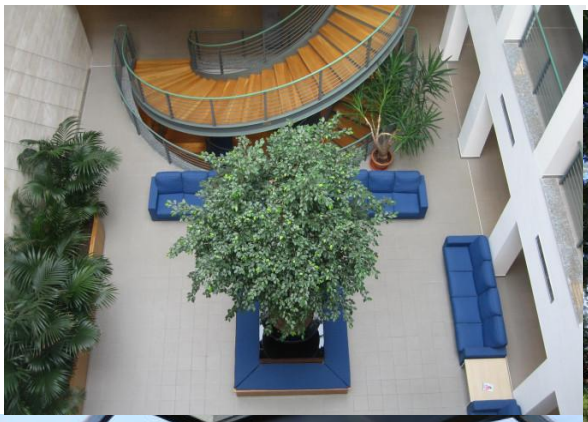

CARTA DEI SERVIZI

[Centro di Ricerca Clinica e Laboratori Specialistici]

PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Questo documento costituisce la Carta dei Servizi del Laboratorio Specialistico e del Centro di Ricerca Clinica dell'Università G. d'Annunzio facenti parte del Centro di Studi e Tecnologie Avanzate (CAST: Center for Advanced Studies and Technology)

Con questo documento si intende fornire informazioni generali e specifiche riguardo il Laboratorio Specialistico e il Centro di Ricerca Clinica, sui servizi prestati e sulle modalità di erogazione degli stessi.

Il Centro si impegna a dare la più ampia diffusione della presente Carta dei Servizi a tutte le parti interessate e a mantenerla aggiornata.

PRINCIPI FONDAMENTALI

I principi fondamentali ai quali la Carta dei Servizi si ispira sono quelli di:

- Uguaglianza e imparzialità: i servizi e le prestazioni sono forniti secondo regole uguali per tutti, senza discriminazione di età, sesso, lingua, religione, status sociale, opinioni politiche, condizioni di salute;
- Rispetto: ogni cittadino utente deve essere assistito e trattato con premura, cortesia ed attenzione nel rispetto della persona e della sua dignità;
- Diritto di scelta: il cittadino utente ha diritto, secondo le normative vigenti, di scegliere tra i soggetti che erogano il servizio;
- Partecipazione: il cittadino utente ha diritto di presentare reclami, istanze, osservazioni, di accedere alle informazioni e di proporre suggerimenti per migliorare il servizio;
- Efficacia ed efficienza: i servizi e le prestazioni devono essere forniti mediante un uso ottimale delle risorse, secondo i più aggiornati standard di qualità, adottando tutte le misure idonee per soddisfare in modo possibilmente tempestivo i bisogni del cittadino utente, evitando sprechi che andrebbero a danno della collettività;
- Continuità: l'erogazione delle prestazioni deve essere garantita con carattere di continuità e senza interruzioni.

UBICAZIONE E STRUTTURA

I Laboratori Specialistici e il Centro di Ricerca Clinica sono ubicati al primo piano del Centro di Studi e Tecnologie Avanzate.

I Laboratori Specialistici e il Centro di Ricerca Clinica rappresentano l'integrazione tra i settori di alta specializzazione nei campi della genetica, della biochimica e della diagnostica molecolare ed il CRC in cui si svolgono sperimentazioni cliniche con finalità clinico-scientifiche o terapeutiche.

Come Raggiungerci

In macchina

Autostrada A14: uscita Pescara Ovest – Chieti, alla rotonda prendere la 2ª uscita, continuare su SS 656 per 3 Km, prendere l'uscita ss81 direzione Piceno/Aprutina, alla rotonda prendere la 2ª uscita, svoltare a sinistra e prendere Via dei Vestini per 1.1 Km, svoltare a destra e prendere Via Colle dell'Ara, alla rotonda prendere la 1ª uscita proseguire per Via Luigi Polacchi. La destinazione è sulla destra.

In treno:

Sulla linea ferroviaria Roma-Pescara scendere alla stazione di Chieti-Madonna delle Piane e recarsi a piedi su Via Pescara.

COMFORT PER GLI UTENTI

I Laboratori Specialistici e il Centro di Ricerca Clinica sono situati al primo piano del CAST, struttura di recente costruzione, dotata dei seguenti comfort:

-Presenza di una reception all'ingresso della struttura, in modo da accogliere e informare i pazienti sulla dislocazione dei servizi di loro interesse

-Presenza di ascensori per ridurre le barriere architettoniche

-Locali climatizzati

-Igienizzazione degli ambienti conforme alle attuali norme igienico sanitarie.

-Sala di attesa per pazienti e accompagnatori con angolo lettura

-Presenza di segnaletica interna semplice e comprensibile con l'obiettivo di guidare il lettore nei percorsi, e individuare zone, accessi e uscite

-Identificazione degli operatori tramite cartellino.

-Possibilità di pagare le prestazioni all'interno della struttura (ove previsto) con carta di credito o bancomat

MISSION

L'innovazione tecnologica, l'aggiornamento continuo e l'elevata specializzazione vengono continuamente perseguiti per poter offrire servizi diagnostici e servizi di ricerca clinica all'altezza delle nuove sfide che la scienza medica oggi rende possibili.

L'obiettivo principale dei Laboratori Specialistici e del Centro di Ricerca Clinica è infatti quello di valorizzare il più possibile le conquiste della genetica, della biochimica e della diagnostica molecolare in generale, per sviluppare metodi innovativi per la diagnosi e la predizione del rischio di patologie, incluse quelle rare e quelle a eziogenesi complessa. A questo si affianca la conduzione di ricerca clinica su volontari sani e pazienti, secondo le Good Clinical Practice, per valutare in modo rigoroso l'efficacia e la sicurezza di nuovi trattamenti e contribuire al progresso delle conoscenze mediche.

