gene di interesse, cui debbono sottostare i test genetici in ambito oncologico ai fini diagnostici; c) definizione dei ‘percorsi diagnostici’ più appropriati, attraverso la definizione di algoritmi analitici, per specifica patologia e gene di interesse (*screening* di marcatori biologici predittori di mutazione nei geni di predisposizione ereditaria al cancro, analisi mutazionali articolate su più livelli in relazione agli spettri mutazionali dei geni indagati); d) modalità di refertazione del risultato del/i test.

L’unità contribuirà inoltre alle altre attività di coordinamento previste nell’ambito del progetto. In particolare, per quanto riguarda l’area relativa alla consulenza genetica, il contributo dell’unità verterà in maniera specifica sulla identificazione di indicatori e percorsi attraverso i quali garantire ai soggetti con sospetta predisposizione ereditaria al cancro, che si rivolgono alle strutture sanitarie oncologiche, l’accesso ai servizi di genetica medica. Un’altra area di interesse specifico riguarderà la ricognizione degli approcci metodologici (saggi funzionali, modelli statistici integrati) che sono al momento disponibili per la definizione del significato delle varianti alleliche (mutazioni missenso ed introniche) il cui ruolo in relazione al rischio di cancro risulta non definito, con particolare riferimento a quelle identificate nei geni BRCA, associati al carcinoma familiare della mammella ed ovaia e nei geni del ‘DNA mismatch repair’ (MMR) responsabili della sindrome di Lynch. In ambito clinico, particolare attenzione verrà dedicata al confronto dei programmi adottati presso questo ente in materia di sorveglianza e riduzione del rischio nelle patologie di interesse con le esperienze delle altre unità del progetto. Contributi specifici verranno apportati dai collaboratori esterni per quanto riguarda la verifica degli approcci sperimentali impiegati per la definizione delle alterazioni genetiche non identificabili mediante analisi di sequenza ed di quelle epigenetiche (metilazione costitutiva delle regioni geniche regolatrici, sbilanciamenti nei livelli di espressione allele-specifica).

METODOLOGIA (max 50 righe)

Dal 1995 presso l'attuale Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano è operativo un programma per la identificazione, caratterizzazione molecolare e gestione clinica dei soggetti con predisposizione ereditaria al cancro.

Il programma si articola su diversi livelli e coinvolge l'attività di differenti strutture, comprendenti: il Servizio di Genetica Medica, il Registro dei Tumori Colorettali Ereditari (TCE), il Laboratorio di Diagnostica Molecolare dei Tumori Ereditari, l'Unità Operativa Semplice di 'Suscettibilità Genetica al Cancro', nonché gli ambulatori di sorveglianza e follow-up.

L'attività del Servizio di Genetica Medica è principalmente indirizzata ai pazienti oncologici in trattamento presso questo Istituto, sebbene una parte dei consultandi sia costituito da individui riferiti da altri centri od autoriferiti. A tutt'oggi circa 8.500 individui hanno ricevuto una consulenza genetica, inclusi oltre 4.500 soggetti appartenenti a famiglie con predisposizione ai carcinomi della mammella e/o ovarici, circa 3.500 appartenenti a famiglie affette da sindromi ereditarie associate a cancro colorettale (principalmente Poliposi Adenomatosa del Colon o FAP e Cancro Ereditario del Colon-Retto non associato a Poliposi o HNPCC) e circa 500 appartenenti a famiglie con altre forme di predisposizione ereditaria (principalmente Melanoma Familiare, Sindrome di Li-Fraumeni e sue varianti cliniche).

Il Registro dei Tumori Colorettali Ereditari (TCE), attivo dal 1989, contiene informazioni genealogiche, genetiche e clinico-patologiche di poco meno di 3.000 famiglie FAP, HNPCC ed altre patologie eredo-famigliari associate ad aumentato rischio di cancro colorettale.

I test per l'identificazione della presenza di mutazioni nei geni associati a predisposizione ereditaria al cancro vengono condotti presso il Laboratorio di Diagnostica Molecolare dei Tumori Ereditari, costituito da personale INT operante presso la Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) e con il supporto della 'Unità di Sequenziamento del DNA' dell'IFOM stesso. I geni attualmente oggetto di analisi includono *BRCA1*, *BRCA2*, *APC*, *MYH*, *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*. Indagine diagnostiche nei geni *CDKN2A*, *CDK4* e *TP53* vengono condotte presso l'Unità di 'Meccanismi tumorali di crescita e progressione tumorale' dell'INT. Ad oggi sono stati eseguiti poco meno di 4.000 analisi molecolari per ricerca di alterazioni costitutive nell'intera regione codificante e nei siti di *splicing* dell'mRNA dei sopra citati geni. Complessivamente, sono state identificate oltre 700 nuclei famigliari con mutazioni associate, o putativamente associate, ad aumentato rischio di cancro. Un totale di circa 750 soggetti appartenenti a queste famiglie (esclusi i casi indice) sono stati esaminati e circa il 43% di essi è risultato portatore della mutazione precedentemente caratterizzata nella famiglia.

Il materiale biologico raccolto per l'esecuzione dei test genetici sopra descritti e i dati prodotti dall'attività diagnostica alimentano una serie di progetti di ricerca che vengono condotti presso l'Unità di 'Suscettibilità Genetica al Cancro'. Questi progetti vertono principalmente sulla caratterizzazione funzionale di varianti alleliche a significato non definito nei geni BRCA ed MMR, sull'analisi dell'associazione tra rischio di cancro mammario e varianti alleliche in geni candidati in pazienti con evidenza di predisposizione ereditaria, ma negative al test BRCA, e sullo studio di marcatori tumorali associati alla presenza di mutazioni germinali in geni specifici. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, il laboratorio esegue di routine la determinazione della presenza di instabilità nelle sequenze microsatelliti del DNA (MSI) nei carcinomi del colon-retto insorti nei soggetti censiti dal Registro TCE.

Infine, i soggetti con predisposizione ereditaria al cancro, accertata o sospetta, sia sani che con patologia tumorale presente o pregressa, che si rivolgono a questo istituto, usufruiscono di specifici programmi terapeutici, di sorveglianza e follow-up appositamente sviluppati e che vedono il coinvolgimento delle unità chirurgiche, di endoscopia, diagnostica per immagini ed i servizi ambulatoriali.

Le sopra descritte attività in ambito sia di ricerca che clinico-diagnostico vengono integrate dalla partecipazione a studi collaborativi ed a reti consortili a livello o sia nazionale che internazionali, tra cui il 'Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA 1/2 (CIMBA)', il 'Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme (CAPP)' e il 'High Breast Cancer Risk Italian Trial (HIBCRIT)'.

Di seguito vengono riportati i collaboratori esterni che contribuiranno alle attività della presente unità:

- Sezione di Patologia Molecolare, Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze, Università di Chieti-Pescara 'G.D'Annunzio' (prof. Alessandro Cama, prof. Renato Mariani-Costantini);
- Sezione Genetica Oncologica, Dipartimento di Oncologia, Università di Pisa (dr.ssa Adelaide Caligo, prof. Generoso Bevilacqua).

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____ _____	<u>46.500*</u>	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____ _____	<u>30.000</u>	<u>30.000</u>
3. Missioni _____ _____ _____	_____	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) utenze e servizi (10%) _____ _____ _____	<u>8.500</u>	_____
TOTALE	<u>85.000</u>	<u>30.000</u>

*escluso co-coordinatore progetto

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell’Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL’AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

PAOLO RADICE

Luogo e data di nascita: Monza (MI), 19 novembre 1956
Residenza: Via Val Pantena, 6 - 20153 Milano
Cittadinanza: Italiana

Studi compiuti: Laurea in Scienze Biologiche, Università degli Studi di Milano,
30 aprile 1981. – Votazione 110/100 e lode
Titolo della tesi “Analisi citogenetica in soggetti esposti professionalmente a radiazioni”

Attività scientifica e professionale (ultimi 5 anni):

1998 ad oggi Responsabile dell’Unità Operativa “ Suscettibilità genetica al cancro” presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell’Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.
2000 ad oggi Responsabile del Laboratorio di Diagnostica Molecolare dei Tumori Ereditari presso l’Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano

Attività didattica

Dal 1999 ad oggi Docente al Master di “Senologia diagnostica e terapeutica” dell’Università di Siena
Dal 2002 ad oggi Professore a contratto a titolo gratuito presso la Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano

Pubblicazioni

1. Daidone M.G., Cappelletti V., Veneroni S., Younes M., **Radice P.**, Pierotti M.A. Estrogen receptor-beta expression in hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3752-3753, 2002
2. Bertario L., Russo A., Sala P., Varesco L., Giarola M., Mondini P., Pierotti M. A., Spinelli P., and **Radice P.** Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 21:1698-1707, 2003.
3. Antoniou A., Pharoah P. D., Narod S., Risch H. A., Eyfjord J. E., Hopper J. L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., **Radice P.**, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.*, 72:1117-1130, 2003.
4. Bertario L. Russo A., Sala P., Varesco L., Crucianelli R., Frattini M., Pierotti MA., **Radice P.** *APC* genotype is not a prognostic factor in familial adenomatous polyposis patients with colorectal cancer. *Dis Col Rect* 47:1662-1669, 2004.
5. Perotti D., De Vecchi G., Testi M.A., Lualdi E., Modena P., Mondini P., Ravagnani F., Collini P., Di Renzo F., Spreafico F., Terenziani M., Sozzi G, Fossati-Bellani F., **Radice P.** Germline Mutations of the *POU6F2* Gene in Wilms Tumors with Loss of Heterozygosity on Chromosome 7p14. *Hum Mutat* 24:400-407, 2004.
6. Sirchia SM, Ramoscelli L, Grati FR, Barbera F, Coradini D, Rossella F, Porta G, Lesma E, Ruggeri A, **Radice P**, Simoni G, Miozzo M. Loss of the inactive X chromosome and replication of the active X in *BRCA1* defective and wild-type breast cancer cells. *Cancer Res* 65:2139-2146, 2005.
7. De Lellis L, Curia MC, Catalano T, De Toffol S., Bassi C., Mareni C, Bertario L, Battista P, Mariani-Costantini R, **Radice P**, Cama A. Combined use of MLPA and non-fluorescent multiplex PCR analysis by high performance liquid chromatography (NFMP-HPLC) for the detection of genomic rearrangements". *Hum Mutat* 27:1047-56,2006
8. Blasi MF, Ventura I, Degan P, Bertario L, Bassi C, **Radice P**, Aquilina G, Bignami M. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the *hMLH1* mismatch repair gene. *Cancer Res* 66:9036-44,2006
9. Manoukian S, Peissel B, Pensotti V, Barile M, Cortesi L, Stacchiotti S, Terenziani M, Barbera F, Pasquini G, Frigerio S, Pierotti MA, **Radice P**, Della Torre G. Germline *TP53* and *BRCA2* mutations in breast cancer/sarcoma families. *Eur J Cancer* 43:601-6, 2007.
10. Carvalho MA, Marsillac SM, Karchin R, Manoukian S, Grist S , Swaby RE, Urmenyi TP, Rondinelli E, Silva R, Gayol L, Baumbach L, Sutphen R, Pickard-Brzosowicz JL, Nathanson KL, Sali A, Goldgar D, Couch FJ, **Radice P**, Monteiro ANA. Determination of cancer risk associated with germline *BRCA1* missense variants by functional analysis. *Cancer Res* 67:1494-501, 2007

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 02-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: LILIANA VARESCO

struttura di appartenenza: S.S. CENTRO TUMORI EREDITARI - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di

Genova _ funzione: Dirigente medico

indirizzo: Largo R. Benzi 10, 16132 Genova

N. tel: +390105600647 N. fax: +390105600220

indirizzo E-mail: liliana.varesco@istge.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: dott. GIAN FRANCO CIAPPINA

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Il contributo principale di questa unità operativa consisterà nell'apporto di approfondimenti specifici relativamente ad alcune attività dell'area di consulenza genetica oncologica (CGO) che è coordinata dal responsabile di questa unità, secondo quanto descritto nel piano generale del progetto.

In considerazione delle specifiche competenze acquisite (vedi di seguito) e dell'interesse fortemente orientato all'inserimento della problematica TEF nel più ampio capitolo della 'prevenzione oncologica' (della quale essa rappresenta un capitolo di 'nicchia' ma con forti peculiarità), l'attività dell'unità si concentrerà sull'analisi delle seguenti problematiche:

- 1) integrazione della problematica TEF nell'ambito della programmazione degli interventi assistenziali di prevenzione oncologica a livello regionale (reti oncologiche regionali);
- 2) validazione ed introduzione nella rete assistenziale dei test molecolari predittivi di rischio;
- 3) sviluppo di indicatori per la valutazione delle attività di CGO;
- 4) sviluppo di strumenti di informazione/formazione del pubblico e degli operatori della sanità;
- 5) integrazione della rete INTEF con altre reti ACC / reti europee.

Contributi specifici verranno apportati dai collaboratori esterni per quanto riguarda principalmente l'integrazione della problematica TEF nell'ambito della programmazione degli interventi assistenziali di prevenzione oncologica a livello regionale (reti oncologiche regionali) e lo sviluppo di strumenti di informazione/formazione del pubblico e degli operatori della sanità.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

L'interesse per i tumori ereditari nasce in IST nel periodo in cui era in corso la ricerca del gene responsabile della poliposi familiare adenomatosa (FAP) mediante clonaggio posizionale (1991). Durante gli anni successivi, l'attività di ricerca è rimasta focalizzata sulla FAP e le sue varianti molecolari (AFAP e MAP, gene MUTYH). Nel 2001, nell'ottica del passaggio dalla 'ricerca all'assistenza' di alcune attività relative ai TEF, è stata creata una struttura semplice 'Centro Tumori Ereditari' (CTE) che prioritariamente svolge attività assistenziali, in particolare per le forme ereditarie di tumore del colon-retto e della mammella-ovaio, attraverso un ambulatorio di CGO e un laboratorio di diagnostica molecolare. Il CTE-IST svolge anche funzione di coordinamento delle attività di CGO in Liguria secondo un modello sviluppato nell'ambito del Dipartimento Ligure di Genetica che prevede equipe multidisciplinari di CGO 'virtuali' che coinvolgono specialisti operanti in più strutture liguri, nell'ottica di una 'rete regionale TEF'. Nel 2005 sono state prodotte Linee Guida regionali sulla CGO e sulle forme di predisposizione ereditaria per i tumori del colon-retto e della mammella (www.istge.it). Più di recente (2006-2007) la problematica TEF è stata anche affrontata dal sottogruppo 'Prevenzione e Screening' nell'ambito del progetto 'Rete Oncologica' avviato dalla Regione Liguria (Linee Guida regionali per il tumore del colon-retto e Linee Guida regionali per il tumore della mammella -in via di approvazione definitiva, prima Conferenza tecnica regionale del 16/05/2007).

Dal punto di vista dei volumi di attività, nel 2006 l'ambulatorio CTE ha effettuato 291 colloqui di consulenza genetica di cui 183 prime consulenze. Per quanto riguarda il laboratorio, sono stati avviati 114 nuovi test genetici e sono stati portati a compimento 335 test (test MSI = 38, test APC = 43, test MUTYH = 97, test MMR (MLH1, MSH2, MSH6) = 8, test BRCA1 e BRCA2 = 149). Rispetto alla provenienza, 79 di questi test erano stati richiesti da servizi di genetica extra-regionali (23%). Inoltre, in collaborazione con la S.C. di Anatomia Patologica dell'IST, è stata utilizzata l'analisi immunohistochimica delle 4 proteine MMR (mlh1, msh2, msh6 e pms2) a completamento del test MSI.

Per quanto riguarda la casistica complessiva: a) sono state effettuate CGO a circa 800 famiglie dal momento dell'apertura dell'ambulatorio (giugno 1999); b) il laboratorio ha eseguito più di 1000 analisi molecolari per la ricerca di alterazioni costitutive nell'intera regione codificante dei geni APC (> 500), MUTYH (> 400) e BRCA (~ 400).

Di seguito si riportano strutture IST, istituzionalmente coinvolte in altri settori, che contribuiranno alle attività della presente unità per quanto riguarda aspetti di competenza e per il collegamento con altre reti ACC e reti europee (in parentesi): Epidemiologia Clinica; Anatomia Patologica (Rete TESEO e Rete Biobanche); Oncologia A (rete START); Registro Tumori (Rete Registri Tumori; ERA-NET); Endoscopia; Prevenzione Secondaria e Screening; Clinical Trial; Psicologia; Banca cellule (Rete Biobanche e Rete europea BBRI).

Di seguito si riportano strutture liguri non-IST e altri collaboratori esterni che contribuiranno alle attività della presente unità:

- Servizio di Genetica Medica, Osp. S. Martino/Università di Genova (profssa Paola Mandich);
- SC Prevenzione e Oncologia, Osp.li Galliera, Genova (dott. Andrea Decensi)
- SS Diagnostica Senologica, Osp. San Martino, Genova (Dott. Massimo Calabrese)
- Dip.di Genetica Biologia e Biochimica, Università di Torino (profssa Barbara Pasini);
- Cattedra e UO Genetica Medica, Osp. S. Orsola/Università di Bologna (dottssa Daniela Turchetti)
- Servizio di Consulenza Genetica, UO Genetica Medica, Osp. Binaghi, Cagliari (dottssa Luisa Balestrino)

Per quanto riguarda la partecipazione a studi clinici collaborativi, l'unità operativa attualmente partecipa a studi nazionali riguardanti donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (network sorveglianza multimodale, effetto radioterapia adiuvante, studio fenretinide).

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

1. tipologia: (interna/esterna) _____ interna _____
competenza: _____ genetista _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..)
qualifica: _____ dirigente medico _____
mesi-uomo dedicati: 2
2. tipologia: (interna/esterna) _____ interna _____
competenza: _____ biologo _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..)
qualifica: _____ dirigente biologo _____
mesi-uomo dedicati: 3
3. tipologia: (interna/esterna) _____ interna _____
competenza: _____ genetista _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..)
qualifica: _____ contrattista _____
mesi-uomo dedicati: 18
4. tipologia: (interna/esterna) _____ interna _____
competenza: _____ datamanager _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..)
qualifica: _____ contrattista _____
mesi-uomo dedicati: 6
5. tipologia: (interna/esterna) _____ interna _____
competenza: _____ vari medici IST _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..)
qualifica: _____ dirigente medico _____
mesi-uomo dedicati: 3

MODULO 2BIS

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ medico e biologo _____ _____	37.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ medico/biologo specialista in genetica medica _____ _____ datamanager _____	27.000	27.000
3. Missioni _____ riunioni/convegni _____ _____	4.000	00
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	00	00
5. Materiale di consumo _____ cancelleria, supporti informatici _____ _____	00	00
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____	00	00
7. Elaborazione dati (specificare) _____ aggiornamento software _____ _____	6.500	00
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ spese di funzionamento _____ _____	3.000	3.000
TOTALE	77.500	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(periodo di riferimento: ultimi 5 anni; indicare anche le 10 pubblicazioni scientifiche ritenute più significative, con particolare riferimento a quelle dell'area tematica scientifica sulla quale insiste il progetto)

Liliana Varesco. Nata a Breno(BS) il 23/02/1960. Laureata in Medicina e Chirurgia, Università di Pavia. Specialista in Genetica Medica, Università di Roma. L'area di interesse principale dell'attività scientifica svolta in questi ultimi 5 anni è l'area tematica scientifica sulla quale insiste il progetto, con particolare riferimento ai tumori colon-rettali:

2001-2007: Responsabile progetto FIRB RBNE014975 “Basi ereditarie della suscettibilità allo sviluppo dei tumori”;

2002-2003: Responsabile del progetto AIRC “Identification of candidate tumor suppressor genes for ‘APC-negative’ FAP families”;

2004-2006: Responsabile UO IST , progetto finalizzato Regione Liguria “Prestazioni di genetica medica: gestione informatizzata a livello regionale”

Pubblicazioni:

- L. VARESCO ED ALTRI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 'LINEE GUIDA PER I TEST GENETICI', PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', 1999 (WWW.ISS.IT)
- S. Pedemonte, S. Sciallero, V. Gismondi, P. Stagnaro, R. Biticchi, A. Heouaine, L. Bonelli, G. Nicolò, J. Groden, P. Bruzzi, H. Aste, L. Varesco. *Novel germline APC variants in patients with multiple adenomas*. *Genes Chromosomes & Cancer*, 22:257-267 (1998)
- V. Gismondi, P. Stagnaro, S. Pedemonte, R. Biticchi, S. Presciuttini, P. Grammatico, P. Sala, L. Bertario, J. Groden, L. Varesco. *Chain-terminating mutations in the APC gene lead to alterations in APC RNA and protein concentration*. *Genes Chromosomes & Cancer*, 22:2278-286 (1998).
- Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'Amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P. *Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis*. *Int J of Cancer*, 95(2):102-107 (2001)
- Ponz de Leon M, Varesco L, Benatti P, Sassatelli R, Izzo P, scarano MI, Rossi GB, Di Gregorio C, Gismondi V, Percepe A, De Rosa M, Roncucci L. *Phenotype-genotype correlations in an extended family with Adenomatosis Coli and an unusual APC gene mutation*. *Dis Colon Rect* 44(11):1597-1604 (2001)
- Gismondi V, Bonelli L, Sciallero S, Margiocco P, Viel A, Radice P, Mondini P, Sala P, MonteraMP, Mareni C, Quaia M, Fornasarig M, Gentile M, Pietro G, Rossini P, Arrigoni A, Meucci GM, Bruzzi P, Varesco L. *Prevalence of the E1317Q variant of the APC gene in italian patients with colorectal adenomas*. *Genetic Testing* 6: 313-317 (2002).
- Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P for the Hereditary Colorectal Tumor Registry. *Multiple approach to the exploitation of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis*. *J Clin Oncol* 21: 1698-1707 (2003).
- Gismondi V, Meta M, Monelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, Viel A, Fornasarig M, Arrigoni A, Gentile M, Ponz de Leon M, Anselmi L, Mareni C, Bruzzi P, Varesco L. *Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas*. *Int J Cancer* 109: 680-684 (2004).
- Piccioli P, Serra M, Gismondi V, Pedemonte S, Loiacono F, Lastraioli S, Bertario L, De Angioletti M, Varesco L, Notaro R. *Multiplex tetra-primer ARMS PCR to detect six common germline mutations of the MUTYH gene associated with polyposis and colorectal cancer*. *Clinical Chemistry* 52(4):1-4 (2006).
- Di Gregorio C, Frattini M, Maffei S, Ponti G, Losi L, Pedroni M, Vanesio T, Bertario L, Varesco L, Risio M, Ponz de Leon M. *Immunoistochemical expression of MYH protein can be used to identify patients with MYH-associated polyposis*. *Gastroenterology* 131: 439-444 (2006).

