

## PARTE SECONDA

*Deliberazioni del Consiglio e della Giunta*

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 25 febbraio 2020, n. 210

**Approvazione Progetto di ricerca: “Studio dell'emopoiesi clonale nella popolazione della regione puglia: un modello per la prevenzione basata sulla medicina di precisione”**

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal Responsabile P.O. del Servizio “Strategie e Governo dell’Offerta” e confermate dal Dirigente della Sezione “Strategie e Governo dell’Offerta” riferisce.

**Visto:**

- il D.Lgs. 502/1992 s.m.i., all’art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l’esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali.

Le recenti tecnologie di sequenziamento del DNA, conosciute con il termine NGS (Next Generation Sequencing), forniscono ai ricercatori un potente strumento di analisi del genoma, consentendo l’individuazione di mutazioni in tempi rapidi e con elevata sensibilità. Il termine “Next Generation Sequencing” definisce tecnologie di sequenziamento che consentono di analizzare differenti molecole di DNA contemporaneamente. Questa proprietà rappresenta svolta epocale rispetto al sequenziamento tradizionale (metodo di Sanger), grazie alla potenzialità di produrre, in un’unica seduta di analisi, una quantità di informazioni genetiche milioni di volte più grande. I vantaggi dell’NGS sono ovviamente più evidenti quanto più sono i segmenti di DNA da analizzare e quanto più numerosi e grandi sono i geni da studiare nell’ambito di una valutazione molecolare. L’impatto di queste tecnologie si comprende quando si analizzano tempi e costi richiesti per il sequenziamento di un genoma umano nell’era pre- e post-NGS. Infatti sono tre i miliardi di dollari e 13 gli anni di lavoro di 20 diverse università e centri di ricerca che si sono resi necessari per completare nel 2003 la caratterizzazione di un genoma umano nell’ambito dello “Human genome project”. Oggi, a pochi anni di distanza, le tecnologie NGS sono più evolute e consentono il sequenziamento di un genoma umano in pochi giorni al costo di circa 1.000 dollari.

L’NGS sta rivoluzionando i test genetici diagnostici, sostituendo l’approccio “gene per gene” con una strategia a “pannelli di geni” che possono essere focalizzati ad un singolo o molteplici geni.

L’analisi di pannelli mediante NGS è una nuova analisi genetica a fini diagnostici basata sul sequenziamento (cioè la “lettura”) di più geni contemporaneamente.

Il test è in grado di valutare, simultaneamente ed integralmente, un elevato numero di geni nello stesso individuo o più individui. Questa analisi si distingue sia per l’accuratezza analitica (ogni posizione sul DNA viene valutata in media oltre 500 volte) che per la rapidità e la possibilità di poter analizzare un elevato numero di pazienti per volta.

Tale approccio sta rappresentando un importante impulso allo sviluppo della cosiddetta “medicina di precisione” poiché fornisce dati importanti per la predizione dell’insorgenza di patologie e per la gestione dei pazienti.

Recenti studi basati su tecniche di sequenziamento NGS hanno permesso di studiare e definire un fenomeno conosciuto come emopoiesi clonale (CH).

L’emopoiesi è la continua produzione fisiologica di cellule del sangue a partire da cellule staminali residenti nel midollo osseo. L’emopoiesi fisiologica è policlonale (ci sono circa 10-20 mila staminali emopoietiche nel midollo osseo umano), ma se in una cellula staminale si realizzano mutazioni in particolari geni chiave, il suo clone può espandersi eccessivamente, dando origine al fenomeno della CH. In altre parole, la CH è un

fenomeno in cui le cellule staminali ematopoietiche o altri progenitori delle cellule emopoietiche generano una sottopopolazione distinta di cellule del sangue. Tale sottopopolazione è caratterizzata da specifiche mutazioni condivise del DNA; quindi si ritiene che questa sottopopolazione derivi “clonalmente” da una singola cellula staminale/progenitrice ed è quindi composta da cosiddetti “cloni genici”.

