

Servizio Sanitario Nazionale
REGIONE BASILICATA
AZIENDA SANITARIA LOCALE DI MATERA
Via Montescaglioso - Matera

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE
Nominiato con D.G.R. n. 334 del 21.03.2012 e D.P.G.R. n. 80 del 21.03.2012

N. 553

del 08 MAG. 2014

OGGETTO: Delibera n. 454 del 04/07/2014 ad oggetto *Approvazione progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio-economiche"*. Integrazione.

DESCRIZIONE	Data	Alligati n°
Documenti integranti il provvedimento		

U.O. PROPONENTE "DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE"

Si attesta che la spesa di _____ relativa alla presente deliberazione costituisce:

costo di competenza dell'esercizio 2014

Incremento patrimoniale

e che la spesa stessa rientra nelle previsioni di budget dell'U.O. proponente _____ conto economico/patrimoniale _____ del bilancio corrente, attribuibile alla struttura: _____ centro di costo/responsabilità _____

Il Dirigente dell'U.O.

Matera, li _____

U.O. GESTIONE RISORSE FINANZIARIE

Si riscontra la corretta imputazione contabile della spesa proposta dall'U.O. di cui sopra.

Il Dirigente dell'U.O. Gestione Risorse Finanziarie

Matera, li _____

Viene espresso parere favorevole del Direttore Amministrativo _____

Viene espresso parere favorevole del Direttore Sanitario _____

In data 08 MAG. 2014 nella sede DECCA REGIONE BASILICATA MATERA legale dell'Azienda Sanitaria di Matera (ASM), il Direttore Generale Dott. Rocco Alessandro Giuseppe Maglietta, acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo Dott. Pietro Quinto e del Direttore Sanitario Dott. Andrea Sacco,

IL DIRETTORE GENERALE

PREMESSO che con deliberazione n. 454 del 04/07/2014 quest'Azienda ha approvato il progetto di ricerca "La Fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio economiche", rientrante nella linea progettuale n. 4 "Reti assistenziali" - Progetto 4C "Istituzione rete per le malattie rare in Basilicata", definita con la DGR n. 140/2008, che coinvolge l'U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare del Presidio Ospedaliero di Matera e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASM di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASP di Potenza, il Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica ed il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza, che si propone come obiettivo la messa a punto di un protocollo di analisi finalizzato alla diagnosi clinica e alla genotipizzazione della Fibrosi Cistica nella popolazione lucana;

ATTESO che il gruppo di lavoro incaricato della predisposizione e della successiva realizzazione del suddetto progetto di ricerca, a seguito di più approfondita valutazione, in considerazione dell'imminente entrata in commercio di nuovi farmaci capaci di far maturare o potenziare la proteina CFTR difettosa con possibili effetti benefici per i pazienti affetti da Fibrosi Cistica e della conseguente eventuale selezione dei pazienti da trattare con farmaci innovativi presenti sul mercato in un prossimo futuro, ha modificato alcuni punti inseriti nella stesura iniziale dello stesso progetto, approvata con la su richiamata deliberazione aziendale n. 454/2014;

RILEVATO che le modifiche apportate nel nuovo schema di progetto, allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale, riguardano specificatamente:

- la durata complessiva del progetto, estesa da 3 a 4 anni, secondo il cronoprogramma indicato;
- i costi previsti, che passano dagli iniziali 245.000 euro a 518.000-euro, così come opportunamente dettagliati;

lasciando inalterato tutto il resto del progetto;

VALUTATA la rilevanza sostanziale delle modifiche apportate nel nuovo testo del progetto di ricerca "La Fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio economiche", che sostituisce di fatto il precedente testo del progetto approvato con la più volte menzionata deliberazione aziendale n. 454/2014;

RITENUTO, pertanto, necessario approvare il nuovo testo progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio - economiche", allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale e richiedere contestualmente il relativo finanziamento alla Regione Basilicata secondo quanto stabilito con DGR n. 140/2008;

PRESO ATTO del parere del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario come innanzi espresso con l'opposizione delle rispettive firme;

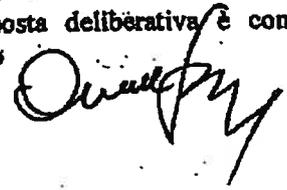
DELIBERA

Per tutto quanto espresso in premessa che qui si intende integralmente riportato:

- di approvare il nuovo testo del progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio - economiche", allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale, rientrante nella linea progettuale n. 4 "Reti assistenziali" - Progetto 4C "Istituzione rete per le malattie rare in Basilicata", definita con la DGR n. 140/2008;
- di richiedere alla Regione Basilicata il finanziamento del suddetto progetto, stimato in € 518.000,00, ai sensi e per gli effetti della DGR n. 140/2008;

- di trasmettere il presente provvedimento all'Assessore alla Salute e Sicurezza, al Dipartimento Politiche della Persona, all'U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare del Presidio Ospedaliero di Matera e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASM di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASP di Potenza, il Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica ed il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza;
- di procedere alla registrazione ed alla pubblicazione nei modi di legge del presente atto deliberativo;

L'Istruttore Dott. Vito D'Alessandro *V. D'Alessandro*
Il Dirigente dell'U.O. dichiara, altresì, che la presente proposta deliberativa è conforme alle disposizioni di legge e regolamentari in materia Dr. Andrea Sacco



Il presente verbale viene letto, approvato e sottoscritto.

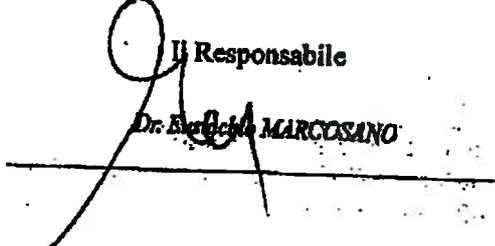
Il Direttore Generale
Dott. Rocco Alessandra Giuseppe Maglietta


CERTIFICAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che, in conformità a quanto disposto dall'art. 32 della Legge 18 giugno 2009 n. 69 e s.m.i., la presente deliberazione è pubblicata nell'Albo Pretorio Informativo dell'Azienda Sanitaria di Matera (ASM), sito web www.asmbasilicata.it, per 5 (cinque) giorni consecutivi.

Matera, il 09 MAG. 2014

Il Responsabile


Dr. Eustachio MARCOSANO

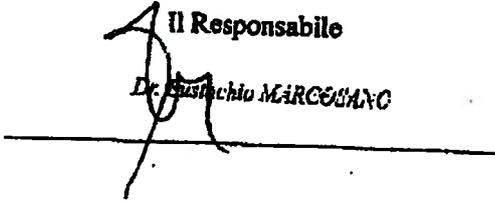
Trasmessa al Collegio Sindacale

Trasmessa alla Regione Basilicata - art. 44 comma 2° L.R. nr. 39 del 31.10.2001


Divenuta esecutiva in data 15 MAG. 2014 ai sensi dell'art. 44 - 8° comma - Legge Regionale n. 39 del 31.10.2001.

Matera, il 15 MAG. 2014

Il Responsabile


Dr. Eustachio MARCOSANO


A.S.P. n. 11 - Matera
Conferma all'Originale
Dr. Eustachio MARCOSANO

SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

Dr. Domenico Dell'Edera
U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare
P.O. "Madonna delle Grazie" – Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel.0835253439
Fax: 0835/253863
email: domenicodelledera68@gmail.com

Dr. Pasquale Silvio Anastasio
Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
P.O. "Madonna delle Grazie" – Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel 0835253387
Fax: 0835253387
email: psanastasio@asimt4.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
P.O: "Madonna delle Grazie" – ASM Matera

IRCCS CROB

Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
Azienda Sanitaria Locale di Potenza (ASP)

Dr. Donatello Salvatore
Centro di Riferimento Regionale per la
Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613213
Fax: 0971612879
email: fibrosicistica@ospedalesancarlo.it

Dr. Sergio Schettini
Direttore Dipartimento della Donna e del
Bambino
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613525
Fax: 0971612588
email: schettini@ospedalesancarlo.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza



TITOLO PROGETTO

LA FIBROSI CISTICA IN BASILICATA: CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE E IMPLICAZIONI SOCIO ECONOMICHE

CONTESTO

La Fibrosi Cistica (FC) è una delle malattie genetiche più frequenti in Europa, con una incidenza di 1 neonato malato ogni 2500-3500 nati vivi. La frequenza dell'eterozigote FC è perciò compresa tra 1:25 e 1:30¹.