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 03-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **Dott. Bernardo Bonanni**

struttura di appartenenza : **Istituto Europeo di Oncologia** funzione: **Direttore f.f. - Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica**

indirizzo : **Via Ripamonti, 435 – 20141 Milano**

N. tel: **02/57489861** N. fax: **02/57489809**

indirizzo E-mail: **bernardo.bonanni@ieo.it**

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: **Dott. Carlo Ciani**

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Considerata la tipologia di attività clinica e di ricerca e l'expertise maturata nel settore, la nostra Unità si può considerare competente in tutte e quattro le aree in cui si articola il progetto: genetic counseling; genetic testing; saggi funzionali; trial clinici di screening/sorveglianza e di prevenzione (medica e chirurgica).

La nostra Unità è interamente dedicata a selezionare soggetti a maggior rischio di tumori, seguirli in appositi programmi di sorveglianza intensiva, e includerli possibilmente in studi clinici di prevenzione primaria e secondaria. L'attività è concentrata attualmente soprattutto sulla prevenzione del tumore della mammella, ovaio, colon-retto, polmone e prostata e melanoma.

Ai soggetti ad alto rischio vengono offerte numerose opzioni:

- programmi di screening individualizzati in accordo con le linee guida pubblicate
- studi su nuovi metodi di valutazione del rischio e di diagnosi precoce (es. lavaggio dei dotti galattofori, RMN mammella)
- banca del DNA per lo studio di nuovi geni
- studi su aspetti psicosociali del counseling genetico e dei trattamenti preventivi
- farmacoprevenzione (con SERMs, inibitori aromatasi, retinoidi, inibitori TK, antiCOX e altri FANS, corticosteroidi, statine, ormoni, nuovi farmaci)
- cambiamenti dello stile di vita (es. fisico, dieta, fumo)
- chirurgia profilattica (salpingo-ooforectomia e/o mastectomia).

La nostra sezione di laboratorio (in collaborazione anche con IFOM e INT) è dedicata agli studi su vari polimorfismi (SNPs), ormoni, fattori di crescita e numerosi biomarkers circolanti e tissutali di rischio tumorale, cardiovascolare e osseo, biomarkers di selezione dei probandi.

L'Unità è coordinatore di studi collaborativi di farmacoprevenzione e genetica clinica nazionali e internazionali ed ha una stabile collaborazione scientifica con NCI, MD Anderson, Università Pennsylvania e Università di Bergen.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

L'attività di Consulenza Genetica presente in IEO dal 2000 ha permesso di selezionare un elevato numero di pazienti ad alto rischio di patologia tumorale mammaria/ovarica e del colon-retto. Da gennaio 2000 a maggio 2007 sono state invitate alla consulenza genetica 864 persone in base alla iniziale valutazione su 1469 questionari di familiarità. Hanno eseguito test di ricerca di mutazione sui geni di predisposizione BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1, Tp53, un totale di 406 persone su 629 che sono afferite alla consulenza genetica con i seguenti risultati dei test genetici:

BRCA1+	72
BRCA2+	79
MSH2+	1
MLH1+	1
Negativi (wild type)	174
Veri negativi	38
In corso	41
Test in altra sede	13

La selezione dei pazienti prevede la soddisfazione di adeguati criteri che permettono individuare **specifici** cluster di familiarità o comunque un'augmentata probabilità di predisposizione genetica per alcune caratteristiche cliniche e/o istopatologiche del tumore.

La consulenza genetica permette di selezionare i pazienti per i quali è realmente indicato proporre l'esecuzione del test molecolare di ricerca di mutazione nei geni di predisposizione conosciuti (verifica della documentazione clinica, approfondimento dell'indagine anamnestica oncologica, corrispondenza tra proposta del genetista e risposte attese dal paziente), nonché di valutare le modalità specifiche di trattamento chirurgico, radiante e farmacologico.

L'importante interessamento di molteplici soggetti ad aumentato rischio pone la necessità di una adeguata sorveglianza specifica per tali soggetti variabile nel tempo e secondo l'età della singola persona e di seguire i pazienti in un follow-up personalizzato.

In IEO tali pazienti eseguono appropriato follow-up multispecialistico secondo le caratteristiche della malattia:

- Soggetti affetti da carcinoma mammario in situ ER+ / ER- eseguono follow-up presso la nostra Divisione con visita clinica e sorveglianza specifica della mammella, che prevede tra gli esami strumentali anche risonanza magnetica, e con la possibilità di partecipare a specifici trials di prevenzione farmacologica;
- Presso la Divisione di Senologia eseguono specifico follow-up oncologico i soggetti affetti da forme infiltranti ormonoresponsive sottoposti alla sola endocrinoterapia.
- Presso la Divisione di Oncologia Medica eseguono specifico follow-up oncologico i soggetti affetti da forme infiltranti endocrinoresponsive o non endocrinoresponsive sottoposti a endocrinoterapia e/o chemioterapia.
- Presso la Divisione di Chirurgia Generale seguono il follow-up i soggetti affetti da carcinoma del colon-retto.

La nostra Divisione segue regolarmente diverse centinaia di pazienti e soggetti a rischio arruolati all'interno di 10 studi di farmacoprevenzione (fase II e III), di pazienti in trattamento extra-trial, di soggetti in follow-up spontaneo dopo il termine del trial a cui avevano partecipato, di soggetti ad alto rischio del programma di sorveglianza intensiva, di pazienti che effettuano lavaggio dei dotti periodico, di pazienti degli studi prechirurgici. Nell'anno 2006 sono state eseguite oltre 2500 visite e consulti.

Siamo in grado di offrire protocolli di prevenzione ad un ampio spettro di popolazione, sia affetta sia non affetta e con fattori di rischio di vario grado. Esempi sono rappresentati dai pazienti con pregresso DCIS o LIN, portatori di mutazione BRCA1 e 2, soggetti con familiarità positiva per tumore della mammella o dell'ovaio o con elevato *Gail score*, donne sane in postmenopausa che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva; pazienti con pregressi polipi del colon-retto, soggetti con familiarità positiva o predisposizione genetica al cancro del colon-retto; forti fumatori (*former* o *current*); soggetti con familiarità positiva o predisposizione genetica al melanoma e al carcinoma della prostata.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

1. tipologia: (interna/esterna) **INTERNA**
competenza: **MEDICO**
(giurista; statistico; economista; medico; ..)

qualifica: **DIRETTORE DI DIVISIONE**

mesi-uomo dedicati: **3**

2. tipologia: (interna/esterna) **INTERNA**
competenza: **MEDICO**
(giurista; statistico; economista; medico; ..)

qualifica: **ASSISTENTE**

mesi-uomo dedicati: **12**

3. tipologia: (interna/esterna) **INTERNA**
competenza: **MEDICO**
(giurista; statistico; economista; medico; ..)

qualifica: **BORSISTA**

mesi-uomo dedicati: **24**

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____ _____	<u>€ 42.500</u>	<u>NULLA</u>
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____ _____	<u>€ 40.000</u>	<u>€ 25.000</u>
3. Missioni _____ _____ _____	_____	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	<u>€ 16.500</u>	<u>€ 5.000</u>
TOTALE	<u>€ 99.000</u>	<u>€ 30.000</u>

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

Esperienza lavorativa

Posizione attuale: Direttore ff Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia
Gennaio 2004 Condirettore, Divisione di Farmacoprevenzione, (IEO)
Gennaio 2002 - dicembre 2003 Assistente Senior, Divisione di Farmacoprevenzione. (IEO)
Giugno 1995 - dicembre 2001 Assistente, Divisione di Farmacoprevenzione, IEO
Maggio 1994 - giugno 1995 Borsista, Divisione di Senologia, IEO
Maggio 1992 - maggio 1994 Borsista, Divisione di Oncologia Chirurgica B, Istituto Nazionale Tumori, Milano.
Marzo 1990 - maggio 1992 Ass. Junior, Serv. di Medicina e Chirurgia d'urgenza Ospedale Serbelloni, Gorgonzola, (MI)
Gennaio 1989 - marzo 1990 Resident, Dipartimento di Chirurgia Generale Ospedale Serbelloni.
Maggio 1987 - dicembre 1988 Borsista, Divisione di Oncologia Chirurgica D, Istituto Nazionale Tumori.
Gennaio 1985 aprile 1986 Resident, Dip. di Chirurgia Generale e Servizio di Oncol. Ospedale Civico di Carrara.

Istruzione e formazione

- 2002 Master in senologia, Università di Milano
- 1990 Specializzazione in Chirurgia Generale, Università di Modena
- 1985 Laurea in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Attività didattica

Dal 2004 Docente del Master in Senologia presso l'Università degli Studi di Milano
Dal 2000 Docente del Master in Farmaco-oncologia presso l'Università degli Studi di Milano
Dal 1999 Docente del Master in senologia presso l'Università degli Studi di Siena
Dal 1995 Docente presso la SIS (Scuola Italiana di Senologia) per la farmacoprevenzione e la genetica clinica

Pubblicazioni

1. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensch N, Bonanni B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the italian randomized tamoxifen trial among women with hysterectomy J Natl Cancer Inst 99(9):727-37, 2007
2. Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Bonanni B, et al. A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer: A nested-case-control study and pooled meta-analysis” Breast Cancer Res Treat 2007 Jan 27
3. Johansson H, Gandini S, Bonanni B, et al. Relationships between circulating hormone levels, mammographic percent density and breast cancer risk factors in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2007 Apr 28
4. Guerrieri-Gonzaga A, Robertson C, Bonanni B, et al. Preliminary results of a randomized double-blind 2x2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women. J Clin Oncol 24:129-135,2006
5. Johansson H, Bonanni B, et al. Effects of raloxifene on sex steroid hormones and c-telopeptide in postmenopausal women with primary breast cancer Breast Cancer Res Treat, 98:167-72, 2006
6. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensch N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, Salvioni A, Travaglini R, Oliviero P, D'Aiuto G, Gulisano M, Gucciardo G, Rosselli del Turco M, Pizzichetta MA, Conforti S, Bonanni B, et al. Effect of Tamoxifen on venous thromboembolic events in a prevention trial in hysterectomized women. Circulation, 111:650-6,2005
7. Gasco M, Argusti A, Bonanni B, et al. SERMs in chemoprevention of breast cancer Eur J Cancer, 41:1980-9, 2005
8. Veronesi U and Bonanni B. Chemoprevention: from research to clinical oncology. Eur J Cancer, 41:1833-41,2005
9. Decensi A, Bonanni B, et al. A two-by-two factorial trial comparing oral with transdermal estrogen therapy and fenretinide with placebo on breast cancer biomarkers. Clin Cancer Res 2004; 10:4389-4397
10. Intra M, Rotmensch N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. Cancer 2004; 101:905-912

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 04-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: Prof. Alberto Malesci

struttura di appartenenza : IRCCS Istituto Clinico Humanitas funzione: Responsabile U.O. Gastroenterologia

indirizzo : via Manzoni, 56; 20089 Rozzano, MI

N. tel: 02-8224-4542

N. fax: 02-82244590

indirizzo E-mail: alberto.malesci@humanitas.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: Dr. Ivan Colombo

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe).

Il contributo di questa U.O. sarà principalmente pertinente l'area 'Test genetici', cui contribuirà apportando l'esperienza maturata nel campo della caratterizzazione molecolare del cancro coloretale (CRC). In questo ambito, questa U.O. ha recentemente identificato come principale responsabile della miglior sopravvivenza dei pazienti con cancro coloretale (CRC) con instabilità dei microsatelliti (MSI) vs quelli senza questo fenotipo molecolare, la minor prevalenza di malattia metastatica alla diagnosi tra i casi MSI (*Clin Cancer Res, in press*). Il minor potenziale metastatico dei CRC MSI sembrerebbe essere limitato a specifici sottogruppi di pazienti, molecolarmente identificabili. Tra questi sottogruppi, quello a miglior prognosi è rappresentato dai pazienti con CRC MSI ereditario, in specie con difetti di hMSH2. Al momento, è in corso uno studio sulle alterazioni molecolari nei CRC con differenti difetti del riparo, volto ad identificare un profilo di alterazioni molecolari associate a differenti potenziali metastatici dei CRC MSI. Tale filone di ricerca si concentra sui difetti del riparo dei geni partner di hMSH2, hMSH3 e hMSH6 quali possibili modificatori del profilo mutazionale e del comportamento clinico. In un filone parallelo, si ricerca una differente espressione nei tumori MSI ed MSS di geni coinvolti nei processi di metastatizzazione, per identificare specifiche differenze molecolari tra i due sottogruppi, che ne spieghino la diversa storia naturale. Queste tematiche sono svolte in collaborazione con il Dr. Giancarlo Marra, dell'Insitute for Molecular Cancer Research dell'Università di Zurigo, per gli studi di cDNA expression su CRC MSI ed MSS.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

- I. Patologie di interesse. In ICH si sono identificate come patologie d’interesse le predisposizioni ereditarie al cancro coloretale in assenza di poliposi - Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
 - da difetti nel sistema del riparo del DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2)
 - *familial colorectal cancer type X*
- Allo scopo di identificare i probandi con tali condizioni, si sono seguiti due approcci:
- su indicazione clinica, e suggerimento da parte del curante di riferimento, per sospetto diagnostico originante dall’età del paziente o dalla sua anamnesi familiare
 - nell’ambito di un progetto scientifico, presentato al competente comitato etico, teso ad identificare soggetti con cancro coloretale giovanile (insorto ad un’età ≤ 50 anni) con difetto del riparo, tra tutti i pazienti operati in ICH per tale patologia
- II. Modalità di esecuzione delle consulenze genetiche. Le consulenze genetiche sono state fornite direttamente ai pazienti riferiti per sospetto clinico dai loro curanti in ICH (gastroenterologi, chirurghi ed oncologi), o nell’ambito del progetto scientifico, (previo contatto telefonico ed invito dei pazienti). Le consulenze sono state erogate dalla U.O. di Gastroenterologia con il supporto di uno specialista in Genetica Medica.
 - III. Modalità di esecuzione dei test molecolari. Si sono effettuati i seguenti test di laboratorio
instabilità dei microsatelliti (loci analizzati: BAT26, BAT25 e TGF β RII) su tessuto tumorale
analisi di espressione proteica (immunoistochimica) delle proteine del riparo hMLH1, hMSH2, hMSH6 (e PMS2 in collaborazione con l’IMCR dell’Università di Zurigo) su campioni di tessuto tumorale con instabilità dei microsatelliti
sequenziamento dei geni del riparo (hMLH1 e hMSH2) da linea germinale. (L’impiego di tecnica di MLPA, recentemente introdotta in laboratorio, non è stato trasferito ad attività con ricaduta clinica)
 - IV. Attività di ricerca correlata, con particolare riferimento alla definizione di saggi funzionali. La U.O. non ha svolto alcuna attività in tale settore
 - V. Procedure adottate nella gestione clinica e nel follow-up dei soggetti affetti da patologie oncologiche a base ereditaria e misure di riduzione del rischio nei loro collaterali sani. A partire dai probandi identificati, si sono poste diagnosi molecolari in altri membri della famiglia, non ancora affetti da patologia oncologica. In tutti questi soggetti è stata data indicazione all’esecuzione di esami strumentali (endoscopici e non), tesi a ridurre il tasso di diagnosi di tumore in stadi clinico-patologici avanzati. Indicazioni analoghe sono state inoltre fornite a soggetti con anamnesi familiare consistente con predisposizione al cancro coloretale a trasmissione autosomica dominante, con test di laboratorio negativi per difetti del riparo.
 - VI. Disponibilità dei dati clinico-patologici e dei campioni biologici dei soggetti a rischio ereditario di cancro identificati. La casistica monoistituzionale comprende il DNA da tessuto tumorale e normale (linea germinale) per i soggetti con instabilità dei microsatelliti e/o anamnesi familiare consistente con predisposizione ereditaria e/o mutazione nei geni del riparo (familiari a rischio). Dei probandi sono note le caratteristiche anomo-clinico-patologiche, l’eventuale trattamento chemioterapico, ed il dato di sopravvivenza.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|--|--|
| 1. tipologia: (interna/esterna) <u>interna</u>
competenza: <u>medico</u>
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u>Responsabile</u>
mesi-uomo dedicati: <u>6</u> |
| 2. tipologia: (interna/esterna) <u>interna</u>
competenza: <u>medico ricercatore</u>
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u>Ricercatore- gestione casistica</u>
mesi-uomo dedicati: <u>12</u> |
| 3. tipologia: (interna/esterna) <u>interna</u>
competenza: <u>biologo ricercatore</u>
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u>Ricercatore</u>
mesi-uomo dedicati: <u>12</u> |
| 4. tipologia: (interna/esterna) <u>interna</u>
competenza: <u>genetista</u>
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u>Ricercatore –gestione casistica</u>
mesi-uomo dedicati: <u>24</u> |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____medico responsabile,medico ricercatore _____ _____biologo ricercatore _____ _____	60.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____genetista _____ _____ _____	27.000	27.000
3. Missioni _____ _____ _____	_____	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	___3.000___	___3.000___
TOTALE	___90.000___	___30.000___

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

Alberto Malesci - Breve CV focalizzato sugli ultimi 5 anni

Qualifiche universitarie

1980-2002 Ricercatore confermato (gruppo F07A)
2002... Professore associato settore MED 09 - Medicina Interna

Attività Didattica

1997... Docente della Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva II
2003... Titolare del Corso d'insegnamento di Gastroenterologia nell'ambito del corso didattico sperimentale del II triennio del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia (“separate track” - Humanitas)
2002... Titolare dell'insegnamento di Malattie dell'Apparato Digerente per il Corso di Laurea in Dietistica
2004... Docente presso le Scuole di Specializzazione in Medicina Interna e in Oncologia

Attività assistenziale

1996... Responsabile dell'Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Istituto Clinico Humanitas di Milano (dal 2005 IRCCS per la Gastroenterologia), in convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale e con l'Università degli Studi di Milano

Attività scientifica. I campi di interesse scientifico sono da sempre di ordine gastroenterologico. Partendo da studi sugli ormoni gastroenterici, in particolare la colecistochinina, l'attività scientifica si è focalizzata per lungo tempo sulle malattie pancreatiche. Contributo importante è stato quello della validazione clinica di marcatori sierici della malattia (CA19-9) nella diagnosi differenziale con la pancreatite cronica e nel follow-up. Negli ultimi anni l'interesse si è principalmente rivolto a studi di genetica molecolare volti alla caratterizzazione molecolare dei tumori digestivi, in particolare del cancro del pancreas e di quello coloretale. Un contributo particolarmente significativo è rappresentato dalla dimostrazione della policlonalità per l'oncogene k-ras di lesioni precancerose (PanIN) presenti nello stroma di pancreas tumorale ed istologicamente non differenziabili. Altri punti qualificanti l'attività di ricerca recente riguardano la sottotipizzazione dei tumori coloretali con instabilità dei micro-satelliti rispetto ai difetti del riparo del DNA ed allo stato di metilazione di p16 e hMLH1.

