

QUARTO EVENTO NAZIONALE

SIE incontra i pazienti



Sessione 3: News per i pazienti: innovazione diagnostica
Il ruolo del Next-Generation Sequencing (NGS)

Carolina Terragna

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

26 maggio 2025

Bologna, Royal Hotel Carlton

SIE incontra i pazienti

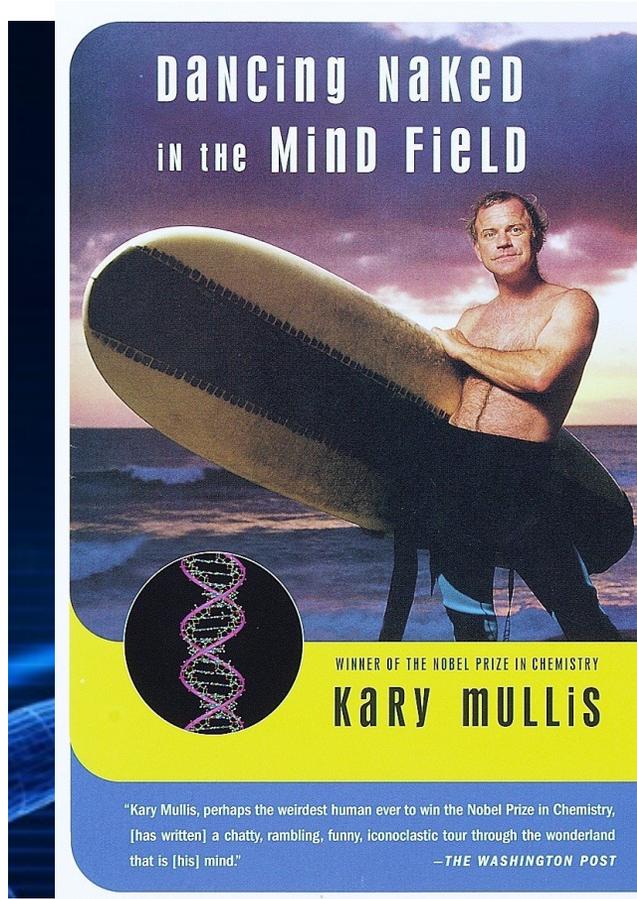
Disclosures of Carolina Terragna

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

nessun conflitto di interesse

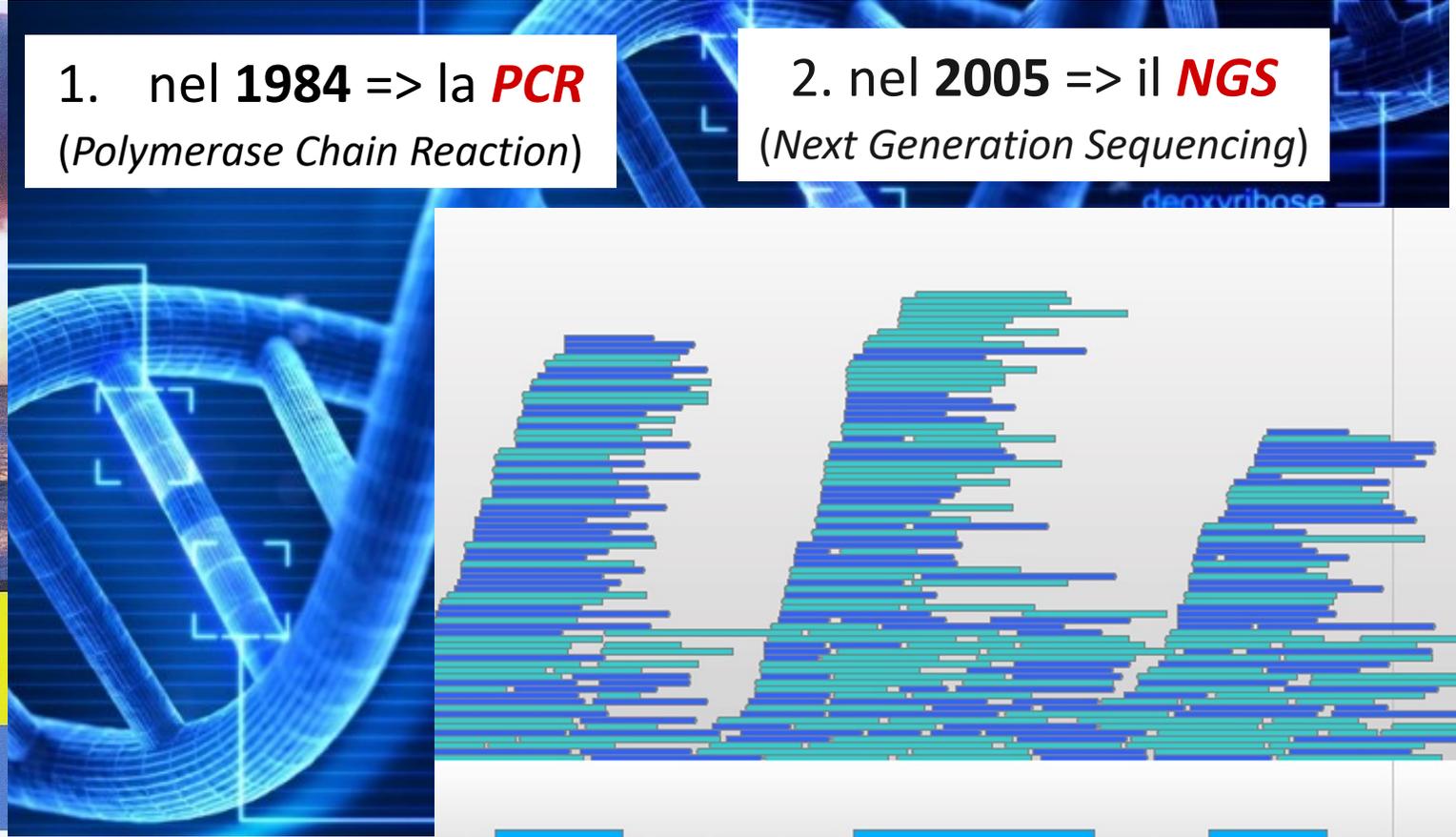
SIE incontra i pazienti

la biologia molecolare moderna => due scoperte *rivoluzionarie*



1. nel **1984** => la **PCR**
(Polymerase Chain Reaction)

2. nel **2005** => il **NGS**
(Next Generation Sequencing)