CH è anche indicata come “emopoiesi clonale di potenziale indeterminato” (CHIP) ed è caratterizzata dall’assenza di cambiamenti morfologici cellulari tipici delle neoplasie ematologiche e da mutazioni somatiche presenti con una frequenza pari almeno al 2% nella popolazione cellulare del sangue. Questa frequenza allelica è molto bassa e può essere rilevata in modo affidabile solo mediante le nuove tecnologie di sequenziamento.

L’Azienda Ospedaliero Consorziale Policlinico di Bari ed in particolare l’Unità Operativa di Ematologia ha presentato il progetto avente ad oggetto. “Studio dell’emopoiesi clonale nella popolazione della regione puglia: un modello per la prevenzione basata sulla medicina di precisione”, di cui all’Allegato al presente provvedimento.

La Sezione “Strategie e Governo dell’Offerta” ha valutato la coerenza del progetto in questione rispetto alla programmazione regionale e la rilevanza clinica del fenomeno della CHIP. Infatti il progetto ha come obiettivo principale l’attuazione di un test molecolare basato su tecniche di sequenziamento di ultima generazione ed in grado di rilevare la presenza di mutazioni a carico dei geni coinvolti nella CHIP al fine di sottoporre a screening soggetti adulti di età superiore ai 45 anni compresi nella popolazione pugliese.

L’identificazione di soggetti portatori di CHIP potrà consentire la individuazione di unacategoria di individui da sottoporre a follow up cardiologico ed ematologico per la prevenzione dello sviluppo di malattie cardiovascolari ed oncoematologiche con evidenti vantaggi in termini di qualità della vita, esigenze assistenziali e riduzione della spesa sanitaria.

#### **VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03**

##### **Garanzie alla riservatezza**

La pubblicazione dell’atto all’Albo, salve le garanzie previste dalla legge 241/90 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela alla riservatezza dei cittadini, secondo quanto disposto dal Dlgs 196/03 in materia di protezione dei dati personali nonché dal vigente regolamento regionale n. 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari.

Ai fini della pubblicità legale, l’atto destinato alla pubblicazione è redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento a dati sensibili, qualora tali dati fossero indispensabili per l’adozione dell’atto, essi sono trasferiti in documenti separati, esplicitamente richiamati.

#### **COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS. 118/2011**

La spesa derivante dal presente provvedimento, pari ad € 500.000,00, trova copertura finanziaria sul capitolo 741090/2020

Legge Regionale n. 55 del 30/12/2019 “Disposizioni per la formazione del bilancio 2020 e bilancio pluriennale 2020-2022 della Regione Puglia (Legge di stabilità regionale 2020)”

Legge Regionale n. 56 del 30/12/2019 “Bilancio di previsione della Regione Puglia per l’esercizio finanziario 2020 e pluriennale 2020-2022”

Deliberazione di Giunta regionale n. 55 del 21/01/2020 di approvazione del Documento tecnico di accompagnamento e del Bilancio finanziario gestionale 2020 – 2022;

L’operazione contabile proposta assicura il rispetto dei vincoli di finanza pubblica, garantendo il pareggio di bilancio in aderenza alle disposizioni di cui alla L. n. 160/2019, commi da 541 a 545

Il Presidente relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, ai sensi della LR. N. 7/97 art 4 lett. d) propone alla Giunta:

1. di approvare il progetto “Studio dell'emopoiesi clonale nella popolazione della regione puglia: un modello per la prevenzione basata sulla medicina di precisione”, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento, con durata triennale;
2. di stabilire che le risorse necessarie alla realizzazione del progetto (finanziamento massimo €500.000,00) verranno assegnate all'Azienda Ospedaliero Consorziato Policlinico di Bari;
3. di stabilire che entro n. 60 (sessanta) giorni dall'approvazione del presente schema di provvedimento, il Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero Consorziato Policlinico di Bari elabori un prospetto dettagliato delle azioni da intraprendere con i relativi costi, sulla cui base annualmente dovranno essere rendicontate le attività effettivamente svolte, necessario alla liquidazione del finanziamento assegnato;
4. di demandare alla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta gli adempimenti conseguenti al presente provvedimento;
5. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato e' stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento, predisposto dalla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, e' conforme alle risultanze istruttorie.