PBBLICAZIONI

1. Reduced Likelihood of Metastases in Patients with Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer. A Malesci, L Laghi, P Bianchi, G Delconte, A Randolph, V Torri, C Carnaghi, R Doci, R Rosati, M Montorsi, M Roncalli, L Gennari, A Santoro. *Clin Cancer Res, in press*
2. Miranda E, Destro A, Malesci A, Balladore E, Bianchi P, Baryshnikova E, Franchi G, Morengi E, Laghi L, Gennari L, Roncalli M. Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006 95:1101-7
3. Laghi L, Costa S, Saibeni S, Omodei P, Carrara A, Spina L, Contessini Avesani E, Vecchi M, de Franchis R, Malesci A. Carriage of CARD15 Variants and Smoking as Risk Factors for Resective Surgery in Patients with Crohn's Ileal Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 15:557-64
4. Laghi L, Randolph AE, Malesci A, Boland CR. Constraints Imposed by Supercoiling upon *in vitro* Amplification of Supercoiled Polyomavirus Dna. *J Gen Virol* 2004; 85:3383-8
5. Laghi L, Bianchi P, Roncalli M, Malesci A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(18):1402-3 (letter)
6. Laghi L, Bianchi P, Malesci A. Gender difference for promoter methylation pattern of hMLH1 and p16 in sporadic MSI colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1165-6 (letter)
7. Laghi L, Orbetegli O, Bianchi P, Zerbi A, Di Carlo V, Boland CR, Malesci A. Common occurrence of multiple K-RAS mutations in pancreatic cancers with associated precursor lesions and in biliary cancers. *Oncogene*. 2002;21(27):4301-613.
8. Roncalli M, Bianchi P, Bruni B, Laghi L, Destro A, Di Gioia S, Gennari L, Tommasini M, Malesci A, Coggi G. Methylation framework of cell cycle gene inhibitors in cirrhosis and associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;36:427-32
9. Laghi L, Ranzani GN, Bianchi P, Mori A, Heinimann K, Orbetegli O, Spauo MR, Luinetti O, Francisconi S, Roncalli M, Solcia E, Malesci A. Frameshift mutations of human gastrin receptor gene (hGARE) in gastrointestinal cancers with microsatellite instability. *Lab Invest*. 2002; 82(3):265-71
10. Laghi L, Bianchi P, Orbetegli O, Gennari L, Roncalli M, Malesci A Lack of Mutation at Codon 531 of *Src* in Advanced Colorectal Cancers from Italian Patients. *Br J Cancer* 84:198-198, 2001

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 05-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **Maurizio Ferrari**

struttura di appartenenza : Unità “Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane” - IRCCS San Raffaele

funzione: Capo Unità

indirizzo : via Olgettina 60, 20132 Milano

N. tel: 0226432303

N. fax: 0226434351

indirizzo E-mail: maurizio.ferrari@hsr.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: Dr. Renato Botti (Direttore Generale)

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

WP1:

L’Unità “Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane” da anni ha progetti di ricerca in ambito micro e nanotecnologico per lo sviluppo e validazione di nuove piattaforme per la diagnostica molecolare.

La Breast Unit del Dipartimento di Oncologia ha un programma di ricerca sul rischio genetico familiare con l’ISS.

WP2:

L’Unità “Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane”, che fa parte del laboratorio di Biologia Molecolare Clinica, ha una esperienza ventennale nella diagnostica molecolare delle patologie ereditarie e nella consulenza genetica; per tale ragione può offrire un servizio di consulenza genetica e test molecolari per patologie neoplastiche ereditarie e contribuire alla messa a punto di nuovi test, nonché alla stesura di linee guida per la consulenza genetica per le patologie neoplastiche su base ereditarie. Inoltre la lunga esperienza nel settore dei test genetici consentirà di mettere a punto protocolli per la refertazione delle varie patologie in collaborazione con gli altri gruppi.

Infine, in relazione all’esperienza decennale in corsi di formazione in biologia molecolare, può contribuire alla realizzazione di strumenti per la diffusione di nuove tecnologie diagnostiche in ambito sanitario.

In ambito clinico la Breast Unit del Dipartimento di Oncologia potrà contribuire nel settore radiologia/imaging in particolare mammografia, ecografia mammaria, risonanza magnetica imaging e spettroscopia; inoltre per tecniche biotiche e di reperimento pre-chirurgico imaging guidate e tecniche ROLL imaging guidate, il tutto per una migliore diagnosi e sorveglianza della patologia.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

Nell'IRCCS San Raffaele numerosi gruppi sono coinvolti in attività di assistenza e ricerca:

Il Laboratorio di Biologia Molecolare Clinica (certificato ISO 9001:2000) esegue i test molecolari per il tumore mammella-ovaio (BRCA1 e BRCA2) per la sindrome di Von-Hippel Lindau (VHL) e per la neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1). I test vengono eseguiti con le più moderne tecniche di biologia molecolare quali DHPLC e sequenziamento del DNA. Viene fornita una consulenza di genetica medica, da parte di uno specialista della materia, pre-test e post-test e vengono indirizzati i pazienti ai colleghi dei reparti clinici o, se il paziente viene inviato da altro centro, il genetista medico è disponibile per pareri specialistici ai colleghi.

La Breast Unit del Dipartimento di Oncologia nel settore radiologia/imaging fornisce servizi avanzati di mammografia, ecografia mammaria, risonanza magnetica imaging e spettroscopia; inoltre ha notevole esperienza in tecniche biottiche e di reperatione pre-chirurgico imaging guidate e tecniche ROLL imaging guidate, il tutto per una migliore diagnosi e sorveglianza della patologia.

Per quanto riguarda la MEN1 vi è un gruppo di lavoro che coordina le attività di diagnostica precoce di lesioni mediante tecniche endoscopiche/ecografiche e di diagnostica citologica; inoltre vi è una notevole esperienza di chirurgia delle neoplasie di origine endocrina e del follow up clinico dei pazienti.

Per VHL gli urologi e i neurochirurghi di HSR coordinano le attività chirurgiche e di follow-up clinico dei pazienti.

Per i tumori del colon l'Istituto ha un database per le forme famigliari, esegue studi per la caratterizzazione immunoistochimica delle proteine del mismatch repair, la valutazione endoscopica del tumore, e come per le altre patologie ha protocolli per chirurgia elettiva, follow-up clinico e terapia oncologica avanzata.

I progetti di ricerca attivi a HSR sono qui riassunti:

Sviluppo e validazione di piattaforme micro e nanotecnologiche per la ricerca di mutazioni in patologie ereditarie (Unità “Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane”)

Progetto di ricerca studio genetico famigliare nel tumore della mammella dell'ISS (Breast Unit del Dipartimento di Oncologia) (Sardinelli F et al Radiology 2007, march, 698-715)

Partecipazione a consorzi/reti internazionali: il laboratorio di Biologia Molecolare Clinica e il Dipartimento di Oncologia partecipano a un progetto del VII PQ (submitted) intitolato EUmetaLAB (EU-wide interdisciplinary Metastructure for the Generation and Support of multicentric clinical Research Studies) di cui il cancro è un target specifico.

La Breast Unit del Dipartimento di Oncologia partecipa alla rete dell'ISS per lo studio genetico famigliare nel tumore della mammella.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|--|
| 1. tipologia: interna
competenza: medico | qualifica: capo unità
mesi-uomo dedicati: 5 |
| 2. tipologia: interna
competenza: biologo | qualifica: ricercatore
mesi-uomo dedicati : 6 |
| 3. tipologia: interna
competenza: medico | qualifica: primario
mesi-uomo dedicati: 3 |
| 4. tipologia: esterna
competenza: laurea in materie scientifiche | qualifica: borsista
mesi-uomo dedicati: 22 |
| 5. tipologia: interna
competenza: medico | qualifica: primario
mesi-uomo dedicati: 2 |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____ _____	30.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____ _____	27.000	27.000
3. Missioni _____ _____ _____	3.000	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	3.000	3.000
TOTALE	63.000	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

- Membro della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SiBioc)
Membro della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)
Membro fondatore dell'European Clinical Molecular Biology DNA Club.
Membro fondatore dell'Alpe-Adria Genetic Working Group
Chairman del "Committee on Clinical Molecular Biology Curriculum" (C-CMBC) all'interno della Divisione di Educazione e Gestione della IFCC
Membro del Gruppo di Lavoro IFCC su Nanotechnology
Partner nazionale del "European Molecular Genetics Quality Network" (EMQN)
Member of the area Committee on Molecular Methods of CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute)
Capo Unità “Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane”, IRCCS San Raffaele
1997 ad oggi: Primario Laboratorio Biologia Molecolare Clinica e Citogenetica, IRCCS San Raffaele (dal 1997 al 2001) e Diagnostica e Ricerca S. Raffaele SpA (dal 2002 ad oggi).
2005 ad oggi Professore Straordinario di Patologia Clinica, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano
2004, IFCC-ABBOTT Award for significant contribution in molecular diagnostics.
- Burastero SE, Galbiati S, Vassallo A, Sabbadini MG, Bellone M, Marchionni L, Smid M, Ferrero E, Ferrari A, Ferrari M, Cremonesi L.
Cellular Microchimerism as a Life-Long Physiological Status in Parous Women: a Immunological Basis for its Amplification in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1109-16.
- Cremonesi L, Stenirri S, Fermo I, Paroni R, Ferrari M, Cazzola M, Arosio P.
Denaturing HPLC Analysis of DNA Deletions and Insertions. *Hum Mut*, 2003; 22:98-102.
- Ferrari M, Michel G, Foernzler D, Leininger-Muller B, Noyer-Weidner M, Frueh F, Visvikis S, Lambert C, Shenoi H, Hinnen A, Siest G.
Which are the best tools for specific clinical application (chips, multiplex, mass pec profile, etc)? *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(4): 492-5
- Ferrari M, Stenirri S, Bonini PA, Cremonesi L.
Molecular Diagnostics by Microelectronic Microchips. *Clin Chem Lab Med*, 2003; 41(4):462-67.
- Cremonesi L, Cozzi A, Girelli D, Ferrari F, Fermo I, Foglieni B, Levi S, Bozzini C, Camparini M, Ferrari M, Arosio P.
Case report: a subject with a mutation in the ATG start codon of L-ferritin has no hematological or neurological symptoms. *J Med Genet*, 2004, 41(1-3).
- Stenirri S, Fermo I, Battistella S, Galbiati S, Soriani N, Paroni R, Manitto MP, Martina E, Brancato R, Allikmets R, Ferrari M, Cremonesi L.
Denaturing HPLC profiling of the ABCA4 gene for reliable detection of allelic variations. *Clin Chem* 2004, 50 (8):1336-1343
- Cremonesi L, Galbiati S, Foglieni B, Smid M, Gambini D, Ferrari A, Viora E, Campogrande M, Pagliano M, Travi M, Piga A, Restagno G, Ferrari M.
- Feasibility study for a microchip-based approach for noninvasive prenatal diagnosis of genetic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1022: 1-8, 2004.
- Foglieni B, Cremonesi L, Travi M, Ravani A, Giambona A, Rosatelli MC, Perra C., Fortina P, Ferrari M. Beta-thalassemia microelectronic chip: a fast and accurate method for mutation detection. *Clin Chem*, 2004, 50(19:73-79).
- Ferrari M, Cremonesi L, Bonini P, Stenirri S, Foglieni B.
Molecular diagnostics by microelectronic microchips. *Expert Rev Mol Diagn.*5:183-92, 2005.
- Ferrari F, Foglieni B, Arosio P, Camaschella C, Darau F, Levi S, Erce AG, Beaumont C, Cazzola M, Ferrari M, Cremonesi L.
Microelectronic DNA chip for hereditary hyperferritinemia cataract syndrome, a model for large-scale analysis of disorders of iron metabolism. *Human Mutation* 2006, 27 (2), 2001-2008.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 06-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **Ombretta Luinetti**

struttura di appartenenza : **Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo**___ funzione: **Dirigente Medico di I Livello**

indirizzo : **Anatomia Patologica, Via Forlanini 14, 27100 Pavia**

N. tel: **0382-502496**_____ N. fax:**0382-525866**_____

indirizzo E-mail: <**ombretta.luinetti@unipv.it**>

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: _____**Alberto Guglielmo**_____

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Il contributo specifico di questa U.O. al progetto consisterà nell’apportare l’esperienza maturata in un approccio integrato per lo studio delle neoplasie del colon che comprende il Patologo, il chirurgo, l’endoscopista, il Genetista medico e il Biologo Molecolare, sia in termini di strutturazione del percorso di studio dei pazienti, che in termini di casistica, prendendo vantaggio da un programma denominato “ Profilo Istologico e genetico delle Neoplasie del colon di tipo sporadico e familiare. Diagnosi precoce e prognosi” attivo presso il Policlinico S. Matteo da circa due anni.

Il numero di casi indice raccolti ad oggi per le forme familiari è di 30, con un totale di altri soggetti clinicamente affetti nelle famiglie di 45 ed un numero di soggetti potenzialmente a rischio di patologia di circa 90; la casistica “non familiare” assomma ad oltre 100 casi.

I risultati ottenuti in termini di identificazione di mutazioni in geni specifici, hanno interessato 5 casi indice ed i loro familiari (con 2 ulteriori soggetti portatori di mutazione identificati, e 5 soggetti dimostrati non portatori della mutazione nota in famiglia).

Nel corso dello studio sono variate in parte le strategie utilizzate per lo studio dei pazienti, e i regolari incontri di aggiornamento sull’andamento del lavoro da parte del gruppo, sono risultati strumentali per il miglioramento dello schema di lavoro del gruppo.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

**** Reclutamento dei casi.**

I canali di reclutamento sono molteplici, e includono i reparti di chirurgia, il servizio di endoscopia digestiva, il reparto di gastroenterologia; in tutti questi casi il paziente è identificato in conseguenza di una indicazione clinica all'esame endoscopico o a visite specialistiche chirurgiche o gastroenterologiche, ed è quindi un soggetto in cui i segni clinici di malattia sono variamente espressi.

Un ulteriore canale di reclutamento derivante dalla attività di Consulenza genetica; è consistente il numero di casi che avendo avuto accesso ad una consulenza genetica per le più varie patologie, nel corso di questa vengono identificati, in assenza di segni clinici, come potenzialmente a rischio di sviluppare neoplasie del colon, in quanto appartenenti a famiglie con evidente ricorrenza di tali patologie.

La ricostruzione dell'albero genealogico ed un appropriata consulenza genetica per tutti i casi indipendentemente dalla modalità di accertamento) permette di ricostruire estesi alberi genealogici, di identificare sottogruppi di famiglie omogenei per tipo di trasmissione ereditaria e tipo di patologia (FAP, HNPCC, AFAP ecc.).

L'integrazione del lavoro e lo scambio di informazioni (nel rispetto delle leggi sulla privacy e dopo consenso informato da parte dei pazienti) permette in molti casi ricostruzioni retrospettive e collegamenti tra diversi rami di una unica famiglia con ovvio vantaggio per le tappe successive del lavoro.

****Studio Anatomico-Patologico.**

Per i casi reclutati attraverso i reparti di Chirurgia e quindi sottoposti a intervento o per quelli reclutati attraverso il servizio di Endoscopia, è immediatamente disponibile materiale istologico che viene sottoposto a una serie di indagini quali (casi chirurgici) esame istologico- stadio di Dukes, di Jass-valutazione del margine ecc; fenotipo differenziato delle mucine MUC2, MUC4, MUC5, CAR5Ki67, p53, B-catenina, marcatori linfocitari; casi chirurgici e endoscopici valutazione immunohistochimica di MSH2, MSH6, MLH1.

****Indagini molecolari.**

Sulla base dei risultati delle indagini cliniche (numero, tipo, localizzazione) delle lesioni poliposiche e dei risultati delle indagini anatomico-patologiche (classiche e di immunohistochimica) viene deciso l'orientamento delle indagini molecolari su specifici geni (APC, MSH1, MLH2, MYH ecc). L'integrazione dei dati clinici, anatomico-patologici e della genetica medica si è rivelato strumentale per ridurre e razionalizzare la quantità di lavoro necessario. I metodi utilizzati (dal Protein truncation test, a dHPLC, ad analisi di sequenza, a MLPA ecc.) sono riconosciuti a livello internazionale come utili per la identificazione di mutazioni nelle patologie in oggetto e sono ovviamente scelti di volta in volta in funzione del gene analizzato e, del tipo di mutazione attesa

****Consulenza Genetica.**

Viene svolta in più fasi ed in situazioni diverse:

in funzione del canale di reclutamento, si procede ad una prima consulenza con ricostruzione dell'albero genealogico e valutazione della possibile attribuzione della famiglia, in base ai dati al momento disponibili all'una o altra delle possibili patologie familiari; attraverso la attività di consulenza e la identificazione dei soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare le patologia in esame si offre a questi la possibilità di opportuni controlli presso i vari reparti che partecipano al progetto.

La seconda fase è quella della restituzione del referto per quelle famiglie nelle quali sia stata identificata una mutazione costituzionale; tale restituzione viene fatta nell'ambito di un colloquio, (mai semplicemente per posta); viene tenuto conto dell'impatto emotivo che tale restituzione può avere e pertanto si ha cura che anche la situazione ambientale (tempo dedicato, locali, spazi ecc) siano tali da mettere le persone nelle migliori condizioni per comprendere l'informazione che viene data e per avere tutto il tempo necessario a formulare eventuali domande. Viene rilasciate una consulenza scritta.

Le sopra descritte attività vengono condotte in collaborazione con l'Università degli Studi di Pavia

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|--|
| 1. tipologia: (interna/)
competenza: Anomopatologia_
(medico; ..) | qualifica: Dirigente Medico di I livello
mesi-uomo dedicati: 4 |
| 2. tipologia: (/esterna) _____
competenza: Genetica-Biologia Molecolare _____
(Biologo.) | qualifica: Prof. Ordinario_
mesi-uomo dedicati: _2_____ |
| 3. tipologia: (interna) _____
competenza: Endoscopia _____
(medico; ..) | qualifica: Dirigente medico di II livello
mesi-uomo dedicati: 3__ |
| 4. tipologia: (/esterna) _____
competenza: Genetica medica _____
(medico; ..) | qualifica: Prof. Ordinario _____
mesi-uomo dedicati: 2_ |
| 5. tipologia (interna)
competenza: Endoscopia _____
(medico; ..) | qualifica :Dirigente medico I livello
mesi-uomo dedicati: 3__ |
| 6. tipologia (interna)
competenza: Anatomia patologica _____
(medico; ..) | qualifica :Tecnico di laboratorio biomedico
mesi-uomo dedicati: 9__ |
| 7. tipologia (interna)
competenza: statistica _
(medico; ..) | qualifica : Dirigente medico di I livello
mesi-uomo dedicati:1__ |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente a carico dell'ente di appartenenza, personale medico 3 unità di personale _____ _____	20.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio 1 Unità già presente, dedicata all'attività di anatomia patologica, 2 unità al 50% (1 laurea in medicina ed una laurea in biologia o biotecnologie) 5.000 euro anno per unità	30.000	30.000
3. Missioni 5 missioni /anno totali per le persone coinvolte nel progetto; le missioni includono la partecipazione a congressi in Italia ed all'estero _____ _____	5.000	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) aggiornamento software _____ _____	3.000	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) Spese telefoniche, di segreteria, servizi generali, ecc sia da parte dell'ente di appartenenza che dell'Università di Pavia. _____ _____	20.000	_____
TOTALE	78.000	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

1) Dati anagrafici

Luinetti Ombretta, nata a Pavia il 03-06-1965, coniugata, residente a Pavia, via Riviera, 83, tel. 0382/527826.

2) Titoli di studio

Maturità scientifica; Laurea in Medicina e Chirurgia con indirizzo Anatomico Patologico conseguita in data 27-09-1990 presso l'Università degli Studi di Pavia: titolo della tesi: “Attività proliferativa epiteliale nella gastrite cronica cancro-associata”, relatore Prof. Enrico Solcia; voto di Laurea 110/110 e Lode.