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica trasmessa con meccanismo autosomico recessivo. Il gene responsabile, denominato CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), è costituito da 27 esoni che codificano per una proteina di 1480 aminoacidi. Questa è localizzata a livello della membrana delle cellule epiteliali, dove è coinvolta essenzialmente nel trasporto del cloro, e contiene due domini citoplasmatici di legame con l'ATP, la cui idrolisi è fondamentale ai fini del passaggio degli ioni attraverso il canale formato dalla struttura proteica.

La proteina alterata determina un difetto nel trasporto del cloro e conseguentemente presenza di secrezioni poco idratate a livello delle cellule epiteliali presenti nei vari apparati dell'organismo. Come conseguenza si ha: accumulo di muco nei bronchi, addensamento del succo pancreatico e i caratteristici elevati livelli di cloro nel sudore. Altri organi tipicamente interessati sono il fegato, l'intestino, l'apparato riproduttivo.

Le funzioni intellettive e cognitive sono del tutto normali. Caratteristica della malattia è che le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono estremamente variabili. Alcuni malati possono presentare precocemente gli aspetti polmonari della malattia (infezioni respiratorie ricorrenti) e le manifestazioni gastrointestinali quali l'ileo da meconio alla nascita e la sindrome da malassorbimento secondaria all'insufficienza pancreatica; altri hanno sintomi respiratori modesti e contenuti fino all'adolescenza (tosse saltuaria, sinusite, poliposi nasale), con quadro digestivo normale; per altri ancora i sintomi predominanti sono quelli dell'epatopatia o del diabete. In età adulta vengono oggi diagnosticate forme di malattia che hanno come manifestazione quasi esclusivamente l'infertilità maschile dovuta all'assenza congenita dei dotti deferenti² oppure, in entrambi i sessi, episodi di pancreatite ricorrente³.

Sebbene siano state descritte più di 1800 mutazioni del gene CFTR, la maggior parte di queste sono rare e vengono dette "private". Il portatore sano di fibrosi cistica può essere identificato solamente mediante l'indagine molecolare e non mediante dei semplici esami biochimici.

Sulla base di quanto detto bisogna valutare la possibilità di affiancare al piano di screening neonatale, che prevede l'individuazione precoce del malato di fibrosi cistica, un piano di screening preconcezionale che miri ad individuare possibili coppie a rischio (quindi entrambi i partner portatori sani di fibrosi cistica) di concepire un figlio/a affetto/a da questa patologia.

Mentre è indiscussa la validità di attuare lo screening neonatale che prevede l'individuazione precoce del malato di fibrosi cistica e la ricerca dei portatori a tutti i parenti dei pazienti affetti da fibrosi cistica; sulla proponibilità di uno screening per l'identificazione del portatore nella popolazione generale il dibattito è ancora molto acceso.

Recentemente è stata pubblicata una analisi economica sul costo della malattia in Italia⁴. I risultati di questo studio osservazionale indicano che la Fibrosi Cistica è una malattia con un



costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale, in assoluto, elevato, e che, a causa della natura cronica e progressiva della malattia, tale costo tende ad aumentare con l'età del paziente. Per tali motivi, lo screening molecolare del portatore di FC è stato raccomandato fin dal 1999 negli Stati Uniti d'America da parte delle Società Americane di Genetica Medica e di Ostetricia e Ginecologia, in seguito ad un consensus conference del National Institute of Health (NIH)⁵.

La popolazione bersaglio è costituita da adulti in età riproduttiva preferibilmente nel periodo preconcezionale. In Europa nel 2009 vi è stata una "consensus conference" che ha fornito delle raccomandazioni per gli aspetti tecnici dello screening e per una esatta informazione, lasciando ai singoli Stati la decisione se raccomandare l'esecuzione dello screening. Dalle esperienze pubblicate in Italia va ricordata quella della Regione Veneto in cui lo screening è stato raccomandato e dove si è registrata una riduzione dell'incidenza della malattia⁶. In Sardegna è stato eseguito recentemente un programma pilota preconcezionale affiancato allo screening della beta talassemia che ha tratto vantaggio dalla definizione molecolare del 94% delle mutazioni del gene CFTR rispetto ad una media nel resto d'Italia dell'80% circa. Questo screening ha mostrato una elevata partecipazione delle coppie studiate⁷.

TESTING GENETICO

Si definisce screening genetico l'analisi di un'ampia popolazione con l'intento di individuare soggetti malati o portatori di una malattia ereditaria. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito che perché sia messo in atto uno screening di popolazione per un certo tratto genetico devono sussistere delle condizioni preliminari⁸. Le principali di esse sono:

1. gravità e rilevante prevalenza della malattia in oggetto;
2. disponibilità di un test per il portatore altamente sensibile, specifico ed economico;
3. strutture adeguate (consultori e centri per la diagnosi prenatale) per la campagna educativa ed operativa che è indispensabile supporto al test.

La fibrosi cistica può rispondere alla prima condizione, ma per poter essere realizzabile lo screening di massa dovremmo possedere un test molecolare in grado di diagnosticare almeno il 95% dei portatori⁹. Per tale motivo il presente progetto ha lo scopo di applicare un programma di "testing genetico".

Si intende con tale termine l'analisi genetica rivolta, invece che alla generalità della popolazione, a gruppi o categorie di essa. I familiari dei malati FC, soggetti caratterizzati rispetto alla popolazione generale da una maggiore probabilità di essere portatori del gene malattia^{10,11}. Nella popolazione generale sono stati condotti studi-pilota allo scopo di saggiare, in presenza dei limiti tecnici ed organizzativi sopra detti, quale sia l'accettabilità del testing FC e quale la fascia-target più sensibile^{12,13,14}.

La fascia di popolazione rappresentata dalle donne in gravidanza è apparsa quella più recettiva all'offerta del test¹⁵; modeste invece la conoscenza della malattia e l'interesse al test da parte di altre categorie di popolazione^{10,17}.

Sulla base di queste evidenze il presente progetto si propone di offrire il test genetico a quelle coppie della popolazione generale che pianificano o hanno avviato una gravidanza e venga eseguito se, dopo una "accurata e bilanciata" informazione, esse scelgano di farlo.



OBIETTIVI

L'obiettivo del presente progetto riguarda la messa a punto di un protocollo di analisi finalizzato alla diagnosi clinica ed alla genotipizzazione della Fibrosi Cistica nella popolazione lucana. Attualmente in Basilicata è attivo lo screening neonatale utile per l'identificazione precoce del malato di fibrosi cistica. Ciò è molto importante anche alla luce della imminente entrata in commercio di nuovi farmaci capaci di far maturare o di potenziare la proteina CFTR difettosa.

Fasi del progetto:

- Estensione dell'analisi molecolare nelle famiglie dei soggetti con Fibrosi Cistica ed individuazione dei portatori sani.
- Proporre alle coppie in fase preconcezionale ed alle donne gravide nel primo trimestre di sottoporsi allo screening molecolare per la fibrosi cistica.
- Eseguire il test alle coppie di soggetti consanguinei, alle coppie con gravidanza con intestino ipercogeno fetale, ai soggetti con infertilità secondaria ad assenza congenita dei dotti deferenti.
- Censimento delle famiglie a rischio di concepire figli con Fibrosi Cistica.
- Caratterizzazione delle mutazioni presenti nel gene CFTR, con particolare differenziazione fra le "mutazioni private" (mutazioni che si riscontrano soltanto in una famiglia) e "mutazioni ricorrenti" (mutazioni che si riscontrano in famiglie diverse).
- Individuazione di alleli complessi e caratterizzazione funzionale di varianti genomiche nello studio del rapporto tra genotipo e fenotipo in forme tipiche e atipiche di Fibrosi Cistica
- Valutazione della presenza di geni modificatori responsabili della diversità della manifestazione clinica della patologia (studio delle beta defensine, del deficit di alfa 1 antitripsina).
- Azioni di prevenzione mediante opportuna informazione alle famiglie, dove è presente la mutazione del gene CFTR, del rischio procreativo a cui vanno incontro.
- Proposta di diagnosi prenatale nelle coppie a rischio.
- Comunicazione e informazione, sull'intero territorio lucano, con appropriati incontri scientifici con i medici di medicina generale (MMG), con i pediatri di libera scelta (PLS), con i medici specialisti in Ginecologia ed Ostetricia, e con i medici ospedalieri specialisti nelle differenti branche.
- Divulgazione su tutto il territorio regionale mediante appropriati sistemi di comunicazione (brochure, convegni, trasmissioni televisive, incontri scientifici).

ATTIVITÀ TECNICO-SCIENTIFICHE

Il programma di screening

1 fase: Individuazione dei criteri e arruolamento dei soggetti da inserire nello studio.