VISION

Perseguire il miglioramento continuo della qualità dei servizi erogati attraverso l'utilizzo delle più avanzate tecnologie messe a punto nei vari settori e l'impiego di modelli gestionali innovativi e sperimentali.
Attuare in modo reale i concetti della medicina personalizzata attraverso la messa a punto di protocolli di counseling, di analisi e di refertazione che siano adattati al singolo paziente e non seguano il modello del "one-fits-all". Aggiornare i modelli di buona pratica nella svolgimento delle analisi e nella refertazione alle linee guida emesse dalle società scientifiche di riferimento.

POLITICA PER LA QUALITA'

La Direzione ha definito la politica della qualità in coerenza con la "mission" dell'organizzazione e le esigenze e le aspettative delle parti interessate.

La mission dei Laboratori Specialistici e del Centro di Ricerca Clinica è

- valorizzare il più possibile le conquiste della genetica, della biochimica e della diagnostica molecolare per offrire servizi diagnostici sempre migliori;
- avanzare nella conoscenza medica per trovare nuove soluzioni ai problemi clinici,
- essere supporto per l'insegnamento e l'addestramento di studenti e professionisti della salute,
- essere supporto per la ricerca clinica

La Direzione persegue la propria mission attraverso la definizione di politiche per la qualità e con la promozione ed il consolidamento dei principi del miglioramento continuo, garantendone la fattibilità e la coerenza complessiva.

Con il conseguimento della certificazione ISO la Direzione vuole implementare il sistema favorendo lo sviluppo di una cultura orientata alla prevenzione del rischio anche attraverso l'adozione di metodologie di intervento proattive.

La Direzione assicura un controllo sistematico di tutte le attività relative al Sistema Qualità mediante adeguate attività di verifica interna nel rispetto dei requisiti di qualità e degli obiettivi stabiliti .

L'innovazione tecnologica, l'aggiornamento continuo e l'elevata specializzazione sono requisiti indispensabili per conseguire la mission.

Pertanto la Direzione si impegna a:

- Promuovere l'innovazione tecnologica, l'aggiornamento continuo del personale al fine di offrire servizi diagnostici all'altezza delle nuove sfide che la scienza medica oggi rende possibili;
- Porre attenzione all'ottimizzazione delle tecnologie impiegate valorizzando la professionalità di tutti i collaboratori in coerenza con gli obiettivi da conseguire;
- Promuovere nuove scoperte nella ricerca clinica, attraverso l'implementazione di nuove terapie farmacologiche in studi clinici di fase 1, 2, 3 e 4.
- Sviluppare metodi innovativi in genetica, biochimica e nella diagnostica molecolare per la diagnosi e la predizione del rischio di patologie, incluse quelle rare e quelle ad eziogenesi complessa;
- Soddisfare in modo specifico i bisogni dei propri utenti: i pazienti, i medici di medicina generale (MMG), i medici specialisti della Aziende Sanitarie, Liberi Professionisti, Ministero della Salute, Organismi Internazionali;
- Promuovere la miglior visibilità esterna del proprio operato misurando la soddisfazione degli utenti;
- Promuovere l'applicazione del sistema qualità dell'organizzazione inteso come capacità di adeguare in via continuativa assetti, processi di lavoro, struttura organizzativa, in conformità alla norma ISO 9001:2015.

Per raggiungere tali obiettivi la Direzione:

- documenta i propri processi ed i propri protocolli operativi;
- definisce obiettivi specifici;
- assegna ai servizi risorse adeguate;
- definisce i ruoli e le responsabilità;
- garantisce nel tempo il rispetto dei requisiti dei servizi, sia previsti da norme esterne sia stabiliti da regolamentazioni interne;

- assicura un adeguata formazione del personale;
- procede periodicamente alla valutazione della soddisfazione dei Clienti e degli Operatori;
- persegue il miglioramento continuo tramite opportune azioni;
- riesamina la Politica mediante la definizione e il riesame annuale di obiettivi specifici;
- riesamina periodicamente la rispondenza del SQ alle esigenze dell'organizzazione anche alla luce delle risultanze del grado di soddisfazione espresso dagli utenti e dalle parti interessate e dagli Operatori;

A seguire vengono illustrati il Centro di Ricerca Clinica ed i Laboratori Specialistici

CENTRO DI RICERCA CLINICA

Le attività del Centro di Ricerca Clinica (CRC) dell'Università "G. d'Annunzio" si propongono di avanzare nella conoscenza medica, promuovere la ricerca di nuove soluzioni ai problemi clinici, servire come supporto per l'insegnamento e l'addestramento di studenti e professionisti della salute, servire come supporto per la ricerca clinica. Il CRC è un Centro di ricerca sulle corrette metodologie di trattamento dei pazienti e l'addestramento di giovani ricercatori clinici. Il Centro fornisce un ambiente comodo, sicuro ed efficace per condurre ricerche che coinvolgano soggetti umani grazie alle attrezzature e al personale specializzato.

Il CRC offre opportunità uniche ai ricercatori per lo studio della fisiologia umana, patofisiologia delle malattie umane e trattamento di malattie che si prestano alla ricerca clinica. In particolare gli strumenti del CRC sono a disposizione per lo studio di pazienti con problemi cardiovascolari, metabolici e neurodegenerativi ma anche di volontari sani con normale fisiologia. Le aree indicate riflettono l'attività svolta finora e non costituiscono un perimetro chiuso: le dotazioni, le procedure e il sistema qualità del CRC non sono specifici di una singola disciplina e consentono di ospitare studi in altre aree terapeutiche, valutati caso per caso attraverso una richiesta di fattibilità.

