

DETERMINAZIONE DEL DIRIGENTE SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA 7 agosto 2023, n. 241
Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica.

IL DIRIGENTE DELLA STRUTTURA PROPONENTE

IL DIRIGENTE

- Visti gli articoli 4 e 5 della L.R. n. 7/97;
- Vista la Deliberazione G.R. n. 3261 del 28/7/98;
- Visti gli artt. 4 e 16 del D. Lgs. 165/01;
- Visto l'art. 32 della legge 18 giugno 2009, n. 69, che prevede l'obbligo di sostituire la pubblicazione tradizionale all'Albo ufficiale con la pubblicazione sui siti informatici;
- Visto l'art. 18 del Dlgs 196/03 "Codice in materia di protezione dei dati personali" in merito ai Principi applicabili ai trattamenti effettuati dai soggetti pubblici;
- Vista la deliberazione di Giunta Regionale n. 1426 del 4/10/2005;
- Vista la Determinazione del Direttore dell'Area Organizzazione e Riforma dell'Amministrazione n. 9 del 20/04/2015, ad oggetto "*riassetto organizzativo dell'Area Politiche per la promozione della salute, delle persone e delle pari opportunità*";
- Vista la Deliberazione di Giunta Regionale n. 935 del 12/05/2015, ad oggetto "*Art. 18 comma 2 del D.P.G.R. 22 febbraio 2008, n. 161 – Conferimento incarico di direzione Servizi incardinati nell'Area Politiche per la promozione della salute delle persone e delle pari opportunità*";
- Visto il Decreto del Presidente della Giunta Regionale 31 luglio 2015 n. 443, ad oggetto "*Adozione del modello organizzativo denominato "Modello Ambidestro per l'Innovazione della macchina Amministrativa regionale – MAIA". Approvazione Atto di Alta Organizzazione.*";
- Visto il Decreto del Presidente della Giunta Regionale 22 Gennaio 2021, n. 22 "*Adozione Atto di Alta Organizzazione. Modello Organizzativo MAIA 2.0*" pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia n. 15 del 28/01/2021, successivamente modificato ed integrato con Decreto del Presidente della Giunta regionale 10 Febbraio 2021, n. 45;
- Vista la Determinazione del Direttore del Dipartimento Personale e Organizzazione n. 22 del 29/08/2022 con cui è stato conferito l'incarico di Direzione del Servizio Strategie e Governo dell'Assistenza territoriale - Rapporti istituzionali e Capitale umano S.S.R.;
- Vista la Deliberazione di Giunta Regionale n. 322 del 07/03/2022 di conferimento dell'incarico di Dirigente della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta.

In Bari presso la sede della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, sulla base dell'istruttoria espletata dal responsabile PO e confermata dal Dirigente del Servizio Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale – Rapporti Istituzionali e Capitale Umano S.S.R., riceve la seguente relazione.

PREMESSO che:

- lo Screening Neonatale (SN) è un insieme di test che hanno la finalità di identificare o escludere in tutti i neonati alcune condizioni, quali diverse malattie metaboliche/genetiche attraverso test di laboratorio, e altre problematiche attraverso test funzionali;
- la finalità dello Screening Neonatale è quella della identificazione precoce di queste condizioni in fase presintomatica, ovvero in presenza di segni/sintomi che non consentono ancora di porre sospetto clinico verso una specifica condizione e che quindi sono presupposto verso la cura del neonato consentendo di migliorarne significativamente le prospettive di durata e qualità della vita;
- al fine di potenziare ed estendere l'attività di diagnosi precoce attraverso il sequenziamento dell'esoma e tenere sempre allineato il sistema sanitario pugliese con il progresso scientifico, tecnologico e normativo nelle scienze omiche, è istituito il programma di ricerca Genoma-Puglia;

- il programma di ricerca Geneoma-Puglia è diretto all'esecuzione del test di profilazione genomica in favore di un contingente di bambini neonati in Puglia e selezionati nel rispetto delle norme contenute nella presente legge;
- il test di profilazione summenzionato è specificamente rivolto allo studio delle varianti genetiche dotate d'impatto clinico concreto e in particolare all'identificazione di ogni possibile mutazione correlata a:
 - a. malattie per cui si dispone di terapie di cura anche in via di sperimentazione;
 - b. malattie per cui la diagnosi precoce risulti funzionale alla preparazione del paziente a più ponderati ed efficaci percorsi di assistenza sanitaria o sociale;
- l'arruolamento dei neonati al programma di ricerca avviene su base volontaria e per espresso consenso informato degli esercenti la responsabilità genitoriale;

CONSIDERATO che:

- l'art. 2 co. 1 della Legge Regionale n. 3 del 30 marzo 2023 assegna al Laboratorio di medicina genomica istituito con deliberazione di Giunta regionale n. 1912 del 22 ottobre 2019, la realizzazione del programma di ricerca presso il Dipartimento per la gestione avanzata del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio della ASL di Bari, Presidio Ospedaliero Di Venere;