Abilitazione all'esercizio della professione di Medico-Chirurgo conseguita nella seconda sessione 1990 (Novembre 1990).

Diploma di specializzazione in Anatomia Patologica conseguito in data 15-07-1994 presso l'Università degli Studi di Pavia: titolo della tesi: “Gene p53 e cancro gastrico. Rapporti tra mutazioni, accumulo nucleare della proteina codificata, tipo istologico e stadio della neoplasia”; voto: 50/50 e Lode.

Dottorato di Ricerca in Patologia Umana (X Ciclo) conseguito in data 15-04-1999 presso l'Università degli Studi di Pavia: titolo della tesi: “Rapporti tra pattern genetico, struttura istologica e stadio evolutivo nel carcinoma gastrico. Caratterizzazione di un sottogruppo misto a progressiva perdita di componente ghiandolare”.

3) Altri titoli

-partecipe, in qualità di ricercatore attivo, dei seguenti progetti di ricerca :

-responsabile Scientifico del progetto di Ricerca Corrente dell'IRCCS Policlinico S. Matteo Anno 2000: “Gastrite cronica atrofica: parametri morfologici o molecolari di valutazione e rapporti tra infezione da Helicobacter pylori e autoimmunità”;

-responsabile Scientifico del progetto di Ricerca Corrente dell'IRCCS Policlinico S. Matteo Anno 2004: “Profilo istologico e genetico delle neoplasie del colon di tipo sporadico e familiare. Diagnosi precoce e prognosi.”

-professore a contratto titolare del corso “Diagnostica istocitopatologica” nell'ambito dell'insegnamento ufficiale di “Anatomia e Istologia Patologica” per il “Diploma Universitario per Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico” dall'A.A. 1998/1999 all'A.A. 2001/2002

-professore a contratto titolare del corso “Citopatologia” nell'ambito dell'insegnamento ufficiale di “Anatomia e Istologia Patologica” per il “Corso di Laurea Triennale per Tecnico di Laboratorio Biomedico” dall'A.A. 2002-2003

-professore a contratto del corso integrativo di “Tecniche citologiche” nell'ambito dell'insegnamento ufficiale di “Anatomia e Istologia patologica” nel corso di laurea in Ostetrica/o dall'A.A. 2001-2002 all'A.A. 2002-2003

-professore a contratto del corso integrativo di “Diagnostica dei tumori gastroenterici” nell'ambito dell'insegnamento ufficiale di “Diagnostica e graduazione in oncologia” presso la Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dall'A.A. 2001-2002

4) Attuale posizione

-Dirigente di I livello a tempo pieno presso il Servizio di Anatomia e Istologia Patologica del Policlinico San Matteo di Pavia, (con incarico interinale dal 2 Novembre 1995: Prot.N.1870/95 PERS.; e dal 19 Agosto 1996: Prot. N: 1957/96; di ruolo dal febbraio 1998).

5) Pubblicazioni

-- Di Sabatino A., Ciccocioppo R., Luinetti O., Ricevuti L., Morera R., Cifone M.G., Solcia E., Corazza G.R. Increased enterocyte apoptosis in inflamed areas of Crohn's disease. Dis. Colon Rectum 46: 1498-1507; 2003.

--Corsico A., Milanese M., Baraldo S., Casoni G.L., Papi A., Riccio A.M., Cerveri I., Saetta M., Brusasco V. Airway Hyperresponsiveness: From Molecules to Bedside Selected contribution: Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. J. Appl. Physiol. 95: 441-447; 2003. (ringraziamenti)

--Tava F., Luinetti O., Ghigna M.R., Alvisi C., Perego M., Trespi E., Klercy C., Fratti C., Fiocca R., Solcia E. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. Human Pathology 2006

--Necchi V., Candusso M.E., Tava F., Luinetti O., Ventura U., Fiocca R., Ricci V., Solcia E. Intracellular, intercellular and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions and cancer by Helicobacter pylori.

Gastroenterology 132: 1009-1023; 2007.

-- Martucciello G., Luinetti O., Romano P., Magrini U. Molekularbiologie, grundlagenforschung und diagnosi des Morbus Hirschsprung. Springer Medizin Verlag 2007

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA
(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 07-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **Marco Montagna**

struttura di appartenenza : **Istituto Oncologico Veneto**

funzione: Dirigente Biologo

indirizzo : U.O.C. Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica, Via Gattamelata 64, 35128 Padova

N. tel: 049 8215881

N. fax: 049 8072854

indirizzo E-mail: montagna@unipd.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: Prof. Pier Carlo Muzzio

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

L'Unità IOV-Padova coopererà al raggiungimento degli obiettivi primari del progetto con particolare attenzione alle aree tematiche di seguito descritte.

La validazione e confronto fra i diversi Centri di nuove ed innovative strategie di analisi molecolare per l'identificazione e caratterizzazione delle mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 avrà l'obiettivo di diminuire i costi ed i tempi di analisi attualmente associati a questo tipo di test molecolari. Nel contempo particolare attenzione verrà posta alla necessità di inserimento negli screening molecolari di tecnologie complementari a quelle per lo screening di mutazioni puntiformi ed in grado di aumentare la sensibilità dei test molecolari attualmente disponibili determinando di conseguenza un incremento del numero delle famiglie informative (*WP1-test genetici*).

Una seconda linea di ricerca sarà dedicata all'interpretazione del risultato del test genetico ed in particolare alla caratterizzazione della rilevanza clinica di varianti di sequenza dei geni BRCA1 e BRCA2 che, a causa della loro non evidente effetto sulla proteina codificata, non possono essere tradotte in un chiaro messaggio clinico per l'identificazione e la sorveglianza degli individui predisposti. Per questo secondo filone di ricerca l'Unità collaborerà con gli altri laboratori partecipanti al progetto allo scopo di definire lo spettro di varianti non classificabili nella popolazione italiana ed accumulare un numero di evidenze sufficiente per permettere la traduzione del dato molecolare in un chiaro messaggio clinico. Tali studi verranno condotti confrontandosi comunque con i dati internazionali quando opportuno (*WP1-test genetici/saggi funzionali*).

A partire da una corretta interpretazione del dato molecolare verranno intrapresi progetti integrati tesi alla definizione di linee guida condivise fra i diversi Centri di counselling ed alla creazione di documenti di indirizzo che prendano in considerazione i differenti aspetti del percorso diagnostico-assistenziale dalla selezione alla sorveglianza clinica dei pazienti (*WP2- consulenza genetica*).

L'Unità parteciperà anche alla discussione delle procedure di prevenzione e trattamento più idonee per i soggetti ad alto rischio, ivi compresi protocolli mirati di prevenzione e follow-up, nonché alle procedure di confronto, revisione e divulgazione all'interno della rete dei relativi documenti prodotti (*WP2- trial clinici*).

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

Nel corso degli ultimi 10 anni il Centro Padovano è divenuto il punto di riferimento regionale per i tumori ereditari della mammella/ovaio con una casistica di circa 700 famiglie con un rischio da moderato ad elevato di tumore ereditario ed un tasso di reclutamento annuo che si è stabilizzato sulle 150 famiglie per la quasi totalità (più del 80%) residenti nella regione Veneto. In circa 140 di queste famiglie l'alterazione molecolare predisponente è stata messa in evidenza in uno dei due geni BRCA1 o BRCA2, con un esiguo numero di casi legati al gene TP53, permettendo l'estensione del test genetico della specifica alterazione ai familiari che ne hanno fatto richiesta. L'esperienza acquisita durante questi anni si è sviluppata e proseguirà secondo alcune principali aree tematiche di seguito descritte.

Identificazione e validazione di nuove strategie di analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2. Valutazioni comparative sono attualmente in corso fra metodiche di screening mutazionale indiretto considerate altamente sensibili come il DHPLC e nuove più avanzate tecnologie come la High Resolution Melting Analysis (HRMA) che ben si adattano a progetti di analisi ad alto "throughput" pur mantenendo standard elevati di sensibilità ed accuratezza. La ricerca di riarrangiamenti genomici grossolani costituisce parte integrante di questa linea di ricerca e si basa su di una rete di collaborazioni con altri Centri già in parte stabilita nel corso degli ultimi anni e finalizzata ad un'accurata selezione di famiglie non informative allo screening di mutazioni puntiformi ma con "score" di predizione di mutazione elevati.

Certificazione delle procedure diagnostiche e controlli di qualità. I percorsi diagnostico-molecolari identificati al punto precedente sono attualmente oggetto di rivalutazione in un contesto di certificazione dell'intera procedura diagnostica atto a definire le regole per il raggiungimento di alti livelli di sicurezza, sensibilità e controllo di qualità dell'intero procedimento ivi compresi anche i percorsi formativi per il personale sanitario coinvolto in questo tipo di attività.

Studio delle caratteristiche biopatologiche di varianti di sequenza dei geni BRCA1 e BRCA2 di significato patogenetico ignoto. Un approccio multidisciplinare basato su studi di genetica, epidemiologia, biologia molecolare, approcci funzionali ed analisi delle alterazioni somatiche e caratteristiche patologiche, ha lo scopo finale di definire la rilevanza clinica di varianti di sequenza attualmente non utilizzabili per l'identificazione dei soggetti a rischio di malattia.

Reclutamento e counselling di individui a rischio di tumore ereditario. Il processo di consulenza genetica si sviluppa in una o più fasi di colloquio tese a fornire una corretta informazione al paziente relativamente agli obiettivi della consulenza genetica. La raccolta dei dati personali e l'identificazione dei parametri predittivi di mutazione in geni noti, ivi compresi l'utilizzo di biomarcatori tumorali e software di predizione dedicati, vengono utilizzati per una prima stima grossolana del rischio di malattia.

Gestione clinica di pazienti e soggetti predisposti. Lo IOV partecipa a studi nazionali per lo studio e definizione delle misure di prevenzione secondaria più efficaci in individui portatori di mutazioni BRCA1 e BRCA2. Altre collaborazioni dell'Istituto includono ad es. la valutazione dell'effetto della radioterapia adiuvante in carriers BRCA1/2 (studio proposto dall'Istituto Oncologico Europeo)

In collaborazione con altre Unità periferiche il modello operativo sopra descritto potrà accogliere anche lo studio dei tumori del colon su base ereditaria che presentano problematiche altamente sovrapponibili sia dal punto di vista molecolare che da quello legato al counselling ed alla gestione clinica dei pazienti. Tali studi sono già in corso sotto il coordinamento del Dr. Salvatore Pucciarelli nel contesto di una struttura già definita ed operante presso la Clinica Chirurgica II del Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche dell'Università di Padova.

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _12 mensilità _____ _____ _____	30.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _20 mensilità _____ _____ _____ _____	30.000	30.000
3. Missioni _____ _____ _____	_____	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
TOTALE	60.000	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell’Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL’AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

Marco Montagna

Nato a Mirano (VE) il 30 gennaio 1968. **Formazione:** 1992: laurea in Scienze Biologiche (110/110 e lode), Università di Padova. 1996: Dottore di Ricerca in Oncologia, Università di Padova. **Training post-laurea:** 1994-1995: soggiorno di studio all’International Agency for Research on Cancer (IARC) di Lione, Francia. 1995 European Course of Human Genetics, Genova; 1997 Course on Hereditary Tumors, Milano. **Premi e borse di studio:** 1992 premio “Padova Ricerche” per progetti di tesi di laurea; 2002: Premio Regionale per l’Innovazione per "Risultati scientifici di rilevanza applicativa" - Veneto Innovazione, Università di Venezia. 1994-2000: titolare di borse di studio AIRC, IARC e assegni di ricerca dell’Università di Padova. **Posizioni:** 2000-2005: dirigente sanitario di I livello, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro IST - Genova, c/o Azienda Ospedaliera di Padova. 2006- presente: dirigente sanitario di I livello, Istituto Oncologico Veneto IOV, IRCCS- Padova. **Interessi scientifici:** Le ricerche condotte dal 1990 ad oggi hanno riguardato differenti settori della genetica del cancro con particolare riferimento allo studio del fenomeno biologico dell’imprinting genomico in tumori pediatrici, analisi dei meccanismi mutazionali a carico di geni oncosoppressori, identificazione e validazione di nuove ed innovative strategie di analisi mutazionale e studio delle basi genetiche della predisposizione ai tumori ereditari.

- **Montagna M**, Agata S, De Nicolo A, Menin C, Sordi G, Chieco-Bianchi L and D’Andrea E.
Identification of BRCA1 and BRCA2 carriers by allele-specific gene expression analysis. 2002. *Int J Cancer* 98, 732-6.
- **Montagna M**, Dalla Palma M, Menin C, Agata S, De Nicolo A, Chieco-Bianchi L and D’Andrea E.
Genomic rearrangements account for more than one-third of the BRCA1 mutations in northern Italian breast/ovarian cancer families. 2003. *Hum Mol Genet* 12, 1055-61.
- Agata S, De Nicolo A, Chieco-Bianchi L, D’Andrea E, Menin C and **Montagna M**.
The BRCA2 sequence variant IVS19+1G->A leads to an aberrant transcript lacking exon 19. 2003. *Cancer Genet Cytogenet* 141, 175-6.
- Marroni F, Aretini P, D’Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, Ricevuto E, **Montagna M**, Cipollini G, Ferrari S, Santarosa M, Bisegna R, Bailey-Wilson JE, Bevilacqua G, Parmigiani G and Presciuttini S.
Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations. 2004. *J Med Genet* 41, 278-85.
- Caligo MA, Agata S, Aceto G, Crucianelli R, Manoukian S, Peissel B, Scaini MC, Sensi E, Veschi S, Cama A, Radice P, Viel A, D’Andrea E and **Montagna M**.
The CHEK2 c.1100delC mutation plays an irrelevant role in breast cancer predisposition in Italy. 2004. *Hum Mutat* 24, 100-1.
- Marroni F, Aretini P, D’Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, Ricevuto E, **Montagna M**, Cipollini G, Federico M, Santarosa M, Marchetti P, Bailey-Wilson JE, Bevilacqua G, Parmigiani G and Presciuttini S.
Penetrances of breast and ovarian cancer in a large series of families tested for BRCA1/2 mutations. 2004. *Eur J Hum Genet* 12, 899-906.
- Agata S, Dalla Palma M, Callegaro M, Scaini MC, Menin C, Ghiotto C, Nicoletto O, Zavagno G, Chieco-Bianchi L, D’Andrea E and **Montagna M**.
Large genomic deletions inactivate the BRCA2 gene in breast cancer families. 2005. *J Med Genet* 42, e64.
- Indraccolo S, Tisato V, Agata S, Moserle L, Ferrari S, Callegaro M, Persano L, Palma MD, Scaini MC, Esposito G, Fassina A, Nicoletto O, Plebani M, Chieco-Bianchi L, Amadori A, D’Andrea E and **Montagna M**.
Establishment and characterization of xenografts and cancer cell cultures derived from BRCA1 -/- epithelial ovarian cancers. 2006. *Eur J Cancer* 42, 1475-83.
- Menin C, Scaini MC, De Salvo GL, Biscuola M, Quaggio M, Esposito G, Belluco C, **Montagna M**, Agata S, D’Andrea E, Nitti D, Amadori A and Bertorelle R.
Association between MDM2-SNP309 and age at colorectal cancer diagnosis according to p53 mutation status. 2006. *J Natl Cancer Inst* 98, 285-8.
- Agata S, Viel A, Della Puppa L, Cortesi L, Fersini G, Callegaro M, Dalla Palma M, Dolcetti R, Federico M, Venuta S, Miolo G, D’Andrea E and **Montagna M**.
Prevalence of BRCA1 genomic rearrangements in a large cohort of Italian breast and breast/ovarian cancer families without detectable BRCA1 and BRCA2 point mutations. 2006. *Genes Chromosomes Cancer* 45, 791-7.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 08-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: VIEL ALESSANDRA

struttura di appartenenza : CENTRO di RIFERIMENTO ONCOLOGICO funzione: DIRIGENTE BIOLOGO

indirizzo : VIA FRANCO GALLINI n. 2 , 33081 AVIANO (PN)

N. tel: 0434 659671 N. fax: 0434 659659

indirizzo E-mail: aviel@cro.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: GIOVANNI DEL BEN

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Il C.R.O. è impegnato da quasi 15 anni nella ricerca e nella gestione clinica dei TEF. Un team multidisciplinare (Gruppo di Diagnostica Predittiva e Counseling Genetico) ha infatti sviluppato dei percorsi diagnostico-assistenziali che necessitano ora di essere perfezionati, formalizzati e condivisi con altri Centri di analoga esperienza.

Le forme ereditarie di maggior interesse clinico e di ricerca per questa U.O. sono rappresentate dal tumore ereditario della mammella/ovaio (geni BRCA1 e BRCA2), dalle poliposi familiari (FAP, gene APC e MAP, gene MYH), dal cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC/Sindrome di Lynch, geni del Mismatch Repair). Il Laboratorio di Genetica dei TEF del C.R.O. è il laboratorio di riferimento per alcuni altri importanti Centri di Oncologia/Genetica soprattutto nell'area Triveneta, garantendo quindi una casistica molto consistente.

Questa U.O. è quindi in grado di contribuire a tutte le aree del progetto e dà la piena disponibilità a collaborare con i coordinatori condividendo nel network tutte le procedure e i dati emersi dalle attività diagnostiche e di ricerca pregresse e future. In particolare l'U.O. garantisce la possibilità di: 1) Consulenza Genetica (CG): Condividere modulistica e protocolli metodologici; 2) Test genetici (TG): Condividere protocolli analitici standard ed innovativi e partecipare a studi sui modificatori del rischio grazie alla attuale disponibilità di numerosi DNA di carrier di mutazione patogenetica (170 BRCA1/BRCA2, 160 geni MMR, 110 APC, 25 MYH); 3) Saggi funzionali: Condividere database relativi a mutazioni nei suddetti geni di significato funzionale incerto (varianti non classificate, UV) emergenti dagli screening mutazionali attuati nel nostro laboratorio e che potranno rappresentare oggetto di studio in saggi funzionali messi a punto e condivisi nel network nazionale (23 BRCA1, 40 BRCA2, 4 MLH1, 5 MSH2, 3 APC, 3 MYH); 4) Trials clinici: Arruolare pazienti nel programma di sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario e partecipare allo studio sull'effetto della radioterapia adiuvante in carriers BRCA1/2.

METODOLOGIA (MAX 50 RIGHE)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

I pazienti e i familiari a rischio genetico di cancro afferenti a questa U.O. vengono regolarmente indirizzati alla CG ed eventuale TG, nonché alla sorveglianza clinica e ai trattamenti più idonei. Il coinvolgimento di diverse figure professionali (genetista, oncologo, gastroenterologo, chirurgo, radiologo, radioterapista, patologo, psicologo) garantisce l’approccio multidisciplinare e lo sviluppo di percorsi di consulenza, diagnosi, prevenzione e trattamenti che possono essere intrapresi e completati all’interno del C.R.O. stesso, dove la gestione dei TEF è affrontata sia in termini di assistenza che di ricerca.

ASSISTENZA: a) La CG avviene in più fasi, si avvale del contributo di genetisti e segue attualmente due percorsi distinti, a seconda che si tratti di patologie dell’apparato gastroenterico o di mammella/ovaio. Il ricorso a specifiche competenze cliniche garantisce fin dalle fasi iniziali del processo un miglior inquadramento della problematica oncologica, consentendo l’eventuale gestione del paziente anche in assenza del dato genetico di laboratorio. La CG utilizza materiale informativo per i pazienti e specifici moduli per raccolta dati, consenso informato e refertazione. Il database Progeny è utilizzato per disegnare il pedigree con l’inserimento di tutti i dati genetici e clinici personali e familiari disponibili, nonché per estrarre rapidamente qualunque dato dall’intera casistica. Per agire nel pieno rispetto della privacy, verrà intrapreso un processo di adeguamento delle procedure in accordo con l’ “Autorizzazione al trattamento dei dati genetici” del Garante per la protezione dei dati personali del 22.2.07. b) I TG relativi ai geni BRCA1, BRCA2, APC, MYH, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 vengono realizzati con metodi di screening altamente sensibili, quali DHPLC, Sequenziamento Diretto, MLPA, facendo ricorso in parte a metodi automatizzati. Per la S. di Lynch il TG viene preceduto/affiancato dal test MSI nel tumore e, se possibile, immunoistochimico. Basandosi sulla pregressa esperienza (arruolamento complessivo di circa 1000 casi non relati) si prevede di attuare TG su circa 200 nuovi individui/anno. c) La gestione clinica avviene in linea con la letteratura e le raccomandazioni internazionali.