Il CRC dispone di:

- una unità per pazienti interni con 4 camere di degenza per un totale di 8 posti letto ed 2 ambulatori per le visite. Gli ambienti sono a disposizione dei ricercatori clinici previa opportuna prenotazione degli ambienti. La posizione del CRC consente un rapido accesso al Campus grazie ad un sentiero percorribile a piedi ed all'Ospedale Clinicizzato di Chieti a brevissima distanza.

- Strumentazione per la gestione delle emergenze (defibrillatori, aspiratori e monitoraggi multiparametrici, carrello emergenze)
- Conservazione dei campioni biologici a temperatura monitorata in continuo (+4°C, -20°C e -80°C), con sistema di allarme.
- Locale dedicato alla gestione del farmaco sperimentale, ad accesso controllato, per la conservazione a temperatura monitorata.
- Archivio per la conservazione della documentazione nel lungo termine.

Staff del Centro di Ricerca Clinica

Direttore Sanitario	Prof.ssa Patrizia Ballerini
Direttore CRC	Prof. Stefano Sensi
Email: stefano.sensi@unich.it	
Responsabili Clinici	Prof. Stefano Sensi Prof. Paolo Amerio Prof. Francesco Cipollone Prof. Marcello Di Nisio Prof.ssa Gloria Formoso Prof.ssa Astrid Thomas Prof.ssa Valentina Tomassini Dott.ssa Maria Pompea Antonia Baldassarre Dott.ssa Federica Carrieri
Study Coordinator	Dott.ssa Giorgia Centorame Dott. Fedele Dono Dott.ssa Camilla Federici Dott.ssa Mirella Russo
Responsabile Amministrativo	Dott. Alessio Peca
Responsabile Infermieristico	Prof. Giancarlo Cicolini
Responsabile Farmacia Interna	Dr.ssa Michelina Di Paolo
Referenti campioni biologici	Domenico De Cesare Dott.ssa Cristina Milillo
Referenti sistema qualità	Dott.ssa Maria Pompea Antonia Baldassarre Dott.ssa Federica Carrieri
Archivista	Barbara Lovecchio
tel. 0871541374 email: crcsperimentazioni@unich.it	

Attività del CRC

Il CRC è destinato ad ospitare sperimentazione:

• su soggetti sani con scopi meramente scientifici, d'interesse biologico o clinico.

• su soggetti ammalati, con finalità clinico-scientifica o terapeutica.

Sarà, inoltre, possibile eseguire studi in:

• fase II — valutazione controllata di attività ed effetti farmacodinamici su pazienti affetti dalla patologia di interesse.

• fase III — valutazione comparativa di efficacia e sicurezza dei farmaci in sperimentazione su casistiche estese.

• fase IV — sorveglianza post-registrativa.

• studi osservazionali, su dispositivi medici e studi indipendenti (non profit).

Tutti gli studi sono condotti nel rispetto delle Good Clinical Practice (ICH-GCP E6), del Regolamento UE 536/2014 e della normativa nazionale vigente, previo parere favorevole del Comitato Etico competente e in base alle SOP dello Sponsor e/o del CRC in vigore al momento dello studio. Il sistema di gestione qualità nell'ambito del quale opera il CRC è certificato secondo la norma ISO 9001:2015.

SETTORE DI BIOCHIMICA ANALITICA, PROTEOMICA ED ENDOCRINOLOGIA

Il Settore di Biochimica analitica, proteomica ed endocrinologia svolge attività di Screening Neonatale delle malattie endocrino-metaboliche congenite per tutti i nati nella Regione Abruzzo. Dal 1994. L'Unità di Endocrinologia, individuata quale Centro unico di riferimento Regionale, effettua le analisi per lo screening neonatale di Ipotiroidismo Congenito, Fenilchetonuria e, dal 2016, della Fibrosi Cistica. In seguito alla recente normativa nazionale che ha ampliato il pannello delle malattie obbligatorie oggetto di screening neonatale (legge 167/2016 e DM 13 ottobre 2016), e a seguito della Delibera di Giunta Regionale 808 del 22.12.2017, la Regione Abruzzo ha individuato il Centro Regionale quale Unità di riferimento anche per lo Screening neonatale Esteso (SNE) grazie alla disponibilità delle competenze in tecnologia tandem mass della Biochimica Analitica - Proteomica. Pertanto, il Settore di Biochimica Analitica, Proteomica ed Endocrinologia, utilizzando tecniche di Spettrometria di Massa Tandem e di immunofluorimetria, esegue le analisi di laboratorio per lo screening neonatale di oltre 40 malattie endocrino-metaboliche congenite. Il laboratorio ha conseguito a Febbraio 2024 la certificazione My Green Lab Certification, riadattando il laboratorio seguendo le specifiche richieste per la certificazione "green", per rispondere il più possibile alle esigenze di eco-sostenibilità ambientale.

Staff del Settore di Biochimica analitica proteomica ed endocrinologia

Direttore Sanitario	Prof.ssa Patrizia Ballerini
Responsabile	Prof. Vincenzo De Laurenzi

tel. 0871541580	email vincenzo.delaurenzi@unich.it
Equipe Medica	Dott.ssa Ines Bucci

Equipe di Laboratorio	Prof. Luca Federici Prof.ssa Damiana Pieragostino Prof.ssa Claudia Rossi Prof. Piero Del Boccio Dott.ssa Ilaria Cicalini Dott. Mirco Zucchelli Dott.ssa Daniela Semeraro Dott.ssa Sara Verrocchio Dott.ssa Maria Concetta Cufaro Dott.ssa Marialucia Tommolini Dott.ssa Miriam Nerone Dott. Alberto Frisco Dott. Luca Natale Dott.ssa Gessica Di Carlo Dott.ssa Alice Di Sebastiano Dott.ssa Federica Di MArco
Segreteria/Amministrazione	Dott. Alessio Peca
tel. 0871.541333 email: screeningneo@unich.it	