La prima fase riguarda la disponibilità di analizzare, mediante diagnostica molecolare, la popolazione in età pediatrica che risulta avere un test del sudore positivo o dubbio ed anche i soggetti affetti, curati presso il Centro Regionale per la fibrosi cistica ubicato nell'Azienda San Carlo di Potenza. Il test sarà esteso anche nelle famiglie dove è stata riscontrata la presenza di un soggetto affetto o portatore di FC. Poiché, le coppie che si



sottopongono a protocolli di "Procreazione medicalmente assistita" effettuano, di routine, il test molecolare per la fibrosi cistica, è opportuno che questi soggetti siano inseriti nel presente studio. Inoltre il presente test molecolare dovrà essere proposto a tutte le coppie in fase preconcezionale.

II fase: censimento delle famiglie.

Nel passaggio successivo tutte le informazioni genetiche serviranno per creare un database e censire le famiglie lucane dove è presente la mutazione genica. In questo modo si attiverà un'opera di informazione sui portatori sani, inoltre alle coppie in cui entrambi i coniugi risultino portatori di FC si proporrà, a scopo preventivo, lo studio genotipico del feto applicando un'ulteriore azione preventiva sulla nascita di soggetti affetti da FC.

Per tali motivi sarà necessario costituire un gruppo di studio multidisciplinare fra l'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica, il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera.

Il gruppo avrà il compito di organizzare lo screening molecolare per la genotipizzazione. L'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. di Matera e l'IRCCS CROB di Rionero si occuperanno della genotipizzazione del gene CFTR e della gestione dei dati. Le U.O. cliniche si occuperanno della gestione clinica e di prevenzione della patologia.

III fase

In questa fase si attuerà la raccolta dei campioni di sangue e/o saliva proveniente da tampone buccale necessari per l'estrazione del DNA, dei soggetti provenienti dalle varie U.O. presenti in Regione. Si preparerà un database con codifica semplice per la garanzia di privacy e di cui l'accesso ai nomi è sotto controllo di tre operatori distinti. I campioni saranno inviati l'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera per effettuare un primo screening molecolare delle principali mutazioni che si riscontrano nel gene CFTR, nei casi dove tali mutazioni non sono presenti si procederà, a seguito di un sospetto clinico fondato, allo studio dell'intero gene CFTR e, nei casi selezionati sarà valutato anche il ruolo dei geni modificatori nell'estrinsecazione della patologia.

Terminata la genotipizzazione, si procederà alla comunicazione dei risultati al soggetto ed in seguito ai suoi consanguinei in modo tale da estendere l'indagine molecolare ai suddetti (consanguinei di I grado dei soggetti riscontrati positivi al test molecolare). La flow chart di tale programma è rappresentata in figura 1 (pagina 11).

ATTIVITÀ DIMOSTRATIVE E DI TRASFERIMENTO

RISULTATI ATTESI

- In base ai risultati sarà possibile creare un database di mutazioni del gene CFTR riscontrate nella popolazione lucana con le relative frequenze, che risulta indispensabile per l'avvio di un programma di screening che riguarda i parenti di primo grado dei soggetti identificati come portatori e/o malati. Inoltre, sarà possibile istituire, presso la UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera, una BIOBANCA di DNA dei soggetti che si sono sottoposti allo studio molecolare, in modo da conservare il proprio DNA, per possibili studi e/o approfondimenti futuri.
- Il programma di studio permetterà di individuare l'esatta frequenza di eterozigotità nella

popolazione lucana rispetto a quella nazionale e le mutazioni più rappresentative presenti in Basilicata.

In questo modo si potranno raggiungere i seguenti obiettivi:

- Sviluppo di protocolli analitici non invasivi e poco costosi, di facile applicazione, ottimizzando il protocollo di analisi su DNA estratto oltre che da sangue periferico, anche da sciacquo buccale.
- Sviluppare un efficiente servizio diagnostico in grado di soddisfare la domanda di analisi genetiche sul gene CFTR. L'indagine molecolare sarà svolta nelle modalità seguenti:
 - **Analisi di primo livello:** Analisi multiplex RDB delle mutazioni più frequenti nel gene CFTR. Questa tecnologia è basata sulla discriminazione allelica consentendo, in modo semplice, veloce ed accurato, di tipizzare contemporaneamente 60 diverse mutazioni del gene CFTR in ogni campione. Inoltre, lì dove si renderà necessario, si procederà all'utilizzo di un secondo kit basato sull'amplificazione multiplex e ibridazione inversa su striscia per la rivelazione delle seguenti delezioni associate alla fibrosi cistica: ex 2 del, ex 1 in del, 22,23,24 del, 22,23 del, 2,3 del, 17, 17b, 18 del (denominata anche 3120+1kb del (8,6 kb), 14b-17b del.
 - **Analisi di secondo livello:** sequenziamento diretto degli esoni del gene CFTR comprese le giunzioni esone-introne.
- Realizzazione di una banca dati delle mutazioni riscontrate nella popolazione lucana. Le frequenze delle mutazioni responsabili della fibrosi cistica verranno rese disponibili sul sito web: www.geneticaumana.net. Nel database saranno presenti, oltre ai dati molecolari, tutte le informazioni cliniche e di laboratorio di ogni soggetto analizzato, che possono essere di grande utilità per i familiari dei malati, ma soprattutto per i clinici. In questo modo si costituirà una rete informatica in cui si trovano tutte le informazioni necessarie, aggiornate in tempo reale, sulle malattie diagnosticate con la medesima tecnologia.
- L'avviamento dello screening pilota in oggetto nelle varie U.O. presenti in Regione per genotipizzare i malati e/o portatori sani di fibrosi cistica permetterà di caratterizzare, a cascata, i consanguinei di primo grado. In questo modo si identificheranno le famiglie a rischio e su di esse si attiverà un'opera di informazione e di prevenzione mediante protocolli di diagnosi prenatale.

Tutto questo permetterà alla Regione Basilicata di migliorare la gestione e la prevenzione della patologia in oggetto, attuando dei protocolli legati alla diagnosi molecolare, alla prognosi e al follow up della malattia.

SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

- **IRCCS CROB**
 - Responsabile coordinamento del progetto.
 - Svolgimento indagini biomolecolari sul gene CFTR.
 - Messa a disposizione di spazi e apparecchiature.
 - Rifornimento materiale di consumo.
- **ASM Matera, P.O. Madonna delle Grazie di Matera UOD di Citogenetica e Genetica Molecolare**



- Responsabile coordinamento del progetto.
- Svolgimento indagini biomolecolari sul gene CFTR.
- Messa a disposizione di spazi e apparecchiature.
- Rifornimento materiale di consumo.
- UO Cliniche (Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza, il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'Azienda Sanitaria Locale di Potenza (ASP))
 - Arruolamento dei pazienti.
 - Follow up
 - Consulenza clinica

DURATA COMPLESSIVA

Obiettivo di questo piano di lavoro è che, entro 4 anni dall'avvio, si possano confermare i risultati ottenuti ed ampliarli secondo le modalità discusse nel presente documento. Importante è pubblicare i risultati della ricerca su riviste di rilievo nazionale ed internazionale allo scopo di proporre la metodica al mondo scientifico e di ottenere nuove fonti di finanziamento per la prosecuzione delle attività.

Le attività sperimentali proposte in questo progetto saranno svolte, presso l'UOD di Citogenetica e Genetica Molecolare del P.O. di Matera, da due giovani laureati in scienze biologiche residenti in Basilicata ed in possesso della specializzazione in Genetica Medica o titoli equipollenti con comprovata esperienza nell'ambito della biologia molecolare e da un/a giovane laureato/a in biologia presso l'IRCCS Crob di Rionero.

Costo complessivo del progetto: Euro 518.000,00

COSTI

VOCE	I anno	II anno	III anno	IV anno	TOTALE
Contratto a termine per 1 laureato in scienze biologiche con specializzazione in Genetica Medica o titoli equipollenti	17500 €	17500 €	17500 €	17500 €	70000 €
Contratto a termine per 1 laureato in scienze biologiche con specializzazione in Genetica Medica o titoli equipollenti	17500 €	17500 €	17500 €	17500 €	70000 €
Contratto a termine per 1 giovane laureato/a in scienze biologiche	14500 €	14500 €	14500 €	14500 €	58000 €
Attrezzature (anche a noleggio)	180000 €				180000 €
Materiale di consumo	70000 €				70000 €
Spese generali delle strutture coinvolte	70000 €				70000 €
Totali					518000 €

Rendicontazione: verrà effettuata in Regione Basilicata dal Coordinamento Tecnico.