IL RESPONSABILE PO.: **Antonella CAROLI**

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE “Strategie e Governo dell'Offerta”

**Giovanni CAMPOBASSO**

Il DIRETTORE di Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti:

**Vito MONTANARO**

IL PRESIDENTE: **dott. Michele EMILIANO**

#### **LA GIUNTA**

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dalla responsabile di P.O. e dai dirigenti di sezione;
- A voti unanimi espressi nei modi di legge.

#### **DELIBERA**

1. di approvare il progetto “Studio dell'emopoiesi clonale nella popolazione della regione puglia: un modello per la prevenzione basata sulla medicina di precisione”, di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento, con durata triennale;
2. di stabilire che le risorse necessarie alla realizzazione del progetto (finanziamento massimo €500.000,00) verranno assegnate all'Azienda Ospedaliero Consorziato Policlinico di Bari;

3. di stabilire che entro n. 60 (sessanta) giorni dall'approvazione del presente schema di provvedimento, il Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero Consorziata Policlinico di Bari elabori un prospetto dettagliato delle azioni da intraprendere con i relativi costi, sulla cui base annualmente dovranno essere rendicontate le attività effettivamente svolte, necessario alla liquidazione del finanziamento assegnato;
4. di notificare il presente provvedimento, per il tramite della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta" al Direttore dell'Azienda Ospedaliero Consorziata Policlinico di Bari;
5. di demandare alla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta gli adempimenti conseguenti al presente provvedimento;
6. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento sul BURP.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
GIOVANNI CAMPOBASSO

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
MICHELE EMILIANO

**REGIONE PUGLIA**  
**SEZIONE BILANCIO RAGIONERIA**  
**PARERE DI REGOLARITA' CONTABILE**  
(Art. 79, comma 5, L.R. 28/2001)

Si esprime: **PARERE POSITIVO**  
sulla presente proposta di deliberazione  
sottoposta all'esame della Giunta Regionale.

Bari, 21/02/2020

LA DIRIGENTE  
- D.ssa Regina STOLFA -





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
5594001 – 5594137  
Fax +39 080 5428978  
E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
cod. 211225 ex 322

**CHIPuglia**

**STUDIO DELL'EMOPOIESI CLONALE NELLA POPOLAZIONE DELLA  
REGIONE PUGLIA: UN MODELLO PER LA PREVENZIONE BASATA SULLA  
MEDICINA DI PRECISIONE**

Referenti del Progetto:

**Prof. Francesco Albano**

**Prof.ssa Giordina Specchia**

**U.O.C. di Ematologia con Trapianto**

**Az. Ospedaliero Universitaria Policlinico**

**Bari**

**Introduzione**

**Le nuove tecniche di sequenziamento**

Le recenti tecnologie di sequenziamento del DNA, conosciute con il termine NGS (Next Generation Sequencing), forniscono ai ricercatori un potente strumento di analisi del genoma, consentendo l'individuazione di mutazioni in tempi rapidi e con elevata sensibilità.





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giorgina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