Attività del Settore di Biochimica analitica proteomica ed endocrinologia

Il principio alla base dello Screening Neonatale delle malattie endocrino-metaboliche congenite è l'identificazione pre-sintomatica di patologie per le quali una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo consentono di prevenire e ridurre la morbilità e la mortalità ad esse associate. In queste malattie, una diagnosi e una terapia corretta fin dai primi giorni di vita sono determinanti non solo in termini di prognosi quoadvitam, ma anche per garantire un normale sviluppo psico-fisico dei soggetti affetti. Lo screening neonatale è obbligatorio per legge ed è stato a lungo limitato alla diagnosi precoce di Ipotiroidismo congenito, Fenilchetonuria e Fibrosi Cistica. Oggi, con l'avvento di nuove tecnologie diagnostiche come la Spettrometria di Massa, è stato possibile includere nel pannello di screening neonatale molte altre patologie correlate a difetti del metabolismo.

Nel Settore di Biochimica analitica proteomica ed endocrinologia vengono eseguite le analisi per il dosaggio dei marcatori delle varie malattie oggetto di screening neonatale. Le analisi vengono effettuate su un unico campione di sangue prelevato dal tallone del neonato e assorbito su una speciale carta da filtro.

Mediante tecniche immunofluorimetriche e di Spettrometria di Massa Tandem, è possibile il dosaggio di marcatori ematici dell'Ipotiroidismo Congenito, della Fibrosi Cistica e di 38 disordini metabolici ereditari, suddivisi in:

- Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi (aminoacidopatie AA, organico acidemie OA, difetto di biotinidasi)
- Disturbi del ciclo dell'urea (UCD)
- Alterazioni congenite del metabolismo delle lipoproteine disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi (FAO)
- Disturbi del Metabolismo e del trasporto dei carboidrati (Galattosemia)

A partire da Giugno 2022 il laboratorio di screening neonatale ha avviato la prima parte del progetto pilota, ampliando il pannello a:

- L'immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)
- Il deficit di decarbossilasi degli L-amminoacidi aromatici (AADC)
- La Sindrome Adrenogenitale (SAG)

A partire da Dicembre 2022 il laboratorio ha ulteriormente ampliato il pannello di malattie oggetto di screening attraverso l'inserimento di:

- La Atrofia Muscolare Spinale (SMA)
- Le Malattie da Accumulo Lisosomiale (LSD) sono un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da un malfunzionamento degli enzimi lisosomiali che fungono da "spazzini" per le cellule dell'organismo, nello specifico malattia di Gaucher, malattie di Fabry e Mucopolisaccaridosi tipo I.

Il Settore garantisce, l'esecuzione dei second-tier test su spot di sangue secco, necessari per una esatta caratterizzazione di alcuni disordini metabolici evitando falsi positivi, mediante Cromatografia Liquida accoppiata a Spettrometria di Massa Tandem LC-MS/MS:

- acido metilmalonico, acido metilcitrico, omocisteina;
- isovalerilcarnitina, valerilcarnitina, pivaloilcarnitina, 2-metilbutirrilcarnitina;
- alloisoleucina, isoleucina, leucina, valina;
- succinilacetone
- 3-omd
- Lyso Gb1
- Lyso Gb3
- Pannello steroideo su DBS

Inoltre, si effettua il dosaggio mediante Cromatografia Liquida accoppiata a Spettrometria di Massa Tandem LC-MS/MS dei seguenti ormoni sierici:

progesterone, 17α-idrossiprogesterone, androstenedione, testosterone, cortisolo, 11-deossicortisolo, corticosterone, aldosterone, deidroepiandrosterone, deidroepiandrosterone solfato; estrone, estradiolo.

Mediante fluorimetria si esegue l'attività enzimatica GALT

Le malattie per le quali è previsto lo screening neonatale comprendono:

Ipotiroidismo congenito primario:è la più frequente malattia endocrina dell'età evolutiva, si presenta in un bambino ogni 2.000 nati circa. È dovuto ad una insufficiente produzione degli ormoni della tiroide che sono indispensabili per un normale sviluppo psico-fisico del bambino. La diagnosi precoce consente di iniziare la terapia con ormone tiroideo che è in grado di prevenire gravi danni dello sviluppo psico-fisico.

Fibrosi cistica: è una delle più comuni malattie ereditarie. Si presenta in un bambino ogni 2.500 nati circa. E' dovuta all'anomalia di una proteina che regola gli scambi salini con conseguente produzione di secrezioni molto dense e vischiose e di sudore ricco di sale. Nella sua forma classica gli apparati più colpiti sono quello respiratorio e gastroenterico con conseguenti infezioni respiratorie ripetute e scarso accrescimento. La diagnosi precoce consente di prevenire alcune complicanze e migliorare la prognosi. Permette inoltre di fornire consulenza genetica alla famiglia.

Malattie metaboliche: Sono malattie genetiche ereditarie rare, causate dall'alterato funzionamento di una delle tante vie biochimiche indispensabili per metabolizzare zuccheri, proteine, o grassi, rendendoli utilizzabili dal nostro organismo. Questi processi sono indispensabili per creare l'energia necessaria al funzionamento delle cellule e garantire la crescita dell'organismo. Se alterati, come si verifica in queste malattie, possono causare la mancata produzione di sostanze importanti per lo sviluppo, oppure determinare l'accumulo di alcuni composti con effetti tossici sulle cellule. Se non adeguatamente trattati, nella maggior parte dei casi, le conseguenze sono gravi con danni a carico di vari organi ed apparati (sistema nervoso centrale, fegato, reni, cuore, cute),

portando a disabilità e, in alcuni casi, anche a morte improvvisa ("morte in culla"). I sintomi possono manifestarsi in forma acuta nelle prime fasi di vita o comparire negli anni successivi, eccezionalmente anche in età adulta. (elenco in allegato 1).