CRONOPROGRAMMA per 4 anni

UOD di Citogenetica e Genetica Molecolare
 P.O. "Madonna delle Grazie" - Azienda Sanitaria di Matera
 75100 Matera - Tel. 0835/253439 - email:domenicodellenedera68@gmail.com

7/11

5. Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. Arch Intern Med, 1999 Jul 26;159(14):1529-39.
6. Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. JAMA. 2009 Dec 16;302(23):2573-9.
7. Coiana A, Faa' V, Carta D, Puddu R, Cao A, Rosatelli MC. J Cyst Fibros. Preconceptional identification of cystic fibrosis carriers in the Sardinian population: A pilot screening program. 2011 May;10(3):207-11.
8. King's Fund Forum. Consensus Statement: screening for fetal and genetic abnormality. Br Med J 1987, 295, 1551-1553.
9. Lemna WK, Gerald M S, Feldman L, Kerem B, Fernbach SD, Zevkovich EP, O'Brien WE, Riordan JR, Collins FS, Tsui LC, Beaudet AL. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1990, 322, 291-296.
10. Surh LC, Cappelli M, MacDonald NE, Mettler G, Dales R. Cystic fibrosis carrier screening in a high risk population. Participation based on a traditional recruitment process. Arch Pediatr Adolesc Med 1994, 148 632-637.
11. Borgò G, Castellani C, Bonizzato A, Roffini R, Altieri S, Zanolla L, Mastella G. Carrier testing program in a high risk cystic fibrosis population from Northeastern Italy. Active recruitment of relatives via proband's parents. Community Genet 1989, 2, 82-90.
12. Tambor ES, Bernhardt BA, Chase GA, Faden RR, Geller G, Hofman KJ, Holtzman NA. Offering cystic fibrosis carrier screening to an HMO population: factors associated with utilization. Am J Hum Genet 1994, 55, 626-637.
13. Bekker H, Modell M, Denniss G, Silver A, Mathew C, Bobrow M, Marteau T. Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: Supply push or demand pull? BMJ 1993, 306, 1584-1586.
14. Brock DJ. Heterozygote screening for cystic fibrosis. Eur J Hum Genet 1995, 3, 2-13.
15. Witt DR, Schaefer C, Hallam P, Wi S, Blumberg B, Fishbach A, Holtzman J, Kornfeld S, Lee R, Nemzer L, Palmer R. Cystic fibrosis heterozygote screening in 5161 pregnant women. Am J Hum Genet 1996, 58, 823-835.
16. Clayton EW, Hannig VL, Pfothhauer JR, Parker RA, Campbell PW 3rd, Phillips JA 3rd. Lack of interest by non pregnant couples in population-based cystic fibrosis carrier screening. Am J Hum Genet 1996, 58, 617-627.
17. Langfelder Schwind E, Wolfé M, Greendale K, Misra LM, Pass KA, Wallerstein R. Cystic fibrosis carrier screening practices in an ethnically diverse region: experience of the Genetic Network of the Empire State, Puerto Rico and the U.S. Virgin Islands. Genetic Testing 1999,3, 215-218.



SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

Dr. Domenico Dell'Edera
U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare
P.O. "Madonna delle Grazie" – Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel.0835253439
Fax: 08357253863
email: domenicolledera68@gmail.com

Dr. Pasquale Silvio Anastasio
Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
P.O. "Madonna delle Grazie" –Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel 0835253387
Fax: 0835253387
email: psanastasio@aslmt4.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
P.O: "Madonna delle Grazie" – ASM Matera

IRCCS CROB

Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
Azienda Sanitaria Locale di Potenza (ASP)

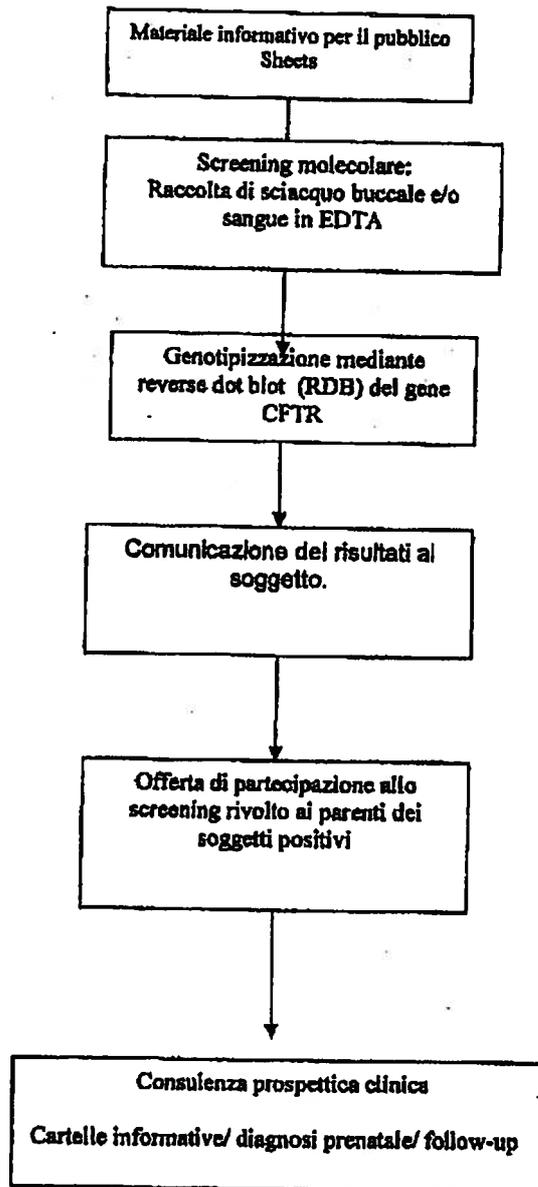
Dr. Donatello Salvatore
Centro di Riferimento Regionale per la
Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613213
Fax: 0971612879
email: fibrosicistica@ospedalesancarlio.it

Dr. Sergio Schettini
Direttore Dipartimento della Donna e del
Bambino
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613525
Fax: 0971612588
email: schettini@ospedalesancarlio.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza



Figura 1. Flow-chart del programma di screening genetico per la fibrosi cistica



Servizio Sanitario Nazionale
REGIONE BASILICATA
AZIENDA SANITARIA LOCALE DI MATERA
Via Montescaglioso - Matera

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE
Nominato con D.G.R. n. 334 del 21.03.2012 e D.P.G.R. n. 80 del 21.03.2012

N. 654

del 04 APR. 2014

OGGETTO: Approvazione progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio - economiche".

DESCRIZIONE Documenti integranti il provvedimento	Data	Allegati n°
Progetto di ricerca: "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio economiche"		

U.O. PROPONENTE "DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE"

Si attesta che la spesa di _____ relativa alla presente deliberazione costituisce:

- costo di competenza dell'esercizio 2013
 Incremento patrimoniale

e che la spesa stessa rientra nelle previsioni di budget dell'U.O. proponente - conto economico/patrimoniale del bilancio corrente, attribuibile alla struttura: - centro di costo/responsabilità

Matera, li _____

Il Dirigente dell'U.O.

U.O. GESTIONE RISORSE FINANZIARIE

Si riscontra la corretta imputazione contabile della spesa proposta dall'U.O. di cui sopra.

Il Dirigente dell'U.O. Gestione Risorse Finanziarie

Matera, li _____

Viene espresso parere favorevole del Direttore Amministrativo

Viene espresso parere favorevole del Direttore Sanitario

In data 04 APR. 2014 nella sede legale dell'Azienda Sanitaria di Matera (ASM), il Direttore Generale Dott. Rocco Alessandro Giuseppe Maglietta, acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo Dott. Pietro Quinto e del Direttore Sanitario Dott. Andrea Sacco,