Il termine “Next Generation Sequencing” definisce tecnologie di sequenziamento che consentono di analizzare differenti molecole di DNA contemporaneamente. Questa proprietà rappresenta svolta epocale rispetto al sequenziamento tradizionale (metodo di Sanger), grazie alla potenzialità di produrre, in un’unica seduta di analisi, una quantità di informazioni genetiche milioni di volte più grande. I vantaggi dell’NGS sono ovviamente più evidenti quanto più sono i segmenti di DNA da analizzare e quanto più numerosi e grandi sono i geni da studiare nell’ambito di una valutazione molecolare. L’impatto di queste tecnologie si comprende quando si analizzano tempi e costi richiesti per il sequenziamento di un genoma umano nell’era pre- e post-NGS. Infatti sono tre i miliardi di dollari e 13 gli anni di lavoro di 20 diverse università e centri di ricerca che si sono resi necessari per completare nel 2003 la caratterizzazione di un genoma umano nell’ambito dello “Human genome project”. Oggi, a pochi anni di distanza, le tecnologie NGS sono più evolute e consentono il sequenziamento di un genoma umano in pochi giorni al costo di circa 1.000 dollari. L’NGS sta rivoluzionando i test genetici diagnostici, sostituendo l’approccio “gene per gene” con una strategia a “pannelli di geni” che possono essere focalizzati ad un singolo o molteplici geni. L’analisi di pannelli mediante NGS è una nuova analisi genetica a fini diagnostici basata sul sequenziamento (cioè la “lettura”) di più geni contemporaneamente. Il test è in grado di valutare, simultaneamente ed integralmente, un elevato numero di geni nello stesso individuo o più individui. Questa analisi si distingue sia per l’accuratezza analitica (ogni posizione sul DNA viene valutata in media oltre 500 volte) che per la rapidità e la possibilità di poter analizzare un elevato numero di pazienti per volta.





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

Tale approccio sta rappresentando un importante impulso allo sviluppo della cosiddetta “medicina di precisione” poiché fornisce dati importanti per la predizione dell’insorgenza di patologie e per la gestione dei pazienti.

### **L’emopoiesi clonale**

Recenti studi basati su tecniche di sequenziamento NGS hanno permesso di studiare e definire un fenomeno conosciuto come emopoiesi clonale (CH).

L’emopoiesi è la continua produzione fisiologica di cellule del sangue a partire da cellule staminali residenti nel midollo osseo. L’emopoiesi fisiologica è policlonale (ci sono circa 10-20 mila staminali emopoietiche nel midollo osseo umano), ma se in una cellula staminale si realizzano mutazioni in particolari geni chiave, il suo clone può espandersi eccessivamente, dando origine al fenomeno della CH. In altre parole, la CH è un fenomeno in cui le cellule staminali ematopoietiche o altri progenitori delle cellule emopoietiche generano una sottopopolazione distinta di cellule del sangue. Tale sottopopolazione è caratterizzata da specifiche mutazioni condivise del DNA; quindi si ritiene che questa sottopopolazione derivi “clonalmente” da una singola cellula staminale/progenitrice ed è quindi composta da cosiddetti “cloni genici”.

CH è anche indicata come "emopoiesi clonale di potenziale indeterminato" (CHIP) ed è caratterizzata dall’assenza di cambiamenti morfologici cellulari tipici delle neoplasie ematologiche e da mutazioni somatiche presenti con una frequenza pari almeno al 2% nella popolazione cellulare del sangue. Questa frequenza allelica è molto bassa e può essere rilevata in modo affidabile solo mediante le nuove tecnologie di sequenziamento.







REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

I geni più comunemente mutati in individui sani e associati alla CHIP sono DNMT3A, TET2 e ASXL1, coinvolti in meccanismi di regolazione epigenetica, e SF3B1, SRSF2 e U2AF1, che codificano per fattori di splicing. Anche mutazioni nei geni TP53, PPM1D, ATM e CHEK2, coinvolti nella risposta al danno al DNA, sono associate a CHIP, seppur meno frequentemente.

La CHIP è un fenomeno che si può riscontrare nella popolazione clinicamente sana potenzialmente predisposta a sviluppare patologie cardiovascolari, malattie reumatologiche e leucemie acute mieloidi. L'incidenza della CHIP nella popolazione aumenta sensibilmente con l'età. Recenti studi epidemiologici hanno infatti evidenziato un'incidenza della CHIP inferiore all'1% nella fascia di età al di sotto dei 40 anni che aumenta sino al 10-20% dopo i 70 anni. Sulla base di queste osservazioni, risulta quindi evidente che con il generale invecchiamento della popolazione, a causa del fenomeno della CHIP, possiamo stimare un aumentato rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari e di neoplasie ematologiche.