Come si fa lo screening?

Le analisi di laboratorio vengono eseguite su poche gocce di sangue ottenute da una piccola puntura sul tallone del neonato. Con le gocce di sangue prelevate si imbibisce uno speciale cartoncino assorbente, poi inviato, attraverso un sistema organizzato di trasporto al Settore di Biochimica Analitica, Proteomica ed Endocrinologia. Il cartoncino con le gocce di sangue è provvisto di codice identificativo che garantisce la tracciabilità. Nel Centro di Screening Neonatale, dove confluiscono i campioni prelevati in tutti i punti nascita della Regione Abruzzo, si effettuano le analisi con la tecnica dellaCromatografia Liquida interfacciata alla

Spettrometria di Massa Tandem e per mezzo di metodiche di immunofluorimetria a tempo risolto.

Qual è il significato del test?

Il test di screening non ha un significato diagnostico: se il risultato è negativo esso permette di escludere, con ragionevole certezza, le patologie esaminate; se positivo non necessariamente indica la presenza della patologia, ma indica solo un sospetto di malattia e la necessità di eseguire ulteriori esami di conferma. In questo caso sarà fondamentale eseguire subito ulteriori esami per confermare o escludere il sospetto di patologia.

CQ del Settore di Biochimica analitica, proteomica ed endocrinologia

Il Settore di Biochimica Analitica, Proteomica ed Endocrinologia svolge analisi tese a identificare disordini metabolici ereditari mediante analisi dei metaboliti estratti da spot di sangue secco. A tale scopo, le metodiche utilizzate presso il laboratorio sono le seguenti:

Estrazione di Aminoacidi(AA), Acil Carnitine (AC), Lisofosfolipidi(LPC), Nucleosidi e Chetoni.

Analisi di campioni estratti mediante iniezione diretta in Spettrometria di Massa Tandem di tipo Quadrupolare

Separazione e contemporanea quantificazione di metaboliti mediante Cromatografia Liquida accoppiata a Spettrometria di Massa Tandem (LC-MS/MS)

Estrazione e quantificazione di steroidi ed estrogeni da matrice sierica mediante Cromatografia Liquida accoppiata a Spettrometria di Massa Tandem (LC-MS/MS)

Dosaggi di ormoni, enzimi e di attività enzimatica con metodiche di immunofluorimetria a tempo risolto.

Ogni parte dei processi del Settore di Screening Neonatale così come le procedure di analisi di steroidi ed estrogeni sierici, e dei metalli in siero e urina sono sottoposti a verifica secondo precisi programmi di assicurazione di qualità. Per ciascuna prestazione analitica vengono utilizzati appositi campioni di controllo o materiali di riferimento certificati, e ne viene verificata la congruità con i limiti predefiniti da apposite procedure (controllo di qualità interno). Oltre al controllo di qualità interno utilizzato per valutare la precisione e la stabilità delle misure, il Settore di Screening Neonatale è iscritto a programmi di Verifica Esterna di Qualità allo scopo di valutare le performance analitiche e confrontarle con quelle degli altri laboratori partecipanti al programma e al proficiencytesting per verificare la performance globale del laboratorio ed in particolare l'interpretazione del risultato analitico. Il Settore partecipa al programma italiano di assicurazione di qualità organizzato dalla SIMMESN (Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale), ai programmi internazionali RfB (ReferenzinstitutfürBioanalytik, Germania)

eNSQAP (Newborn Screening Quality Assurance Program) del Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta (USA).

Accesso al Settore di Biochimica analitica proteomica ed endocrinologia

L'informativa sullo SNE viene distribuita dal Punto Nascita, il quale assicura anche il prelievo tra le 48 e le 72 ore di vita, ed il trasporto e la consegna entro le 24-48 ore a decorrere dal prelievo (solo in casi eccezionali, non oltre le 72 ore). Il Settore di Biochimica Analitica Proteomica ed Endocrinologia è aperto dal lunedì al sabato. L'accetazione dei campioni è prevista presso il Settore di Biochimica Analitica, Proteomica ed Endocrinologia dal lunedì al sabato entro le 11:00. Per festività superiori ad un giorno il Settore garantisce la continuità di servizio. Il centro screening garantisce il test di primo livello per lo screening entro le **48 ore dall'arrivo dello spot ematico**. Garantisce inoltre l'esecuzione, laddove appropriato del second-tier test, e comunica il risultato al Punto Nascita ed al Centro di Coordinamento dello SNE solo in caso di risultati dubbi o francamente patologici.

Prelievi di materiale biologico

Le analisi di laboratorio per tutte le malattie oggetto di screening neonatale vengono effettuate su campione di sangue prelevato dal tallone e applicato sulla zona di carta assorbente (Spot) del cartoncino di raccolta. Il prelievo viene eseguito obbligatoriamente su tutti i nati (entro le 48-72 ore dalla nascita), previa informativa ai genitori, dal personale dei Punti Nascita. Il campione su spot viene poi spedito al centro mediante apposito sistema di trasporto.

Tempi e modi di refertazione

Il centro screening garantisce il test di primo livello per lo screening entro le 24-48 ore dall'arrivo dello spot ematico.

I risultati dei dosaggi con valori normali sono comunicati periodicamente solo al Punto Nascita.

Il risultato del retest, sia se positivo sia se negativo, verrà comunicato per telefono e successivamente tramite fax o posta elettronica certificata.

I risultati positivi vengono comunicati dal Centro di Screening al Punto Nascita tempestivamente e costituiscono indicazione ad approfondimento diagnostico secondo

protocolli differenziati per le malattie sottoposte a screening e già in atto per lo screening neonatale obbligatorio.