IL DIRETTORE GENERALE

RICHIAMATI

- l'Accordo tra il Ministero della Salute e le Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee Guida per le attività di Genetica Medica" Rep. 2045 del 15.07.04, finalizzato alla razionalizzazione dell'attività di genetica medica sul territorio;
- il Piano Sanitario Nazionale 2006 – 2008 che promuove le Reti integrate all'interno del sistema sanitario quali strumenti fondamentali per la migliore articolazione organizzativa del SSN;
- la Determinazione della Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano del 10.05.2007 recante "Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare" Rep. atti n. 103/CSR del 10 maggio 2007;
- l'Accordo Stato – Regioni Rep. 164 del 1 agosto 2007 che individua le linee progettuali per l'utilizzo da parte delle Regioni e Province autonome delle risorse vincolate ai sensi della art. 1, commi 34 e 34 bis, della Legge n. 662/1996 per la realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale;
- il Decreto del Ministero della Salute del 10 luglio 2007, che ha consentito l'accesso alle risorse vincolate di cui al sopra richiamato Accordo Stato – Regioni Rep. 164 del 1 agosto 2007, solo attraverso progettualità specifiche, presentate dalle Regioni interessate, coerentemente con le linee indicate nell'Allegato A del decreto medesimo;
- la DGR n. 140/2008 di approvazione del Programma Regionale - anno 2007 – collegato agli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale definiti dal Piano Sanitario Nazionale PSN 2006-2008, secondo le linee progettuali di cui all'Accordo Stato-Regioni Rep.164 - 1 Agosto 2007 - comprensivo dei progetti di cui alla L. 296/2006 (PSN 2006-2008), con riferimento Linea progettuale n.4 – Reti Assistenziali – (4C) Istituzione Rete Malattie Rare in Basilicata;
- la Legge Regionale n. 12/2008 relativa al "Riassetto organizzativo e territoriale del Servizio Sanitario Regionale" che nel ridisegnare l'assetto organizzativo e territoriale del Sistema sanitario regionale, ha accresciuto la logica di rete per migliorare l'appropriatezza, l'equità, l'efficienza, l'efficacia e l'economicità nella predisposizione ed erogazione di servizi;
- il Patto per la Salute siglato tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, Rep. N. 243/CSR del 3 dicembre 2009 che, nel definire i settori strategici in cui operare al fine di qualificare i servizi sanitari regionali e garantire maggiore soddisfacimento dei bisogni dei cittadini ed al tempo stesso un maggiore controllo della spesa include la riorganizzazione delle reti regionali di assistenza;
- la DGR n. 1577/2010 di approvazione da parte della Giunta Regionale della realizzazione della rete regionale della Genetica Medica, con cui si definisce il modello organizzativo dei Servizi di Genetica Medica nella Regione Basilicata, individuando il ruolo e le funzioni di ciascuno di essi all'interno della rete stessa;
- il Piano regionale integrato della salute e dei servizi alla persona e alla comunità 2012 – 2015, approvato con deliberazione del Consiglio Regionale n. 317/2012, che pone tra gli obiettivi di riorganizzazione del Sistema Sanitario Regionale lo sviluppo della logica di rete al fine di garantire ai cittadini la migliore qualità assistenziale, assicurando equità di accesso ed efficacia delle prestazioni sanitarie;

PREMESSO che:

- con la sopra richiamata DGR n. 140/2008 è stato approvato il programma regionale redatto in conformità agli indirizzi progettuali di cui all'Accordo Stato-Regioni Rep.164 - 1 Agosto 2007, comprendente i progetti collegati agli obiettivi del PSN 2006 – 2008, anche di durata pluriennale,

nonchè i progetti specifici da candidare al cofinanziamento di cui alla L. 296/2006, tra cui figura, nell'ambito della linea progettuale n. 4 "reti assistenziali", il progetto 4C "Istituzione rete per malattie rare";

- nel marzo 2008 come stabilito nella Conferenza Stato Regioni del 10 maggio 2007, è stato attivato in Regione Basilicata il Registro delle Malattie Rare, per garantire il flusso attivo dei dati epidemiologici dai Registri Regionali al Registro Nazionale Malattie Rare, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità;

CONSIDERATO che

- la Fibrosi Cistica, pur classificandosi quale malattia rara, è una delle patologie genetiche gravi più frequenti in Europa, con una incidenza di 1 neonato malato ogni 2500 – 3500 nati vivi;
- la suddetta malattia presenta elevati costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale, che, in considerazione della natura cronica e progressiva della stessa, tendono ad aumentare con il crescere dell'età del paziente;

EVIDENZIATO che in Italia sono presenti oltre due milioni e mezzo di portatori sani di Fibrosi Cistica, spesso inconsapevoli di esserlo, potenzialmente in grado di trasmettere la malattia ai loro figli;

ATTESO che il portatore sano di Fibrosi Cistica può essere identificato solamente mediante l'indagine molecolare e non mediante dei semplici esami biochimici;

RILEVATO che a livello internazionale è stata riconosciuta la fondamentale importanza dello screening molecolare del portatore di Fibrosi Cistica, la cui attuazione è stata raccomandata nell'ambito di "consensus conference" al fine di ridurre l'incidenza della malattia, così come dimostrato dalle esperienze realizzate anche da alcune Regioni italiane;

DATO ATTO, che in ottemperanza alle indicazioni fornite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, per poter realizzare uno screening di massa occorre, tra le altre cose, possedere un test molecolare in grado di diagnosticare almeno il 95% dei portatori;

CONSIDERATO che, ai sensi di quanto stabilito nella sopra richiamata DGR 1577/2010, nell'ambito delle strategie di promozione e sviluppo della rete regionale della genetica medica, l'Azienda intende presentare un progetto di ricerca, allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale, che coinvolge l'U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare del Presidio Ospedaliero di Matera e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASM di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASP di Potenza, il Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica ed il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza, che si propone come obiettivo la messa a punto di un protocollo di analisi finalizzato alla diagnosi clinica e alla genotipizzazione della Fibrosi Cistica nella popolazione lucana;

ATTESO, pertanto, che il suddetto progetto è finalizzato al potenziamento della Rete Regionale della Genetica Medica attraverso il pieno coinvolgimento delle Aziende ASP,ASM, AOR San Carlo e IRCCS CROB di Rionero in Vulture;

CONSIDERATO che nella DGR 1577/2010 i Direttori Generali delle Aziende ASP,ASM, AOR San Carlo e IRCCS CROB di Rionero in Vulture si sono impegnati a porre in essere quanto necessario allo sviluppo e al funzionamento della Rete Regionale della Genetica Medica;

ATTESO che il suddetto progetto, il cui Coordinamento Tecnico prevede il coinvolgimento del Dott. Domenico Dell'Edera in qualità di responsabile della U.O. di Citogenetica e Genetica Molecolare del P.O. di Matera e della Dr.ssa Antonella Angione, Referente Operativo Regionale del Registro Nazionale Malattie Rare della Regione Basilicata, risulta articolato in 3 fasi distinte, per una durata complessiva di 36 mesi e necessita di una serie di risorse, il cui costo complessivo, stimato in € 245.000,00;

VALUTATA la valenza scientifica del progetto di ricerca dianzi menzionato, che si colloca a pieno titolo all'interno linea progettuale n. 4 "Reti assistenziali" e nello specifico nel progetto 4C "Istituzione rete per le malattie rare in Basilicata", definita con la sopra richiamata DGR n. 140/2008, risultando, inoltre, coerente con le politiche e le strategie rivolte alla realizzazione della rete regionale della Genetica Medica, in conformità agli obiettivi di programmazione sanitaria regionale, prefiggendosi quale scopo ultimo la prevenzione e la riduzione della frequenza di nati con Fibrosi Cistica, con enormi benefici sia sotto il profilo assistenziale, sia sotto quello meramente economico, con una potenziale significativa riduzione dei costi nel medio - lungo periodo;

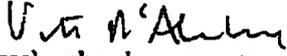
RITENUTO, pertanto, necessario approvare il più volte menzionato progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio - economiche", allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale e richiedere contestualmente il relativo finanziamento alla Regione Basilicata secondo quanto stabilito con DGR n. 140/2008;

PRESO ATTO del parere del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario come innanzi espresso con l'apposizione delle rispettive firme;

DELIBERA

Per tutto quanto espresso in premessa che qui si intende integralmente riportato:

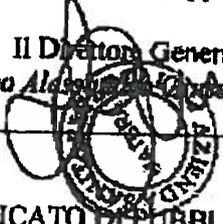
- di approvare il progetto di ricerca "La fibrosi cistica in Basilicata: caratterizzazione biomolecolare e implicazioni socio - economiche", allegato al presente provvedimento per formarne parte integrante e sostanziale, rientrante nella linea progettuale n. 4 "Reti assistenziali" - Progetto 4C "Istituzione rete per le malattie rare in Basilicata", definita con la sopra richiamata DGR n. 140/2008;
- di richiedere alla Regione Basilicata il finanziamento del suddetto progetto, stimato in € 245.000,00, ai sensi e per gli effetti della DGR n. 140/2008;
- di trasmettere il presente provvedimento all'Assessore alla Salute e Sicurezza, al Dipartimento Politiche della Persona, all'U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare del Presidio Ospedaliero di Matera e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASM di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia dell'ASP di Potenza, il Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica ed il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo di Potenza;
- di procedere alla registrazione ed alla pubblicazione nei modi di legge del presente atto deliberativo;

L'Istruttore Dott. Vito D'Alessandro 
Il Dirigente dell'U.O. dichiara, altresì, che la presente proposta deliberativa è conforme alle disposizioni di legge e regolamentari in materia Dr. Andrea Sacco



Il presente verbale viene letto, approvato e sottoscritto.