RILEVATO che:

- con PEC del 07.07.2023, acquisita al protocollo regionale n. r_puglia/AOO_005/PROT/07/06/2023/0004381 del 07/06/2023, è stato trasmesso dal Dipartimento per la gestione avanzata del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio della ASL di Bari, Presidio Ospedaliero di Venere, il Piano Operativo di ricerca ai sensi dell' art. 4 della L.R. n. 3/2023;
- il piano operativo di ricerca contiene norme sugli aspetti organizzativi del programma di ricerca, sui punti nascita coinvolti e sulle modalità d'avvio del test, sulla quantità e modalità di arruolamento dei bambini, sul pannello di geni interessati, sulle modalità di esecuzione del test, sulle eventuali modalità di attivazione delle procedure di cui all'articolo 2, commi 2 e 3 della L.R. n. 3/2023, sulla stima dei costi comprensivi di materiale di consumo e personale addetto e su ogni e ulteriore elemento in grado di meglio caratterizzare e standardizzare il programma di ricerca;

Con nota r_puglia/AOO_005/PROT/30/07/2023/0005870, al fine di procedere con l'adozione e assegnazione delle risorse previste di cui all' art.5 della L.R. 3/2023, sono stati richiesti alla ASL di Bari ulteriori elementi che meglio rappresentassero le spese da sostenersi.

Con successiva nota acquisita al protocollo regionale numero r_puglia/AOO_183/PROT/03/08/2023/00011323, il Dirigente della Sezione Sistemi informativi e tecnologie, ha comunicato per quanto attiene la voce "sistemi hardware/software" ricompresi nella tabella "Spese" che la fornitura dei suddetti non contrasta né interagisce con i sistemi regionali.

Con nota acquisita al protocollo regionale numero r_puglia/AOO_183/PROT/03/08/2023/00011341, di riscontro alla suddetta richiesta del 30/07/2023, la ASL di Bari ha comunicato le integrazioni richieste dal Dipartimento Salute dettagliando le spese del progetto "Genoma Puglia – L.R. n. 3/2023" di cui in allegato come parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

RITENUTO, alla luce di quanto sopra esposto:

1. di approvare il Piano operativo di ricerca recante "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica" trasmesso dal Dipartimento per la gestione avanzata del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio della ASL di Bari, Presidio Ospedaliero di Venere, ai sensi dell' art. 4 della L.R. n. 3/2023, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

2. di assegnare ai sensi dell' articolo 5 della Legge Regionale n. 32 del 29 dicembre 2022 recante Disposizioni per la formazione del Bilancio di previsione 2023 e Bilancio pluriennale 2023-2025 della Regione Puglia (legge di stabilità regionale 2023) le risorse finanziarie previste nell' ambito della missione 13, programma 7, titolo 1, pari ad euro 1 milione per la realizzazione del programma di ricerca "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica", previa presentazione di apposita rendicontazione;
3. di stabilire che con successivo provvedimento di impegno e liquidazione si procederà all'assegnazione delle somme di cui alla L.R. n. 3/2023;
4. di stabilire che la validità del progetto "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica" è subordinato alla efficacia della normativa vigente in materia.

VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03

Garanzie alla riservatezza

La pubblicazione sul BURP, nonché la pubblicazione all'Albo o sul sito istituzionale, 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 Regolamento UE n. 679/2016 in materia di protezione dei dati personali nonché dal D.Lgs 196/2003 ss.mm.ii. ed ai sensi del vigente regolamento regionale 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari, in quanto applicabile. Ai fini della pubblicità legale, il presente provvedimento è stato redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento alle particolari categorie di dati previste dagli articoli 9 e 10 del succitato Regolamento UE.

DETERMINA

Di prendere atto di quanto espresso in narrativa, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto e che qui si intende integralmente riportato.

1. di approvare il Piano operativo di ricerca recante "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica" trasmesso dal Dipartimento per la gestione avanzata del rischio riproduttivo e la gravidanza a rischio della ASL di Bari, Presidio Ospedaliero di Venere, ai sensi dell' art. 4 della L.R. n. 3/2023, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di assegnare ai sensi dell' articolo 5 della Legge Regionale n. 32 del 29 dicembre 2022 recante Disposizioni per la formazione del Bilancio di previsione 2023 e Bilancio pluriennale 2023-2025 della Regione Puglia (legge di stabilità regionale 2023) le risorse finanziarie previste nell' ambito della missione 13, programma 7, titolo 1, pari ad euro 1 milione per la realizzazione del programma di ricerca "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica", previa presentazione di apposita rendicontazione;
3. di stabilire che con successivo provvedimento di impegno e liquidazione si procederà all'assegnazione delle somme di cui alla L.R. n. 3/2023;
4. di stabilire che la validità del progetto "Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica" è subordinato alla efficacia della normativa vigente in materia.