A ciascun Reparto verrà inviato, all'inizio di ogni mese, un resoconto dei neonati esaminati nel mese precedente, per il controllo dei neonati sottoposti allo screening.

Nel caso di diagnosi accertata di Ipotiroidismo Congenito verrà inviata, al Reparto di provenienza del neonato, una scheda del Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito.

Per il dosaggio di steroidi, estrogeni e metalli il centro screening comunicherà i risultati entro 15 giorni dalla ricezione del campione.

SETTORE DI GENETICA MEDICA

Il Settore di Genetica Medica esegue attività di studio, messa a punto ed esecuzione di test genetici post-natali per l'identificazione delle alterazioni molecolari associate a malattie genetiche. L'attività di accertamento diagnostico riguarda le patologie ad eredità mendeliana.

Le indagini molecolari permettono di realizzare diagnosi a fini assistenziali (ottimizzazione inquadramento e terapia), di prevenzione (consulenza genetica, consulenza preconcezionale), di ricerca (identificazione di nuove correlazioni genotipo/fenotipo).

L'intento è quello di offrire indagini genetiche altamente specializzate, attraverso l'uso delle tecnologie più avanzate ed il continuo aggiornamento scientifico, seguendo i principi della buona pratica professionale.

Staff del Settore di Genetica Medica

Direttore Sanitario	Prof.ssa Patrizia Ballerini
Responsabile	Prof. Liborio Stuppia email stuppia@unich.it
Equipe Specialisti	Prof.ssa Valentina Gatta Prof.ssa Ivana Antonucci
Equipe Medica	Prof. Paolo Guanciali Franchi Dott.ssa Roberta Giansante Dott. Michele Dell'Aquila Dott.ssa Rossella Lupi
Equipe di Laboratorio	Dott.ssa Rossella Ferrante Dott.ssa Elisena Morizio Dott.ssa Alessia Di Fonso Dott. Federico Anaclerio Dott.ssa Notarangelo Stefania Dott.ssa Alessandrelli Elisa Dott.ssa Fani Konstantinidou Dott.ssa Sara Di Rado Dott.ssa Anastasia Dell'Elice Dott.ssa Carlotta Buccolin Dott.ssa Marianna Ranaudo Dott.ssa Claudia Palmarini Dott. Alex Zappacosta Dott. Luca Natale Dott.ssa D'Angelo Francesca

	Dott. Giuseppe Stivaletta Dott. Giuseppe Picari Dott.ssa Perlangeli Elisa Dott.ssa Mihaela Birsan
Segreteria/Amministrazione	Dott.ssa Daniela Romano/Dott. Alessio Peca
tel. 0871.3555244 email: segreteria.genetica@unich.it	

Attività del Settore di Genetica Medica

Il Settore di Genetica Medica svolge attività di consulenza e di analisi diagnostiche, predittive e preventive,per i soggetti affetti o a rischio di sviluppare patologie genetiche e per le loro famiglie. Vengono fornite inoltre tutte le attività di supporto per i pazienti e le loro famiglie nell'ambito della informazione e indirizzamento ai test genetici.

La consulenza genetica viene offerta ai pazienti e ai loro familiari da parte di personale medico in corso di specializzazione e specializzato, di elevata professionalità, con esperienza nel campo della Genetica Medica.

Si svolgono due tipi di consulenza. Il primo tipo è quello rivolto a persone che vengono a sottoporre un problema personale o familiare di possibile natura genetica. In questi casi la consulenza è mirata alla valutazione della possibilità che esista in effetti una possibile causa genetica e che tale possibilità sia verificabile attraverso uno specifico test genetico, che viene offerto ai pazienti e ai loro familiari.

Il secondo tipo di consulenza è quello offerto a pazienti ai quali sia già stato prescritto uno specifico test genetico da un altro specialista e ai quali viene, quindi, illustrato nello specifico il test richiesto e le possibili risposte attese a seguito del suo svolgimento, nonché le eventuali implicazioni dei risultati per il paziente e per l'intero nucleo familiare.

In entrambi i casi, i pazienti o i loro familiari vengono informati della possibilità che il test genetico possa richiedere non solo l'analisi del paziente, ma anche dei suoi familiari, nello stesso momento o in periodi diversi, previa acquisizione del consenso informato da parte di quest'ultimi.

Il paziente, a seguito delle informazioni acquisite nel corso della consulenza pre-test, autorizza l'analisi mediante la sottoscrizione di un consenso informato.

Il paziente ha la facoltà di interrompere in qualsiasi momento le procedure di indagine e di opporsi al trattamento dei dati genetici per motivi legittimi.

Nell'ambito della consulenza pre-test vengono identificate anche le eventuali analisi da svolgere con carattere di urgenza, che sono rappresentate dalle analisi prenatali, le analisi di II livello degli screening neonatali, i test per le mutazioni di geni responsabili di aumentata suscettibilità di tumori ereditari quando effettuati su pazienti affetti in fase pre-operatoria. Le suddette analisi di urgenza hanno la precedenza sulle altre e rientrano nei tempi di analisi

in urgenza indicati nelle linee guida della SIGU (Società Italiana di Genetica Umana) ed indicate nell'elenco delle prestazioni.

Quando necessario o qualora richiesto dal paziente, viene fornita una relazione scritta relativa alla consulenza genetica svolta, legata al colloquio o al risultato del test eseguito, aggiuntiva rispetto al referto standard.

Al momento del prelievo/consulenza, l'utente è tenuto a presentare documenti d'identità ed eventuale documentazione rilevante ai fini del quesito diagnostico.

CQ del Settore di Genetica Medica

La qualità dei risultati delle analisi è assicurata attraverso l'esecuzione di Controlli di Qualità Interni (CQI) e di Verifiche Esterne di Qualità (VEQ).