Oltre l'età, altri fattori possono promuovere la CHIP, come stress genotossico endogeno, stress esogeno associato a radiazioni e chemioterapia, fumo.

### **CHIP e le neoplasie**

La CHIP è considerata paragonabile ad altre alterazioni ematologiche come la "gammopatia monoclonale di significato indeterminato" (MGUS) e la "linfocitosi monoclonale delle cellule B" (MBL), in quanto precursori benigni di neoplasie ematologiche che possono non mostrare progressione. Infatti, individui sani con CHIP hanno un rischio dello 0,5% -1,0% di sviluppare una







REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

neoplasia ematologica per anno, paragonabile al rischio che si osserva in MGUS e MBL, ma più alto rispetto alla popolazione senza CHIP, in cui il rischio risulta inferiore allo 0.1%. La CHIP, pertanto, di per sé non è da considerarsi una neoplasia ematologica poiché le mutazioni associate ad essa non sono in grado da sole di determinare la trasformazione neoplastica. Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono che la presenza di tali mutazioni inducono un rischio di sviluppare neoplasie ematologiche più elevato.

Per quanto riguarda l'incidenza e i possibili effetti clinici della CHIP in pazienti con neoplasie solide, un recente studio ha rivelato la presenza della CHIP in circa il 25% dei pazienti; tra essi circa il 4,5% dei casi erano caratterizzati da mutazioni di geni cosiddetti “presuntivi della leucemia” (CH-PD). L'insorgenza di una neoplasia ematologica secondaria (cioè insorta dopo il trattamento del tumore solido) era associata ai casi con CH-PD. Inoltre l'insorgenza di CH-PD era significativamente associata a una sopravvivenza inferiore.

Lo sviluppo di CHIP, influenzato dalla selezione clonale operata da parte di esposizioni ambientali e terapeutiche (fumo, agenti farmacologici antineoplastici, radiazioni), influisce negativamente sulla sopravvivenza del paziente affetto da neoplasie solide e aumenta il rischio di sviluppare neoplasie ematologiche secondarie.

### **CHIP e trapianti**

L'elevata ricorrenza della CHIP nella popolazione sana ha, inoltre, sollevato la necessità di valutare il suo ruolo nella prognosi di pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo da donatore portatore





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

di CHIP. In questo contesto gli studi hanno mostrato una maggiore incidenza di effetti collaterali dovuti ad una reazione immunologica del midollo trapiantato verso l'ospite (fenomeno conosciuto come *graft versus host disease*) ma una minore incidenza di recidiva di malattia. Uno studio recente ha suggerito una forte associazione tra lo sviluppo di citopenie post-trapianto e l'impiego di cellule staminali di donatori con CHIP. Più in generale, le conseguenze cliniche dell'uso di un donatore con CHIP sono ancora sconosciute; non è chiaro se la citopenia possa essere l'unico effetto o se siano possibili altre conseguenze nel post trapianto. Maggiori informazioni si hanno nei casi di trapianto autologo di midollo osseo in cui sono i pazienti ad essere portatori di CHIP. In generale si è osservato che i pazienti con CHIP avevano una inferiore sopravvivenza e un aumentato rischio di contrarre neoplasie mieloidi correlate alla terapia (t-MN).

#### **La CHIP e le patologie cardiovascolari**

La presenza della CHIP in soggetti sani è associata oltre che ad un maggior rischio di sviluppare una neoplasia ematologica, anche ad un aumentato rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari (CVD). Le CVD rappresentano una delle più comuni cause di morte nel mondo. E' noto che queste patologie presentano un'importante componente genetica, anche se, al momento, i fattori ambientali giocano un ruolo di rilievo nella predizione del rischio. Per quanto riguarda la loro classificazione, vengono identificate due categorie: malattie cardiovascolari dovute all'aterosclerosi e malattie cardiovascolari dovute ad altre cause. Secondo uno studio recente, la presenza della CHIP si accompagna ad un aumento pari a circa 3 volte di rischio di eventi cardiovascolari fatali o ictus. E' stato proposto un convincente modello murino che dimostra il legame fra mutazioni del gene TET2





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

(uno dei geni coinvolto nella CHIP) ed uno stato pro-infiammatorio che favorisce lo sviluppo del processo aterosclerotico.