Per quanto in premessa espresso che quivi si intende integralmente riportato,

Il provvedimento viene redatto in forma integrale nel rispetto della tutela alla riservatezza dei cittadini, secondo quanto disposto dal D.lgs. 196/03 s.m.i. in materia di protezione dei dati personali.

Il presente provvedimento:

- a. sarà pubblicato all'albo on line nelle pagine del sito www.regione.puglia.it;
- b. sarà pubblicato sul BURP ai sensi della Legge Regionale 15 giugno 2023, n. 18;
- c. sarà trasmesso in copia conforme all'originale alla Segreteria della Giunta Regionale;
- d. sarà disponibile nel sito ufficiale della Regione Puglia: www.regione.puglia.it;
- e. sarà trasmesso in copia all'Assessore alle Politiche della Salute;
- f. Il presente atto, composto da n°21 facciate, è adottato in originale.

Il presente Provvedimento è direttamente esecutivo.

Firmato digitalmente da:

P.O. Qualificazione della rete trasfusionale e rapporti con il Centro Regionale Sangue
Antonella Vurro

Il Dirigente del Servizio Strategie e Governo dell'Assistenza Territoriale- Rapporti
Istituzionali e Capitale Umano S.S.R.
Antonella Caroli

Il Dirigente della Sezione Strategie e Governo dell'Offerta
Mauro Nicastro



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.

Allegato

Genoma-Puglia. Programma di ricerca per la diagnosi precoce e la cura delle malattie rare su base genetica".

ApuliaNBSeq

Piano Operativo di Ricerca

Premesse generali

Lo Screening Neonatale (SN) è un insieme di test che hanno la finalità di identificare o escludere in tutti i neonati alcune condizioni, quali diverse malattie metaboliche/genetiche attraverso test di laboratorio, e altre problematiche attraverso test funzionali.

Ovviamente la finalità dello SN è quella della identificazione precoce di queste condizioni in fase presintomatica, ovvero in presenza di segni/sintomi che non consentono ancora di porre sospetto clinico verso una specifica condizione. La identificazione precoce rappresenta poi il presupposto verso la programmazione di un ottimale management e cura del neonato consentendo di migliorarne significativamente le prospettive di durata e qualità della vita.

Dalla prima storia di successo dello SN, il test di Guthrie per la Fenilchetonuria, messo a punto oltre 60 anni fa (1961), vi è stato un progressivo e crescente aumento di condizioni da includere nello SN. In particolare, la messa a punto delle metodologie di spettrometria tandem di massa (TMS) ha ampliato enormemente la platea di condizioni genetiche su base metabolica identificabili. Senza entrare molto nel dettaglio delle singole condizioni e della storia dello screening metabolico, è intuibile come la crescente disponibilità di metodologie di diagnosi ha creato notevoli possibilità, e, allo stesso tempo, diverse opinioni circa se e quali condizioni sottoporre a screening.

Ne sono derivate diverse differenze nei Programmi di SN tra paesi diversi o, addirittura, tra diverse regioni dello stesso paese.¹ Negli Stati Uniti, ad esempio, è stato istituito un panel di esperti che determina il *Recommended Uniform Screening Panel* (RUSP), una linea guida nazionale per lo screening neonatale (NBS). Il RUSP consiste in un elenco di condizioni per le quali il Segretariato alla salute e ai servizi umani degli Stati Uniti raccomanda a tutti i neonati di sottoporsi a screening. La situazione italiana è molto avanzata in ambito di SN. L'Italia detiene il primato in Europa, con [49 malattie previste dal panel](#) ed è anche la seconda a livello mondiale: solo gli [Stati Uniti](#) ricercano un numero superiore di patologie, 62 in tutto, di cui 35 principali e 27 secondarie.³

La Regione Puglia ha da sempre sviluppato una politica molto attenta agli SN, con la introduzione dello Screening Neonatale Esteso (SNE) già nel 2017 e, negli ultimi 2 anni, con la approvazione di

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.**

alcune Leggi Regionali che hanno consentito di introdurre lo screening obbligatorio per la Atrofia Muscolare Spinale (SMA) (Legge Regionale n. 4 del 2021 - Screening avviato dal 6 Dicembre 2021) e, più di recente, con la Legge Regionale n.17 del 2022, lo screening neonatale obbligatorio per le immunodeficienze congenite severe, alcune malattie genetiche neuromuscolari e le malattie da accumulo lisosomiale (Screening neonatale super esteso - in fase di avvio). La regione Puglia, pertanto, si pone in una condizione di assoluto primato nazionale sullo SN.

Razionale del Progetto

Lo screening neonatale esteso (SNE) in Italia offre nella quasi totalità dei casi screening che si basano su metodiche fenotipiche (metaboliche e/o proteomiche). Unica eccezione è rappresentata dallo Screening della SMA. Questo esame è un test di biologia molecolare con estrazione automatizzata di DNA da campione di sangue spottato su cartoncino (*Dried Blood Spots, DBS*) e amplificazione mediante *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR, per identificare/escludere la delezione in omozigosi del gene *SMN1*, presente nel 98% dei pazienti affetti da SMA.

