



UNIONE EUROPEA
Fondo europeo di sviluppo regionale



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA



SARDEGNA
RICERCHE

NIASMIC

Non Invasive Analysis of Somatic Mutations in Cancer

POR FESR 2014/2020 - ASSE PRIORITARIO I "RICERCA SCIENTIFICA, SVILUPPO TECNOLOGICO E INNOVAZIONE"

Kick-off, 1 giugno 2018
Oncologico AO Brotzu



UNIONE EUROPEA
Fondo europeo di sviluppo regionale



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA



Progetti Cluster Top Down

Cosa sono

Progetti sviluppati da Centri di Ricerca, condivisi e realizzati con le imprese, aventi l'obiettivo di sperimentare innovazioni che portino dei vantaggi competitivi alle imprese interessate.

A chi si rivolgono

Uno o più Centri di ricerca regionali come definiti nel Reg 651/2014, che risultano anche i beneficiari del finanziamento, **con almeno 5 imprese aderenti al progetto**, che risultano i soggetti destinatari finali dell'attività

In quali settori

Settori strategici per la S3 e bioeconomia, come tematismo trasversale.



UNIONE EUROPEA
Fondo europeo di sviluppo regionale



REPUBBLICA ITALIANA



REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA



SARDEGNA
RICERCHE

Progetti Cluster Top Down

Caratteristiche dei progetti

- **Proprietà e trasferimento dei risultati** I risultati finali del progetto cluster vengono messi a disposizione delle imprese secondo criteri non discriminatori

- **Sviluppo dei risultati da parte delle aziende**

Sardegna Ricerche finanzia un Piano di Innovazione declinabile in attività di ricerca industriale, sviluppo sperimentale, servizi di innovazione attraverso un programma di incentivi volto a sostenere singolarmente le imprese che intendono investire sui risultati raggiunti attraverso la partecipazione al progetto cluster. Le tipologie di imprese che possono accedere al programma sono regolate nell'ambito del Reg 651/2014