L'eziologia delle malattie cardiovascolari è di tipo multifattoriale (ipercolesterolemia, diabete di tipo 2, ipertensione e fumo); quindi la recente identificazione della CHIP rappresenta un nuovo fattore di rischio per tali patologie. Complessivamente i recenti dati della letteratura indicano che la CHIP è associata a processi infiammatori che, nell'ambito delle CVD, favoriscono lo sviluppo dei processi di aterogenesi.

## PROPOSTA PROGETTUALE

### Obbiettivi della Proposta

Considerata la rilevanza clinica del fenomeno della CHIP il progetto ha come obiettivo principale l'attuazione di un test molecolare basato su tecniche di sequenziamento di ultima generazione ed in grado di rilevare la presenza di mutazioni a carico dei geni coinvolti nella CHIP al fine di sottoporre a screening soggetti adulti di età superiore ai 45 anni compresi nella popolazione pugliese.

In particolare:

- ✓ Progettare un test di analisi della CHIP basato su tecnologia NGS
- ✓ Valutare la prevalenza della CHIP tra i soggetti sani e i pazienti affetti da neoplasie solide per accertare le conseguenze legate alla CHIP





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
5594001 – 5594137  
Fax +39 080 5428978  
E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
cod. 211225 ex 322

- ✓ Studiare la possibile associazione tra lo stato CHIP e le caratteristiche cliniche tra le quali un aumentato rischio di sviluppare aterosclerosi, malattie cardiovascolari o neoplasie secondarie;
- ✓ Studiare la possibile associazione tra CHIP e cardiotossicità promossa da alcuni farmaci antineoplastici
- ✓ Valutare la possibilità di utilizzare lo stato di CHIP come fattore predittivo-preventivo dell'insorgenza degli eventi patologici sopra descritti (CVD, malattie infiammatorie croniche, neoplasie).







REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
5594001 – 5594137  
Fax +39 080 5428978  
E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
cod. 211225 ex 322

### Proposta operativa

Il progetto consisterà di due fasi principali:

Fase1: Progettazione, implementazione e validazione di un test molecolare per la valutazione dello stato molecolare dei geni attualmente noti coinvolti nella CHIP.

Fase2: Studio pilota di analisi dello stato di CHIP sulla popolazione pugliese, oltre i 50 anni di età

### Disegno sperimentale

#### Fase1

Sarà utilizzata la tecnologia del sequenziatore Ion S5 (Thermo Fisher). Il pannello genico includerà 26 geni. Gli esperimenti dovranno essere condotti ad un valore di sensibilità tale da permettere la rilevazione di una mutazione anche quando presente nel solo 2% della popolazione cellulare di partenza.

Il test e la relativa analisi dei dati sarà sottoposta alle procedure di validazione standardizzate secondo le attuali linee guida.

#### Fase 2

L'analisi sarà condotta a partire da un semplice prelievo di sangue periferico dal quale sarà possibile estrarre il DNA del soggetto. Saranno anche raccolte eventuali informazioni cliniche, inclusi i dati relativi a trattamenti terapeutici, patologie e complicanze. Altre informazioni riguarderanno le abitudini alimentari, attività lavorativa e territorio. I campioni di DNA saranno studiati mediante esperimenti di sequenziamento NGS di un pannello comprendente i geni della





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322

CHIP. Contestualmente a tutto ciò potrà essere stabilita l'incidenza di tali mutazioni nella popolazione analizzata, i geni più frequentemente mutati e la loro distribuzione in base all'età. I dati anamnestici dei soggetti sottoposti all'analisi saranno utilizzati per evidenziare una eventuale associazione tra CHIP e stili di vita (abitudini alimentari, territorio, lavoro, etc.). Sarà, quindi, esplorata l'associazione tra l'esposizione a fattori di rischio ambientali e l'incidenza della CHIP.