Il test per la SMA evidenzia chiaramente i vantaggi tecnici di un approccio con analisi di biologia molecolare: il test è automatizzabile, molto rapido (3-4 ore) e, in genere, non va ripetuto, a differenza di quanto può accadere per gli screening metabolici, in quanto come analisi molecolare presenta una specificità e sensibilità molto elevata e non influenzata da fattori esterni.

I progressi fatti nell'ultimo decennio nell'ambito della genomica con lo sviluppo delle metodologie di Sequenziamento di Nuova Generazione (*Next Generation Sequencing, NGS*) consentono oggi di ricercare una specifica patologia monogenica con pannelli di geni o nell'intera sequenza codificante (esoma) o addirittura sull'intero genoma, con costi e tempi decisamente ridotti rispetto al passato.

È evidente come oggi vi sia un gap importante tra le malattie genetiche esaminabili con lo screening metabolico e gli sviluppi in campo di genomica/innovazione terapeutica: ci sono oltre 7000 geni correlati a malattia e centinaia di trattamenti approvati o in fase di sperimentazione clinica.⁴ Pertanto, negli ultimi anni, si parla sempre più di utilizzare le metodologie di NGS nelle analisi su vasta scala, applicate a "settori della popolazione", come ad esempio, appunto, gli screening neonatali.

In Europa ci sono numerose iniziative di screening neonatale genetico: ad esempio nel Regno Unito, con *Genomics England*, dove l'approccio proposto è utilizzare un sequenziamento dell'intero genoma (*whole genome sequencing, WGS*). Un nuovo progetto europeo della durata di cinque anni, "Screen4Care", è stato finanziato dalla Comunità Europea e da EFPIA (Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche). Il Progetto inizierà nel 2024 ed ha come obiettivo quello di effettuare uno screening neonatale genetico pilota su un numero molto ampio di malattie rare



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E CAPITALE UMANO S.S.R.

e in circa 20.000 neonati. Ci sono diversi progetti anche negli Stati Uniti, come *BeginNGS/BabySeq*, e in Australia.

In Italia l'unico Progetto in corso riguarda la Regione Lombardia e la Fondazione Telethon ed ha come obiettivo quello di identificare alla nascita malattie genetiche a esordio infantile, definire il percorso diagnostico sperimentale e valutare le ricadute sanitarie del processo di screening neonatale.

Ci sono tre approcci principali di screening genetico neonatale, ciascuno con vantaggi e svantaggi e questioni ancora in discussione:

- Il sequenziamento dell'intero esoma/genoma
- La ricerca su pannelli genici
- La ricerca su singolo gene

I dati sulle esperienze sinora pubblicati danno alcune indicazioni abbastanza interessanti e possono aiutarci nel definire il percorso di Progetto.

Lo studio **BeginNGS** utilizza l'approccio di sequenziamento genomico rapido (NBS-rWGS) ottimizzato per lo SN da estrazione automatizzata del DNA da DBS, selezionando, sulla base di 6 criteri ben discussi da un panel di esperti, 388 geni-malattia.^{4,5} Lo studio, quindi, valuta la performance analitica su 2208 casi critici, dimostrando un valore predittivo negativo del 99.6% ed una sensibilità del 88.8%. Il dato molto interessante è che tale approccio ha portato ad una riduzione del tempo di diagnosi pari a **73 giorni** rispetto al sequenziamento genomico postnatale in presenza di evidenze cliniche e questo si sarebbe rivelato **di utilità clinica in ben 60 su 104 neonati impattando in 41 casi sulla prognosi della malattia**.^{4,5}

Un altro studio di notevole interesse è stato il **NC NEXUS** che ha dimostrato la validità del sequenziamento esomico per la valutazione di un pannello di 466 geni su 106 neonati, evidenziando i benefici ed i possibili limiti dell'approccio.⁶

Lo studio **NBSeq** ha altresì analizzato le potenzialità del sequenziamento esomico come approccio alternativo nello Screening di malattie metaboliche.⁷ Pur con risultati molto importanti, l'**NBSeq** evidenzia come non si possa ancora al momento considerare lo screening genomico sostitutivo dello screening metabolico.

Il Progetto Genoma Puglia si propone, alla luce di tali evidenze, di avviare un Progetto finalizzato alla messa a punto e validazione di un sistema di Screening genomico esteso neonatale.

Obiettivi del Progetto

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.****Obiettivo 1: Studio prospettico nella popolazione generale dei neonati pugliesi.**

Arruolare coinvolgendo le principali UUOO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) della Regione circa 3000 neonati (1000 neonati/anno) nel triennio 2023-2025, da sottoporre a screening genomico utilizzando un pannello genetico comprendente i geni responsabili di quelle malattie rare attualmente incluse nello SNE, con l'aggiunta di altri geni noti relativi a malattie attualmente rilevanti per la disponibilità di nuove terapie/interventi.

Obiettivo 2: Studio retrospettivo dei neonati critici/affetti.