Vengono effettuati controlli di qualità esterni per specifici test genetici, sia mediante tecnica di sequenziamento diretto che mediante NGS, attraverso collaborazioni inter-laboratorio e partecipazione a schemi EQA e promossi dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il Settore di Genetica Medica opera in riferimento agli standard qualitativi del disciplinare della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), finalizzati ad operare per un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni offerte a garanzia dei cittadini ed anche a tutela di tutti i professionisti del settore ed in riferimento alle linee guida e alle raccomandazione delle Società Scientifiche.

Accesso al Settore di Genetica Medica

La consulenza genetica e le analisi genetiche si effettuano previo appuntamento telefonico (tel. 0871 355 5244) presso il C.A.S.T. in Via LuigiPolacchi 11, 66100 Chieti (CH), dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 13.00.

I tempi di attesa per l'appuntamento sono inferiori ai 15 gg.

Accettazione Campioni Biologici da Centri Esterni

Il Settore di Genetica Medica accetta campioni biologici (sangue periferico, saliva o DNA) provenienti da centri ospedalieri esterni e da laboratori privati. Di seguito si riportano le modalità di raccolta, conservazione e trasporto dei materiali biologici:

a) Sangue periferico: 3 ml di campione ematico in provette da emocromo con anticoagulante EDTA. Se la spedizione avviene entro i 3 giorni dal prelievo, il campione ematico va conservato in frigo (2-8°C); altrimenti va conservato in freezer (-17-23°C) fino al momento dell'invio.

b) Saliva: utilizzando il kit apposito fornito dal personale predisposto all'accettazione dei prelievi. Il campione deve essere conservato entro pochi giorni a temperatura ambiente (20-25°C), dopo questo periodo la conservazione avviene a (-17-23°C) per 2 settimane. La saliva è il campione biologico da raccogliere nei casi in cui non si possa prelevare il sangue.

c) DNA: è richiesta una quantità totale tra 2 µg - 3 µg ad una concentrazione minima di 50ng/µl. Se la spedizione avviene entro i 3 giorni dall'estrazione, il campione di DNA va conservato in frigo (2-8°C); altrimenti va conservato in freezer (-17-23°C) fino al momento dell'invio.

L' accettazione dei campioni biologici provenienti da centri esterni avviene dal lunedì al venerdì dalle 10.00 alle 17.00.

Documentazione, compilata in ogni sua parte e firmata, da allegare al campione:

- scheda con i dati clinici;
- consenso informato;
- fotocopia della tessera sanitaria;
- fotocopia del documento d'identità;
- nel caso di paziente minore, allegare documento di identità di entrambi i genitori che firmano il consenso, salvo i casi previsti dalla legge;
- nel caso di paziente incapace di intendere e di volere, allegare documento d'identità del tutore che firma il consenso informato.

All'accettazione dei campioni viene assegnato un codice identificativo (ID) univoco per anonimizzare il campione durante tutto il processo di analisi fino al referto.

Test Genetici Offerti

Il Settore di Genetica Medica offre tutti i test per patologie diagnosticabili con le prestazioni di Genetica Medica ed Oncoematologia elencati nei Livelli Essenziali di Assitenza (LEA) (*Vedi* DPCM 12 gennaio 2017 e Supplemento ordinario n.15, pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017).

L'elenco dettagliato delle patologie diagnosticabili è consultabile all'allegato 1 o sul sito internet *www.gazzettaufficiale.it*.

Tecniche Utilizzate

Il Settore svolge attività di laboratorio qualificata ed altamente specializzata utilizzando le più moderne tecniche di indagine a partire da DNA genomico estratto dal campione biologico.

Lo studio molecolare delle alterazioni genetiche è effettuato utilizzando una o più di una delle seguenti metodiche:

- *Sequenziamento diretto* (tecnica di riferimento per la genetica molecolare) del frammento amplificato in PCR (Polymerase Chain Reaction)
-
- *Next Generation Sequencing (NGS) e WES (Whole Exome sequencing)*, metodo di sequenziamento massivo parallelo che consente di analizzare la sequenza di numerosi geni in contemporanea. Le varianti identificate mediante tecnologia NGS sono validate mediante sequenziamento diretto.

- *MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)* consente di rilevare alterazioni del numero di copie di determinate regioni genomiche ed è quindi in grado di identificare delezioni e duplicazioni di regioni codificanti (esoni)
- *MS-MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)* consente di rilevare alterazioni della metilazione o disomiauniparentale del numero di copie di determinate regioni genomiche ed è quindi in grado di identificare delezioni e duplicazioni di regioni codificanti (esoni).
- *Amplificazione mediante PCR (Polymerase Chain Reaction)* e separazione dei prodotti amplificati con elettroforesi capillare, metodologia che consente di determinare il numero di ripetizioni consecutive, in numero variabile e quindi polimorfe, di sequenze uguali (es. Espansioni di triplette, Microsatelliti), ma anche la presenza/assenza di determinate STS (Sequence-Tagged Site).
- *Minisequencing*, tecnica che permette di rilevare la presenza/assenza di una variazione a singola base senza sequenziare l'intero frammento amplificato in PCR (Polymerase Chain Reaction).
- Multiplex PCR allele specifica, consente il rilevamento degli alleli normali e mutati in regioni *hotspot* attraverso la generazione di frammenti marcati con fluorocromi che vengono analizzati mediante elettroforesi capillare. I frammenti amplificati vengono identificati in base all'ampiezza del frammento e al fluorocromo con cui è marcato.
- Genotipizzazioni del DNA a scopo forense. L'analisi consiste nell'amplificare delle regioni polimorfiche di interesse mediante multiplex PCR. Usualmente vengono amplificati non meno di quindici marcatori genetici localizzati ciascuno su cromosomi diversi. Questi marcatori sono noti come STR (Short Tandem Repeats) e sono stati selezionati rigorosamente dalle comunità Scientifiche Internazionali. I marcatori amplificati vengono quindi valutati mediante sequenziamento automatico e successiva analisi biostatistica dei risultati, utilizzando le frequenze delle varie forme alleliche per ciascun marcatore, che sono ben conosciute a livello delle maggiori popolazioni di riferimento.