Inoltre, l'identificazione di soggetti portatori di CHIP potrà consentire la individuazione di una categoria di individui da sottoporre a follow up cardiologico ed ematologico per la prevenzione dello sviluppo di malattie cardiovascolari ed oncoematologiche

Concludendo, il progetto proposto si basa su temi di medicina di precisione e prevenzione; i risultati prodotti potranno essere rilevanti, oltre che per i vantaggi di carattere clinico, anche per quelli di tipo socio-economico dal momento che forniranno l'opportunità di sviluppare un modello concreto ed innovativo di gestione delle risorse (ad es. prevenzione malattie cardiovascolari e neoplasie ematologiche).



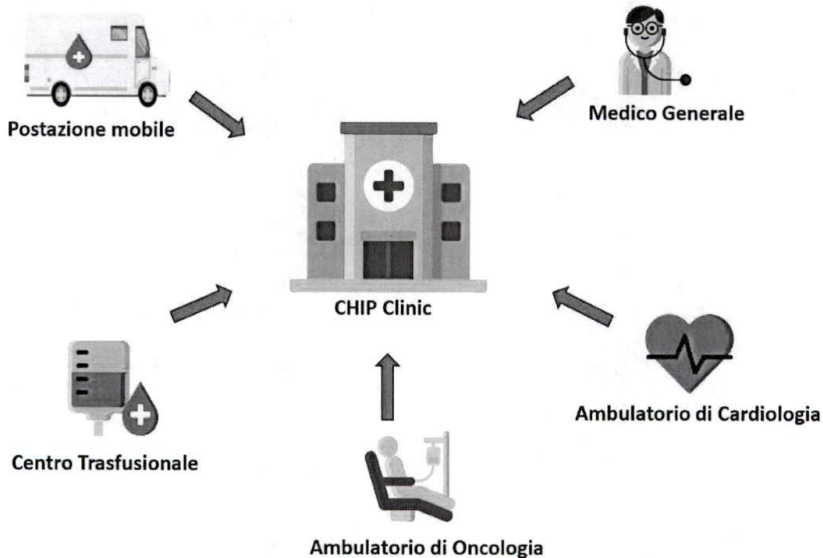
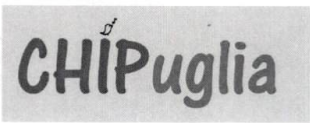




REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
 CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
 Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
 P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
 DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
 Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
 ☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
 5594001 – 5594137  
 Fax +39 080 5428978  
 E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
 cod. 211225 ex 322



I

Il flusso di campioni di sangue che raggiungerà il Centro di analisi genomica (CHIP Clinic) originerà da diversi attori che saranno coinvolti nella fase di reclutamento di chi (adulto, età superiore a 45 anni) vorrà sottoporsi al test. La CHIP Clinic si occuperà anche del follow up di coloro che risulteranno essere positivi al test genomico.





REGIONE PUGLIA  
**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA**  
CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI  
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 BARI  
P.IVA 04846410720



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI BARI  
DIPARTIMENTO DI EMERGENZA E TRAPIANTI DI ORGANI (D.E.T.O.)  
**U. O. DI EMATOLOGIA CON TRAPIANTO**  
Direttore: Prof.ssa Giordina Specchia  
☎ +39 080 5592337 – 5478711- 5593453  
5594001 – 5594137  
Fax +39 080 5428978  
E-mail [g.specchia@ematba.uniba.it](mailto:g.specchia@ematba.uniba.it)  
cod. 211225 ex 322

## CHIP Map



I dati generati dal progetto forniranno una serie di elementi preziosi che potranno essere impiegati per strategie di sviluppo da applicare su vari ambiti del territorio regionale.

IL PRESENTE ALLEGATO  
SI COMPONE DI N. 12 (DODICI)  
PAGINE Il Dirigente di Sezione  
Giovanni Campobasso