Screening genetico mediante sequenziamento esomico clinico (*Clinical Exome Sequencing, CES*) su DBS rispetto a CES da campione di sangue su un massimo di 100 neonati, non arruolati nell'obiettivo 1, e risultati critici alla valutazione pre/neonatale e come tali gestiti nelle UTIN di riferimento e/o segnalati dal Centro Regionale di Screening (studio di validazione tecnica).

Metodologie**Arruolamento dei pazienti**

Tutti i neonati saranno arruolati solo dopo autorizzazione allo studio mediante specifico consenso informato somministrato presso la UTIN di riferimento. La raccolta dei DBS non è un problema in quanto cartoncini con DBS pervengono alla UOC di Genetica Medica della ASL Bari per lo Screening SMA da tutti i nati nei punti nascita della Regione.

Si predispongono un adeguato consenso informato di cui viene allegata Bozza.

Estrazione ed Analisi bioinformatica dei dati NGS

La procedura prevede il prelievo di campioni neonatali da DBS mediante punzonatore in possesso e acquisizione di sistema dedicato per la estrazione automatizzata da DBS multipli del DNA di qualità idonea per il sequenziamento NGS.

Si procederà a preparazione delle librerie genomiche dei campioni e sequenziamento su apparecchiature ad alta processività. Tali tecnologie consentono di sequenziare molti casi contemporaneamente in poco tempo.

Completata la prima fase analitica, le sequenze vengono allineate al genoma di riferimento umano per l'identificazione e la chiamata delle varianti geniche, che potranno essere sostituzioni a singolo nucleotide (*Single Nucleotide Variants, SNV*) e piccole inserzioni/delezioni (*indels*). Le varianti, così identificate, saranno poi annotate grazie all'uso di specifici software. Tutte le fasi di



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.

analisi bioinformatica saranno automatizzate, consentendo così una più veloce gestione dei risultati ottenuti.

Pannello di Geni

Si utilizzerà come pannello di geni per l'obiettivo 1 quello definito da un gruppo di esperti nel lavoro di Kingsmore et al.⁵ sulla base dei seguenti criteri generali di selezione delle seguenti condizioni:

- ✓ Malattie acute ad esordio infantile con alta probabilità di ricovero presso unità di cura intensiva neonatale, pediatrica o cardiologica;
- ✓ Malattie per le quali la diagnosi precoce potrebbe migliorare il trattamento;
- ✓ Malattie con alto rischio di rapida progressione in assenza di diagnosi;
- ✓ Malattie diagnosticabili con approccio di NGS;
- ✓ Malattie metaboliche dello SNE;
- ✓ Malattie nell'ambito delle *Incidental Findings* ad esordio infantile di cui si raccomanda la analisi secondo linee guida dell'*American College of Medical Genetics (ACMG)*.⁸

Nel complesso si tratta di 388 geni causativi di 457 diverse patologie con una incidenza cumulativa vicina all'1%. Per i dettagli si veda Allegato 2.

Analisi dei dati

In relazione all'Obiettivo 1, l'analisi sarà focalizzata sui geni del pannello virtuale. Pertanto, verrà eseguito in modo automatizzato lo step di *variant filtering*, cioè filtraggio delle varianti chiamate nei geni inseriti nel pannello.

Oltre ai programmi di analisi in dotazione, che consentono di escludere le varianti silenziose, le varianti polimorfiche, presenti nella popolazione con alta frequenza, e quelle che sono classificate dai principali database come benigne o potenzialmente benigne (B/LB - classe 1 e 2), si svilupperà uno specifico approccio analitico che non valuti le varianti di significato incerto (VoUS - classe 3).

In definitiva saranno considerate soltanto le varianti patogenetiche o ad alta plausibilità di patogenicità (LP/P - classe 4 e 5).

In relazione invece all'obiettivo 2, trattasi di neonato critico per il quale è utile procedere a CES considerando anche le VoUS. In questi casi è noto come sia cruciale la disponibilità e l'utilizzo di dettagliate informazioni sul fenotipo. A tal scopo, saranno utilizzati software di interpretazione e tools bioinformatici molto utili che permettono di eseguire analisi di associazione fenotipo-geni.

Gestione dei campioni positivi

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.**

In caso di evidenza di variante di possibile significato patogenetico nel neonato, se la famiglia ha dato specifico consenso, la stessa sarà sottoposta a conferma mediante prelievo ematico in trio (neonato+genitori) e consulenza genetica. Fare una diagnosi corretta consente di:

1. Ottimizzare la gestione del paziente sia in termini di terapia (scelta del farmaco/del trattamento più appropriato) che di sorveglianza clinico-strumentale (attuazione di protocolli che ottimizzino il rapporto costi/beneficio)
2. Definire la prognosi e quindi indicare alla famiglia e ai caregivers le potenzialità ed i limiti di intervento
3. Definire il rischio riproduttivo e quindi la eventuale ricorrenza della condizione in ambito della coppia/della famiglia in modo da attuare le migliori e più precoci strategie diagnostiche

Presa in carico

Sulla base della condizione identificata, laddove possibile, si stabilirà raccordo con i Centri identificati dalla Regione Puglia e dal COREMAR per la presa in carico assistenziale (<https://www.sanita.puglia.it/web/rete-delle-malattie-rare>).