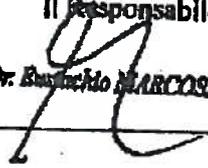
Il Direttore Generale
Dott. Rocco Aldegheri Giuseppe Maglietta


CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che, in conformità a quanto disposto dall'art. 32 della Legge 18 giugno 2009 n. 69 e s.m.i., la presente deliberazione è pubblicata nell'Albo Pretorio Informativo dell'Azienda Sanitaria di Matera (ASM), sito web www.asmbasilicata.it, per 5 (cinque) giorni consecutivi.

Matera, il 07 APR 2014

Il Responsabile


Dr. Pasquale MARCOSANO

Trasmessa al Collegio Sindacale

Trasmessa alla Regione Basilicata – art. 44 comma 2° L.R. nr. 39 del 31.10.2001

Divenuta esecutiva in data _____ ai sensi dell'art. 44 – 8° comma – Legge Regionale n. 39 del 31.10.2001.

Il Responsabile

Matera, il _____

Allegato n° 1 alla
N° 454 del 04 APR 2014

SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

Dr. Domenico Dell'Edera
U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare
P.O. "Madonna delle Grazie" – Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel.0835253439
Fax: 0835/253863
email: domenicodelledera68@gmail.com

Dr. Pasquale Silvio Anastasio
Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
P.O. "Madonna delle Grazie" – Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel 0835253387
Fax: 0835253387
email: psanastasio@aslmt4.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
P.O: "Madonna delle Grazie" – ASM Matera

IRCCS CROB

Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
Azienda Sanitaria Locale di Potenza (ASP)

Dr. Donatello Salvatore
Centro di Riferimento Regionale per la
Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613213
Fax: 0971612879
email: fibrosicistica@ospedalesancarlo.it

Dr. Sergio Schettini
Direttore Dipartimento della Donna e del
Bambino
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613525
Fax: 0971612588
email: schettini@ospedalesancarlo.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "San Carlo" – Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza

TITOLO PROGETTO

LA FIBROSI CISTICA IN BASILICATA: CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE E IMPLICAZIONI SOCIO ECONOMICHE

CONTESTO

La Fibrosi Cistica (FC) è una delle malattie genetiche più frequenti in Europa, con una incidenza di 1 neonato malato ogni 2500-3500 nati vivi. La frequenza dell'eterozigote FC è perciò compresa tra 1:25 e 1:30¹.

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica trasmessa con meccanismo autosomico recessivo. Il gene responsabile, denominato CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), è costituito da 27 esoni che codificano per una proteina di 1480 aminoacidi. Questa è localizzata a livello della membrana delle cellule epiteliali, dove è coinvolta essenzialmente nel trasporto del cloro, e contiene due domini citoplasmatici di legame con l'ATP, la cui idrolisi è fondamentale ai fini del passaggio degli ioni attraverso il canale formato dalla struttura proteica.

La proteina alterata determina un difetto nel trasporto del cloro e conseguentemente presenza di secrezioni poco idratate a livello delle cellule epiteliali presenti nei vari apparati dell'organismo. Come conseguenza si ha: accumulo di muco nei bronchi, addensamento del succo pancreatico e i caratteristici elevati livelli di cloro nel sudore. Altri organi tipicamente interessati sono il fegato, l'intestino, l'apparato riproduttivo.

Le funzioni intellettive e cognitive sono del tutto normali. Caratteristica della malattia è che le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono estremamente variabili. Alcuni malati possono presentare precocemente gli aspetti polmonari della malattia (infezioni respiratorie ricorrenti) e le manifestazioni gastrointestinali quali l'ileo da meconio alla nascita e la sindrome da malassorbimento secondaria all'insufficienza pancreatica; altri hanno sintomi respiratori modesti e contenuti fino all'adolescenza (tosse saltuaria, sinusite, poliposi nasale), con quadro digestivo normale; per altri ancora i sintomi predominanti sono quelli dell'epatopatia o del diabete. In età adulta vengono oggi diagnosticate forme di malattia che hanno come manifestazione quasi esclusivamente l'infertilità maschile dovuta all'assenza congenita dei dotti deferenti² oppure, in entrambi i sessi, episodi di pancreatite ricorrente³.

Sebbene siano state descritte più di 1800 mutazioni del gene CFTR, la maggior parte di queste sono rare, infatti 60 mutazioni rappresentano circa l'95% degli alleli mutati nel mondo. Il portatore sano di fibrosi cistica può essere identificato solamente mediante l'indagine molecolare e non mediante dei semplici esami biochimici.

Sulla base di quanto detto bisogna valutare attentamente se attuare un piano di screening che preveda l'individuazione precoce del malato di fibrosi cistica o se sia meglio attuare un piano di screening preconcezionale che miri ad individuare possibili coppie a rischio (quindi entrambi i partner portatori sani di fibrosi cistica) di concepire un figlio/a affetto/a da questa patologia.

Mentre è indiscussa la validità di attuare lo screening neonatale che prevede l'individuazione precoce del malato di fibrosi cistica e la ricerca dei portatori a tutti i parenti dei pazienti affetti da fibrosi cistica; sulla proponibilità di uno screening per l'identificazione del portatore nella popolazione generale il dibattito è ancora molto acceso.

Recentemente è stata pubblicata una analisi economica sul costo della malattia in Italia⁴. I

risultati di questo studio osservazionale indicano che la Fibrosi Cistica è una malattia con un costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale, in assoluto, elevato, e che, a causa della natura cronica e progressiva della malattia, tale costo tende ad aumentare con l'età del paziente. Per tali motivi, lo screening molecolare del portatore di FC è stato raccomandato fin dal 1999 negli Stati Uniti d'America da parte delle Società Americane di Genetica Medica e di Ostetricia e Ginecologia, in seguito ad un consensus conference del National Institute of Health (NIH)⁵.

La popolazione bersaglio è costituita da adulti in età riproduttiva preferibilmente nel periodo preconcezionale. In Europa nel 2009 vi è stata una "consensus conference" che ha fornito delle raccomandazioni per gli aspetti tecnici dello screening e per una esatta informazione, lasciando ai singoli Stati la decisione se raccomandare l'esecuzione dello screening. Dalle esperienze pubblicate in Italia va ricordata quella della Regione Veneto in cui lo screening è stato raccomandato e dove si è registrata una riduzione dell'incidenza della malattia⁶. In Sardegna è stato eseguito recentemente un programma pilota preconcezionale affiancato allo screening della beta talassemia che ha tratto vantaggio dalla definizione molecolare del 94% delle mutazioni del gene CFTR rispetto ad una media nel resto d'Italia dell'80% circa. Questo screening ha mostrato una elevata partecipazione delle coppie studiate⁷.

TESTING GENETICO

Si definisce screening genetico l'analisi di un'ampia popolazione con l'intento di individuare soggetti malati o portatori di una malattia ereditaria. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito che perché sia messo in atto uno screening di popolazione per un certo tratto genetico devono sussistere delle condizioni preliminari⁸. Le principali di esse sono:

1. gravità e rilevante prevalenza della malattia in oggetto;
2. disponibilità di un test per il portatore altamente sensibile, specifico ed economico;
3. strutture adeguate (consultori e centri per la diagnosi prenatale) per la campagna educativa ed operativa che è indispensabile supporto al test.

La fibrosi cistica può rispondere alla prima condizione, ma per poter essere realizzabile lo screening di massa dovremmo possedere un test molecolare in grado di diagnosticare almeno il 95% dei portatori⁹. Per tale motivo il presente progetto ha lo scopo di applicare un programma di "testing genetico".

Si intende con tale termine l'analisi genetica rivolta, invece che alla generalità della popolazione, a gruppi o categorie di essa. I familiari dei malati FC, soggetti caratterizzati rispetto alla popolazione generale da una maggiore probabilità di essere portatori del gene malattia^{10,11}. Nella popolazione generale sono stati condotti studi-pilota allo scopo di saggiare, in presenza dei limiti tecnici ed organizzativi sopra detti, quale sia l'accettabilità del testing FC e quale la fascia-target più sensibile^{12,13,14}.

La fascia di popolazione rappresentata dalle donne in gravidanza è apparsa quella più recettiva all'offerta del test¹⁵; modeste invece la conoscenza della malattia e l'interesse al test da parte di altre categorie di popolazione^{16,17}.