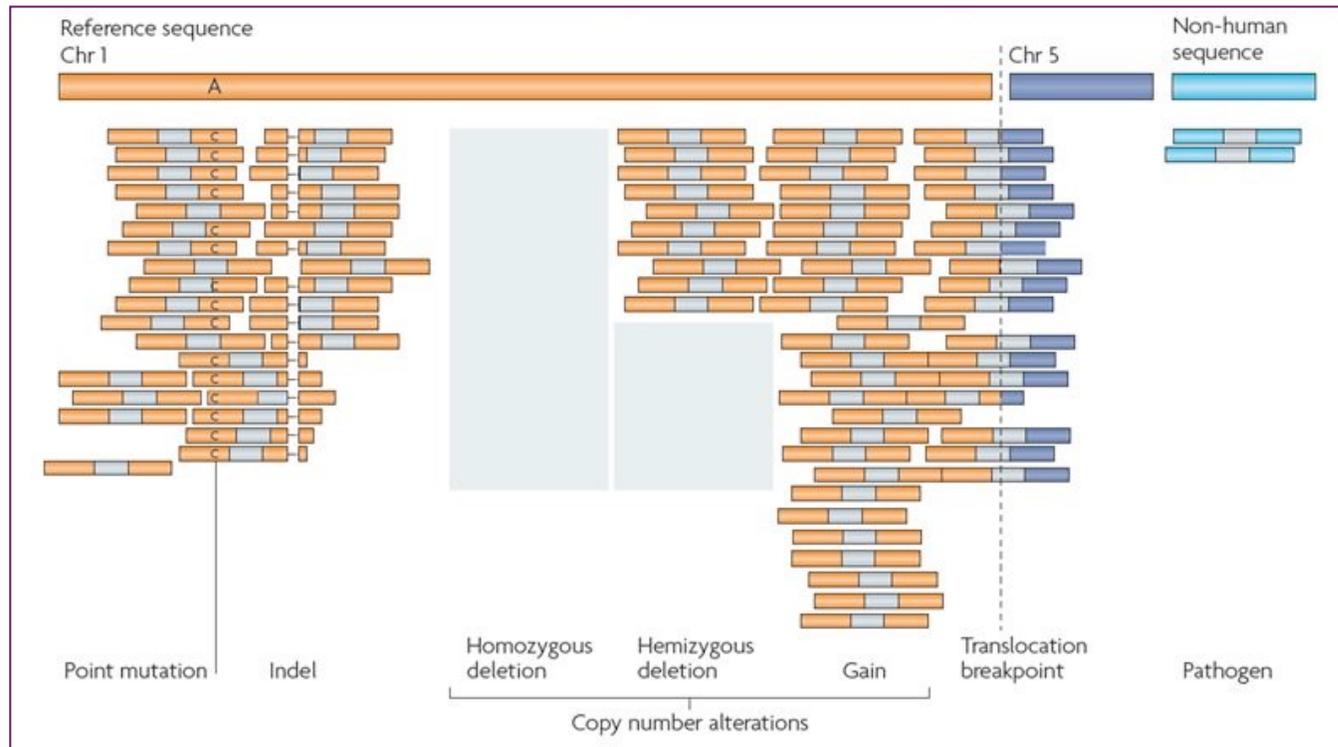


SIE incontra i pazienti

NGS = leggere una *biblioteca* di DNA

“sequenziamento massivo in parallelo”

➔ milioni di frammenti di DNA sono sequenziati **CONTEMPORANEAMENTE**



Human Genome Project



1988 → 2001

13 anni (!)

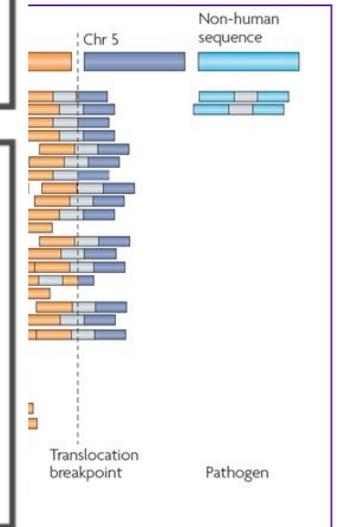
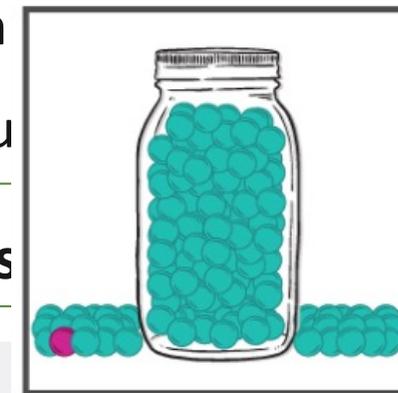
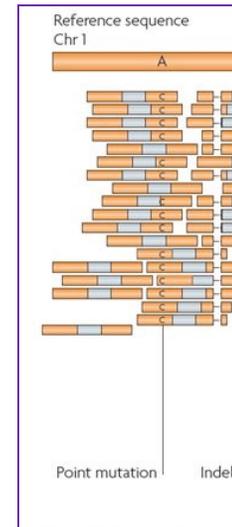
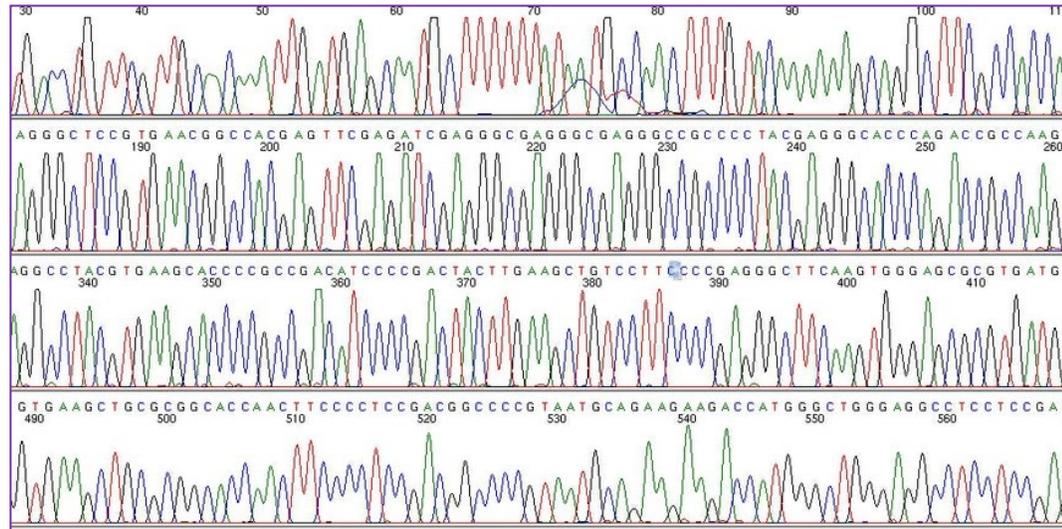
3,800,000,000 dollari (!!)