RICERCA: a) In fase di CG è in corso uno studio sull’impatto psicologico del TG su pazienti a rischio genetico di tumore mammella. b) Per aumentare la informatività dei TG verrà implementata la messa a punto di strategie di analisi più sensibili e rapide, con adeguati controlli qualità. La problematica del significato funzionale delle mutazioni identificate viene valutata principalmente in base a criteri di patogenicità di ordine generale e con lo studio del DNA tumorale, dove disponibile (analisi MSI e LOH). Linee linfoblastoidi prodotte dal sangue di soggetti carrier di UV faciliteranno l’analisi dell’RNA per la valutazione dei processi di splicing e costituiranno validi strumenti per alcuni test funzionali. Si sta procedendo infatti alla messa a punto di un saggio funzionale delle varianti missenso del gene MYH, che valuti l’attività glicosilasi della proteina codificata su un substrato marcato con fluorocromi. c) Gli studi di correlazione genotipo-fenotipo in atto riguardano la possibile associazione delle mutazioni MYH con il cancro coloretale non poliposico (studio di popolazione e studio su famiglie selezionate con fenotipo HNPCC-like) e la correlazione tra parametri clinicopatologici/fattori prognostici e rischio genetico di tumore mammario. d) Relativamente ai Trials clinici, l’adozione di un protocollo di prevenzione secondaria del tumore della mammella che include la Risonanza Magnetica Nucleare consentirà a questa U.O. di proseguire nello studio multicentrico di sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (studio ISS). Inoltre, disponendo di una discreta casistica di pazienti operate e radiotrattate presso il C.R.O., si intende collaborare nella valutazione dell’effetto della radioterapia adiuvante in carriers BRCA1/2 (studio IEO).

Collaboratori esterni: Si propongono alcuni gruppi con i quali esiste già una consolidata e fruttuosa forma di collaborazione:

- Oncologia Medica e Genetica Medica dell’Univ. di Udine (Prof. A. Piga e Prof. G. Damante) e Oncologia Medica di Trieste (Prof. G. Mustacchi). Con questi Centri abbiamo istituito una rete regionale che si è concretizzata in un progetto ordinario presentato recentemente al Ministero Salute dalla Regione FVG (Regional network for the healthcare and research on patients at genetic risk of cancer). Indipendentemente dall’accettazione/finanziamento, attualmente non noto, questa proposta ha tentativamente formalizzato una collaborazione regionale preesistente che ben si inserirebbe in un progetto di rete nazionale.
- Anatomia Patologica dell’Az. Osp-Univ di Varese (Dr.ssa MG. Tibiletti). Questo Centro, con lunga esperienza nel campo dei Registri Tumori, collabora con noi da anni sui TEF del colon-retto ed è particolarmente competente nel settore della CG e nello studio del fenotipo tumorale. La Dr.ssa Tibiletti inoltre, in qualità di coordinatrice del gruppo SIGU-ONC, rappresenta un importante punto di contatto di questa U.O. e di tutto il network nazionale con questa Società Scientifica.

Collaborazioni internazionali: Sebbene manchi finora la partecipazione in forma ufficiale a reti collaborative internazionali, è opportuno menzionare l’esistenza di contatti informali instauratisi con ricercatori stranieri che potrebbero sfociare in un contributo da parte nostra a studi (application NIH) inerenti sia il tumore del colon-retto (Genes responsible for increased cancer risk in cases/families without MMR gene mutations) che della mammella (BRCA1/2 study on genetic modifiers).

MODULO 2BIS

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ BIOLOGO GENETISTA _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ DIRIGENTE _____
mesi-uomo dedicati: 3 ___ |
| 2. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ BIOLOGO o MEDICO GENETISTA _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ BORSISTA _____
mesi-uomo dedicati: 33 ___ |
| 3. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ MEDICO ONCOLOGO _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ DIRIGENTE _____
mesi-uomo dedicati: 2 ___ |
| 4. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ MEDICO ONCOLOGO _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ DIRIGENTE _____
mesi-uomo dedicati: 2 ___ |
| 5. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ MEDICO RADIOLOGO _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ DIRIGENTE _____
mesi-uomo dedicati: 2 ___ |
| 6. tipologia: (interna/esterna) _ INTERNA _____
competenza: _ MEDICO GASTROENTEROLOGO _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: _ DIRIGENTE _____
mesi-uomo dedicati: 2 ___ |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _1 Dirigente Biologo (mesi totali 3) _____ _4 Dir Medici (mesi totali 8) _____ _____	27.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _1 Borsista (mesi totali 22) _____ _____ _____ _____	30.000	27.000
3. Missioni _____ _____ _____	2.500	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ C.R.O. RICHIEDE 10% DI OVERHEADS _____ PER SPESE GENERALI DI GESTIONE _____	3.000	3.000
TOTALE	62.500	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

ALESSANDRA VIEL

Birth: Udine (Italy) August 7, 1959

Institutional address: Experimental Oncology 1, Centro di Riferimento Oncologico, 33081 Aviano(PN) Italy;
Telephone: 0434 659671; FAX: 0434 659659; e-mail: aviel@cro.it

Education: 1983: PhD (magna cum laude), Univ. of Padua, Institute of Microbiology; 1988: Microbiology Specialty, Univ. of Padua, (Medical School); 2006: Medical Genetics Specialty, Univ. of Trieste, (Medical School)

Positions: Jan84/Apr85: Post-lauream apprenticeship, Dep General Pathology, Univ. Padua; May85/Oct90: Research Fellow, Exp Onc 1, CRO, Aviano; Oct90/2006: Research Assistant, Exp Onc 1, CRO, Aviano; Mar07: Co-director, Exp Onc 1, CRO, Aviano

Scientific Societies: Società Italiana Genetica Umana (SIGU); Associazione Italiana studio delle Familiarità ed Ereditarietà dei tumori Gastrointestinali (AIFEG-Onlus); International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSIGHT)

Scientific Groups: Consorzio Italiano per i tumori ereditari della mammella e dell'ovaio; Gruppo di studio SIGU-ONC; Gruppo di Coordinamento dei Servizi di Genetica della Regione FVG.

Research Project (coordinator of the Project or of a Unit): 1) AIRC 1995-1997: Studio clinico molecolare della HNPCC: analisi di mutazioni germinali e somatiche di geni del mismatch repair 2) AIRC 1998-2000: Biological implications and prognostic value of the microsatellite instability in colorectal tumors 3) Ric Fin Min San 1999-2000: Carcinomi coloretali ereditari: predittori di rischio di mutazione germinale e loro applicazione nella diagnosi dei soggetti a rischio 4) Ric Fin Minist Sal 2001-2002: L'instabilità genetica nei tumori: studio dei meccanismi molecolari e applicazioni in oncologia predittiva e terapia 5) ACC 2005: Classificazione molecolare per migliorare la diagnosi, prognosi e cura dei tumori 6) LILT 2005: Poliposi e rischio di cancro colo-rettale: il supporto della genetica nella diagnosi e nella prevenzione.

ECM Congress/Courses (invited speaker-last year) 1) 1° Corso AIFEG, Verona, 23-24.3.2006; 2) Congresso “FOCUS sul carcinoma del colon-retto e sul carcinoma del pancreas: Approccio multidisciplinare”. Aviano, 7-8.4.2006; 3) X Congresso Reg Medicina Generale FVG “Prevenzione Oncologica” Grado 22.9.2006; 4) 2° Corso di Oncogenetica, 27-28.11.2006; 5) Congresso LILT “I tumori ereditari del colon-retto mammella e ovaio, Padova 6.12.06; 6) Corso “Tecniche innovative di biologia molecolare: corso base” Aviano, 4,5,11,12.12.2006; 7) Congresso “FOCUS 2006 sul carcinoma mammario”. Aviano, 20-21.12.2006; 8) 2° Corso AIFEG, Verona, 7-8.5.2007.

Publications (last 5 years):

1. Viel A et al: Different molecular mechanisms underlie genomic deletions in the MLH1 gene. *Hum Mutat*20:368-74 (2002).
2. Toffoli et al. Methylentetrahydrofolate reductase 677 C-->T polymorphism and risk of proximal colon cancer in north Italy. *Clin Cancer Res.* 9:743-8 (2003).
3. Caluseriu O, et al: Founder MLH1 mutation in families from the districts of Modena and Reggio-Emilia in northern Italy with hereditary non-polyposis colorectal cancer associated with protein elongation and instability. *J Med Genet*, 41:e34 (2004).
4. Gismondi V et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer.* 109:680-4 (2004)
5. Caligo MA, et al. The CHEK2 c.1100delC mutation plays an irrelevant role in breast cancer predisposition in Italy. *Hum Mutat* 24(1):100-101 (2004).
6. Marroni F, et al. Penetrances of breast and ovarian cancer in a large series of families tested for BRCA1/2 mutations. *Eur J Hum Genet* 12:899-906 (2004).
7. Agostini M et al. Two PMS2 mutations in a Turcot Syndrome Family with small bowel cancers. *Am J Gastroenterol* 100:1886-1891 (2005).
8. Agata S et al. Prevalence of BRCA1 genomic rearrangements in a large cohort of Italian breast and breast/ovarian cancer families without detectable BRCA1 and BRCA2 point mutations. *Genes Chrom Cancer.* 45(9):791-7 (2006).
9. Pastrello C, et al. Stability of BAT26 in tumors of hereditary non-polyposis colorectal cancer patients with MSH2 intragenic deletion. *Eur J Hum Genet*, 14:63-68 (2006).
10. Miolo G, et al. Phenotypic features and genetic characterization of male breast cancer families: identification of two recurrent BRCA2 mutations in north-east of Italy. *BMC Cancer.*:6:156 (2006).

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA
(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 09-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: dott. Luca Sangiorgi
struttura di appartenenza : Istituti Ortopedici Rizzoli funzione: Responsabile M.O. Genetica Medica
indirizzo : via di Barbiano 1/10 40136 Bologna
N. tel:051-6366519 N. fax:051-6366681
indirizzo E-mail:luca.sangiorgi@ior.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: _dott. Giovanni Baldi

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Questa U.O. contribuirà al progetto apportando la sua esperienza nel campo della ricerca sulla sindrome di Li-Fraumeni

WP1 RICERCA

Ptresso il modulo di Genetica degli Istituti Ortopedici Rizzoli sono attualmente in corso progetti il cui scopo principale è quello di individuare ed analizzare i meccanismi che sottostanno ad analogie fra il comportamento clinico in presenza di mutazioni specifiche di TP53 ed i risultati sperimentali ottenuti su modelli in vitro. Gli esperimenti vengono condotti su dei modelli rappresentativi di uno *status* mutazionale del gene associato, con elevata frequenza, ad un fenotipo tumorale; questa scelta è stata determinata dalla constatazione che in più del 50% delle neoplasie umane si riscontrino mutazioni nel *locus* TP53, e che la tipologia e la localizzazione delle mutazioni sono dei fattori prognostici per i tumori sviluppatasi a partire da queste cellule mutanti.

Le potenzialità applicative in ambito clinico degli studi in corso sono innanzitutto la possibilità di identificare dei nuovi bersagli molecolari per una terapia farmacologica alternativa alla chemioterapia tradizionale, molto più selettiva e con uno spettro limitato di effetti collaterali; si potrebbe cioè cercare di intervenire a livello di quei meccanismi biologici che sono in qualche modo responsabili dell'abrogazione della funzionalità della proteina p53. La dimostrazione dell'esistenza di un'associazione tra lo *status* mutazionale del gene TP53 e le caratteristiche fenotipiche di un tumore renderà conto della necessità di una preliminare caratterizzazione genotipica del paziente, al fine di evitare una terapia farmacologica che sia *a priori* inefficace, e definendo un protocollo terapeutico mirato per ciascun paziente. Questo progetto consente di unire gli aspetti legati alla clinica (con la collaborazione di ortopedici e chemioterapisti) al medico genetista (sia per la parte clinica che laboratoristica)

WP2 ASSISTENZA

Siamo interessati a partecipare per quanto attiene la definizione delle priorità in materia di erogazione delle prestazioni specialistiche connesse con le attività di consulenza genetica e di diagnostica di laboratorio in ambito oncologico per quanto riguarda la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre, sempre per questa sindrome, stiamo effettuando degli studi volti all'introduzione di nuove tecnologie diagnostiche in ambito sanitario, garantendo nel contempo alti standard qualitativi. Infine allo scopo di velocizzare e rendere ancora più sensibile la diagnosi vorremmo realizzare un biosensore a DNA (genosensore) con trasduzione elettrochimica per la determinazione di mutazioni puntiformi.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

Presso gli IOR è attivo sin dal 1998 il registro per la sindrome di Li Fraumeni in cui vengono raccolte famiglie affette da questa patologia. Presso il Modulo di Genetica degli IOR viene effettuato il processo di counseling genetico per questa sindrome, nonché l'analisi mutazionale del gene oncosoppressore TP53 con metodiche di DHPLC e sequenziamento diretto. Allo scopo di rendere più veloce la diagnosi, in collaborazione con il dipartimento di Chimica dell'Università di Firenze stiamo studiando un genosensore a trasduzione elettrochimica per la determinazione di mutazioni puntiformi. Il genosensore sarà realizzato per immobilizzazione di una sequenza oligonucleotidica sintetica (capture probe) sulla superficie del trasduttore. Nello specifico, i trasduttori utilizzati saranno celle elettrochimiche monouso prodotte mediante stampa serigrafica (screen-printed electrodes). La scelta del sistema di trasduzione elettrochimico sarà effettuata in base al grande livello di precisione, accuratezza e sensibilità che questo garantisce, unitamente al costo contenuto delle apparecchiature. I sensori ottenuti per serigrafia possono essere miniaturizzati e sono monouso escludendo in questo modo la possibilità di contaminazione fra differenti campioni. Tale sistema garantisce un elevato livello di precisione, accuratezza e sensibilità che si unisce al costo contenuto delle apparecchiature.

Inoltre, vengono svolti, sempre presso la stessa struttura, progetti di ricerca inerenti la valutazione dei meccanismi molecolari coinvolti nell'acquisizione della resistenza a chemioterapici classici, quale l'adriamicina, da parte di mutanti del gene oncosoppressore TP53. In particolare, si sta valutando se, e in che modo, un diverso *status* di TP53 possa influenzare il profilo di espressione proteica cellulare prima e dopo trattamento con adriamicina. L'analisi viene eseguita mediante elettroforesi bidimensionale abbinata alla spettrometria di massa e western blot, per confermare/quantificare i dati ottenuti. L'identificazione delle proteine di interesse sarà effettuata mediante spettrometria di massa MALDI-TOF. Scopo dello studio è quello di definire un protocollo terapeutico *ad hoc* per ciascun paziente, in funzione dello *status* mutazionale di TP53, evitando la somministrazione di farmaci dei quali si conosca, *a priori*, la mancanza di efficacia su un particolare tipo di tumore (è evidente, a tale scopo, l'importanza di un'analisi genetica preliminare, per la caratterizzazione del genotipo tumorale); in secondo luogo, l'identificazione di proteine direttamente implicate nella acquisizione della chemioresistenza potrebbe permettere di individuare dei target molecolari alternativi per l'azione dei farmaci, presupposto per lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche anti-tumorali più selettive e con minori effetti collaterali.

Il modulo di Genetica medica degli IOR è inserito nel Li-Fraumeni consortium, un gruppo di ricercatori internazionali che svolge ricerche su questa sindrome.

MODULO 2BIS

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: medico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: responsabile M.O.
mesi-uomo dedicati: 4 |
| 2. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: biologica
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: biotecnologa
mesi-uomo dedicati: 4 |
| 3. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: bioinformatico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica:
mesi-uomo dedicati: 4 |
| 4. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: chimica
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: biotecnologo
mesi-uomo dedicati: 4 |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente Medici, biotecnologi e bioinformatici	40.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio Biotecnologi per gli studi di caratterizzazione	44.000	27.600
3. Missioni Partecipazione a meeting internazionali	5.000	00
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): Attrezzature per lo svolgimento del progetto		
5. Materiale di consumo Materiale per lo svolgimento del progetto		
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. Convegno a termine progetto Pubblicazioni scientifiche inerenti	00	00
7. Elaborazione dati (specificare) Elaborazione dati da analisi	3.000	00
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) OVERHEAD	6.700	2.400
TOTALE	98.700	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell’Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL’AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

Luogo di nascita: *Forlì (FC), Italia.*

Data di nascita: *31 agosto 1961*

Cittadinanza: Italiana

Stato civile: Sposato, due figlie

Studi:

1980: Diploma, Liceo Classico “G.B.Morgani”, Forlì

1980: Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Bologna

Titolo Accademico:

1988: Laurea, 108/110, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Bologna

Specializzazione:

1991 : Oncologia, 70/70 e lode, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Bologna

Dottorato di Ricerca

2005 Dottore di Ricerca in Genetica Medica, Università “La Sapienza”, Roma

Insegnamento

2002- Professore a Contratto di Genetica Medica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università agli Studi di Bologna

2003- Professore a Contratto Laurea Specialistica in Bioinformatica Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

Posizioni

1993- Dirigente Medico, Laboratorio di Ricerca Oncologica, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

2004- Responsabile del Modulo di Familiarità Genetica, Istituti Ortopedici Rizzoli

Incarichi

1998- Responsabile del “Registro Italiano della Sindrome di Li-Fraumeni”

2002- Responsabile Ambulatorio Genetica Oncologica Istituti Ortopedici Rizzoli

2004- Coordinatore Centro Malattie Rare Scheletriche, Istituti Ortopedici Rizzoli

2004- Componente del Nucleo di Coordinamento per la Rete Regionale dei Servizi di Genetica Medica (determinazione del Direttore Generale Sanita' e Politiche Sociali n. 009758 del 16/07/2004)

2004- Referente Aziendale degli Istituti Ortopedici Rizzoli per la Rete Regionale per la Prevenzione, la Sorveglianza, la Diagnosi, la Cura delle Malattie Rare (delibera di Giunta 160/2004).

Periodi di ricerca all’estero

1994: Visiting scientist presso la Molecular Oncology Section, Pediatric Branch, National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland

1995-1996: Visiting scientist presso la Molecular Oncology Section, Pediatric Branch, National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland

PUBBLICAZIONI

Pedrini E, De Luca A, Valente EM, Maini V, Capponcelli S, Mordenti M, Mingarelli R, Sangiorgi L, Dallapiccola B. Novel EXT1 and EXT2 mutations identified by DHPLC in Italian patients with multiple osteochondromas. *Hum Mutat.* 2005, 26:280.

Capponcelli S, Pedrini E, Cerone MA, Corti V, Fontanesi S, Alessio M, Bachi A, Soddu S, Ribatti D, Picci P, Helman LJ, Cantelli-Forti G, Sangiorgi L. Evaluation of the molecular mechanisms involved in the gain of function of a Li-Fraumeni TP53 mutation. *Hum Mutat.* 2005, 26:94-103.

Fimognari C, Sangiorgi L, Capponcelli S, Nusse M, Fontanesi S, Berti F, Soddu S, Cantelli-Forti G, Hrelia P. A mutated p53 status did not prevent the induction of apoptosis by sulforaphane, a promising anti-cancer drug. *Invest New Drugs.* 2005, 23:195-203.

Rozeman LB, Sangiorgi L, Briaire-de Bruijn IH, Mainil-Varlet P, Bertoni F, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC, Bovee JV. Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. *Hum Mutat.* 2004, 24:466-73

Lucarelli E, Fini M, Beccheroni A, Giavaresi G, Di Bella C, Aldini NN, Guzzardella G, Martini L, Cenacchi A, Di Maggio N, Sangiorgi L, Fornasari PM, Mercuri M, Giardino R, Donati D. Stromal stem cells and platelet-rich plasma improve bone allograft integration. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Jun;(435):62-8.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 10-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: D.SSA VITTORIA STIGLIANO

struttura di appartenenza : GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA _ ISTITUTO REGINA ELENA

funzione: DIRIGENTE MEDICO

indirizzo : VIA ELIO CHIANESI 53, 00146 ROMA

N. tel: 06 52665015 N. fax: 06 52666259 indirizzo E-mail : stigliano@ifso.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: DOTT. MARINO NONIS

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Nell’ambito di un gruppo multidisciplinare già esistente viene effettuata la consulenza genetica per i tumori ereditari del colon (Responsabile dr.ssa Vittoria Stigliano) e della mammella (Responsabile dr.ssa Antonella Savarese) in due ambulatori con personale dedicato, specifico per area. Viene inoltre proposta una sorveglianza psicooncologica (dr.ssa Anita Caruso).