Laddove non vi siano Centri regionali identificati, si valuterà il ricorso a Centri extra-regionali per il tramite degli Sportelli delle malattie rare presenti nelle diverse ASL della Regione Puglia.

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.****Bibliografia**

1. Mujamammi AH. *Insights into National Laboratory Newborn Screening and Future Prospects*. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):272. Published 2022 Feb 11. doi:10.3390/medicina58020272
2. <https://newbornscreening.hrsa.gov/about-newborn-screening/recommended-uniform-screening-panel>
3. <https://www.osservatoriomalattierare.it/progetti/le-nostre-pubblicazioni/19533-quaderno-sne-prospettive-di-estensione-del-panel>
4. Kingsmore SF; BeginNGS Consortium. *Dispatches from Biotech beginning BeginNGS: Rapid newborn genome sequencing to end the diagnostic and therapeutic odyssey*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190(2):243-256. doi:10.1002/ajmg.c.32005
5. Kingsmore SF, Smith LD, Kunard CM, et al. *A genome sequencing system for universal newborn screening, diagnosis, and precision medicine for severe genetic diseases*. *Am J Hum Genet*. 2022;109(9):1605-1619. doi:10.1016/j.ajhg.2022.08.003
6. Roman TS, Crowley SB, Roche MI, et al. *Genomic Sequencing for Newborn Screening: Results of the NC NEXUS Project*. *Am J Hum Genet*. 2020;107(4):596-611. doi:10.1016/j.ajhg.2020.08.001
7. Adhikari AN, Gallagher RC, Wang Y, et al. *The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism*. *Nat Med*. 2020;26(9):1392-1397. doi:10.1038/s41591-020-0966-5
8. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. *ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [published correction appears in Genet Med. 2021 Aug 3;]. Genet Med*. 2021;23(8):1381-1390. doi:10.1038/s41436-021-01172-3



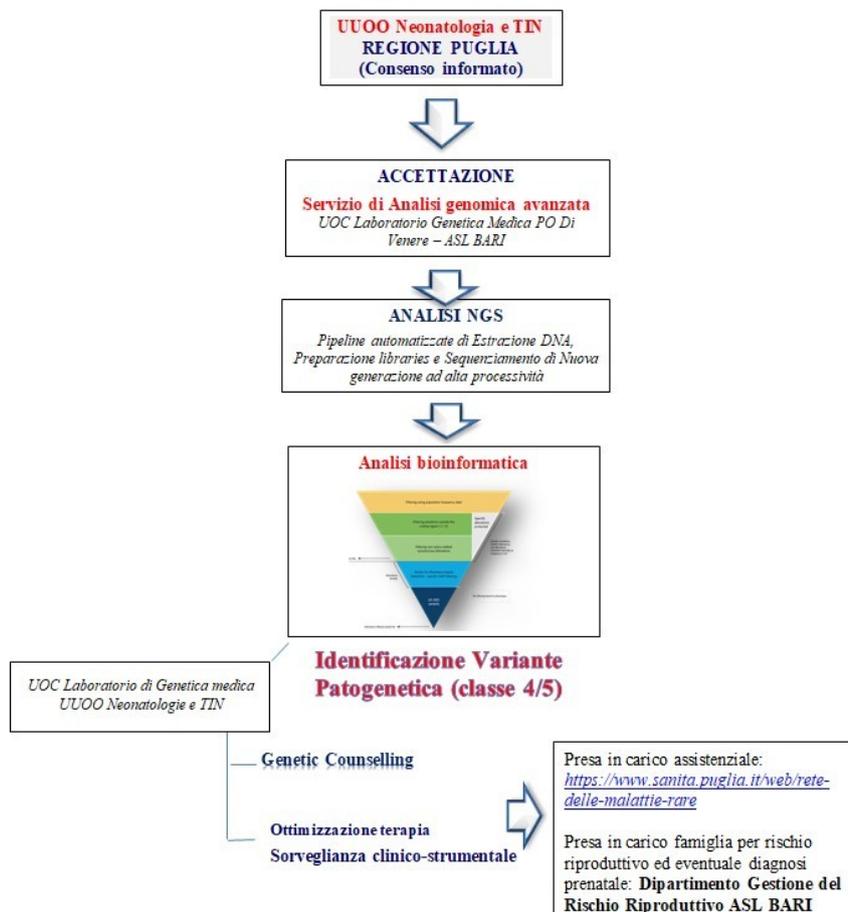
REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E CAPITALE UMANO S.S.R.

Diagramma di flusso





REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.