SIE incontra i pazienti

leggere *solamente* un **libro** vs leggere una

libreria

Sanger sequencing



- **quantità maggiore** di genoma sequenziabile in un
- **copertura maggiore** della regione di genoma sequenziabile

=> maggiore probabilità di rilevare mutazioni rare (presenza)

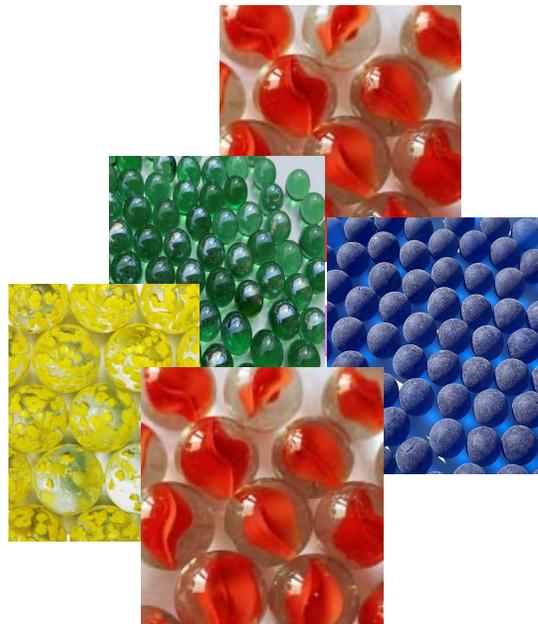
quanto

sequenza)

SIE incontra i pazienti

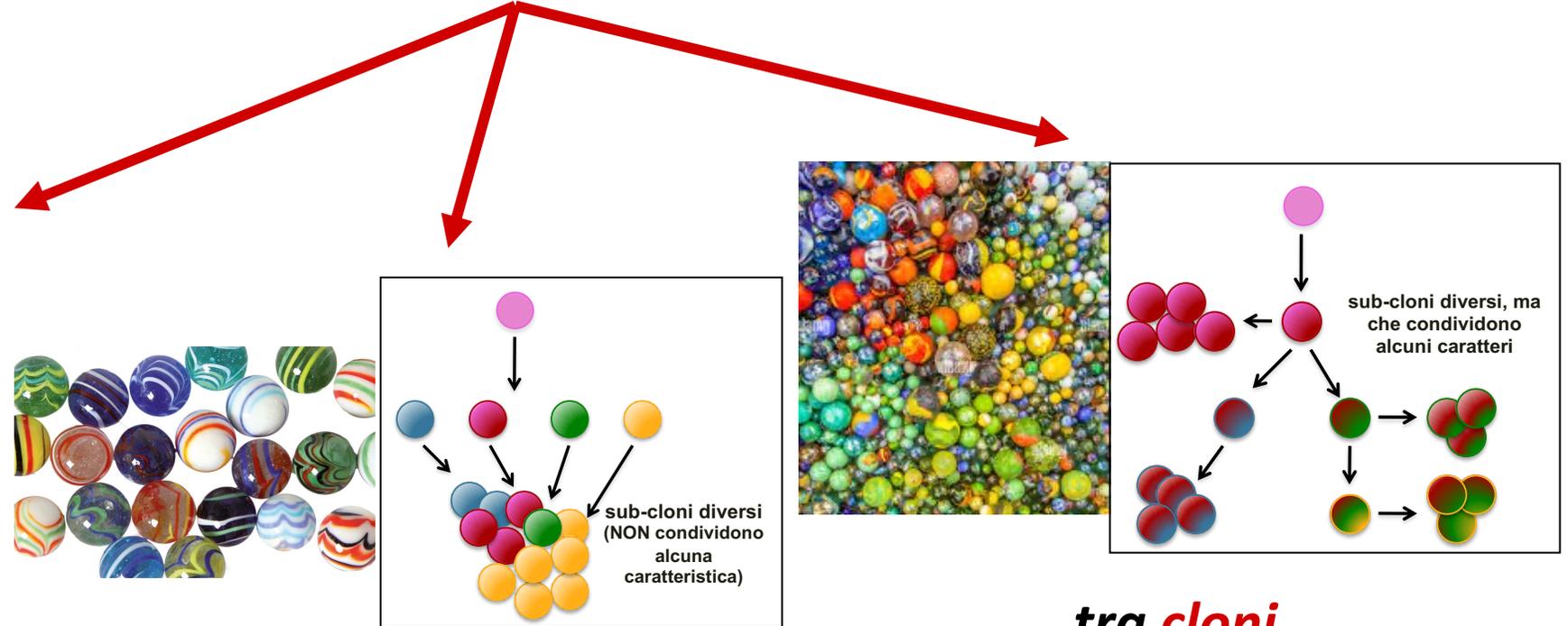
eterogeneità genetica delle malattie oncologiche

omogeneità clonale



tra pazienti

eterogeneità clonale

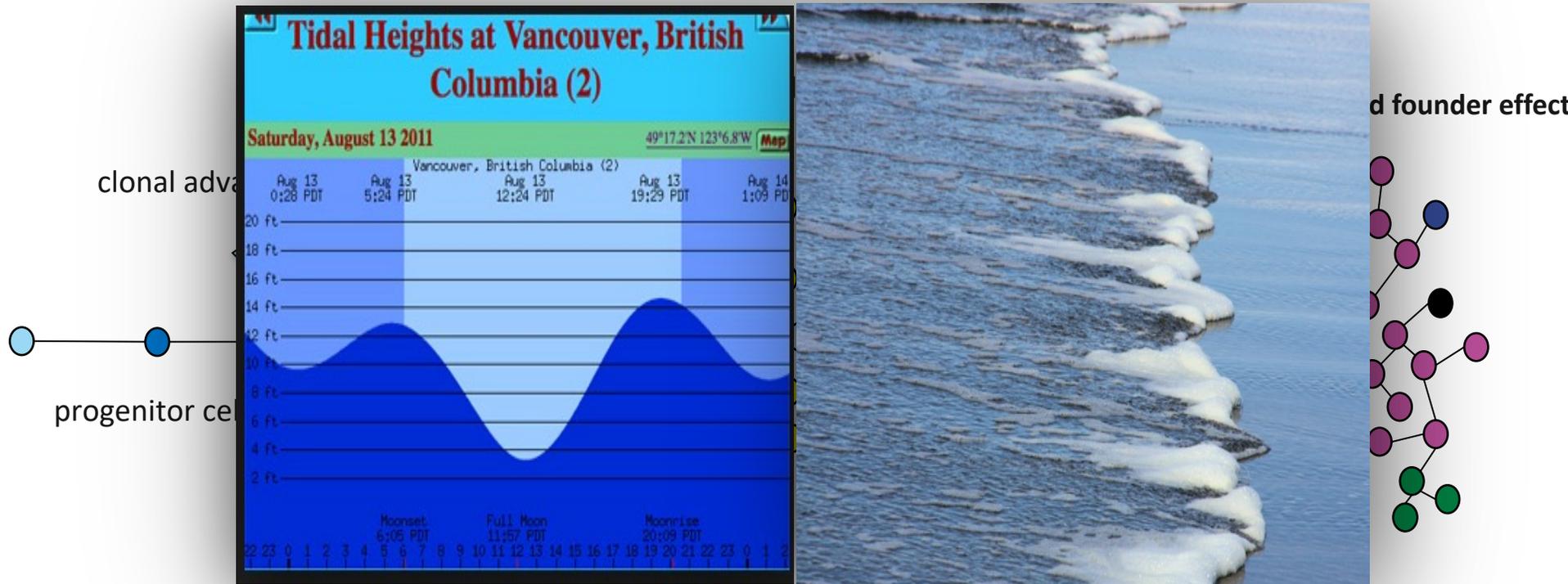


tra cellule
(all'interno dello stesso tumore)

tra cloni
(all'interno dello stesso paziente)