Scheda NIASMIC

Durata: 30 mesi

Beneficiario: CRS4

Responsabile del Progetto: Paolo Uva

Partners

Ardea Srl

BGT-Italia Srl

Microtec Srl

Nurex Srl

Kitos Srl

Yenetics Srl

Ospedale Oncologico AO Brotzu, Cagliari

Policlinico Agostino Gemelli, Roma



Paolo Uva



Roberto Cusano



Rossano Atzeni



Gianmauro
Cuccuru



Giorgio Fotia



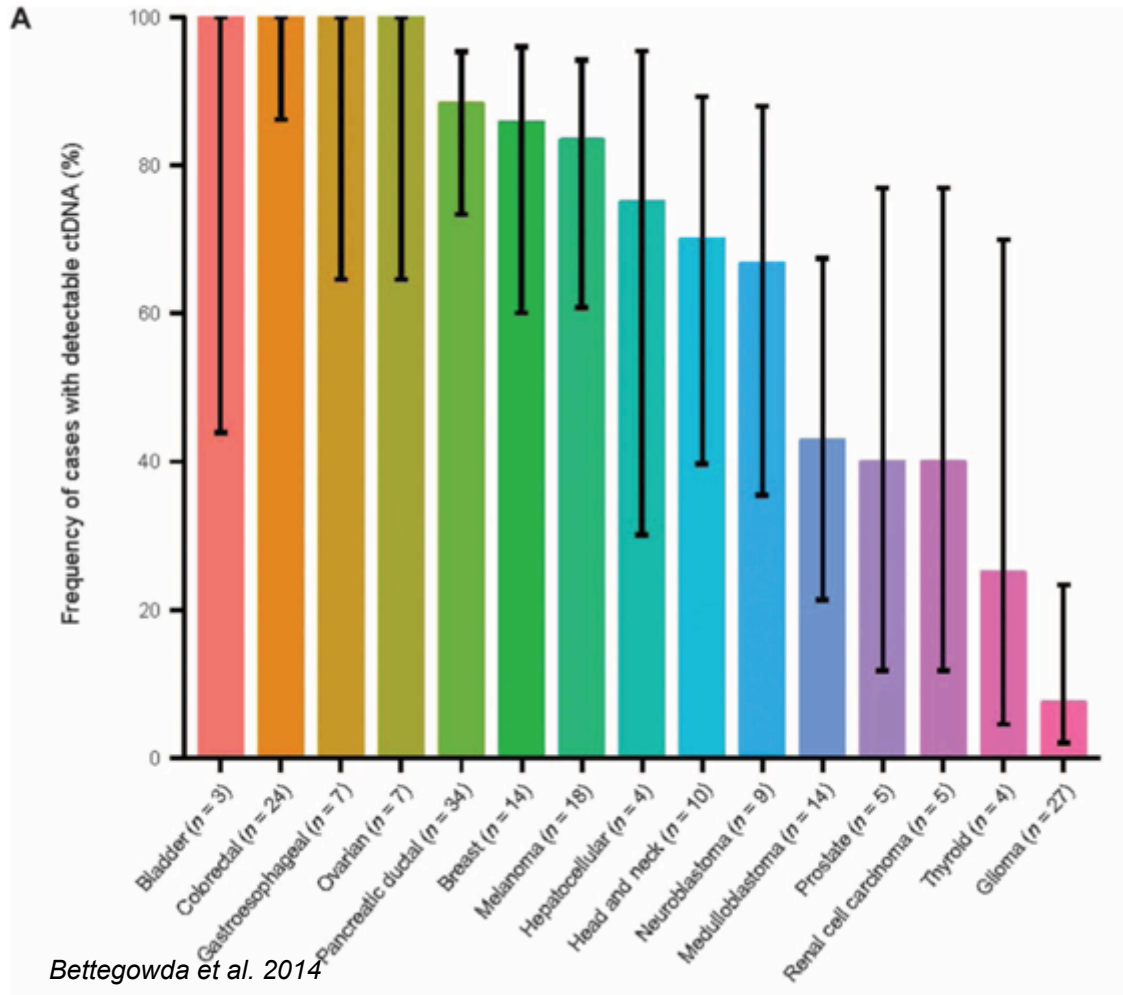
Obiettivi del progetto

Il progetto NIASMIC si propone di sviluppare un protocollo di analisi del profilo genetico del **ctDNA** estratto da **biopsia liquida**, mediante sequenziamento **NGS** di un **pannello di geni**, per fornire informazioni utili per:

- Monitoraggio del paziente nel tempo
- Scelta terapeutica
- Follow-up

Il pannello non sarà specifico per un singolo tumore, ma verrà sviluppato e validato su **più tumori**.

ctDNA è identificabile in un ampio spettro di tumori



ctDNA è presente nella maggior parte dei tumori metastatici

112 / 136 (82%)

ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per
ctDNA, automazione



Raccolta, estrazione,
purificazione, conservazione,
logistica

ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per ctDNA, automazione

Basse quantità di ctDNA (0.1-1%)

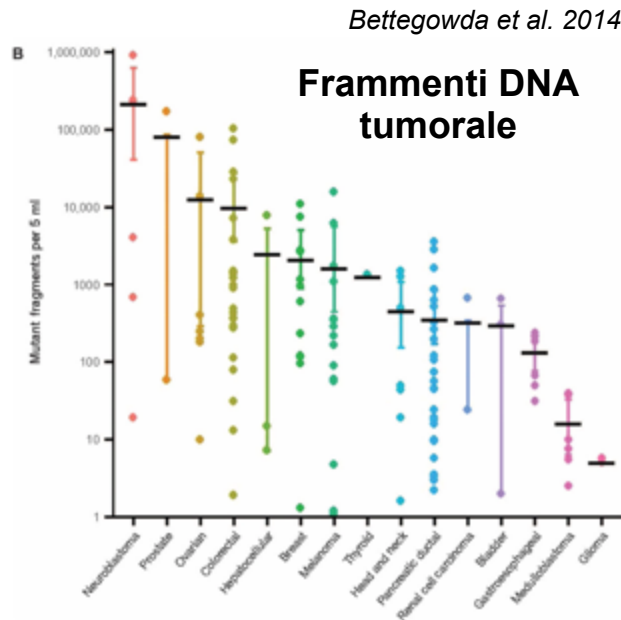
Tumore	Stadio	ctDNA (fragments/5 ml)
Bladder cancer	2	226
Bladder cancer	2	4
Colorectal cancer	4	79
Colorectal cancer	4	31
Colorectal cancer	1	35
Colorectal cancer	2	37
Colorectal cancer	2	5
Colorectal cancer	1	25
Colorectal cancer	4	73,000
Colorectal cancer	4	21,000
Colorectal cancer	4	28,000
Breast cancer	2	2,500
Breast cancer	2	41
Breast cancer	2	3
Breast cancer	2	690
Breast cancer	2	9,900

