



Nuove frontiere della medicina personalizzata: il passaporto genetico





Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Company history

- **+ 25 anni di esperienza (fondata nel 1998 da Fabio Biondi)**
- Diatech è market leader in Europa in **biologia molecolare**, con ampia esperienza **nello sviluppo e commercializzazione di test per uso in vitro diagnostico completi di strumentazione, reagenti e software di analisi**
- **+300 clienti attivi** in più di 40 nazioni
- **+80 IVD-IVDR soluzioni complete a catalogo**
- **+100 dipendenti**
- **€49M FY24 fatturato**
- **10.000 Sqm sede** basata a Jesi, Italia





Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU

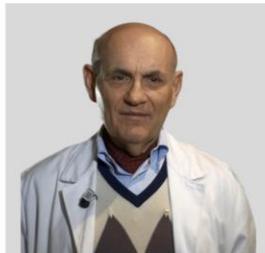


Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Board scientifico



Stefano Pileri
President of the Board

Full Professor for
Pathology at Bologna
University
and Former Director at the
Hematopathology Divisions
at IEO



Reinhard Buettner

Full Professor and
Chairman for Pathology
at Cologne University



Umberto Malapelle

Associate Professor and Chair
of the Predictive Molecular
Pathology Lab at University
Federico II (Naples). Scientific
secretary of the ISLB (Granada)



Giuseppe Curigliano

Full Professor for Medical
Oncology at Milan University.
Chair of the Clinical Division
of Early Drug Development
at IEO (Milan)



Bertrand Nadel

INSERIM Research Director.
Head of the Lab at Centre
d'Immunologie de Marseille-
Luminy (France)



Riccardo Dalla Favera

Full Professor for Pathology
and Cell Biology and Director
at the Institute for Cancer
Genetics at Columbia
University



Raul Rabadan

Full Professor for System Biology
and Biomedical Informatics at
Columbia University.
Co-Leader of Genomics and
Epigenomics Research Program
(Columbia)

EasyPGX and Myriapod NGS Dry are produced totally with innovative «dry» reagents format.

Features	Dry chemistry	Liquid chemistry
<u>No need for mastermix preparation</u>	✓	✗
<u>No need for plate preparation</u>	✓	✗
<u>Hands on Time</u>	—	+
<u>Turn around Time</u>	—	+
<u>Stable at room temperature</u>	✓	✗
<u>Automation investment</u>	✗	✓

La tecnologia

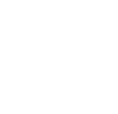


Il catalogo

EasyPGx qPCR

Colorectal Cancer	Non-Small Cell Lung Cancer	Thyroid Cancer	Cutaneous Melanoma	Hepatocellular Carcinoma	Cholangiocarcinoma	Breast Cancer	Cervical Cancer	Glioma	Head and Neck Cancer	Leukaemia
										
Clinical biomarkers included in EasyPGX® assay portfolio										
KRAS, BRAF, NRAS, DPYD, UGT1A1, MSI, NTRK, PIK3CA	KRAS, BRAF, ALK, ROS1, RET, MET, NTRK, EGFR, MSI	HRAS, KRAS, BRAF, NRAS, RET, NTRK, MSI, PPARG, ALK	BRAF, NTRK, MSI	MSI, NTRK	IDH1-2, MSI, NTRK, DPYD	DPYD, UGT1A1-2, MSI, NTRK, PIK3CA	HPV, MSI, NTRK	IDH1-2, NTRK, MSI, MGMT	MSI, DPYD, HPV, NTRK, HRAS	IDH1-2, BCR-ABL, PML-RARA, AML1-ETO, CBFβ-MYH11, WT1, NPM1

Myriapod NGS

Colorectal Cancer	Lung Cancer	Melanoma	Thyroid Cancer	Breast Cancer	Glioblastoma	Bladder	Cholangiocarcinoma	Endometrial Cancer	Agnostic Biomarker
									
Clinical biomarkers included in Myriapod® NGS Dry panels									
KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA	EGFR, BRAF, KRAS, ALK, ROS1, MET, RET	BRAF	BRAF, NRAS, KRAS, HRAS, RET, PPARG	PIK3CA	IDH1, IDH2	FGFR2, FGFR3	FGFR2	POLE	NTRK1, NTRK2, NTRK3



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Il progetto

Passaporto farmacogenetico - software di analisi per il rilevamento con il metodo Next Generation Sequencing

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Realizzazione di un passaporto genetico per la farmacogenetica basato sulla Next Generation Sequencing

OBIETTIVO

Ridurre la barriera all'implementazione clinica dei test farmacogenetici

RISULTATI ATTESI

- Ottimizzazione protocollo sperimentale disponibile
- Realizzazione del software di analisi
- Generazione ed analisi dati sperimentali per training del software
- Validazione del software di analisi dei dati
- Rilascio del software

diatech
pharmacogenetics

GANTT DI PROGETTO

Work package title	Lead partic.	Componente Digitale (Si/No)	lug-24	ago-24	set-24	ott-24	nov-24	dic-24	gen-25	feb-25	mar-25	apr-25	mag-25	giu-25
			M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15
Title 1 - ottimizzazione protocollo sperimentale disponibile														
Task 1.1 selezione reagenti		NO												
Task 1.2 verifica sperimentale dei materiali		NO												
Task 1.3 esecuzione protocollo sperimentale per definizione parametri software		SI												
Title 2 - realizzazione del software di analisi														
task 2.1 - Disegno del software di analisi dati		SI												
Title 3 - Generazione ed analisi dati sperimentali per training del software														
Task 3.1 - realizzazione del lotto pilota dei reagenti		NO												
Task 3.2 - esecuzione test sperimentali per sensibilità, specificità e robustezza per training del software		SI												
Title 4 - Validazione del software di analisi dei dati														
Task 4.1 - verifica dei risultati di campioni		SI												
Title 5 - rilascio del software														
Task 5.1 -predisposizione della documentazione tecnica informatica per registrazione del software per uso in vitro diagnostico		SI												