Nell’ambulatorio dei tumori ereditari del colon (Centro di Riferimento della Regione Lazio per la Poliposi Adenomatosa Familiare) vengono valutati ed inseriti in un percorso di counselling genetico, casi giovanili (età < 45 anni) e/o, con familiarità, nonché soggetti con sospetta sindrome ereditaria e sono seguite famiglie affette da: poliposi familiare adenomatosa; poliposi familiari non adenomatose (S. Peutz Jeghers, Poliposi iperplastica ecc.); tumori ereditari non poliposi (HNPCC o S. di Lynch); tumori familiari. La valutazione clinico-diagnostica e determinazione del follow up clinico endoscopico e radiologico dei casi indice e dei familiari, sono effettuate secondo le Linee guida internazionali.

Nell’ambulatorio dei tumori ereditari mammella/ovaio vengono identificate famiglie a rischio di mutazione BRCA1/BRCA2 secondo gli attuali criteri di Modena. Il test genetico viene effettuato su casi indice portatori di malattia e successivamente proposto ai familiari non affetti. In soggetti sani comunque classificabili ad alto rischio viene offerto un programma di sorveglianza clinico-radiologica con modalità di accesso dedicata. Sono attivi protocolli di ricerca clinica applicata alla diagnostica precoce (“Sorveglianza delle donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario”, ISS) e alla chemioprevenzione (Protocollo Internazionale di fase III :APRES Aromasin® Prevention Study).

Le principali finalità cliniche dell’attività di counselling in entrambi gli ambulatori dedicati, che rappresenteranno le principali tematiche oggetto del contributo delle U.O. al progetto, sono rappresentate da: 1) la verifica dei criteri di valutazione del rischio genetico per migliorare la selezione dei soggetti da inserire nel counselling; 2) l’attuazione sul territorio, di un programma di diagnostica precoce in soggetti ad alto rischio per familiarità con l’intervento integrato medico-psicologo-genetista; 3) l’anticipazione diagnostica della malattia su base molecolare; 4) la riduzione dei costi sanitari ottenuta tramite una migliore selezione dei soggetti da sottoporre a sorveglianza e l’utilizzazione di metodiche diagnostiche a più basso costo.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

Nel corso del primo accesso al counselling nell'ambito di entrambi gli ambulatori (colon, mammella/ovaio), vengono esplicate le finalità e le procedure dei vari momenti della consulenza, viene richiesto il consenso informato, raccolta l'anamnesi personale e familiare con ricostruzione dell'albero genealogico. In ciascuna fase della consulenza genetica è presente lo psicooncologo al fine di verificare l'impatto psicologico immediato e a lungo termine originato dall'esecuzione e dall'esito del proprio test genetico. La somministrazione dei test avviene all'ingresso nel counselling, al momento dell'esito del test, dopo sei mesi dalla consegna del referto e a cadenze regolari nel corso del programma di sorveglianza (in quest'ultimo caso solo per soggetti sani). Le consegne dei referti dell'indagine genetica vengono effettuate in presenza del genetista.

I dati clinico- patologici dei pazienti vengono inseriti in appositi database accessibili ai soli operatori del counselling e tutto il materiale biologico (sangue e tessuti) viene conservato presso la Banca Biologica dell'Istituto, in modalità dedicata, eventualmente disponibile per progetti collaborativi.

AMBULATORIO DEI TUMORI EREDITARI DEL COLON

I pazienti seguono differenti percorsi a seconda della patologia definita o sospetta al primo accesso; i familiari vengono valutati in un secondo tempo. La sorveglianza clinica viene effettuata seguendo percorsi dedicati.

Nei pazienti affetti da cancro del colon e sospetti per HNPCC: nei casi giovanili o in quelli che rientrano nei criteri di Amsterdam II viene effettuata l'indagine immunoistochimica per le proteine dei geni del MMR e l'analisi dei microsatelliti (BAT 25 e BAT 26) su tessuto tumorale, presso l'Anatomia Patologica dell'IRE. Nei soggetti con evidenza all'immunoistochimica di difetto di espressione delle proteine a carico dei geni del MMR, e/o instabilità dei microsatelliti viene effettuata l'analisi mutazionale dei geni del MMR, presso la Patologia Clinica dell'IRE. Alla consegna del referto dell'indagine genetica vengono definiti i controlli clinici (endoscopici, radiodiagnostici) e consegnato il programma di follow up.

Nei pazienti con sospetta FAP viene eseguito un prelievo ematico per effettuare l'analisi mutazionale a carico di APC. In casi risultati APC negativi con le metodiche tradizionali, viene effettuata la ricerca di riarrangiamenti grossolani tramite la metodica dell' MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Nei casi con assenza di mutazione a carico di APC viene effettuata ricerca della mutazione a carico del gene MYH con le stesse metodiche. Alla consegna del referto dell'indagine genetica vengono definiti i controlli clinici (endoscopici, radiodiagnostici) e consegnato il programma di follow up.

Le sopradescritte attività vengono integrate sia in ambito clinico che di ricerca, da un progetto di ricerca sulla diagnostica precoce dell'HNPCC (“Screening clinico e molecolare in soggetti ad alto rischio per cancro del colon-retto” finanziato dalla Lega Italiana Lotta Contro i Tumori) e da una collaborazione internazionale sulla chemioprevenzione nella FAP (“Studio clinico di fase III con celecoxib controllato con placebo in soggetti genotipo-positivi per poliposi adenomatosa familiare (prot. Pfizer A3191193”).

AMBULATORIO TUMORI EREDITARI MAMMELLA/OVAIO

I consulenti vengono classificati per rischio genetico secondo gli attuali criteri di Modena. Vengono tuttavia elaborati anche i criteri di indicazione al test secondo i modelli internazionali (Gail, Claus, Frank, BRCAPro) a scopo di indagine comparativa.. Verranno inoltre considerati per l'analisi mutazionale soggetti con neoplasia mammaria insorta entro i 40 anni (early, near early – onset,) indipendentemente dalla storia familiare. il percorso diagnostico attualmente prevede l'analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2; e l'analisi di espressione genica su tessuto tumorale provenienti da donne portatrici di mutazione BRCA o comunque ad alto rischio familiare già disponibili presso la Banca dei Tessuti dell'Istituto e prospetticamente reperibili nel corso della consulenza genetica e del programma di sorveglianza, è in corso una indagine immunoistochimica per la valutazione di markers prognostici quali: recettori per estrogeno e progesterone / HER2 / EGFR / Citocheratine basali / BRCA1. Queste indagini , di rapida esecuzione, da correlare ai dati clinici e alla stadiazione di malattia alla diagnosi, costituiscono criteri di integrazione per l'adeguamento alla nuova classificazione anatomo – patologica dei tumori mammari (basal-like, luminale A, luminale B) in un set di pazienti a profilo genetico noto per permettere il conseguimento di una stadiazione predittiva della prognosi

Il programma di sorveglianza clinico – radiologica viene proposto a partire dai 25 anni di età in soggetti sani, mutati o comunque classificati ad alto rischio e comprende visita oncologica semestrale, RX mammografia+Ecografia mammaria semestrale o annuale (discrezione del medico) e RM mammaria annuale. (in collaborazione con la SC di Diagnostica per Immagine Università di Tor Vergata, Roma). Viene inoltre richiesta una prima colonscopia a partire dai 40 anni

Terapia profilattica: in casi di accertata mutazione le pazienti vengono informate sulla possibilità di aderire al trial clinico di chemioprevenzione con Aromasin, se in epoca post-menopausale (APRES Aromasin® Prevention Study) Viene inoltre data informazione sulla esistenza di una opzione chirurgica con mastectomia profilattica bilaterale, da valutare correttamente mediante colloquio con il chirurgo dedicato e lo psicologo.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|--|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: medico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente medico
mesi-uomo dedicati: 2 mesi/anno |
| 2. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: medico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente medico
mesi-uomo dedicati: 2 mesi/anno |
| 3. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: psicologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente psicologo
mesi-uomo dedicati: 1 mese/anno |
| 4. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: biologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente biologo
mesi-uomo dedicati: 1 mese/anno |
| 5. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: medico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente medico
mesi-uomo dedicati: 2 mesi/anno |
| 6 tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: biologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente biologo
mesi-uomo dedicati: 1 mese/anno |
| 7 tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: medico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: contrattista
mesi-uomo dedicati: 12 mesi/anno |
| 8 tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: biologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: contrattista
mesi-uomo dedicati: 12 mesi/anno |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente	30.000	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio	30.000	30.000
3. Missioni Congressi Internazionali e Nazionali per la presentazione dei risultati raggiunti durante lo svolgimento del progetto	5.000	0
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing):	0	0
5. Materiale di consumo	0	0
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc.	0	0
7. Elaborazione dati (specificare)	0	0
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare)	0	0
TOTALE	65.000	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

TITOLI DI STUDIO

- Luglio 1979 consegue la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università la Sapienza di Roma con voto 110/110 e lode.
- Ottobre 1983 consegue il Diploma di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente, riportando la votazione 70/70 e lode.

ESPERIENZE DI LAVORO

Dal gennaio 1992 è Assistente Medico dell'UO di Gastroenterologia ed Endoscopia dell'Istituto Regina Elena
Da circa 10 anni è responsabile dell'Ambulatorio per i Tumori Ereditari del colon presso tale UO. Dal gennaio 2005 tale ambulatorio è stato identificato Centro di riferimento per la poliposi familiare Regione Lazio.
Dal Novembre 1996 le è stato conferito un incarico come professore a contratto presso la I Scuola di specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Università la Sapienza di Roma, che è stato tuttora rinnovato .
Dal Dicembre 1996 al 2007 è stata consigliere nel Consiglio direttivo dell'Associazione Gastroenterologi Ospedalieri del Lazio (AIGO)
Dal Giugno 2006 è coordinatore per l'Istituto Regina Elena dello Screening del cancro del colon retto dell'Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio
Da circa 10 anni fa parte del Disease Management Team per il cancro del colon retto (già Gruppo Multidisciplinare per il Cancro Coloretale), come referente per la Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Istituto Regina Elena.
Dal Gennaio 1992 ad oggi ha eseguito oltre 11000 esami endoscopici.
Dal 1985 al 1996 è stata docente del Corso Biennale di Gastroenterologia della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e Lazio.
E' iscritta all'Associazione Gastroenterologi Ospedalieri, alla Società Italiana di Endoscopia Digestiva e all'Associazione Italiana per lo studio della Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori Gastrointestinali.

PUBBLICAZIONI significative nell'ambito del progetto:

1. Aceto G, Cristina Curia M, Veschi S, De Lellis L, Mammarella S, Catalano T, Stuppia L, Palka G, Valanzano R, Tonelli F, Casale V, Stigliano V, Cetta F, Battista P, Mariani-Costantini R, Cama A. Mutations of APC and MYH in unrelated Italian patients with adenomatous polyposis coli. *Hum Mutat.* 2005 Oct;26(4):394.
2. Assisi D, Grassi A, La Penta R, Stigliano V, Greco C, Cianciulli AM, Giannarelli D, Casale V. C-MYB, serum P-53M, genetic instability, labeling index and endoscopic findings in patients with adenoma or colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004 Sep;23(3):469-75.
3. Palmirotta R, Matera S, Curia MC, Aceto G, el Zhobi B, Verginelli F, Guadagni F, Casale V, Stigliano V, Messerini L, Mariani-Costantini R, Battista P, Cama A. Correlations between phenotype and microsatellite instability in HNPCC: implications for genetic testing. *Fam Cancer.* 2004;3(2):117-21.
4. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001 Nov-Dec;48(42):1635-40. Review.
5. Spila A, Ferroni P, Cosimelli M, D'Alessandro R, Abbolito MR, Mariotti S, Aloe S, Carone MD, Graziano F, Tedesco M, Martini F, Mancini R, Stigliano V, Roselli M, Guadagni F. Comparative analysis of CA 242 and CA 19-9 serum tumor markers in colorectal cancer patients. A longitudinal evaluation. *Anticancer Res.* 2001 Mar-Apr;21(2B):1263-70.
6. Stigliano V, Fracasso P, Grassi A, Lapenta R, Citarda F, Tomaselli G, Giannarelli D, Casale V. Endoscopic follow-up in resected colorectal cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Jun;19(2):145-8.
7. Fracasso P, Assisi D, Stigliano V, Casale V. [The Lynch syndrome] *Clin Ter.* 1999 Sep-Oct;150(5):373-8. Review. Italian.
8. Curia MC, Palmirotta R, Aceto G, Messerini L, Veri MC, Crognale S, Valanzano R, Ficari F, Fracasso P, Stigliano V, Tonelli F, Casale V, Guadagni F, Battista P, Mariani-Costantini R, Cama A. Unbalanced germ-line expression of hMLH1 and hMSH2 alleles in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res.* 1999 Aug 1;59(15):3570-5.
9. Fracasso P, Caviglia R, Grassi A, Lapenta R, Stigliano V, Franco D, Casale V. Turcot syndrome: case report and nosological aspects. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997 Dec;16(4):433-5.
10. Grassi A, Casale V, Fracasso P, Lapenta R, Stigliano V, Giannarelli D, Bigotti G, Crespi M. Medium-large polyps of the colon: a contribution for their clinical profile and a proper surveillance. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997 Sep;16(3):313-9.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA 11-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **prof. Stefano Greggi**

struttura di appartenenza : **Istituto Naz. Tumori di Napoli** funzione: **Direttore, UOC Ginecologia Oncologica**

indirizzo : **Via Mariano Semmola , 1 80121 NAPOLI**

N. tel:**081-5903417** N. fax:**081-.5903851**

indirizzo E-mail: **s.greggi@tin.it**

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: **Direttore generale prof. M.L. Santangelo**

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe) :

L'Unità Operativa è in grado di contribuire al progetto in modo retrospettivo e prospettico fornendo:

Dati riguardanti i probandi, i loro pedigree, le caratteristiche fenotipiche; e di anamnesi personale.
Dati di *assessment* psicologico pre e post counseling / test di oncosuscettibilità;
Dati di outcome di malattia nei probandi;
Dati anamnestici personali riguardanti i soggetti a rischio per malattia (mutati e non);
Dati generati dai programmi già attivi di sorveglianza clinica nei soggetti a rischio genetico di malattia;
Dati patologici relativi ai reperti di chirurgia profilattica (ovaio-mammella-colon);
Arruolamento di pazienti/soggetti a rischio in studi clinici controllati;
Materiale aliquotato proveniente dalla nostra banca biologica.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF.

Individuazione di nuclei familiari candidabili per consulenza genetica reclutati attraverso screening intra-istituzionale e servizio di consulenza esterna;

Counseling oncogenetico multidisciplinare: informazione, stima del rischio mutazionale nella famiglia; individuazione dei test genetici opportuni in base al dato fenotipico, consulenza psicologica, offerta di test genetico di oncosuscettibilità, illustrazione dei risultati, eventuale estensione dell’offerta del test ai congiunti a rischio, informazione sulle misure di prevenzione primaria e secondaria e chemioprevenzione;

Analisi mutazionale (in collaborazione esterna) (*);

Programmi di sorveglianza clinica nei soggetti a rischio;

Chirurgia profilattica (ovaio, mammella, colon) in casi selezionati, dopo adeguato counselling.;

Raccolta e stockaggio di campioni biologici tissutali dal pezzo operatorio o da lesioni asportate endoscopicamente, siero e materiale genetico.

Partecipazione alla *task force* su TEF del gruppo cooperativo di ginecologia oncologica dell’EORTC;

Partecipazione al colorectal adenoma-carcinoma prevention program (CAPP2).

(* L’Istituto possiede allo stato i mezzi strumentali e le competenze umane per l’effettuazione dei test molecolari, ma si serve, per ora, in considerazione della indisponibilità di supporto finanziario, di collaborazioni esterne; in particolare, per le patologie del colon-retto con il Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie mediche dell’Università Federico II di Napoli e per quelle della mammella-ovaio con l’Istituto di Genetica Medica dell’Università di Firenze;

MODULO 2BIS

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) interna _____
competenza: medico _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente medico
mesi-uomo dedicati: 6 |
| 2. tipologia: (interna/esterna) interna (contrattista) _____
(giurista; statistico ; economista; medico; ..) | qualifica: data manager
mesi-uomo dedicati: 12 |
| 3. tipologia: (interna/esterna) interna _____
competenza: psicologo _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: dirigente psicologo
mesi-uomo dedicati: 3 |
| 4. tipologia: (interna/esterna) esterna _____
competenza: biologo molecolare _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: biologo
mesi-uomo dedicati: 12 |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ _____	<u>30.000</u>	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ _____ _____	<u>30.000</u>	<u>30.000</u>
3. Missioni _____ _____	<u>4.000</u>	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____ _____	<u>10.000</u>	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	_____	_____
TOTALE	<u>74.000</u>	<u>30.000</u>

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

<i>Place of birth</i>	Rome, Italy
<i>Date of birth</i>	January 2, 1955
<i>Focal Interests</i>	Chemotherapy in gynecological tumors Neoadjuvant chemotherapy and rad. surgery in cervical cancer Genetic predisposition to breast/ovarian cancer
<i>Visiting Professor</i>	Department of Gynecologic Oncology University of Miami 1997 Department of Gynecologic Oncology Memorial Sloan-Kett. Cancer Center, NY 1996
<i>Present Position</i>	Director, Gynecologic Oncology Department Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Dr. Greggi is a full-time gynecological oncologist with specific interests in medical and surgical oncology, and clinical genetics applied to gynecological malignancies.

From 1988 to 2000, he has been part of the permanent staff of the Dept. of Gynecology & Obstetrics of the Catholic University in Rome, and he is still member of the Faculty. At the Catholic University Hospital, he was in charge of the Day-Hospital of Gyn/Onc, and was one of the two senior surgeons of the Gyn/Onc surgical team; moreover, he was the responsible for the (phase I-II) chemotherapeutic treatments given in an in-patient setting for gynecological malignancies. He is still responsible for the Genetic Counseling Clinic which was established in 1997 at his University Hospital for hereditary cancers in women.

Presently, he is director of the Gyn/Onc Department of the Istituto Nazionale Tumori di Napoli.

Dr. Greggi has duties in the Ob/Gyn training as well as in the Medical School and in the Midwife School programs at the Catholic University and at the Free University Campus Biomedico in Rome. He is one of experts enrolled into the UICC Int. Cancer Technology Transfer (ICRETT), and into the European School of Oncology (ESO) teaching programs. He is an active member of groups conducting cooperative studies in gynecol. oncology, and he is author or co-author of different phase I-III study protocols activated in an institutional and a multicenter setting.

Publications

- 1) Randomized study of systematic lymphadenectomy in pts with epithelial OC macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006, 1-6.
- 2) Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:560-6.
- 3) C.Pisano, S.Greggi, R.Tambaro, S.Losito, F.Iodice, M.diMajo, E.Ferrari, M.Falanga, R.Formato, V.R.Iaffaioli, S.Pignata. Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Anticancer Research* 2005, 25:3501-3506.
- 4) De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, Naglieri E, Lombardi AV, Biamonte R, Marinaccio M, Carteni G, Manzione L, Febbraro A, De Matteis A, Gasparini G, Valerio MR, Danese S, Perrone F, Lauria R, De Laurentiis M, Greggi S, Gallo C, Pignata S. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2635-42.
- 5) Tambaro R, Greggi S, Iaffaioli RV, Rossi A, Pisano C, Manzione L, Ferrari E, Di Maio M, Iodice F, Casella G, Laurelli G, Pignata S. An escalating dose finding study of liposomal doxorubicin and vinorelbine for the treatment of refractory or resistant epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2003;14:1406-11.
- 6) Greggi S, Scala F, Laurelli G. Hereditary breast and ovarian cancer. *Curr Probl Cancer.* 2003; 27:24-8.
- 7) Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, Parazzini F, Greggi S, La Vecchia C. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2002;102:262-5.
- 8) Ceccaroni M, Genuardi M, Legge F, Lucci-Cordisco E, Carrara S, D'Amico F, Greggi S, Scambia G. BRCA1-related malignancies in a family presenting with von Recklinghausen's disease. *Gynecol Oncol.* 2002; 86:375-8.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 12-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: Francesco Schittulli

struttura di appartenenza : Istituto Tumori “Giovanni Paolo II” funzione: Dirigente II Livello

indirizzo : v. Hahneman 10 70126 Bari

N. tel: 080-5555486 N. fax: 080-5555561

indirizzo E-mail: f.schittulli@oncologico.bari.it

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: Angelo Domenico Colasanto

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Presso l’Istituto Tumori di Bari è attivo dal 2003 un gruppo operativo interdipartimentale con competenze multidisciplinari per le attività cliniche e laboratoristiche dedicate ai tumori ereditari. Gran parte delle attività è indirizzata all’individuazione delle famiglie con storia familiare significativa di carcinoma mammario ed ovarico, partendo dai casi di carcinoma mammario diagnosticati presso il nostro Istituto (pari a circa 700 casi/anno). L’U.O. contribuisce quindi al progetto apportando la sua specifica esperienza relativamente ad un percorso assistenziale (WP 2) che va dalla consulenza genetica offerta alle persone che si ritiene abbiano un maggiore rischio di tumore, sia donne sane che con diagnosi di carcinoma mammario e ovario, al test laboratoristico, alla sorveglianza clinico-diagnostica post-test. Una volta individuata una mutazione genetica in un membro della famiglia, questo viene sottoposto a stretta sorveglianza per carcinoma controlaterale, mentre vengono sottoposti al test tutti i parenti sani disponibili a farlo. Tra questi, quelli portatori della stessa mutazione genetica sono sottoposti a misure di prevenzione personalizzate che riducano o annullino quasi completamente l’eventuale rischio che la neoplasia si presenti.