SIE incontra i pazienti

eterogeneità genetica = elemento-chiave per la *sopravvivenza*

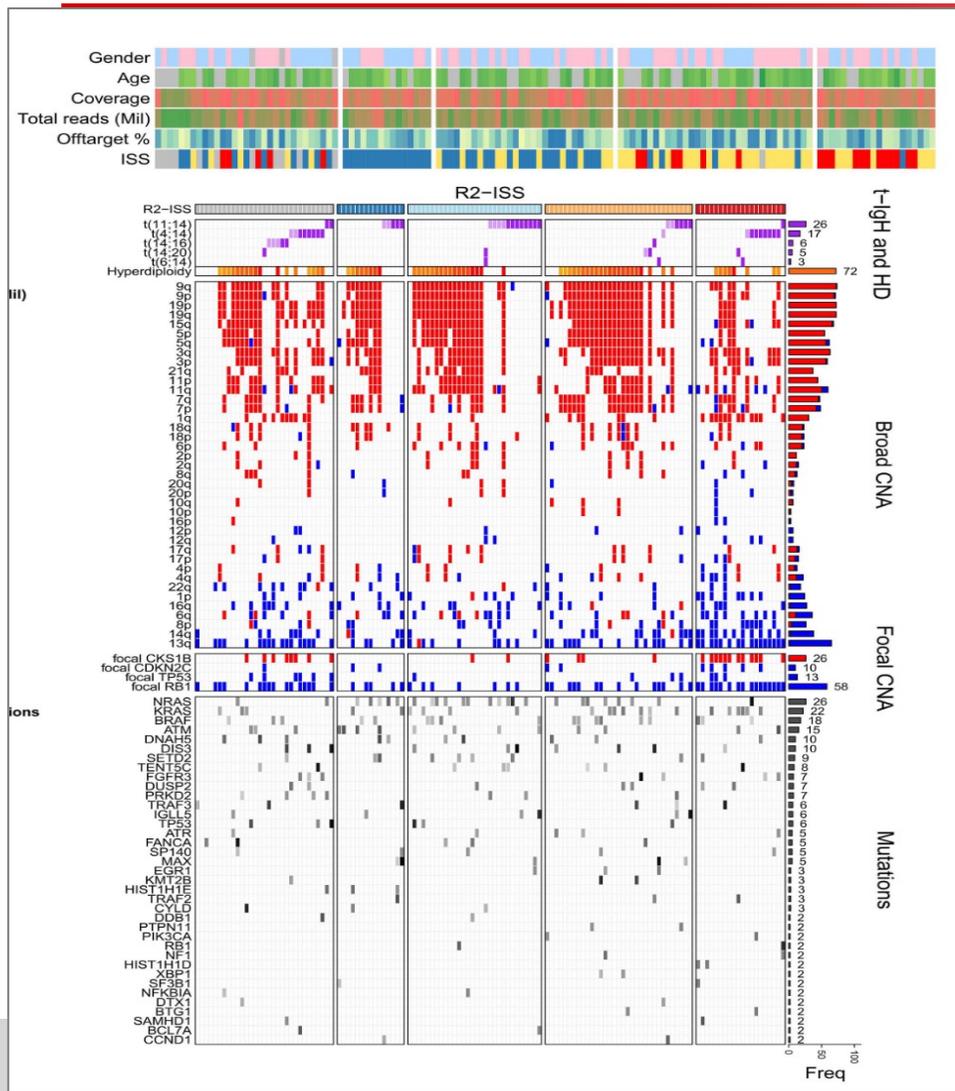


"Preservation of favoured races in the STRUGGLE for life"

M.Greaves et al. (2012), Nature

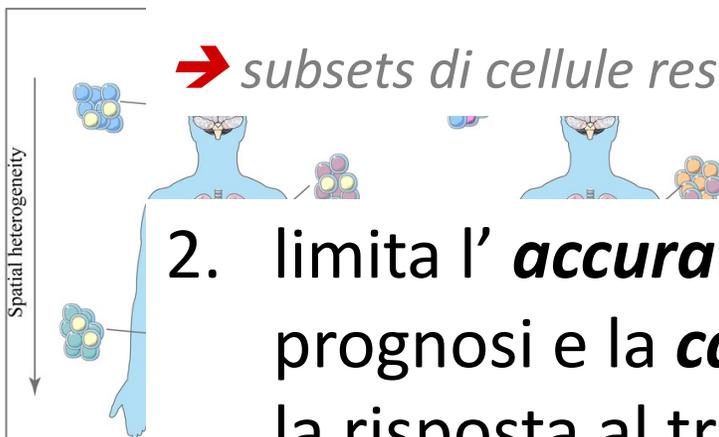
SIE incontra i pazienti

eterogeneità genetica delle malattie oncologiche



1. limita l'effetto della terapia

→ subsets di cellule resistono al trattamento

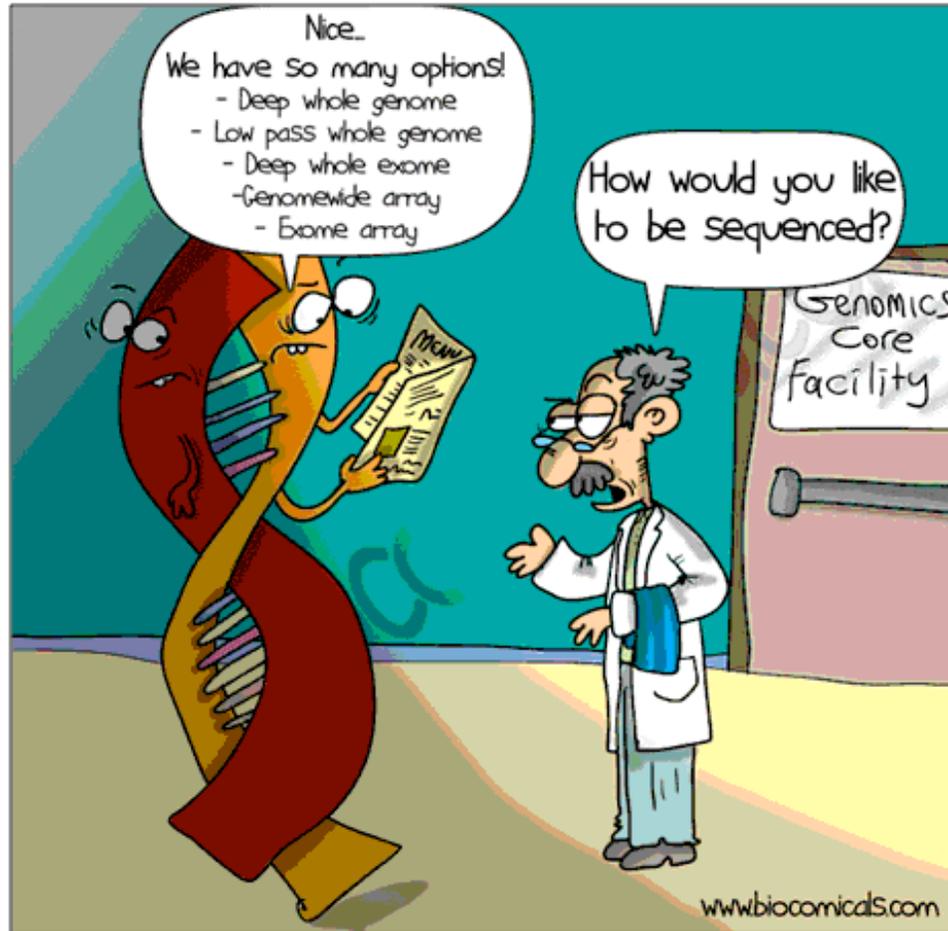


2. limita l'accuratezza della prognosi e la capacità di predire la risposta al trattamento