Bettegowda et al. 2014

ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per ctDNA, automazione

Basse quantità di ctDNA (0.1-1%)
Variabilità nella concentrazione di ctDNA tra pazienti



Tumore	Stadio	ctDNA (fragments/5 ml)
Bladder cancer	2	226
Bladder cancer	2	4
Colorectal cancer	4	79
Colorectal cancer	4	31
Colorectal cancer	1	35
Colorectal cancer	2	37
Colorectal cancer	2	5
Colorectal cancer	1	25
Colorectal cancer	4	73,000
Colorectal cancer	4	21,000
Colorectal cancer	4	28,000
Breast cancer	2	2,500
Breast cancer	2	41
Breast cancer	2	3
Breast cancer	2	690
Breast cancer	2	9,900

ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per ctDNA, automazione

Basse quantità di ctDNA (0.1-1%)
Variabilità nella concentrazione di ctDNA tra pazienti

Pannello pan-cancer

Point-mutations



Structural variants



**Single-gene
(tumor specific)**



**Multiple-genes
(pan-cancer)**



ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per ctDNA, automazione

Basse quantità di ctDNA (0.1-1%)
Variabilità nella concentrazione di ctDNA tra pazienti

Pannello pan-cancer

NGS deep sequencing



Point-mutations



Structural variants



**Single-gene
(tumor specific)**



**Multiple-genes
(pan cancer)**



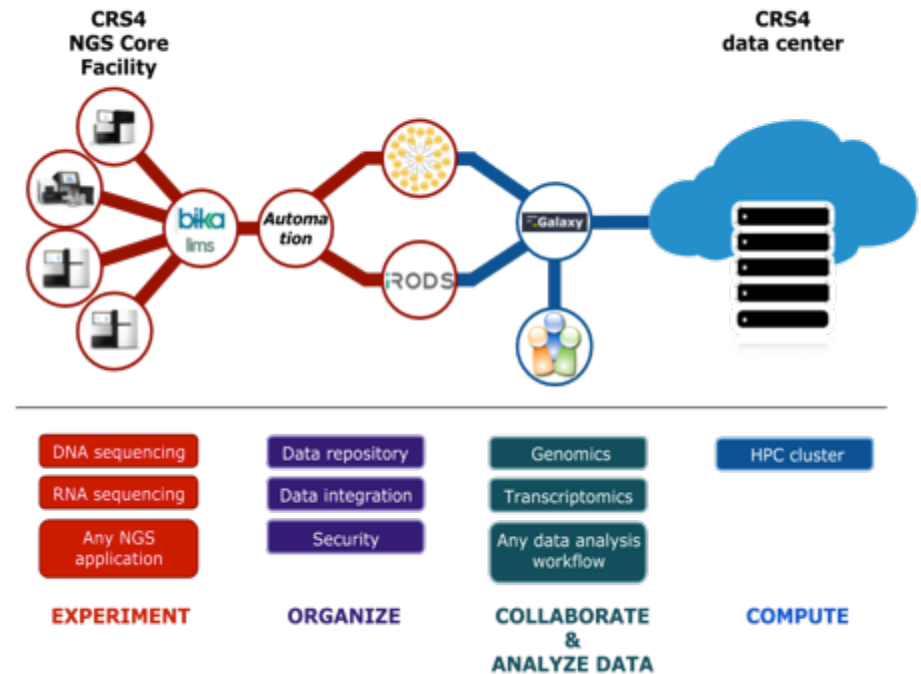
ctDNA – le sfide attuali

Ottimizzazione protocolli per ctDNA, automazione

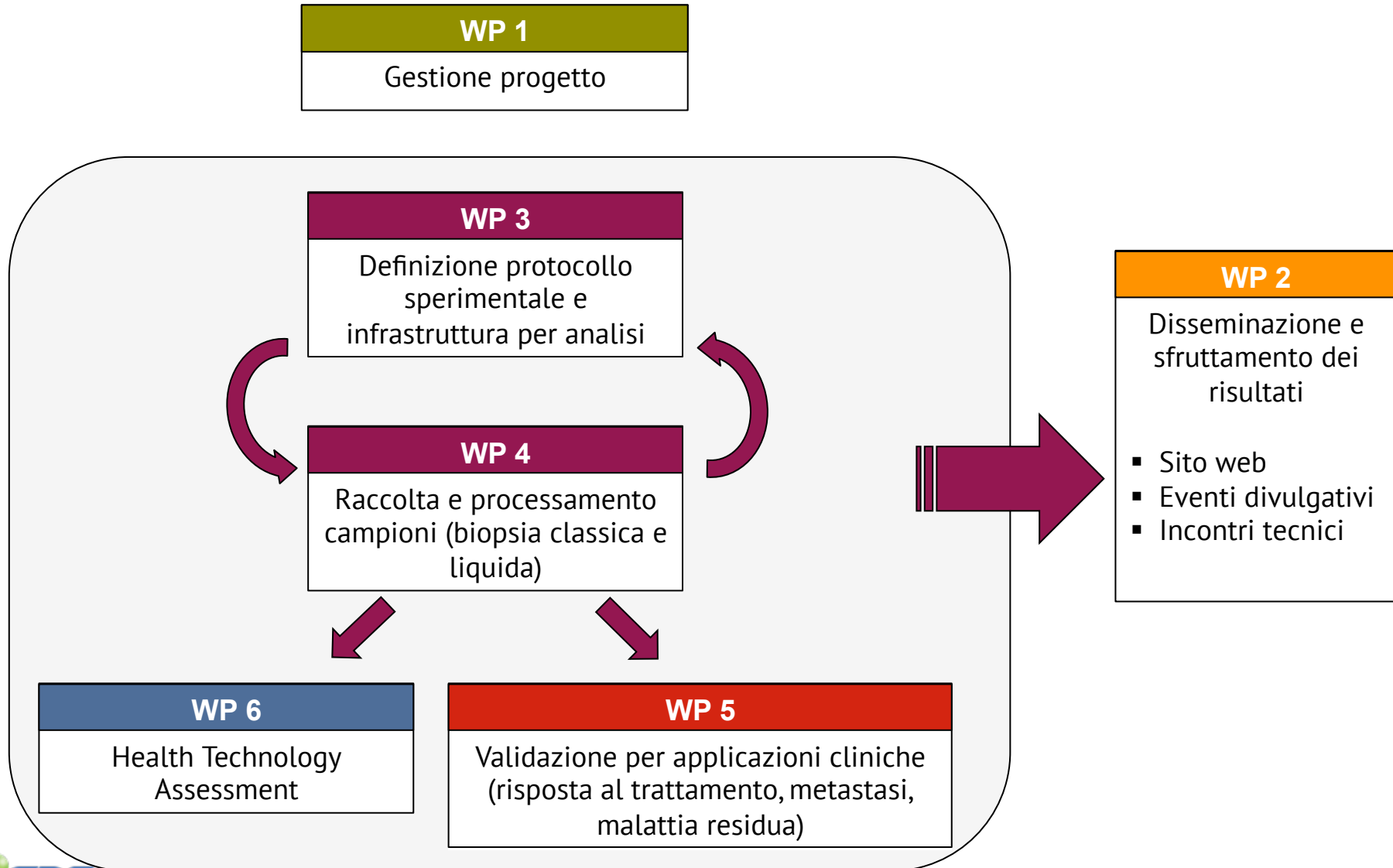
Basse quantità di ctDNA (0.1-1%)
Variabilità nella concentrazione di ctDNA tra pazienti