Sulla base di queste evidenze il presente progetto si propone di offrire il test genetico a quelle coppie della popolazione generale che pianificano o hanno avviato una gravidanza e venga eseguito se, dopo una "accurata e bilanciata" informazione, esse scelgano di farlo.

OBIETTIVI

L'obiettivo del presente progetto riguarda la messa a punto di un protocollo di analisi finalizzato alla diagnosi clinica ed alla genotipizzazione della Fibrosi Cistica nella popolazione lucana.

Fasi del progetto:

- Individuazione, mediante screening neonatale, dei soggetti affetti da FC e caratterizzazione molecolare del difetto genetico.
- Estensione dell'analisi molecolare nelle famiglie dei soggetti con Fibrosi Cistica ed individuazione dei portatori sani.
- Proporre alle coppie in fase preconcezionale ed alle donne gravide nel primo trimestre di sottoporsi allo screening molecolare per la fibrosi cistica.
- Eseguire il test alle coppie di soggetti consanguinei, alle coppie con gravidanza con intestino iperecogeno fetale, ai soggetti con infertilità secondaria ad assenza congenita dei dotti deferenti.
- Censimento delle famiglie a rischio di concepire figli con Fibrosi Cistica.
- Caratterizzazione delle mutazioni presenti nel gene CFTR, con particolare differenziazione fra le "mutazioni private" (mutazioni che si riscontrano soltanto in una famiglia) e "mutazioni ricorrenti" (mutazioni che si riscontrano in famiglie diverse).
- Individuazione di alleli complessi e caratterizzazione funzionale di varianti genomiche nello studio del rapporto tra genotipo e fenotipo in forme tipiche e atipiche di Fibrosi Cistica
- Valutazione della presenza di geni modificatori responsabili della diversità della manifestazione clinica della patologia (studio delle beta defensine, del deficit di alfa 1 antitripsina).
- Azioni di prevenzione mediante opportuna informazione alle famiglie, dove è presente la mutazione del gene CFTR, del rischio procreativo a cui vanno incontro.
- Proposta di diagnosi prenatale nelle coppie a rischio.
- Comunicazione e informazione, sull'intero territorio lucano, con appropriati incontri scientifici con i medici di medicina generale (MMG), con i pediatri di libera scelta (PLS), con i medici specialisti in Ginecologia ed Ostetricia, e con i medici ospedaliери specialisti nelle differenti branche.
- Divulgazione su tutto il territorio regionale mediante appropriati sistemi di comunicazione (brochure, convegni, trasmissioni televisive, incontri scientifici).

ATTIVITÀ TECNICO-SCIENTIFICHE

Il programma di screening

I fase: Individuazione dei criteri e arruolamento dei soggetti da inserire nello studio.

La prima fase riguarda la disponibilità di analizzare, mediante diagnostica molecolare, la popolazione in età pediatrica che risulta avere un test del sudore positivo o dubbio ed anche i soggetti affetti censiti e curati presso il Centro Regionale per la fibrosi cistica ubicato nell'Azienda San Carlo di Potenza. Il test sarà esteso anche nelle famiglie dove è stata riscontrata la presenza di un soggetto affetto o portatore di FC. Poiché, le coppie che si sottopongono a protocolli di "Procreazione medicalmente assistita" effettuano, di routine, il

test molecolare per la fibrosi cistica, è opportuno che questi soggetti siano inseriti nel presente studio. Inoltre il presente test molecolare dovrà essere proposto a tutte le coppie in fase preconcezionale.

II fase: censimento delle famiglie.

Nel passaggio successivo tutte le informazioni genetiche serviranno per creare un database e censire le famiglie lucane dove è presente la mutazione genica. In questo modo si attiverà un'opera di informazione sui portatori sani, inoltre alle coppie in cui entrambi i coniugi risultino portatori di FC si proporrà, a scopo preventivo, lo studio genotipico del feto applicando un'ulteriore azione preventiva sulla nascita di soggetti affetti da FC.

Per tali motivi sarà necessario costituire un gruppo di studio multidisciplinare fra l'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. di Matera, l'IRCCS CROB di Rionero, il Centro Regionale per la Fibrosi Cistica, il Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera San Carlo di Potenza e il Dipartimento Donna, Maternità e Infanzia del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera.

Il gruppo avrà il compito di organizzare lo screening molecolare per la genotipizzazione. L'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. di Matera e l'IRCCS CROB di Rionero si occuperanno della genotipizzazione del gene CFTR e della gestione dei dati. Le U.O. cliniche si occuperanno della gestione clinica e di prevenzione della patologia.

III fase

In questa fase si attuerà la raccolta dei campioni di sangue e/o saliva proveniente da tampone buccale necessari per l'estrazione del DNA, dei soggetti provenienti dalle varie U.O. presenti in Regione. Si preparerà un database con codifica semplice per la garanzia di privacy e di cui l'accesso ai nomi è sotto controllo di tre operatori distinti. I campioni saranno inviati l'UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera per effettuare un primo screening molecolare delle principali mutazioni che si riscontrano nel gene CFTR, nei casi dove tali mutazioni non sono presenti si procederà, a seguito di un sospetto clinico fondato, allo studio dell'intero gene CFTR che sarà attuato presso l'IRCCS CROB di Rionero, e nei casi selezionati sarà valutato anche il ruolo dei geni modificatori nell'estrinsecazione della patologia.

Terminata la genotipizzazione, si procederà alla comunicazione dei risultati al soggetto ed in seguito ai suoi consanguinei in modo tale da estendere l'indagine molecolare ai suddetti (consanguinei di I grado dei soggetti riscontrati positivi al test molecolare). La flow chart di tale programma è rappresentata in figura 1 (pagina 11).

ATTIVITÀ DIMOSTRATIVE E DI TRASFERIMENTO

RISULTATI ATTESI

- In base ai risultati sarà possibile creare un database di mutazioni del gene CFTR riscontrate nella popolazione lucana con le relative frequenze, che risulta indispensabile per l'avvio di un programma di screening che riguarda i parenti di primo grado dei soggetti identificati come portatori e/o malati. Inoltre, sarà possibile istituire, presso la UOD di citogenetica e genetica molecolare del P.O. "Madonna delle Grazie" di Matera, una BIOBANCA di DNA dei soggetti che si sono sottoposti allo studio molecolare, in modo da conservare il proprio DNA, per possibili studi e/o approfondimenti futuri.
- Il programma di studio permetterà di individuare l'esatta frequenza di eterozigosità nella popolazione lucana rispetto a quella nazionale e le mutazioni più rappresentative

presenti in Basilicata.

In questo modo si potranno raggiungere i seguenti obiettivi:

- Sviluppo di protocolli analitici non invasivi e poco costosi, di facile applicazione, ottimizzando il protocollo di analisi su DNA estratto oltre che da sangue periferico, anche da sciacquo buccale.
- Sviluppare un efficiente servizio diagnostico in grado di soddisfare la domanda di analisi genetiche sul gene CFTR. Il kit diagnostico che verrà utilizzato ha infatti una detection rate del 98% ed una specificità del 100%. Questa tecnologia è basata sulla discriminazione allelica consentendo, in modo semplice, veloce ed accurato, di tipizzare contemporaneamente 60 diverse mutazioni del gene CFTR in ogni campione. Inoltre, lì dove si renderà necessario, si procederà all'utilizzo di un secondo kit basato sull'amplificazione multiplex e ibridazione inversa su striscia per la rivelazione delle seguenti delezioni associate alla fibrosi cistica: ex 2 del, ex 1 In del, 22,23,24 del, 22,23 del, 2,3 del, 17, 17b, 18 del (denominata anche 3120+1kb del (8,6 kb), 14b-17b del.
- Realizzazione di una banca dati delle mutazioni riscontrate nella popolazione lucana. Le frequenze delle mutazioni responsabili della fibrosi cistica verranno rese disponibili sul sito web: www.geneticaumana.net. Nel database saranno presenti, oltre ai dati molecolari, tutte le informazioni cliniche e di laboratorio di ogni soggetto analizzato, che possono essere di grande utilità per i familiari dei malati, ma soprattutto per i clinici. In questo modo si costituirà una rete informatica in cui si trovano tutte le informazioni necessarie, aggiornate in tempo reale, sulle malattie diagnosticate con la medesima tecnologia.
- L'avviamento dello screening pilota in oggetto nelle varie U.O. presenti in Regione per genotipizzare i malati e/o portatori sani di fibrosi cistica permetterà di caratterizzare, a cascata, i consanguinei di primo grado. In questo modo si identificheranno le famiglie a rischio e su di esse si attiverà un'opera di informazione e di prevenzione mediante protocolli di diagnosi prenatale.