Tempi di Refertazione:

Il referto per l'indagine diagnostica viene emesso, dalla data di accettazione del campione, entro le seguenti tempistiche: un mese per i test effettutati con metodica MLPA, cinque mesi per i test effettuati con metodica di sequenziamento diretto Sanger, un mese per i test effettuati con Minisequencing, un mese per Multiplex PCR allele specifica,da uno a sei mesi per i test effettutati con metodica NGS, e tempi variabili per genotipizzazioni in ambito forense.

Nel caso di richieste urgenti, i tempi di analisi del campione verranno valutati dal Direttore del Settore.

Modalità di Accoglienza

Il personale del Settore di Genetica medica pone grande attenzione all'accoglienza del paziente, operando concortesia e disponibilità.

Il personale assiste l'utente durante tutta la sua permanenza all'interno della Struttura, dal momentodell'accettazione, al momento della consegna del referto, con l'impegno di migliorare quotidianamente ilservizio e la funzionalità delle prestazioni erogate.

All'utente viene sottoposto un questionario anonimo di valutazione, allo scopo di acquisire il grado disoddisfazione. Le informazioni ottenute grazie a questo strumento consentono al personale interno di elaborare delle statistiche utilizzate per ottimizzare e migliorare la funzionalità e la qualità deiservizi offerti.

Consenso informato all'atto sanitario

Il consenso all'atto medico è elemento cardine di liceità di questo, rappresentando l'espressione di adesione volontaria, consapevole e libera del paziente. Esso si pone come indispensabile elemento di raccordo tra la potestà del medico di curare e il diritto personale del paziente ad essere gestore della propria salute psico-fisica.

Il consenso informato, per essere valido, dev'essere personale, consapevole, informato, completo, libero, spontaneo, attuale, manifesto, recettizio, richiesto, gratuito, revocabile e ben disponibile.

Il modulo relativo al consenso redatto e sottoscritto dal Paziente e dal medico responsabile dell'atto sanitario è allegato e conservato all'interno della documentazione clinica, e può essere consegnato in copia al Paziente, qualora ne faccia richiesta formale. La responsabilità del processo di gestione è della Direzione Generale aziendale.

In caso di paziente minorenne, nei casi di trattamenti medici generici (visite, medicazioni, ecc.) è sufficiente il consenso di uno solo dei genitori. Tuttavia, in caso di genitori separati/divorziati/non conviventi, oppure qualora un genitore risulti essere assente per lontananza o impedimento, o sia dichiarato incapace di esercitare la potestà, è necessario il consenso specifico ed esplicito di entrambi i genitori, in base al principio che le decisioni di maggiore interesse per i figli sono adottate da entrambi i genitori (art. 155, comma 3, e 317, comma 2, Codice Civile - CC).

In Allegato 1 alla Carta dei Servizi viene riportato l'elenco delle analisi eseguibili presso il settore di Genetica Medica

ANALISI DI FARMACOGENETICA

Test genetico del gene DPYD

Nel 2015 il gruppo di lavoro AIOM-SIF ha redatto le linee-guida per l'analisi farmacogenetica del gene DPYD. Nel documento l'analisi molecolare delle varianti viene raccomandata:

- In pre-terapia con fluoropirimidine ogni qualvolta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto per un paziente in cui, per le caratteristiche cliniche

(comorbilità, PS, stato di malattia) il vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza e/o risposta possa ipotizzarsi di limitato impatto e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio;
- Durante la terapia nei pazienti che abbiano manifestato tossicità.

Le linee-guida di AIOM-SIF e quelle del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) raccomandano di analizzare le varianti: DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290), DPYD*13 (c.1679T>G, rs55886062) e DPYD c.2846A>T (rs67376798).

Tali varianti sono chiamate non-funzionali in quanto portano ad una ridotta o nulla attività della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), il principale enzima responsabile del catabolismo del fluorouracile. Pertanto i pazienti oncologici che presentano l'allele mutato di queste varianti rischiano di incorrere in una severa, a volte letale, tossicità se trattati con fluoropirimidine (5-Fluorouracile, capecitabina, tegafur).

Al fine di prevenire questi eventi di tossicità, viene eseguito il test genetico in Real Time PCR al fine di poter selezionare il giusto dosaggio del farmaco.

Test biochimico per il dosaggio plasmatico di uracile e diidrouracile

Le fluoropirimidine (5-FU, capecitabina) possono provocare gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche riconducibili principalmente a deficit di clearance. L'enzima principale del loro catabolismo è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD) il cui gene codificante DPYD presenta varianti alleliche associate a ridotta attività enzimatica. Al fine di prevenire reazioni avverse potenzialmente molto gravi, l'analisi farmacogenetica DPYD è raccomandabile prima della terapia con fluoropirimidine ogni qualvolta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto ad un paziente con caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) che lascino supporre un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta. Il test biochimico per il dosaggio plasmatico di uracile e diidrouracile è affiancato all'analisi genetica del gene DPYD, entrambi viengono effettuate da sangue periferico (3 ml) raccolto in provetta. Viene necessariamente richiesta per il paziente che si sottopone al prelievo una dieta specifica priva di purine e pirimidine. Il dosaggio viene effettuato di routine a cadenza settimanale in convenzione con le ASL di Pescara e Chieti-Lanciano-Vasto.