Tabella COSTI

VOCI DI SPESA	PREVISIONE DI SPESA TOTALE (IVA incl.)	
A – Attrezzature - Reagenti e materiali di consumo		
Lotto per Punzonatore dedicato (per spot multipli) ed estrazione DNA da dried blood spots (DBS). Reagenti, Consumabili in plastica ed eventuali kit indispensabili per il funzionamento del sistema e specifici in relazione al tipo di attrezzatura proposto	€ 150+IVA	€ 183.000
Lotto per Analisi NGS con pannello targettato su circa 400 geni dei campioni di DNA. Reagenti, Consumabili in plastica ed eventuali kit indispensabili per il funzionamento del sistema e specifici in relazione al tipo di attrezzatura proposto	€ 420 +IVA	€ 512.400
B - Spese di personale n. 2 Biologi/Biotecnologi Borsisti con esperienza NGS n. 2 Tecnici di Laboratorio biomedico n.1 Medico esperto in counselling neonatale/genetico	€ 111.600	€ 111.600
C1- Sistemi hardware	€ 15000+IVA	€ 18.300
C2- Sistemi software per la analisi dei dati, la conservazione e la protezione (cybersecurity)	€ 120+IVA	€ 146.400
D – Costi per corsi, congressi e spese di gestione varie	€ 25.000	€ 25.000
		€ 996.700

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.****Scheda INFORMATIVA**

Gentile Signora, Gentili coniugi,
avrete sicuramente sentito parlare degli Screening neonatali. Si tratta di una serie di test che vengono avviati nei primissimi giorni di vita prendendo alcune gocce di sangue dal tallone del vostro neonato. Le gocce di sangue sono poi analizzate e in alcuni casi la analisi consente la identificazione precoce di alcune malattie e l'avvio di programmi di cura.
Accanto agli screening cosiddetti metabolici eseguiti in Puglia presso l'Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, dal Dicembre 2021 è attivo lo screening genetico per la atrofia muscolare spinale (SMA), eseguito presso l'Ospedale Di Venere. Questi screening sono tutti **OBBLIGATORI** per Legge, cioè non vengono eseguiti solo se i genitori esprimono un chiaro dissenso.

Con Legge Regionale n.31 del 2023, la nostra Regione ha approvato il finanziamento di un Progetto di ricerca avanzata che riguarda la possibilità di ampliare lo screening genetico a tutta una serie di malattie e quindi migliorare ulteriormente la nostra capacità di diagnosi precoce già sul neonato. Il progetto, indicato in Legge come Genoma Puglia, vuole verificare su un campione di circa 3000 neonati (1000 neonati/anno) se tale indagine sia eseguibile, tecnicamente affidabile e i costi/benefici.

Va sottolineato come su questo ambito siano in corso diversi Progetti importanti negli Stati Uniti (BabySeq), in Inghilterra e nella Comunità europea (Screen4Care <https://screen4care.eu/>). Il nostro Obiettivo è quello di mettere la nostra Regione al passo con questa entusiasmante prospettiva di diagnosticare prima per curare meglio.

A differenza degli screening obbligatori, si tratta di un Progetto di ricerca per cui serve il vostro consenso. Cerchiamo di seguito di rispondere ad alcune vostre possibili domande fermo restando che per qualsiasi informazione suppletiva potete chiedere sia presso le Neonatologie dove vi viene proposta la adesione al Progetto che direttamente al Laboratorio di Genetica Medica del PO di Venere dove verrà condotta la fase di analisi (0805015005 -mail po-divenere.genetica.medica@asl.bari.it).

In cosa consiste la analisi che sarà eseguita?

L'analisi NGS è un analisi di sequenziamento che analizzerà alcune centinaia di geni che determinano una serie di malattie per le quali una diagnosi precoce consente di migliorare il percorso di terapia.

**REGIONE PUGLIA****DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE****SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA****SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.****Comporta dei rischi/prelievi aggiuntivi di sangue per il neonato?**

Assolutamente no. Sarà eseguito utilizzando gli stessi campioni prelevati per gli screening di Legge. Uno spot di sangue (Dried Blood Spot, DBS) non correttamente eseguito, ovvero campione di DNA non idoneo, non permetterà l'inclusione del campione stesso nel progetto.

Comporta dei costi?

Assolutamente no. È un Progetto finanziato dalla Regione.

Perché devo dare un consenso?

A differenza degli altri Screening, non c'è ancora una evidenza assoluta a favore dei costi/benefici e per questo motivo lo screening genomico fa parte di un Progetto di Ricerca e, come per qualsiasi Progetto, va richiesto il consenso.

Analizzerete tutti i geni del neonato?

Assolutamente no. Saranno analizzati solo e soltanto quei geni per i quali esiste una evidenza che la diagnosi in epoca neonatale/infantile precoce potrebbe significativamente migliorare la storia della malattia.

Perché analizzare alla nascita e non aspettare che compaia qualche segno/sintomo?