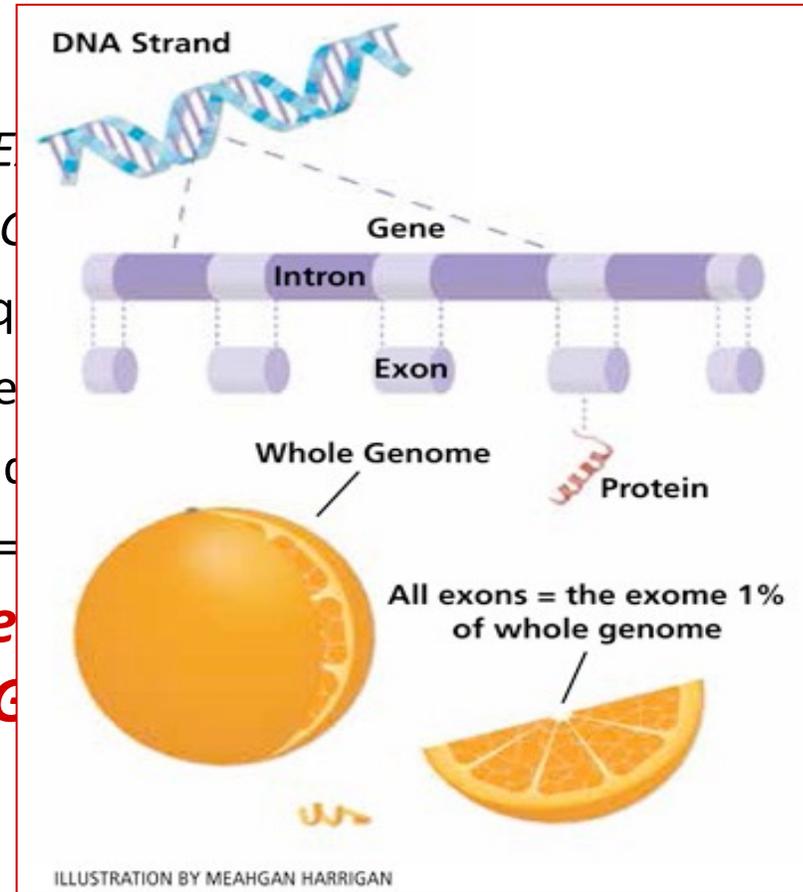
→ il singolo prelievo potrebbe non essere rappresentativo

SIE incontra i pazienti

NGS: un solo termine, molteplici significati



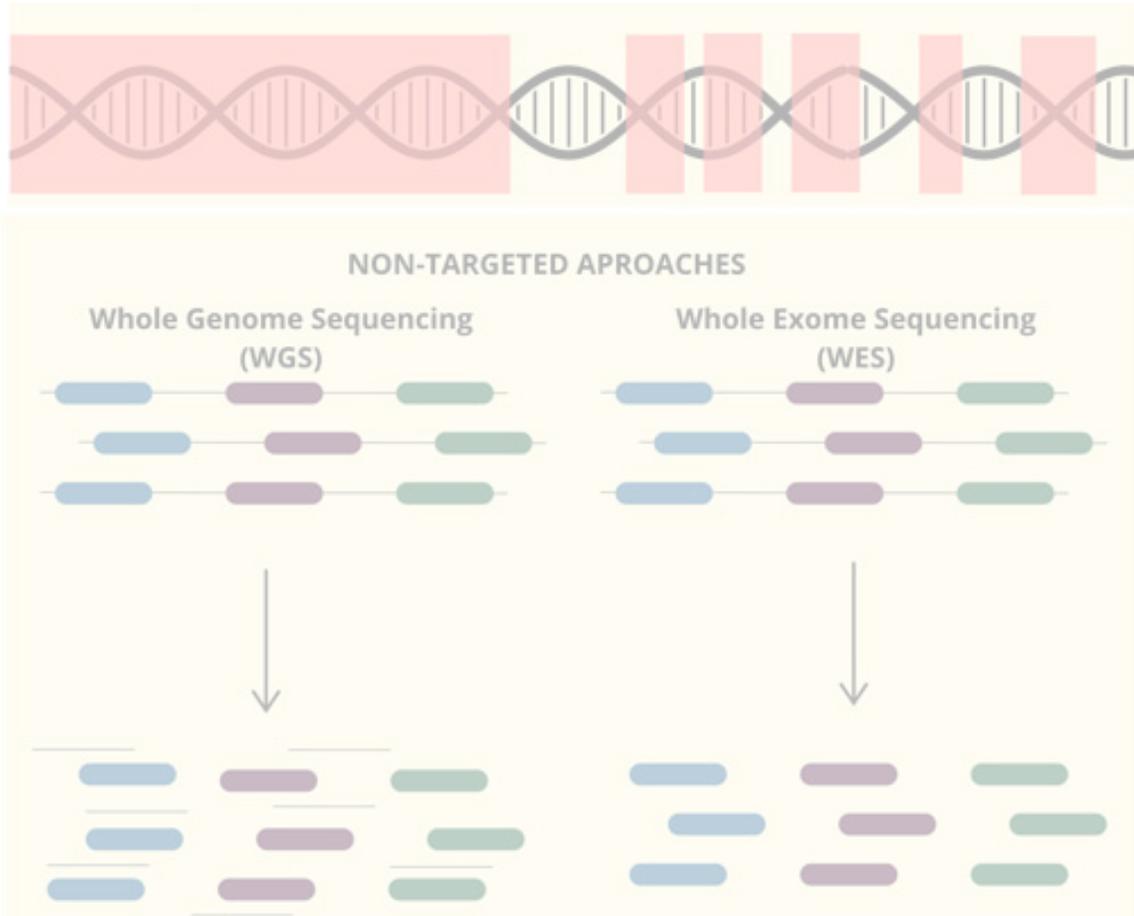
WES = whole Exome
WGS = whole Genome Sequencing
RNAseq = sequencing of RNA
scSeq = single cell sequencing
chipSeq = chromatin immunoprecipitation sequencing
methyl-Seq = DNA methylation sequencing
long-read Seq = long-read sequencing
low-pass WGS = low-pass whole genome sequencing



TF)
 A
 artificiale

SIE incontra i pazienti

targeted ultra-deep sequencing



SIE incontra i pazienti

targeted ultra-deep sequencing

TruSight Myeloid 54-Gene Panel Targets Hematological Mutations				
ABL1	CEBPA	HRAS	MYD88	SF3B1
ASXL1	CSF3R	IDH1	NOTCH1	SMC1A
ATRX	CUX1	IDH2	NPM1	SMC3
BCOR	DNMT3A	IKZF1	NRAS	SRSF2
BCORL1	ETV6/TEL	JAK2	PDGFRA	STAG2
BRAF	EZH2	JAK3	PHF6	TET2
CALR	FBXW7	KDM6A	PTEN	TP53
CBL	FLT3	KIT	PTPN11	U2AF1
CBLB	GATA1			
CBLC	GATA2			
CDKN2A	GNAS			