Pannello pan-cancer

Data management e analisi



Articolazione del progetto



Biopsia liquida: single-marker test (dal 2015)

Table 2: Examples of single-marker liquid-biopsy based tests available in the US & EU (as of April 2017)

Test name	Manufacturer	Approval status	Cancer type(s)	Associated drug(s)	Sample requirements
cobas EGFR mutation test v2	Roche Molecular Systems	FDA-approved as CDx in US CE-IVD in EU	NSCLC	Tarceva Tagrisso	2mL plasma (recommended 4-6mL plasma)
Therascreen EGFR Plasma RFLP PCR Kit	Qiagen	Available for CE-IVD use in EU	NSCLC	Iressa	2mL plasma
Target Selector Assays	Biocept	CLIA-certified	NSCLC, Melanoma, Gastric, CRC, Prostate, Breast	Various	4mL plasma
Trovera EGFR / KRAS / BRAF	Trovogene	CLIA-certified	NSCLC, CRC, Pancreatic, Melanoma, Ovarian	Various	Urine or plasma
Genestrat EGFR / KRAS / ALK / BRAF / RET / ROS1	Biodesix	CLIA-certified	NSCLC	Various	Plasma
OncoBEAM RAS	Sysmex Inostics	Available for CE-IVD use in EU	CRC	Erbbitux, Vectibix	Plasma
BRACAnalysisCDx	Myriad Genetics	FDA-approved as a CDx in US	Ovarian cancer	Lynparza	Plasma

Biopsia liquida: pannelli commerciali

Table 1: Examples of LB panels in the market

Name of Panel	Company	Genes Analyzed
OnTarget	Boreal Genomics	Can include up to 100 mutations in multiple genes (<i>not listed</i>)
Trovera	Trovogene	<i>EGFR, KRAS, and BRAF</i>
ThunderBolts Cancer Panel	RainDance Technologies	<i>ABL1, EGFR, GNAQ, KRAS, PTPN22, RB1, MET, GNAS, ERBB2, AKT1, ALK, ERBB4, HNF1A, MLH1, RET, APC, EXH2, HRAS, MPL, SMAD4, ATM, FBXW7, IDH1, NOTCH1, SMARCB1, SRSF2, IDH2, FGFR1, BRAF, CDH1, FGFR2, JAK2, NRAS, SRC, SKT11, PDGFRA, JAK3, FGFR3, CDKN2A, CSF1R, FLT3, KDR, PIK3CA, TP53, VHL, PTEN, KIT, GNA11, and CTNNB1</i>
ThunderBolts Myeloid Panel	RainDance Technologies	<i>ASXL1, BCOR, BCOR1, BRAF, CALR, CBL, CBLB, GATA1, FLT3, EZH2, ETV6, DNMT3A, CSF3R, CEBPA, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, KDM6A, KIT, KMT2A/MLL-PTD, MEK1, MPL, PTEN, PML, PHF6, NRAS, NPM1, NOTCH1, MYD88, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, MSC3, ZRSR2, WT1, U2AF1, TP53, TET2, STAG2, and SRSF2</i>
InVision	Inviata	<i>AKT1, ALK, BRAF, CCND1, CDKN2A, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ESRI, FGFR1, FGFR2, FGFR3, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MYC, NFE2L2, NRAS, NTRK1, PDGFRA, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN, STK11, TP53, and U2AF1</i>
CancerIntercept Detect/Monitor	Pathway Genomics	<i>BRAF, CTNNB1, EGFR, FOXL2, GNAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, and TP53</i>