È dimostrato da diversi lavori che lo screening genomico anticipa in media di oltre 2 mesi la diagnosi rispetto ad un approccio basato su test genomico in presenza di segni/sintomi di malattia. È intuibile come diagnosticare prima della comparsa dei sintomi possa migliorare molto la gestione della malattia, trattandosi, tra l'altro, in genere di malattie rare per le quali non è semplicissimo fare diagnosi ed avviare eventuale trattamento.

Lo screening escluderà in maniera assoluta che il neonato abbia le malattie analizzate?

No. Negli studi più ampi la capacità diagnostica non supera l'80-85% dei casi.

Lo screening fa diagnosi definitiva?

No. È necessario, come per tutti gli screening un test di conferma, anche se non è escluso con il progresso tecnologico che lo screening faccia già diagnosi di malattia.



REGIONE PUGLIA

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE**

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

**SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.**

Avrò sempre una risposta ?

No. Si tratta di un Progetto di ricerca. Ovviamente se ci darà autorizzazione la chiameremo SOLO se dovessimo identificare varianti geniche che è importante comunicare.



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.

SCREENING GENOMICO NEONATALE (Progetto Genoma Puglia - L.R. 3/2023)

I sottoscritti _____, nato a _____ il _____, e
_____, nata a _____ il _____, residenti in
_____, alla _____

in qualità di GENITORI del neonato

nato a _____ il _____

dichiarano di aver ricevuto idonee informazioni relativamente alla partecipazione al Progetto Puglia-Genoma sullo Screening genomico neonatale. In particolare, dichiariamo:

1. di essere stati adeguatamente informati relativamente a tipo, finalità, modalità di svolgimento del Progetto di ricerca
2. di essere stati adeguatamente informati su vantaggi, limiti e su tutto quello che la analisi può comportare
3. di aver avuto la possibilità di discutere in dettaglio ogni particolare problema riguardante la adesione al Progetto e di avere avuto una risposta chiara e completa ad ogni domanda
4. di avere ricevuto un'informazione comprensibile ed esauriente e la relativa Scheda Informativa
5. di sapere che si tratta di un Progetto di ricerca per cui non avrà una risposta tranne che se dovessimo identificare varianti geniche che è importante comunicare, ovviamente se ci darete vostra autorizzazione
6. di aver avuto tutto il tempo necessario per decidere se partecipare al Progetto
7. di accettare che i dati di analisi possano essere utilizzati per studi o ricerche in modo ANONIMO (in questa maniera non si potrà mai più risalire all'identità dell'individuo)

Noi sottoscritti, liberamente, spontaneamente ed in piena coscienza, consapevoli della possibilità di revocare, in qualsiasi momento prima dell'effettuazione della analisi il consenso ad essa eventualmente prestato:

PRESTIAMO RIFIUTIAMO il proprio consenso alla partecipazione al Progetto.

Dichiariamo inoltre di:



REGIONE PUGLIA

**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E
DEL BENESSERE ANIMALE**

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

**SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA
TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E
CAPITALE UMANO S.S.R.**

VOLERE NON VOLERE essere informati anche di eventuali risultati di rilevanza clinica
ottenuti dall'analisi

I sottoscritti dichiarano che quanto sopra corrisponde a verità e si impegnano a comunicare
tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito.

Data _____

(Firma dei
genitori)
.....

Lo Specialista che ha raccolto il Consenso informato



REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE E DEL BENESSERE ANIMALE

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZIO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA TERRITORIALE - RAPPORTI ISTITUZIONALI E CAPITALE UMANO S.S.R.

Il trattamento dei dati personali effettuato dalla UOC di Genetica Medica della ASL Bari è conforme alle disposizioni contenute nel D. Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 - Codice in materia di protezione dei dati personali, nel Provvedimento dell'Autorità Garante del 24 giugno 2011 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici - e nel Regolamento generale (normativa europea) per la protezione dei dati personali n. 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR) in vigore dal 25 Maggio 2018.

Il trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute per finalità di tutela della salute dell'interessato è possibile solo previa acquisizione del consenso dell'interessato stesso (art. 76 c. 1 e 82 del D.Lgs n. 196.). La mancata prestazione del consenso rende impossibile l'erogazione delle prestazioni e degli accertamenti richiesti. La UOC di Genetica Medica della ASL Bari ha adottato adeguate misure di protezione per garantire l'uso corretto e sicuro dei dati, anche nel caso di trattamento effettuato con strumenti informatici. In qualunque momento, l'interessato può accedere ai dati che lo riguardano, verificando le modalità di acquisizione e se siano esatti, completi, aggiornati e ben custoditi, e può opporsi al trattamento per motivi legittimi.

Titolare del trattamento è l'Azienda Sanitaria Locale - ASL BARI. Responsabile del trattamento è il Direttore della UOC di Genetica Medica della ASL Bari, Dott. Mattia Gentile. L'interessato, ricevuta idonea informativa, esprime il proprio consenso al trattamento dei dati personali che lo riguardano.

Cognome e Nome (in stampatello) probando _____

madre _____

padre _____

Data _____

Firma dei genitori _____

Firma di chi rileva il consenso _____