Human Breast Cancer Panel: 45 Genes				
ACVR1B	EP300	IRAK4	PBRM1	TP53
AKT1	ERBB2	ITCH	PCGF2	
ATM	ERBB3	KMT2C	PIK3CA	
BAP1	ESR1	MAP2K4	PIK3R1	
BRCA1	EXOC2	MAP3K1	PPM1L	
BRCA2	EXT2	MDM2	PTEN	
CBFB	FBXO32	MUC16	PTGFR	
CDH1	FGFR1	MYC	RB1	
CDKN2A	FGFR2	NCOR1	RET	
EGFR	GATA3	NEK2	SEPT9	

UMA panel – Multiple Myeloma									
Number	GENE	Mean cov	Min cov	Max cov	Number	GENE	Mean cov	Min cov	Max cov
1	ATM	255	27	816	42	KDM6A	142	4	358
2	ATR	253	11	643	43	KMT2B	168	1	537
3	BAX	167	10	512	44	KRAS	217	33	409
4	BCL7A	161	3	368	45	LEMD2	180	12	522
5	BIRC2	268	26	866	46	LTB	147	48	394
6	BIRC3	243	9	886	47	MAX	164	23	411
7	BRAF	235	13	689	48	MYC	202	65	520
8	BTG1	143	2	303	49	MYD88	241	53	577
9	CARD11	173	22	559	50	NF1	222	4	534
10	CCND1	145	36	607	51	NFKB1	206	9	544
11	CD19	156	25	415	52	NFKB2	156	19	396
12	CD27	150	21	368	53	NFKBIA	169	14	382
13	CD38	196	18	502	54	NOTCH2	199	11	642
14	CDKN1B	194	47	446	55	NRAS	222	83	402
15	CDKN2C	193	43	368	56	PIK3CA	266	13	675
16	CKS1B	188	53	496	57	PRDM1	196	31	533
17	CRBN	233	25	582	58	PRKD2	182	29	601
18	CUL4B	172	6	425	59	PSMB5	227	41	489
19	CYLD	191	10	448	60	PSMD1	218	4	441
20	DDB1	237	32	757	61	PTEN	175	2	417
21	DIS3	183	25	402	62	PTPN11	189	1	450
22	DNAH5	239	10	622	63	RASA2	234	2	599
23	DTX1	138	17	330	64	RB1	173	1	389
24	DUSP2	110	18	239	65	RBX1	209	42	430
25	EGR1	219	60	492	66	RPL10	155	29	434
26	EVIS	185	31	428	67	RPL5	169	26	455
27	FAF1	197	7	441	68	SAMHD1	229	31	479
28	FAM46C	223	92	373	69	SETD2	240	13	715
29	FANCA	181	3	476	70	SF3B1	225	35	467
30	FBXO4	221	15	610	71	SGPP1	133	10	364
31	FGFR3	81	3	312	72	SNX7	176	3	434
32	HIST1H1B	133	29	303	73	SP140	194	1	457
33	HIST1H1D	159	42	367	74	STAT3	218	57	512
34	HIST1H1E	125	47	243	75	TGDS	178	19	413
35	HIST1H4H	278	106	539	76	TNFRSF17	188	42	413
36	IDH1	230	56	454	77	TNFSF12	95	7	373
37	IDH2	190	1	735	78	TP53	144	10	423
38	IGLL5	68	0	344	79	TRAF2	187	16	624
39	IKZF1	227	36	672	80	TRAF3	184	6	421
40	IL6ST	245	28	670	81	XBP1	173	12	389
41	IRF4	229	26	559	82	XPO1	239	66	543
	RET					SRC			
	SMAD4					STK11			
	SMARCB1					TERT			
	SMO					TP53			
	SRC								
	STK11								
	TERT								
	TP53								