Multiple cancers - 2017

AML - 2017

Multiple cancers - 2017

Myeloid - 2017

NSCLC - 2018

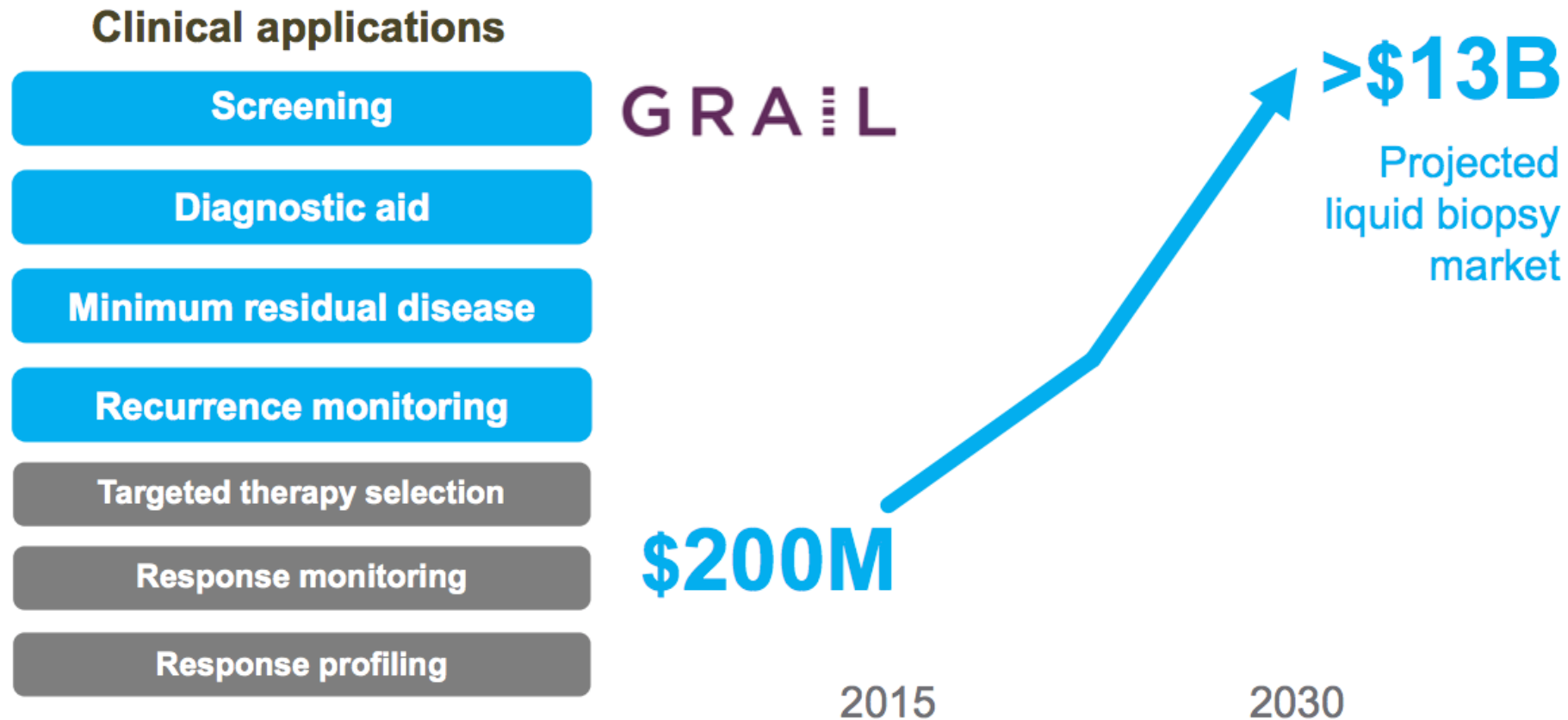
Dominguez-Vigil et al. 2017

ROCHE Avenio

Multiple cancers - 2017



Potenzialità economiche della biopsia liquida

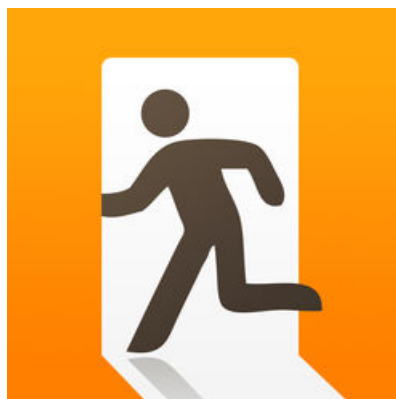


Trasferimento tecnologico

- Saranno rese disponibili alle **aziende coinvolte nel progetto** tutte le conoscenze acquisite. In particolare:
 - Protocollo pre-analitico per ctDNA: estrazione, purificazione, conservazione
 - Sequenziamento NGS: composizione del pannello, protocollo di sequenziamento, sensibilità, specificità, coverage ottimale, protocollo di analisi bioinformatica
 - Individuazione dei potenziali mercati per la collocazione del prodotto finale e/o della tecnologia
 - Analisi di fattibilità economica del prodotto e Health Technology Assessment
- **Le aziende potranno usufruire di incentivi - erogati con appositi bandi - per la valorizzazione dei risultati prodotti nel corso del progetto.**

Disseminazione dei risultati

- Il sito web **<http://niasmic.crs4.it>** sarà costantemente aggiornato con i principali risultati di progetto (slide, relazioni)
- Media: il progetto si appoggerà sui canali CRS4 e Sardegna Ricerche per diffondere informazioni
- Eventi come conferenze, workshop e seminari formativi come previsti dal disciplinare
- Incontri, anche con sotto-gruppi di aziende interessate a specifici aspetti del progetto



**Tutte le aziende interessate
potranno entrare a far parte del
progetto in qualsiasi momento**

Aziende già presenti

Nurex - sistemi diagnostici per i laboratori clinici. Specializzata nella ricerca di soluzioni innovative per migliorare le prestazioni, la produttività ed il rapporto costo-efficacia per le applicazioni diagnostiche avanzate. Interessata allo sviluppo di nuove applicazioni per la diagnostica molecolare.