Tutto questo permetterà alla Regione Basilicata di migliorare la gestione e la prevenzione della patologia in oggetto, attuando dei protocolli legati alla diagnosi molecolare, alla prognosi e al follow up della malattia.

SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

- IRCCS CROB
 - Responsabile coordinamento del progetto.
 - Svolgimento indagini biomolecolari sul gene CFTR.
 - Messa a disposizione di spazi e apparecchiature.
 - Rifornimento materiale di consumo.
- ASM Matera, P.O. Madonna delle Grazie di Matera UOD di Citogenetica e Genetica Molecolare
 - Responsabile coordinamento del progetto.
 - Svolgimento indagini biomolecolari sul gene CFTR.
 - Messa a disposizione di spazi e apparecchiature.
 - Rifornimento materiale di consumo.
- UO Cliniche (Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera San Carlo

introdurre eventuali correttivi.

PIANO DI COMUNICAZIONE E DIFFUSIONE DEI RISULTATI

Definizione di una brochure/stant book informativa per gli operatori del settore, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, responsabili dei consultori, medici operanti nelle varie unità operative dei vari ospedali della regione veterinari e responsabili a livello regionale. Preparazione di un convegno per presentare i risultati progettuali e per il confronto con specialisti del settore.

Bibliografia

1. Castellani C, Bonizzato A, Cabrini G, Mastella G. Newborn screening strategy for cystic fibrosis: a field study in an area with high allelic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1997, 86, 497-502.
2. Lissens W, Mercier B, Tournaye H, Bonduelle M, Ferec C, Seneca S, Devereoy P, Silber S, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cystic fibrosis and infertility caused by congenital bilateral absence of the vas deferens and related clinical entities. *Hum Reprod* 1996, 11, suppl 4, 55-78.
3. Cohn J A, Friedman K J, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998, 339, 635-8.
4. Colombo C, Daccò V, Alicandro G, Loi S, Mazzi S, Lucioni C, Ravasio R. Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Adv Ther.* 2013 Feb;30(2):165-75.
5. Genetic testing for cystic fibrosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med.* 1999 Jul 26;159(14):1529-39.
6. Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA.* 2009 Dec 16;302(23):2573-9.
7. Coiana A, Faa' V, Carta D, Puddu R, Cao A, Rosatelli MC. J Cyst Fibros. Preconceptional identification of cystic fibrosis carriers in the Sardinian population: A pilot screening program. 2011 May;10(3):207-11.
8. King's Fund Forum. Consensus Statement: screening for fetal and genetic abnormality. *Br Med J* 1987, 295, 1551-1553.
9. Lemna WK, Gerald M S, Feldman L, Kerem B, Fernbach SD, Zevkovich EP, O'Brien WE, Riordan JR, Collins FS, Tsui LC, Beaudet AL. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990, 322, 291-296.
10. Surh LC, Cappelli M, MacDonald NE, Mettler G, Dales R. Cystic fibrosis carrier screening in a high risk population. Participation based on a traditional recruitment process. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, 148 632-637.
11. Borgo G, Castellani C, Bonizzato A, Rolfini R, Altieri S, Zanolla L, Mastella G. Carrier testing program in a high risk cystic fibrosis population from Northeastern Italy. Active recruitment of relatives via proband's parents. *Community Genet* 1999, 2, 82-90.
12. Tambor ES, Bernhardt BA, Chase GA, Faden RR, Geller G, Hofman KJ, Holtzman NA. Offering cystic fibrosis carrier screening to an HMO population: factors associated with

- utilization. *Am J Hum Genet* 1994, 55, 626-637.
13. Bekker H, Modell M, Denniss G, Silver A, Mathew C, Bobrow M, Marteau T. Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: Supply push or demand pull? *BMJ* 1993, 306, 1584-1586.
 14. Brock DJ. Heterozygote screening for cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1995, 3, 2-13.
 15. Witt DR, Schaefer C, Hallam P, Wi S, Blumberg B, Fishbach A, Holtzman J, Kornfeld S, Lee R, Nemzer L, Palmer R. Cystic fibrosis heterozygote screening in 5161 pregnant women. *Am J Hum Genet* 1996, 58, 823-835.
 16. Clayton EW, Hannig VL, Pfothhauer JP, Parker RA, Campbell PW 3rd, Phillips JA 3rd. Lack of interest by non pregnant couples in population-based cystic fibrosis carrier screening. *Am J Hum Genet* 1996, 58, 617-627.
 17. Langfelder Schwind E, Wolfe M, Greendale K, Misra LM, Pass KA, Wallerstein R. Cystic fibrosis carrier screening practices in an ethnically diverse region: experience of the Genetic Network of the Empire State, Puerto Rico and the U.S. Virgin Islands. *Genetic Testing* 1999,3, 215-218.

SOGGETTI COINVOLTI NEL PROGETTO DI RICERCA

Dr. Domenico Dell'Edera
U.O.D. Citogenetica e Genetica Molecolare
P.O. "Madonna delle Grazie" - Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel.0835253439
Fax: 0835/253863
email: domenicedelledera68@gmail.com

Dr. Pasquale Silvio Anastasio
Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
P.O. "Madonna delle Grazie" - Matera
Ctr Cattedra Ambulante 75100 Matera
Tel 0835253387
Fax: 0835253387
email: psanastasio@aslmt4.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
P.O. "Madonna delle Grazie" - ASM Matera

IRCCS CROB

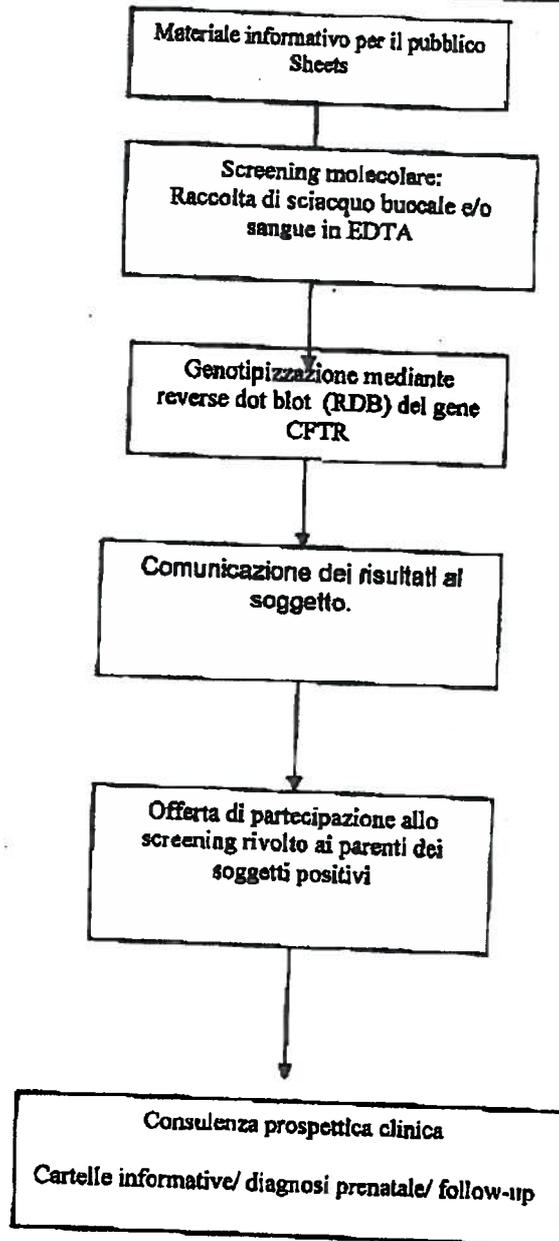
Direttore Dipartimento Donna, Maternità e
Infanzia
Azienda Sanitaria Locale di Potenza (ASP)

Dr. Donatello Salvatore
Centro di Riferimento Regionale per la
Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera "San Carlo" - Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613213
Fax: 0971612879
email: fibrosicistica@ospedalesancarolo.it

Dr. Sergio Schettini
Direttore Dipartimento della Donna e del
Bambino
Azienda Ospedaliera "San Carlo" - Potenza
Ctr. Macchia Romana. 85100 Potenza
Tel. 0971613525
Fax: 0971612588
email: schettini@ospedalesancarolo.it

U.O.C. di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "San Carlo" - Potenza

Figura 1. Flow-chart del programma di screening genetico per la fibrosi cistica



Del che è redatto il presente verbale che, letto e confermato, viene sottoscritto come segue:

IL SEGRETARIO

Nolc

IL PRESIDENTE

[Signature]

Si attesta che copia conforme della presente deliberazione è stata trasmessa in data 4-8-14
al Dipartimento interessato al Consiglio regionale

L'IMPIEGATO ADDETTO

F. Juvante