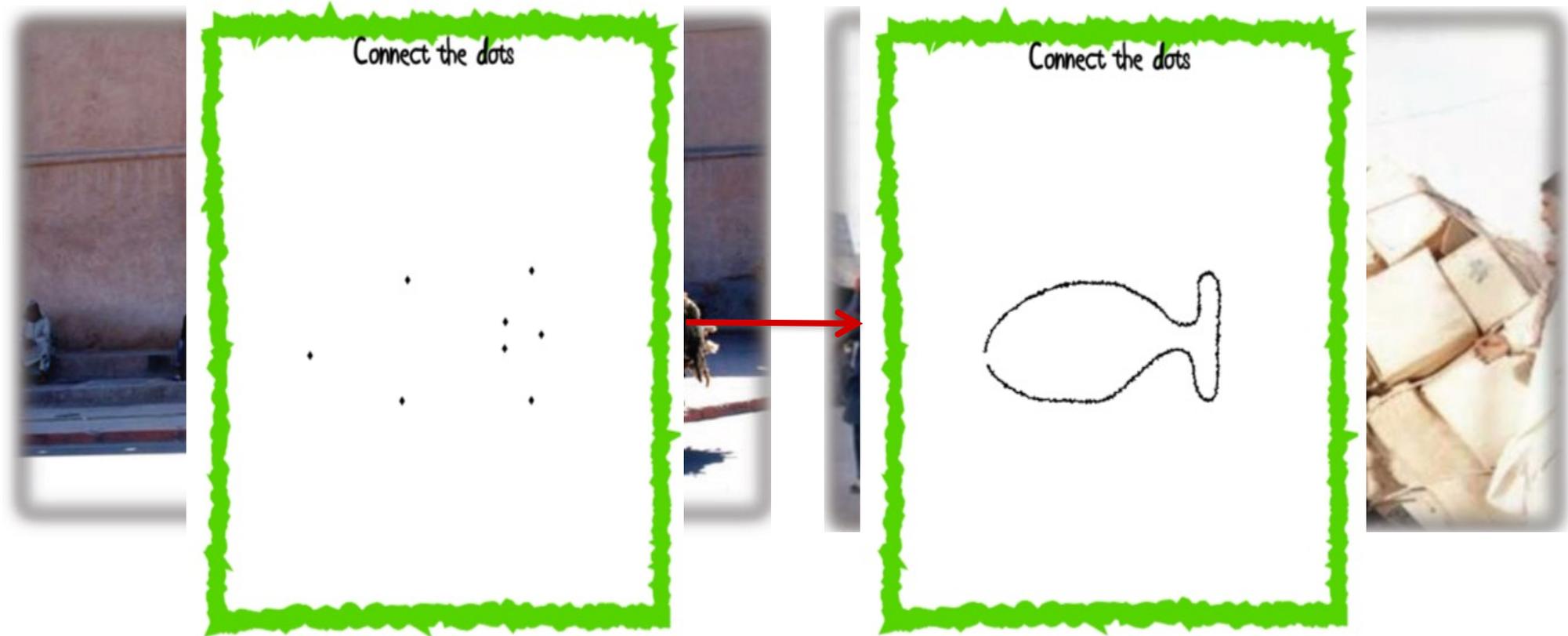


1	BRCA2	CDH1
2	ERBB3	ERBB4
2	GNA11	GNAQ
	KDR	KIT
3	NF1	NF2
1	PTEN	PTPN11
	TERT	TP53

SIE incontra i pazienti

problemi nuovi: la gestione dell'*informazione*

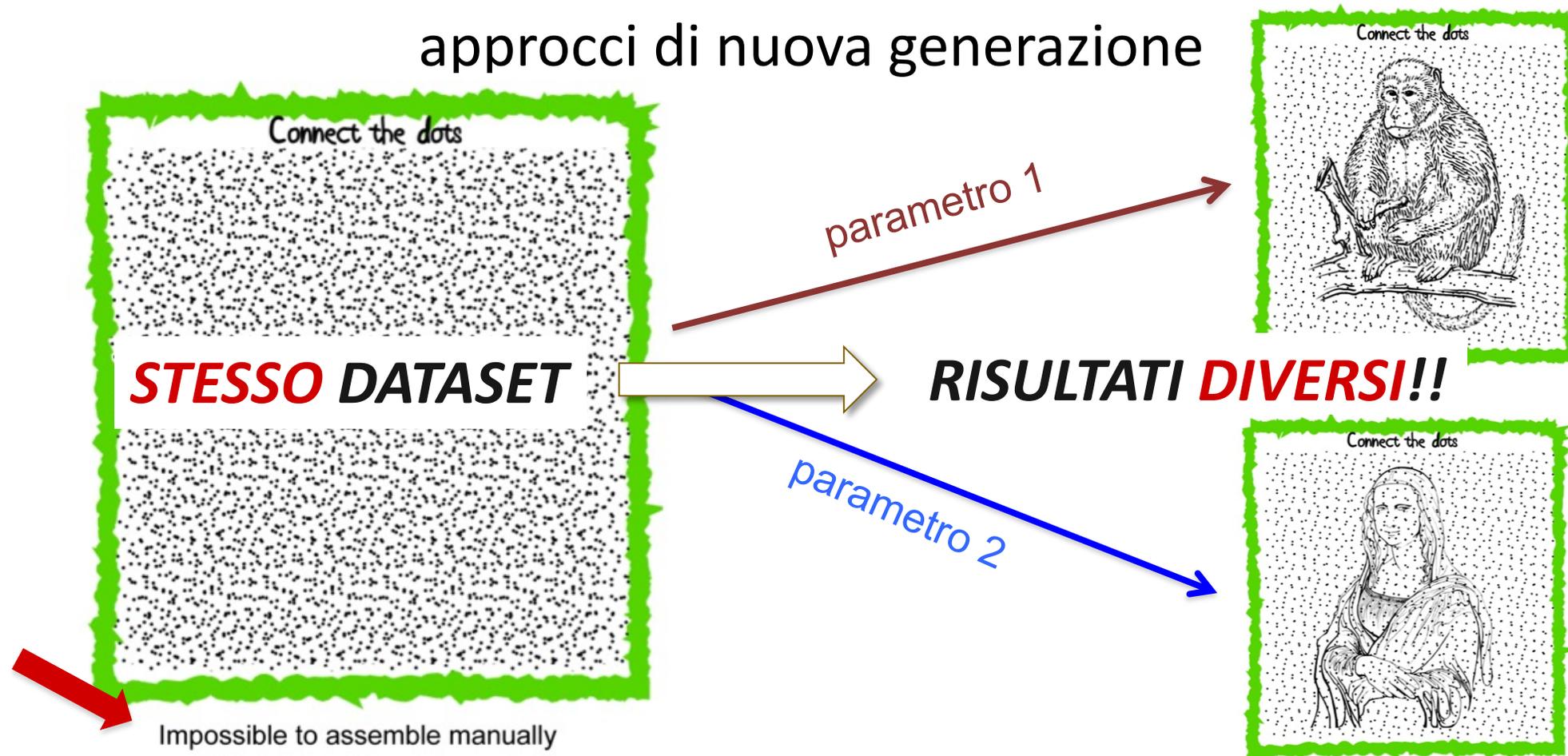
approcci standard



SIE incontra i pazienti

problemi nuovi: la gestione dell'*informazione*

approcci di nuova generazione



NGS: cos'è? a cosa serve?

➔ NGS è una tecnica di sequenziamento ad alta risoluzione che permette di studiare in maniera approfondita le malattie onco-ematologiche:

1. analizzando i ***meccanismi patogenetici***
2. identificando ***caratteristiche di alto rischio***
3. individuando nuovi possibili ***target terapeutici***

➔ NGS è una tecnologia ampiamente diffusa nella maggior parte dei laboratori di biologia molecolare ed è sempre più utilizzata anche nella **diagnostica clinica** grazie alla sua precisione e versatilità