Dal punto di vista di ricerca (WP 1), il lavoro di questa U.O è finalizzato ad evidenziare, in ottica assistenziale, il migliore iter genetico-clinico per pazienti con tumore familiare e, in ottica laboratoristica, a chiarire il possibile ruolo delle alterazioni di BRCA1 e 2 considerate varianti non ancora classificate (UV).

Questa U.O. può fornire quindi al progetto: 1. casistica consecutiva di pazienti con carcinoma mammario caratterizzati dal punto di vista clinico-patologico e con stimate di familiarità; 2. competenza in consulenza genetica; 3. competenza e supporto a livello laboratoristico.

METODOLOGIA (max 50 righe)

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ CONDOTTE PRESSO LA U.O. NEL SETTORE DEI TEF

L'Istituto Tumori di Bari per quanto riguarda lo specifico argomento collabora con la Regione Puglia affiancandosi al programma sullo screening mammografico, con il Consorzio Italiano per il Carcinoma Ereditario Mammario e Ovarico (Pisa, Italia) e con l'Institut für Klinische Pharmakologie (Stuttgart Germany). Le sue attività relativamente al progetto possono essere riassunte in 3 tasks:

Task 1. Consulenza genetica per carcinoma mammario ereditario

Circa 100 soggetti l'anno vengono sottoposti a prima visita per consulenza genetica oncologica, durante la quale viene eseguita una valutazione del rischio genetico di carcinoma mammario nella famiglia. Per i soggetti con elevata probabilità di presentare un carcinoma ereditario (BRCA1/2 > 10% o criteri clinici seguenti: a) indipendentemente dalla storia familiare, diagnosi di carcinoma mammario <36 anni, carcinoma mammario maschile, diagnosi di carcinoma mammario ed ovarico; storia familiare fra parenti di primo grado o di secondo grado se della linea paterna che aggrega due casi di carcinoma mammario diagnosticati prima dei 50 anni, due casi di carcinoma mammario di cui uno prima dei 50 anni e l'altro bilaterale oppure maschile, associazione di carcinoma mammario ed ovarico, tre casi di carcinoma mammario di cui almeno uno prima dei 50 anni, due casi di carcinoma ovarico) si propone l'esecuzione del test genetico sui geni BRCA1 e 2. Le pazienti che eleggibili al test (circa 50 l'anno), vengono sottoposte a prelievo ematico dopo firma del consenso informato.

Task 2. Analisi laboratoristiche

- a. Studio alterazioni BRCA1 e BRCA2. Il DNA viene estratto da n. 2 aliquote di sangue intero di ciascun paziente con un opportuno kit e successivamente all'amplificazione mediante PCR di tutte le regioni esoniche dei geni BRCA1 e BRCA2. I frammenti amplificati vengono prima pre-screenati in DHPLC e successivamente sono sequenziati solo i frammenti che mostrano un profilo cromatografico alterato rispetto al controllo wild-type. Il sequenziamento diretto permette di individuare il tipo di alterazione (mutazione, polimorfismo o variante non ancora classificata).
- b. Analisi dei pazienti BRCAx. I probandi che non avranno alcuna mutazione puntiforme o piccole delezioni e/o inserzioni (BRCAx) verranno sottoposti: a. allo studio dei grossi riarrangiamenti nei due geni mediante la metodica MLPA; b. ad analisi tramite chip (aCGH).
Probandi, invece che presentano alterazioni UV (unclassified variants) saranno richiamati per un ulteriore prelievo di sangue. Si prevede, infatti, l'analisi delle UV mediante l'utilizzo di linfoblasti immortalizzati. Attraverso tali linee è possibile valutare l'espressione dei costrutti contenenti tali varianti precedentemente inseriti in esse.
- c. Studio delle varianti polimorfiche. Il nostro laboratorio è da sempre impegnato nell'analisi dell'eventuale ruolo patologico delle polimorfismi genici (Tommasi 2005; Benz 2006; Tommasi 2007). Lo studio continuerà arruolando famiglie senza mutazione conclamata in cui sono presenti polimorfismi in regioni funzionalmente importanti dei geni BRCA1 e BRCA2.

Task 3. Gestione paziente post-test

Al post-test viene consegnato oltre al referto di laboratorio una lettera in cui vengono riassunte le fasi della consulenza e viene dettagliato il programma di sorveglianza personalizzato con le possibili opzioni chirurgiche attuabili. Inoltre viene dato un cartellino da presentare ai controlli clinici e radiologici su cui sono indicati gli esami da eseguire e la loro periodicità.

Il programma di sorveglianza per i soggetti ad alto rischio prevede l'esecuzione di visite senologiche semestrali a partire dai 25 anni, associate ad ecografia mammaria fino all'età di 35 anni ed in seguito ad ecografia mammaria e mammografia annuale. Sarà attivata una convenzione nelle prossime settimane per l'esecuzione di RM mammaria in aggiunta all'ecografia ed alla mammografia. Per la prevenzione dei carcinomi ovarici si propone ecografia transvaginale e determinazione del ca-125 semestrali a partire dall'età di 35 anni. Inoltre viene discussa la mastectomia controlaterale o bilaterale e raccomandata la salpingectomia ed ovariectomia bilaterale.

Inoltre sono raccolti i dati clinicopatologici di tutti i soggetti visitati nell'Ambulatorio di Familiarità e i campioni di sangue periferico dei soggetti che accettano di sottoporsi al test genetico.

Attualmente sono disponibili i dati clinico-patologici e campioni di sangue periferico di circa 1000 pazienti con carcinoma mammario, facenti parte di una casistica consecutiva. di circa la metà di essi sono disponibili i campioni tissutali.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|---|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) <u> </u> Interna _____
competenza: <u> </u> Responsabile U.O. _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u> </u> Medico _____
mesi-uomo dedicati: <u> </u> 3 _____ |
| 2. tipologia: (interna/esterna) <u> </u> Interna _____
competenza: <u> </u> Responsabile Laboratorio Oncol Sperim Clin _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u> </u> Medico _____
mesi-uomo dedicati: <u> </u> 3 _____ |
| 3. tipologia: (interna/esterna) <u> </u> Interna _____
competenza: <u> </u> Responsabile Analisi Molecolari _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u> </u> Biologo _____
mesi-uomo dedicati: <u> </u> 6 _____ |
| 4. tipologia: (interna/esterna) <u> </u> Interna _____
competenza: <u> </u> Consulenza genetica _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u> </u> Medico _____
mesi-uomo dedicati: <u> </u> 30 _____ |
| 5. tipologia: (interna/esterna) <u> </u> Interna _____
competenza: <u> </u> Senologo _____
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: <u> </u> Medico _____
mesi-uomo dedicati: <u> </u> 15 _____ |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente _____ n. 2 Medici _____ n. 1 Biologo _____ _____	_38.300_	NULLA
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio _____ n.2 Medici _____ _____	_40.000_	_26.500_
3. Missioni _____ _____	_4.000_	_____
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing): _____ _____ _____	_____	_____
5. Materiale di consumo _____ Kits, reagenti, ecc. _____ _____	_____	_____
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. _____ _____	_____	_____
7. Elaborazione dati (specificare) _____ _____	_____	_____
8. Spese generali delle strutture coinvolte (specificare) _____ _____ _____	_3.500_	_3.500_
TOTALE	_85.800_	_30.000_

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

CURRICULUM VITAE FRANCESCO SCHITTULLI

Laureato in Medicina e Chirurgia, specializzato in Chirurgia Generale e in Oncologia con il massimo dei voti e la lode, è stato eletto più volte consigliere all'Ordine dei Medici di Bari.

Già consigliere nazionale della Società Italiana di Chirurgia Oncologica e Direttore della Scuola Speciale di Senologia Chirurgica, è stato docente universitario dapprima alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Foggia e poi alla Scuola di Specializzazione in Oncologia dell'Università di Bari e al corso di specializzazione in Oncologia all'Università Tor Vergata di Roma.

Direttore Scientifico dell'Istituto Oncologico di Bari dal 1993 al 1997, è dal 1993 componente della Commissione Oncologica Nazionale del Ministero della Salute.

Socio onorario dei Clubs Rotary e Lions Bari Host, è stato insignito di numerosi riconoscimenti, tra i quali:

- dal Santo Padre Papa Giovanni Paolo II dell'onorificenza di “San Gregorio Magno”;
- dal Capo dello Stato di “Grande Ufficiale della Repubblica”;
- dall'Ordine al Merito Melitense della “Croce di Ufficiale”;
- dalla Fondazione Lions Club International del “Melvin Jones Fellow”;
- dalla Fondazione Rotary International del “Paul Harris Fellow” nel 2006;

oltre i premi nazionali: “Barocco”, “la Margherita d'Oro”; “Per aspera ad astra” a Bergamo, “Targa d'oro Regione Puglia 2003”, “Golfo d'Oro 2004”, “Santa Caterina d'Oro – Città di Siena oscar 2004”, “Ciociaria 2005” e “Progetto Donna 2006” a Roma.

Dal 2000 è Presidente Nazionale della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori.

Nel 2005 il Presidente della Repubblica Italiana, Carlo Azeglio Ciampi, gli ha conferito la “Medaglia d'Oro al Merito della Sanità Pubblica”.

Dal 2006 è componente del Consiglio di indirizzo della Fondazione Cassa di Risparmio di Puglia e del Comitato Scientifico EURISPES della Puglia.

Editor della Rivista Italiana di Senologia Chirurgica, è dal 2007 Direttore Scientifico del periodico trimestrale edito a Roma “International Trends in Oncology”.

Autore di circa 300 pubblicazioni scientifiche edite su riviste nazionali ed internazionali, è dal 1986 Direttore Senologo-Chirurgo e Capo Dipartimento Donna dell'Istituto Tumori di Bari.

Ha al suo attivo oltre 21.000 interventi chirurgici per patologia mammaria.

Pubblicazioni

1. Tommasi S, Fedele V, Schittulli F, et al 655Val and 1170Pro ERBB2 SNPs in familial breast cancer risk and BRCA1 alterations. *Cell Oncol.* 2007;29(3):241-8.
2. Tommasi S, Mangia A, ... Schittulli F, et al Cytoskeleton and paclitaxel sensitivity in breast cancer: The role of beta-tubulins. *Int J Cancer.* 2007 ; 120(10):2078-85.
3. Quaranta M, Daniele A, and Schittulli F. c-erbB-2 protein level in tissue and sera of breast cancer patients: a possibly useful clinical correlation. *Tumori.* 2006; 92(4):311-7.
4. Benz CC, Fedele V, ... Schittulli F, et al. Altered promoter usage characterizes monoallelic transcription arising with ERBB2 amplification in human breast cancers. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006; 45(11):983-94.
5. Foekens JA, Atkins D, Schittulli F, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(11):1665-71.
6. Tommasi S, Crapolicchio A,Schittulli F, et al. BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital-based consecutive series of breast cancer patients from Apulia, Italy. *Mutat Res.* 2005;578(1-2):395-405.
7. Paradiso A, Mangia A, ..., Schittulli F, et al Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 4:iv14-iv19.
8. Parrella P, Poeta ML, ...Schittulli F, et al. Nonrandom distribution of aberrant promoter methylation of cancer-related genes in sporadic breast tumors. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16):5349-54.
9. Bruno M, Tommasi S,, Schittulli F, et al. Awareness of breast cancer genetics and interest in predictive genetic testing: a survey of a southern Italian population. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 1:I48-I54.
10. Cipollini G, Tommasi S, ..., Schittulli F, et al. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 1:I7-I13.

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 13-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO: nominativo: **Dott.ssa Margherita Bignami**

struttura di appartenenza : ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’

funzione: Diregente di ricerca, Direttore del Reparto di Cancerogenesi Sperimentale e Computazionale

indirizzo : Viale Regina Elena 299, 00161 Roma

N. tel: 0039-06-4990 2355 _____

N. fax: 0039-06-49903650 _____

indirizzo E-mail: margherita.bignami@iss.it _____

RAPPRESENTANTE LEGALE: nominativo: **_ PROF. ENRICO GARACI**

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

Il contributo di questa Unità Operativa al progetto INTEF prevede la creazione di un sito WEB che contenga informazioni relative a saggi funzionali per l’identificazione del significato patogenetico delle mutazioni identificate in famiglie con elevato rischio di cancro del colon-retto e di carcinomi della mammella. Queste informazioni saranno derivate dall’analisi della letteratura scientifica e/o dai risultati delle ricerche condotte nel laboratorio del proponente e che sono in corso di validazione. Le informazioni verranno raccolte in particolare sui saggi funzionali disponibili per a) i geni del “mismatch repair” (MMR) (*MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6*) coinvolti nella sindrome di Lynch; b) il gene del “base excision repair” MUTYH coinvolto nell’eziologia della Myh-Associated-Polyposis (MAP); c) i geni *BRCA1* e *BRCA2* coinvolti nella predisposizione ereditaria ai carcinomi della mammella. Inoltre il sito conterra’ una lista di mutazioni nei suddetti geni per cui siano a disposizione dati relativi alla funzionalità delle corrispondenti proteine insieme a links di databanks già esistenti (per cancro colo-rettale vedi <http://www.insight-group.org/>; <http://www.med.mun.ca/MMRvariants>). Scopo principale di questo progetto è di fornire informazioni scientifiche attendibili e validate in un consesso internazionale e che possano essere di aiuto ai partecipanti della rete INTEF per un ampliamento delle conoscenze sulla patogenicità delle mutazioni identificate. Dal momento che numerosi partecipanti della rete INTEF hanno ampia expertise di biologia molecolare, la conoscenza di questi saggi in grado di fornire informazioni relative alla funzionalità delle mutazioni sarà inoltre di stimolo allo sviluppo delle tecnologie descritte.

METODOLOGIA (max 50 righe)

Sito Web. Verrà aperto in ISS (in collaborazione con il Servizio Elaborazione Dati) un sito Web che conterrà informazioni sui possibili saggi funzionali per l'identificazione del ruolo patogenetico delle mutazioni identificate nelle famiglie a rischio genetico-familiare di carcinoma del colon e di carcinoma mammario. Links a siti contenenti altre informazioni sulle mutazioni responsabili delle patologie indicate saranno inseriti nel sito. Si prevede che l'aggiornamento bibliografico del sito sia effettuato a scadenza semestrale. Questo sito sarà consultabile sia dai centri partecipanti al progetto INTEF che da utenti esterni.

Verranno presentati i tests funzionali relativi a due sindromi ereditarie di carcinomi coloretali: la sindrome di Lynch e la MAP in cui la proponente ha esperienza diretta. Inoltre un'analisi della letteratura verrà effettuata su possibili approcci sperimentali relativi alla caratterizzazione di mutazioni nei geni *BRCA1* e *BRCA2*.

Sindrome di Lynch: sono stati sviluppati numerosi saggi funzionali per identificare le conseguenze di mutazioni nei geni del MMR sulla stabilità del genoma utilizzando sia cellule di lievito che di mammifero. Questi includono saggi biochimici di riparazione di substrati sintetici di DNA utilizzando estratti cellulari e/o l'analisi del fenotipo mutatore associato a difetti in questo pathway. Il laboratorio della proponente ha sviluppato uno di questi saggi che è stato validato utilizzando mutazioni identificate dal Dr. Paolo Radice in un set di famiglie italiane (Blasi MF, Ventura I, Aquilina G, Degan P, Bertario L, Bassi C, Radice P, Bignami M. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the MLH1 mismatch repair gene. *Cancer Res.* 2006 Sep 15;66(18):9036-44.

Mutyh-Associated Polyposis: la poliposi del colon associata a mutazioni germinali del gene *MUTYH* è una patologia ereditaria autosomica recessiva di relativa recente identificazione caratterizzata dallo sviluppo di polipi adenomatosi multipli del colon-retto e di carcinomi coloretali (Al Tassan et al, 2002). L'individuazione delle forme di predisposizione a cancro coloretale associate a *MUTYH* risulta difficoltosa ed il numero di mutazioni di incerto significato patogenetico è elevato. E' noto che il gene *MUTYH* è coinvolto nella riparazione del danno ossidativo alle basi del DNA. In letteratura sono presenti scarsi dati sperimentali sulle conseguenze funzionali di mutazioni in questo gene del BER. Le informazioni sono limitate ad una caratterizzazione biochimica delle varianti nella loro capacità di incidere DNA duplexes contenenti singole lesioni ossidative. Inoltre spesso i dati sperimentali sono pubblicate nell'ambito di una letteratura scientifica specializzata che risulta di difficile individuazione. I risultati di questi saggi verranno descritti e le varianti analizzate nei vari studi saranno riportate nel *database* da allestire sul WEB. Infine i risultati (non ancora pubblicati) di un saggio messo a punto nel laboratorio della proponente in collaborazione con la Prof. N. Ranzani e validato utilizzando una serie di mutanti missenso di *MUTYH* verranno messi in rete a disposizione dei partecipanti della rete INTEF.

Mutazioni in *BRCA1* e *BRCA2*: sebbene i tests genetici siano in grado di identificare alterazioni di sequenza nei due principali geni di suscettibilità genetica al cancro mammario geni, *BRCA1* e *BRCA2*, la sensibilità e la specificità di questi tests è stata messa sotto accusa. In particolare risulta difficile in alcuni casi determinare quali tra le numerose mutazioni “missense” identificate in questi geni predispongano al tumore o siano semplicemente mutazioni “neutrali” (vedi Carvalho et al, *Int. J. Biochem Cell Biol.*, 2007, 39: 298-310). Per complementare i dati genetici e al fine di ottenere una migliore valutazione del rischio in varianti di incerto significato patogenetico verranno inseriti nel database sia i saggi funzionali a disposizione che una lista delle mutazioni analizzate in questi studi.

Collaboratori: Si prevede che il proponente di questa Unita' Operativa sia coadiuvato nella sua attività dalla Prof Nadia Ranzani, Direttore del Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università di Pavia ed dal Prof. Maurizio Genuardi, Genetica Medica, Università di Firenze. Ambedue questi collaboratori sono impegnati da anni nello studio delle problematiche relative alla predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie coloretali non-poliposiche. E' attualmente in corso una collaborazione con la Prof. N. Ranzani per lo sviluppo e la validazione di un test funzionale per il gene *MUTYH* utilizzando mutazioni identificate in famiglie italiane affette da MAP. Un test funzionale in corso di sviluppo in collaborazione col Prof. Genuardi prevede l'utilizzo di linee linfoblastoidi derivate da pazienti MAP e contenenti mutazioni in *MUTYH* per determinare le conseguenze fenotipiche di mutazioni in eterozigosi, omozigosi o doppia eterozigosi.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|--|--|
| 1. tipologia: (interna/esterna) interna _____
competenza: genetica, biologia molecolare
coordinatore e responsabile scientifico della UO
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Dirigente di Ricerca ISS |
| 2. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: genetica, biologia molecolare
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | mesi-uomo dedicati: 12
qualifica: Ricercatore CTD |
| 3. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: informatico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | mesi-uomo dedicati: 12
qualifica: Primo Tecnologo |
| 4. tipologia: (interna/esterna) esterna
competenza: genetica medica
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | mesi-uomo dedicati: 4
qualifica: Professore Universitario |
| 5. tipologia: esterna
competenza: genetica medica
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | mesi-uomo dedicati: 6
qualifica: Professore Universitario |
| 6. tipologia: interna
competenza: biologia molecolare
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | mesi-uomo dedicati: 6
qualifica: Ricercatore CTD |
| | mesi uomo dedicati: 24 |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente Dirigente di ricerca 6 mesi CTD-ISS 6 mesi	62.450	NULLA
<hr/>		
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio contratto CTD da ricercatore per 1 anno	24.000	24.000
3. Missioni	3.000	3.000
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing):		
5. Materiale di consumo		
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. riunioni di lavoro; spese estratti di stampa: <i>estratti di stampa; incontri di lavoro per analisi dati</i>		
7. Elaborazione dati (specificare) <i>data base in sito Web ISS</i>		
8. Spese generali delle strutture coinvolte (10%)	3.000	3.000
TOTALE	92.450	30.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell'Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL'AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

MARGHERITA BIGNAMI

Data di nascita: 6/1/1949, Roma, Italia

Educazione

1967: Diploma di maturità classica, Liceo T. Tasso, Roma.