Kitos Biotech - drug discovery in fase preclinica; predizione della risposta farmacologica in pazienti oncologici per terapia personalizzata. Interessata alle tecnologie NGS.

BGT-Italia - raccolta informazioni genetiche per demografia e ricerca biomedica per studi di diagnosi e biodiversità. Interessata allo sviluppo di nuovi test diagnostici.

Yenetics - screening prenatale non invasivo (NIPT) per le malattie rare. Interessata a metodi non invasivi basati sul sequenziamento del cfDNA

Ardea - distribuzione prodotti e dispositivi per la ricerca biomedica. Interessata a nuove applicazioni per la diagnostica molecolare.

Microtec - distribuzione di strumentazione scientifica per laboratori e centri di ricerca. Interessata a nuove applicazioni per la diagnostica.

Paolo Uva – paolo.uva@crs4.it

Nurex - sistemi diagnostici per i laboratori clinici. Specializzata nella ricerca di soluzioni innovative per migliorare le prestazioni, la produttività ed il rapporto costo-efficacia per le applicazioni diagnostiche avanzate. Interessata allo sviluppo di nuove applicazioni per la diagnostica molecolare.

Kitos Biotech - drug discovery in fase preclinica; predizione della risposta farmacologica in pazienti oncologici per terapia personalizzata. Interessata alle tecnologie NGS.

BGT-Italia - raccolta informazioni genetiche per demografia e ricerca biomedica per studi di diagnosi e biodiversità. Interessata allo sviluppo di nuovi test diagnostici.

Yenetics - screening prenatale non invasivo (NIPT) per le malattie rare. Interessata a metodi non invasivi basati sul sequenziamento del cfDNA

Ardea - distribuzione prodotti e dispositivi per la ricerca biomedica. Interessata a nuove applicazioni per la diagnostica molecolare.