SIE incontra i pazienti

il *rischio* delle malattie ematologiche: la leucemia acuta

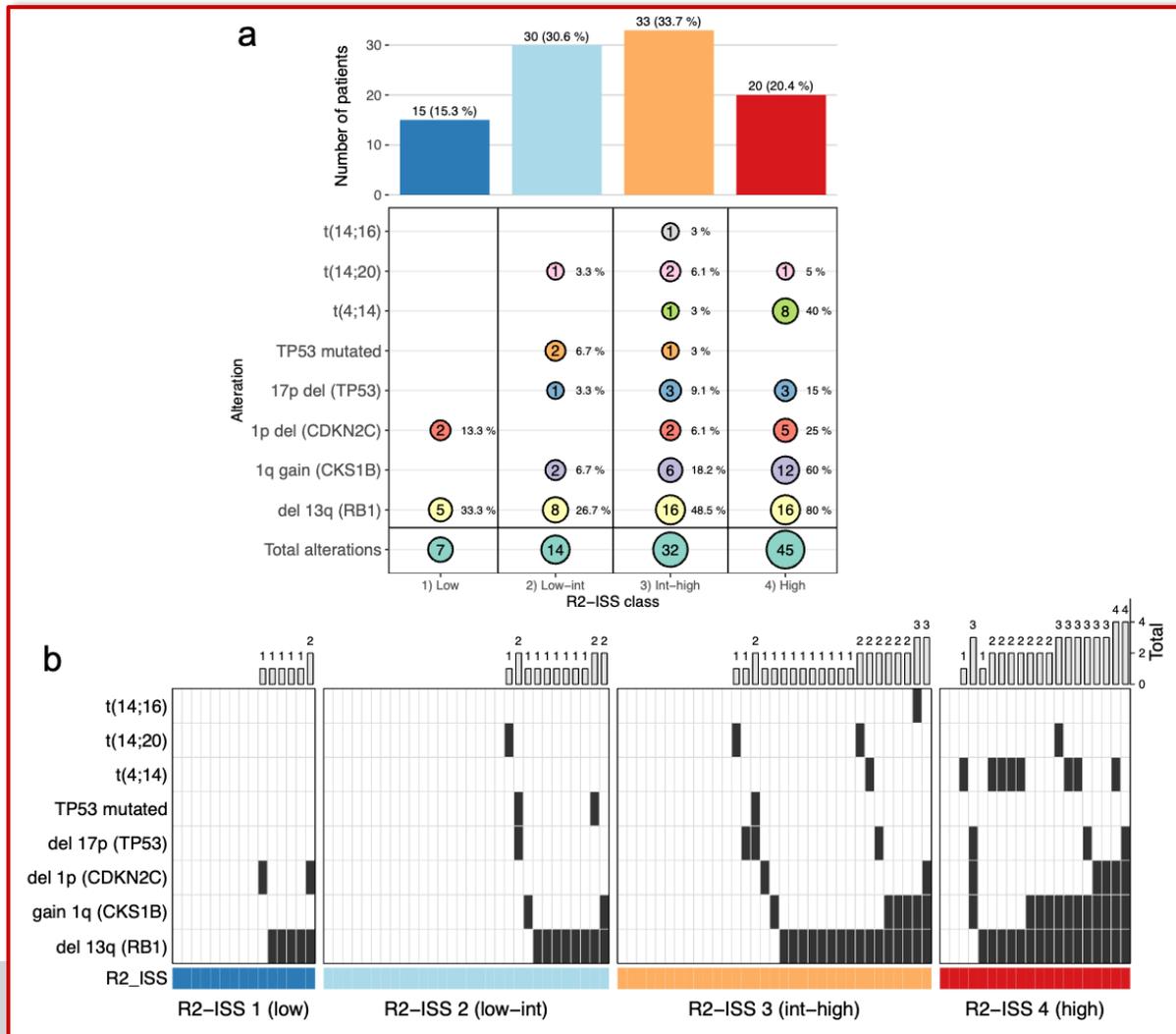


SIE incontra i pazienti

il *rischio* delle malattie ematologiche: il Mieloma Multiplo

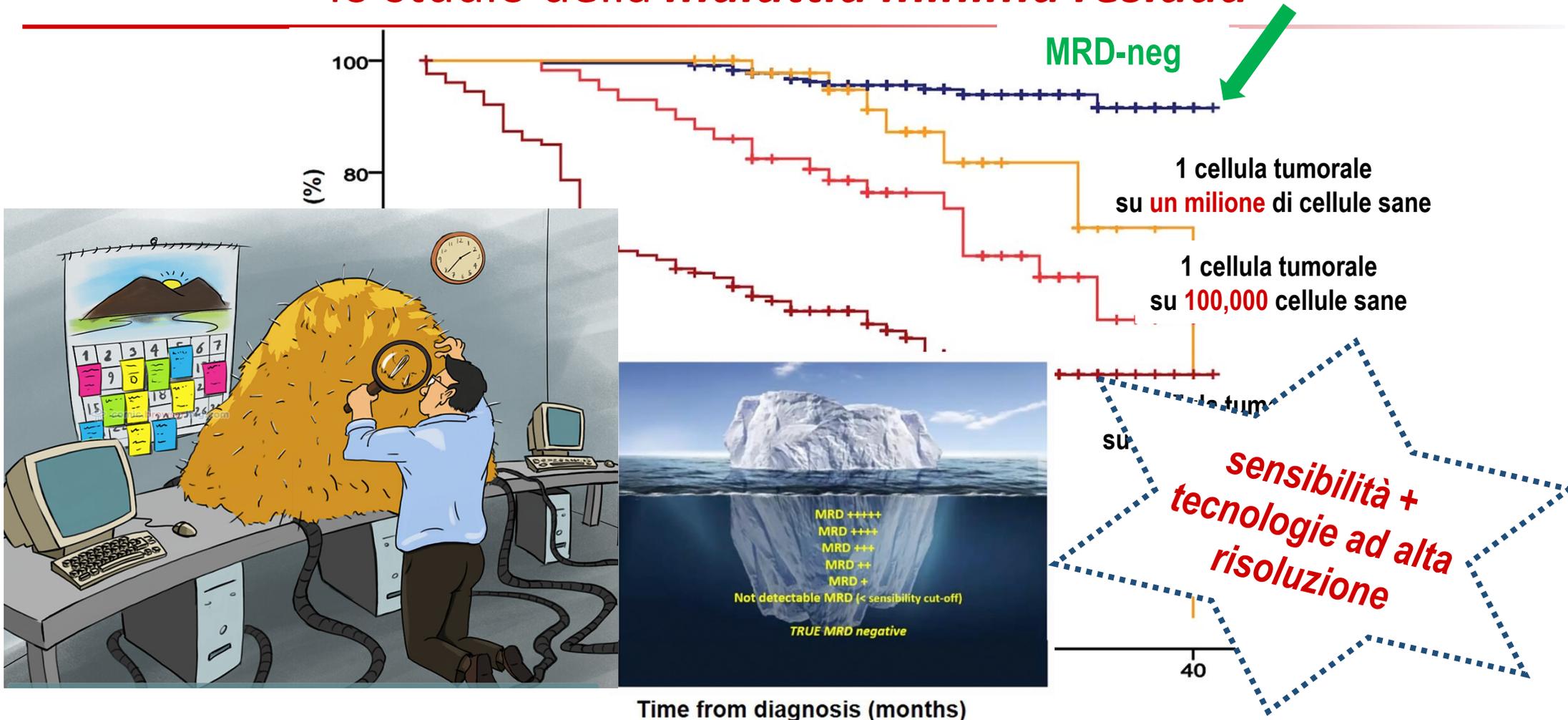
➔ stratificazione del rischio su base genomica nel MM (studio su 120 pazienti)

- identificazione di 98 alterazioni associate a rischio prognostico
- il numero di alterazioni **aumenta** all'aumentare del rischio prognostico
- la profilazione genomica ha permesso di dividere i pazienti in categorie di rischio in maniera **più accurata**



SIE incontra i pazienti

Lo studio della *malattia minima residua*



SIE incontra i pazienti

messaggi-chiave

1. l'adozione di tecnologie next-gen richiedono una elevata specializzazione e nuove competenze
2. i costi di NGS sono **elevati**, ma sono **giustificati** dalla qualità e quantità di informazioni ottenute => **medicina di precisione!!**
3. approcci personalizzati migliorano l'**efficacia clinica** e consentono una **ottimizzazione dei costi**



SIE incontra i pazienti

Grazie!!

IRCCS – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia “Seràgnoli”
prof. Pier Luigi Zinzani

Molecular Biology Lab

Carolina Terragna
Silvia Armuzzi
Marina Martello
Enrica Borsi
Ilaria Vigliotta
Barbara Taurisano
Ignazia Pistis
Alessia Varacalli
Alessia Croce

Laboratorio di biologia molecolare del Mieloma Multiplo



Bio-informatics Unit

Vincenza Solli
Andrea Poletti
Gaia Mazzocchetti
Viola Meixian Young
Alessandra Vitale

Clinical Unit

Elena Zamagni
Paola Tacchetti
Lucia Pantani
Katia Mancuso
Ilaria Rizzello
Michele Puppi
Marco Talarico
Enrica Manzato
Ilaria Sacchetti
Simone Masci
Roberta Restuccia

Data Management

Simona Barbato
Francesca Trombetta
Nicola Parisi

Cytogenetic Lab

Nicoletta Testoni
Giulia Marzocchi



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna
IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