1971: Università di Roma, Laurea in Scienze Biologiche (110/110 cum laude)

Borse di studio e training

1971-1975: BORSA DI STUDIO DEL CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE.

1976-1977: Borsa di studio dell' Istituto Superiore di Sanità'.

1978: Visiting Scientist, Laboratoire de Medicine Experimentale, Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, C.N.R.S., Villejuif, France (Director: Prof. Chouroulinkov).

1982-1983: NATO Fellowship, Laboratory of Experimental Pathology, National Cancer Institute, Frederick, MD, USA. (Director: Prof. U. Saffiotti).

1985: Visiting Scientist, National Cancer Institute, Laboratory of Experimental Pathology, USA.

1990: European Science Foundation, Visiting Scientist, Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratories, UK (Director Prof. T. Lindahl).

Incarichi

1977-1982: **RICERCATORE**, ISTITUTO SUPERIORE SANITA',

1983-1988: **Direttore del Reparto di Genotossicità**, Laboratorio di Tossicologia Applicata, ISS.

1988-2005: **Direttore del Reparto di Cancerogenesi Chimica**, Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, ISS.

2005-2007: **Direttore del Reparto di Cancerogenesi Sperimentale e Computazionale**, Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria, ISS.

PUBBLICAZIONI

- 1) C. Colussi, E. Parlanti, P. Degan, G. Aquilina, D. Barnes, P. Macpherson, P. Karran, M. Crescenzi, E. Dogliotti and M. Bignami, The mammalian mismatch repair pathway removes DNA 8-oxodGMP incorporated from the oxidized dNTP pool, **Current Biology** 2002 12:912-8.
- 2) Russo MT, De Luca G, Degan P, Parlanti E, Dogliotti E, Barnes DE, Lindahl T, Yang H, Miller JH, Bignami M. Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the Myh and Ogg1 DNA glycosylases. **Cancer Res.** 2004 ;64:4411-4.
- 3) Russo, M. T., Blasi, M. F., Chiera, F., Fortini, P., Degan, P., Macpherson, P., Furuichi, M., Nakabeppu, Y., Karran, P., Aquilina, G., and Bignami, M. The oxidized deoxynucleoside triphosphate pool is a significant contributor to genetic instability in mismatch repair-deficient cells. **Mol Cell Biol**, 24: 465-474, 2004.
- 4) Pascucci B, Russo MT, Crescenzi M, Bignami M, Dogliotti E. The accumulation of MMS-induced single strand breaks in G1 phase is recombinogenic in DNA polymerase beta defective mammalian cells. **Nucleic Acids Res.** 2005;33:280-8.
- 5) J. Offman, K. Gascoigne, F. Bristow, P. Macpherson, M. Bignami, I. Casorelli, G. Leone, L. Pagano, S. Sica, O. Halil, D. Cummins, N.R. Banner and P. Karran Repeated sequences in CASPASE-5 and FANCD2 but not NF1 are targets for mutation in microsatellite-unstable acute leukemia/myelodysplastic syndrome, **Mol Cancer Res** 3 (2005) 251-260.
- 6) P. Macpherson, F. Barone, G. Maga, F. Mazzei, P. Karran and M. Bignami 8-oxoguanine incorporation into DNA repeats in vitro and mismatch recognition by MutSalph, **Nucleic Acids Res** 33 (2005) 5094-5105.
- 7) Casorelli I, Tenedini E, Tagliafico E, Blasi MF, Giuliani A, Crescenzi M, Pelosi E, Testa U, Peschle C, Mele L, Diverio D, Breccia M, Lo-Coco F, Ferrari S, Bignami M. Identification of a molecular signature for leukemic promyelocytes and their normal counterparts: Focus on DNA repair genes. **Leukemia**. 2006, 11:1978-88.
- 8) Blasi MF, Ventura I, Aquilina G, Degan P, Bertario L, Bassi C, Radice P, Bignami M. A human cell-based assay to evaluate the effects of alterations in the MLH1 mismatch repair gene. **Cancer Res.** 2006 Sep 15;66(18):9036-44.
- 9) Barone F, McCulloch SD, Macpherson P, Maga G, Yamada M, Nohmi T, Minoprio A, Mazzei F, Kunkel TA, Karran P, Bignami M. Replication of 2-hydroxyadenine-containing DNA and recognition by human MutSalph. **DNA Repair**. 2007 Mar 1;6(3):355-66.
- 10) Casorelli I, Pelosi E, Biffoni M, Cerio AM, Peschle C, Testa U, Bignami M. Methylation damage response in hematopoietic progenitor cells. **DNA Repair** . 2007 May 14; [Epub ahead of print]

MODULO 2 BIS: DESCRIZIONE DEL CONTRIBUTO DI CIASCUNA UNITÀ OPERATIVA

(Si devono presentare tanti moduli 2 bis quante sono le Unità Operative coinvolte)

UNITÀ OPERATIVA: 14-INTEF

RESPONSABILE SCIENTIFICO:	DOTT. FRANCA PODO
struttura di appartenenza :	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’
funzione:	Dirigente di Ricerca Direttore del Reparto di Imaging Molecolare e Cellulare
Indirizzo:	Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Istituto Superiore di Sanità Viale Regina Elena 299, 00161 ROMA
Tel:	06 4990-2686; -2548
Fax:	06 49387144
E-mail:	franca.podo@iss.it
RAPPRESENTANTE LEGALE:	PROF. ENRICO GARACI

CONTRIBUTO SPECIFICO FORNITO AL PROGETTO (max 20 righe)

E’ ormai riconosciuto che la sorveglianza delle donne ad alto rischio genetico-familiare di carcinoma della mammella non può avvalersi dei modelli sperimentati per lo screening di popolazione, basato in Europa sulla mammografia a cadenza biennale dopo i 40-50 anni. Nei soggetti ad alto rischio è emersa l’esigenza di attivare piani di sorveglianza a partire da età più precoce, con conseguente necessità di utilizzo di tecniche di imaging clinico meno dipendenti dalla densità ghiandolare rispetto alla mammografia, applicate ad intervalli meno prolungati tra un round diagnostico e il successivo.

Scopo principale di questo progetto è la valutazione a livello nazionale di una proposta di programma operativo di prevenzione secondaria di soggetti ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario, basato sull’uso integrato di procedure avanzate di counseling genetico e di screening multimodale. A tal fine, a partire dai risultati di uno studio di valutazione multicentrica già coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) sin dal 2000 (F. Podo, F. Sardanelli et al, J Exp Clin Cancer Res 2002, 21(S3):115-124); F. Sardanelli, F. Podo et al. Radiology 2007; 242: 698-715) e dal confronto con le esperienze ottenute in altri Paesi (F.Sardanelli e F. Podo Eur. Radiol 2007;17: 873-887; D. Saslow, C. Boetes et al. CA Cancer J Clin 2007: 57:75-89), verrà attivata una rete di circa 30 centri italiani (costituita da IRCCS, Aziende Ospedaliere e Istituti Universitari), con le seguenti finalità: a) armonizzare a livello italiano, in collaborazione con i Centri di consulenza genetica, i percorsi diagnostici e assistenziali da proporre ai soggetti a rischio genetico-familiare di carcinoma mammario, nonché i metodi di stratificazione del rischio, i criteri di arruolamento, la raccolta, l’analisi statistica e la valutazione dei risultati clinico-diagnostici sulla base di protocolli concordati; b) proporre un piano di prevenzione secondaria dei soggetti a rischio di carcinoma mammario genetico-familiare, basato sull’uso integrato di mammografia, ecografia e risonanza magnetica a contrasto dinamico.

METODOLOGIA (max 50 righe)

Attivazione della Rete - L’adesione alla Rete da parte di un Centro italiano presuppone la cooperazione locale di Unità/Servizi di Genetica Medica, Radiodiagnostica e Oncologia operanti in modo strettamente integrato. Ad oggi la Rete ha ricevuto l’adesione dei seguenti Centri: IRCCS (Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (AV-CRO); Istituto Nazionale Tumori, Milano (MI-IEO); Istituto Nazionale Tumori, Fondazione G. Pascale, Napoli; Istituto Europeo di Oncologia, Milano (MI-IEO); Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova (GE-IST); Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo (TO-CAN); Ospedale San Raffaele, Milano (MI-HSR); Policlinico San Donato, Milano (MI-PSD); Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (SGR-CSS)); Centro di Sorveglianza e Prevenzione Oncologica, Firenze; Policlinici Universitari/Aziende Ospedaliere (Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena; Ospedale Busonera –Ist. Oncologico Veneto, Padova; Azienda Ospedaliera –Univ. Ferrara; Azienda Ospedaliera Univ. S. Maria della Misericordia, Udine; Ospedale S. Chiara, Pisa; Policlinico Sant’Orsola-Malpighi, Bologna; Azienda Ospedaliera San Martino, Genova; Azienda Ospedaliera Univ. Federico II, Napoli; Univ. Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Policlinico Umberto I, Univ. La Sapienza, Roma; Ospedale San Paolo Università Bari; Azienda Ospedaliera Univ. P. Giaccone, Palermo; Ospedale Binaghi ASL 8, Cagliari; Ospedale Civile, Merano). Nell’immediato si prevede l’avvio di un arruolamento di circa 1300 soggetti.

Arruolamento. I soggetti con predisposizione genetica al carcinoma mammario verranno stratificati in fasce di rischio di carcinoma mammario ereditario nell’arco della vita. L’arruolamento di ciascun soggetto invitato ad entrare nello studio avverrà nel contesto del counseling genetico, previo consenso informato e consapevole del soggetto stesso. Ciascun Centro partecipante alla rete curerà le procedure di approvazione del proprio Comitato Etico Locale. Alle donne arruolate verrà offerta la possibilità di supporto psico-oncologico nonché, ove necessaria, la connessione con le unità operative chirurgiche, oncologiche e radioterapiche. Anche al fine di garantire la continuità con lo screening già coordinato dall’ISS nel periodo 2000-2007, l’arruolamento avverrà secondo i seguenti criteri: 1) presenza di accertata mutazione deleteria BRCA 1-2 nel soggetto arruolato o in un suo parente di primo grado; 2) elevata familiarità per carcinoma mammario o ovarico con probabilità maggiore [o uguale] al 50% di presenza di mutazione deleteria in parente(i) di primo grado affetto(i); c) inizio della sorveglianza a 25 anni. Saranno incluse nel programma anche donne che hanno già avuto un evento tumorale mammario o ovarico.

Round diagnostici. I soggetti arruolati saranno sottoposti ai pacchetti diagnostici appositamente programmati in questo programma di tipo osservazionale. Ciascuna sessione diagnostica, composta da visita senologica ed ecografia, oppure visita senologica, ecografia e RM, oppure visita senologica, mammografia, ecografia ed RM, dovrà comprendere i test diagnostici previsti, possibilmente nel corso di un’unica giornata e comunque in un arco di tempo non superiore ad una settimana. Gli esami RM saranno effettuati con apparecchiature dotate di magneti di intensità di campo pari o superiore a 1.0 T con gradienti di campo ≥ 20 mT/m e corredate di bobine dedicate per la mammella, bilaterali e sincrone e relativi programmi di software per il processamento e l’analisi dei dati, secondo protocolli concordati. In particolare, i protocolli RM verranno ottimizzati in relazione a: risoluzione spaziale e temporale dello studio dinamico; tipo e dose del mezzo di contrasto; post-processing e interpretazione integrata dei parametri morfologici e dinamici.

Sito Web. Dopo aver perfezionato il software di data management già sviluppato dall’ISS nel contesto del precedente trial ISS/2000-2007, verrà aperto in ISS (in collaborazione con il Servizio Elaborazione Dati (SED) un sito Web che consentirà l’immissione – da parte dei Centri afferenti – dei dati relativi alla sorveglianza diagnostica delle donne a rischio genetico-familiare di carcinoma mammario. Verrà inoltre sviluppata l’analisi dei dati forniti dalla rete, al fine di ottenere ulteriori evidenze sull’utilità dei protocolli di sorveglianza delle donne a rischio genetico, con particolare riferimento all’inclusione della RM nel protocollo stesso. I risultati ottenuti verranno confrontati con quelli prodotti da Centri di ricerca attivi in altri Paesi europei ed extra-europei su analoghe problematiche, al fine di proporre un piano di sorveglianza integrato basato su solide ed ampie evidenze mediche, tecnologiche ed epidemiologiche.

Ricadute sanitarie previste. Validazione e possibile trasferimento al SSN e a livello clinico/radiologico, di un piano di prevenzione secondaria dei soggetti a rischio di carcinoma mammario genetico-familiare, basato sull’uso integrato di esperienze avanzate nel campo dell’analisi mutazionale, del counseling genetico e di modalità non invasive di imaging mammografico.

RISORSE UMANE

Personale dedicato alle attività del progetto (in mesi-uomo):

- | | |
|--|---|
| 1. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: fisico; imaging molecolare; MRI oncologico;
coordinatore e responsabile scientifico della UO
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Dirigente di Ricerca ISS

mesi-uomo dedicati: 12 |
| 2. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: fisico medico; esperto in tecnologie MRI e
analisi di immagini
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Ricercatore CTD

mesi-uomo dedicati: 36 |
| 3. tipologia: (interna/esterna) interna
informatico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Primo Tecnologo

mesi-uomo dedicati: 4 |
| 4. tipologia: (interna/esterna) interna
competenza: informatico
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: CTER CTD

mesi-uomo dedicati: 6 |
| 5. tipologia: interna
competenza: statistico, epidemiologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Dirigente di Ricerca ISS

mesi-uomo dedicati: 3 |
| 6. tipologia: esterna
competenza: medico; radiologo
(giurista; statistico; economista; medico; ..) | qualifica: Primario Radiologo

mesi uomo dedicati: 3 |

COMPOSIZIONE DEI COSTI DELL'UNITÀ OPERATIVA

<u>Voci di costo e breve descrizione</u>	<u>Totale</u>	<u>di cui a carico dei fondi ministeriali</u>
1. Personale dipendente Dirigente di ricerca 6 mesi CTD-ISS 6 mesi	62.450	NULLA
<hr/>		
2. Personale a contratto/consulenza/borsa di studio		
3. Missioni		
<hr/>		
4. Attrezzature (solo a noleggio o leasing):		
5. Materiale di consumo		
6. Pubblicazioni / organizzazione convegni, ecc. riunioni di lavoro; spese estratti di stampa: <i>estratti di stampa; incontri di lavoro per analisi dati</i>		
7. Elaborazione dati (specificare) _____ <i>data base in sito Web ISS</i>		
8. Spese generali delle strutture coinvolte (10%)	9.325	3.000
9. Altro <i>ticket sanitari per prestazioni diagnostiche (mammografia ecografia, risonanza magnetica a contrasto dinamico) nei round diagnostici (IRCCS) previsti dalla rete di sorveglianza, secondo protocolli concordati a livello nazionale.</i>	93.250	27.000
TOTALE	165.025	55.000

Curriculum Vitae del Responsabile Scientifico dell’Unità Operativa

(max 1 pagina)

(PERIODO DI RIFERIMENTO: ULTIMI 5 ANNI; INDICARE ANCHE LE 10 PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE RITENUTE PIÙ SIGNIFICATIVE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO A QUELLE DELL’AREA TEMATICA SCIENTIFICA SULLA QUALE INSISTE IL PROGETTO)

Dr. Franca Podo

Titoli di studio: Maturità classica, 1962; Laurea in Fisica, Università di Roma “La Sapienza”, Luglio 1967 (110/110 lode).

Posizione attuale (dal 2004): Direttore del Reparto di Imaging Molecolare e Cellulare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma.

Precedente posizione (1982-2003): Direttore del Reparto di Biochimica Fisica, Laboratorio di Biologia Cellulare, ISS.

Posizioni all’estero: -*Research Associate*, Rockefeller University, New York, USA (1971); *Visiting Associate*, Johnson Research Foundation (Prof. B. Chance), School of Medicine, Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, USA (1972).

Coordinamento di Progetti internazionali e nazionali: *Direttore del Sottoprogetto "NMR"*, Progetto Finalizzato CNR "Tecnologie Biomediche" (1983-1987); *Project Leader delle Azioni Concertate CEE* “Identification and Characterization of Biological Tissues by NMR”, 3rd Medical and Health Res. Programme (1984-88); “Tissue Characterization by Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging”, 4th Medical and Health Res. Programme (1988-92); “Cancer and Brain Disease Characterization and Therapy Assessment by Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy”, *EU BIOMED-1* (1993-96); *Coordinatore* del Trial multicentrico italiano “Risonanza magnetica a contrasto dinamico e altre modalità di imaging nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti ad alto rischio genetico”.

Premi: Medaglia d'oro del Gruppo Italiano Discussione Risonanze Magnetiche (GIDRM/SCI 2002).

Ricerche in campo oncologico: Ruolo del metabolismo lipidico in tumori, in relazione a trasformazione da oncogeni, progressione tumorale, apoptosi e resistenza a farmaci. Metodi di imaging e spettroscopia a Risonanza Magnetica (MRI/MRS) ad uso clinico. Ruolo di segnali MRS/MRI come indicatori diagnostici e prognostici nel carcinoma ovarico, mammario, e del colon-retto. Valutazione della MRI e altre modalità di imaging nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico.

Pubblicazioni: Oltre 130 articoli “peer-reviewed” in riviste scientifiche internazionali e nazionali e 30 monografie.

PUBBLICAZIONI ATTINENTI (2002-2007)

1. A. Ferretti, A. D’Ascenzo, A. Knijn, E. Iorio, V. Dolo, A. Pavan and **F. Podo**. Detection of polyol accumulation in a new ovarian carcinoma cell line, CABA I: a ¹H NMR study. *Br. J. Cancer* **86**, 1180-1187, 2002.
2. **F. Podo**, F. Sardanelli, R. Canese, G. D’Agnolo, P.G. Natali, M. Crecco, M.L. Grandinetti et al. The Italian multicentre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of mammary tumours in subjects at high genetic risk. *Exp. Clin & Cancer Res.* **21**(3) Suppl. 115-124, 2002.
3. Trecate G, Vergnaghi D, Bergonzi S, De Simone T, Fengoni E., Costa C, Spatti G, Pasini B, Manoukian S, **Podo F**, Musumeci R. Breast MRI screening in patients with increased familial and/or genetic risk for breast cancer: a preliminary experience. *Tumori* **89**, 125-31, 2003.
4. F. Sardanelli, **F. Podo**. Women with history of breast cancer excluded from screening programs: is it the right choice? *Radiology*. **234**, 971-972, 2005.
5. E. Iorio, D. Mezzanzanica, P. Alberti, F. Spadaro, C. Ramoni, S. D’Ascenzo, D. Millimaggi, A. Pavan, V., Dolo, S. Canevari, and **F. Podo**. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. *Cancer Research*, **65**, 9369-9376, 2005.
6. F. Spadaro., S. Cecchetti, M. Sanchez, **F. Podo** and C. Ramoni. Expression and role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in human NK and T lymphocyte subsets. *Eur. J. Immunol.* **36**, 3277-3287, 2006.
7. G. Trecate, D. Vergnaghi, S. Manoukian, S. Bergonzi, G. Scaperrotta, M. Marchesini, C. Ferranti, B. Peissel, G. Spatti, S. Bohm, A. Conti, C. Costa, M. Sporeni, **F. Podo**, R. Musumeci. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. *Tumori*, **92**, 517-523, 2006.
8. F. Sardanelli, **F. Podo**. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *European Radiol*, **17**, 873-887, 2007.
9. F. Sardanelli, **F. Podo**, G. D’Agnolo, et al. Multicenter comparative surveillance of women at genetic-familial high risk of breast cancer using contrast-enhanced MR imaging, mammography, ultrasound, and clinical breast examination. Interim results. *Radiology*, **242**, 698-71, 2007.
10. **F. Podo**, F. Sardanelli, E. Iorio, R. Canese, G. Carpinelli, A. Fausto, and S. Canevari. Abnormal coline phospholipid metabolism in breast and ovary cancer: molecular bases for noninvasive imaging approaches. *Current Medical Imaging Reviews* **3**, 123-137, 2007.