30 novembre 2024



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

WORK PACKAGES E TASK ATTIVI

WP 1 ottimizzazione del protocollo sperimentale, sono in esecuzione i seguenti task:

1. Selezione oligonucleotidi, enzimi, reagenti, campioni di riferimento
2. Verifica sperimentale dei materiali selezionati
3. Esecuzione del protocollo sperimentale per definizione parametri software

WP2 scrittura del software di analisi

1. Disegno del software di analisi dati

Tutti i task in esecuzione rispettano i tempi di pianificazione previsti nel GANTT iniziale di progetto

RISULTATI OTTENUTI

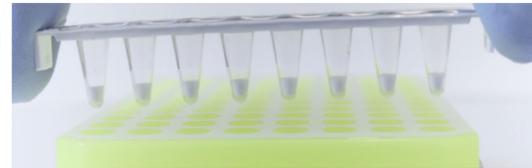
WP 1 ottimizzazione del protocollo sperimentale

Task 1.1 Selezione oligonucleotidi, enzimi, reagenti, campioni di riferimento

Conferma dei geni target

ABCG2	CYP2C9	CYP4F2	IFNL3	SLCO1B1
CACNA1S	CYP2D6	DPYD	MT-RNR1	TPMT
CYP2B6	CYP3A4	F5	NUDT15	UGT1A1
CYP2C19	CYP3A5	G6PD	RYR1	VKORC1

Conferma enzimi liofilizzabili



Selezione dei campioni da commercio

Individuazione di tre stati per ciascun polimorfismo: wild type, eterozigote e omozigote mutato.

Selezione polimorfismi di interesse per ciascun gene

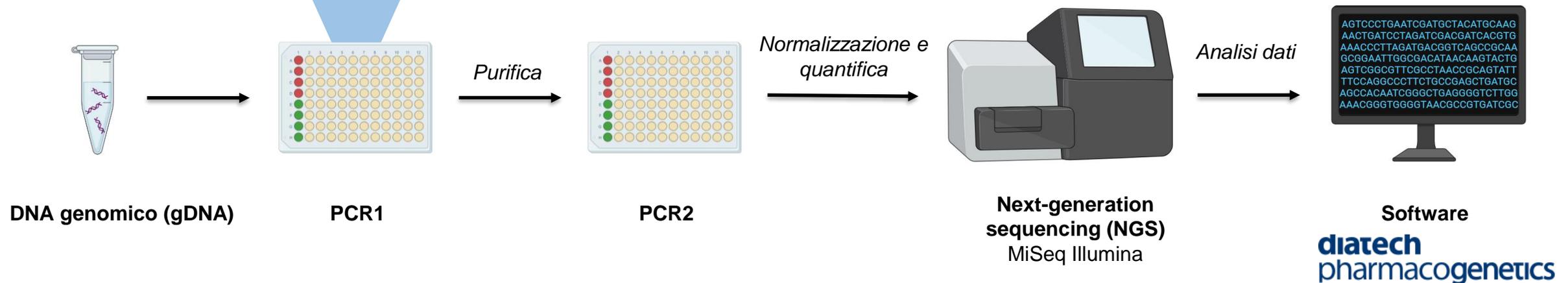
M10156-LQ05A	TPMT_2-PrimerLeft7_FW	TPMT_2-PrimerPair7	FOR	ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCT	GTTACAGCATAAGTCCACAA
M10157-LQ05A	TPMT_2-PrimerRight7_RV	TPMT_2-PrimerPair7	REV	GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCT	AATGAGAAGAACATGCCACA
M10366-LQ05A	TPMT_3-PrimerLeft1_FW	TPMT_3-PrimerPair1	FOR	ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCT	TCAAGAACTAGGCAACTGG
M10367-LQ05A	TPMT_3-PrimerRight1_RV	TPMT_3-PrimerPair1	REV	GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCT	CCTTTCCTGTGTAGAGAAA
M10158-LQ05A	TPMT_5-PrimerLeft8_FW	TPMT_5-PrimerPair8	FOR	ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCT	TGAGGAAGACACCTCCACTC
M10159-LQ05A	TPMT_5-PrimerRight8_RV	TPMT_5-PrimerPair8	REV	GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCT	TGGCCCTCTTCTTGACTA
M10162-LQ05A	TPMT_8-PrimerLeft6_FW	TPMT_8-PrimerPair6	FOR	ACACTCTTCCCTACACGACGCTCTCCGATCT	CTTACTGATGTCCTTGTTCC
M10163-LQ05A	TPMT_8-PrimerRight6_RV	TPMT_8-PrimerPair6	REV	GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTCCGATCT	ATATTTCCACGTAGGCACG

Disegno delle coppie di primer



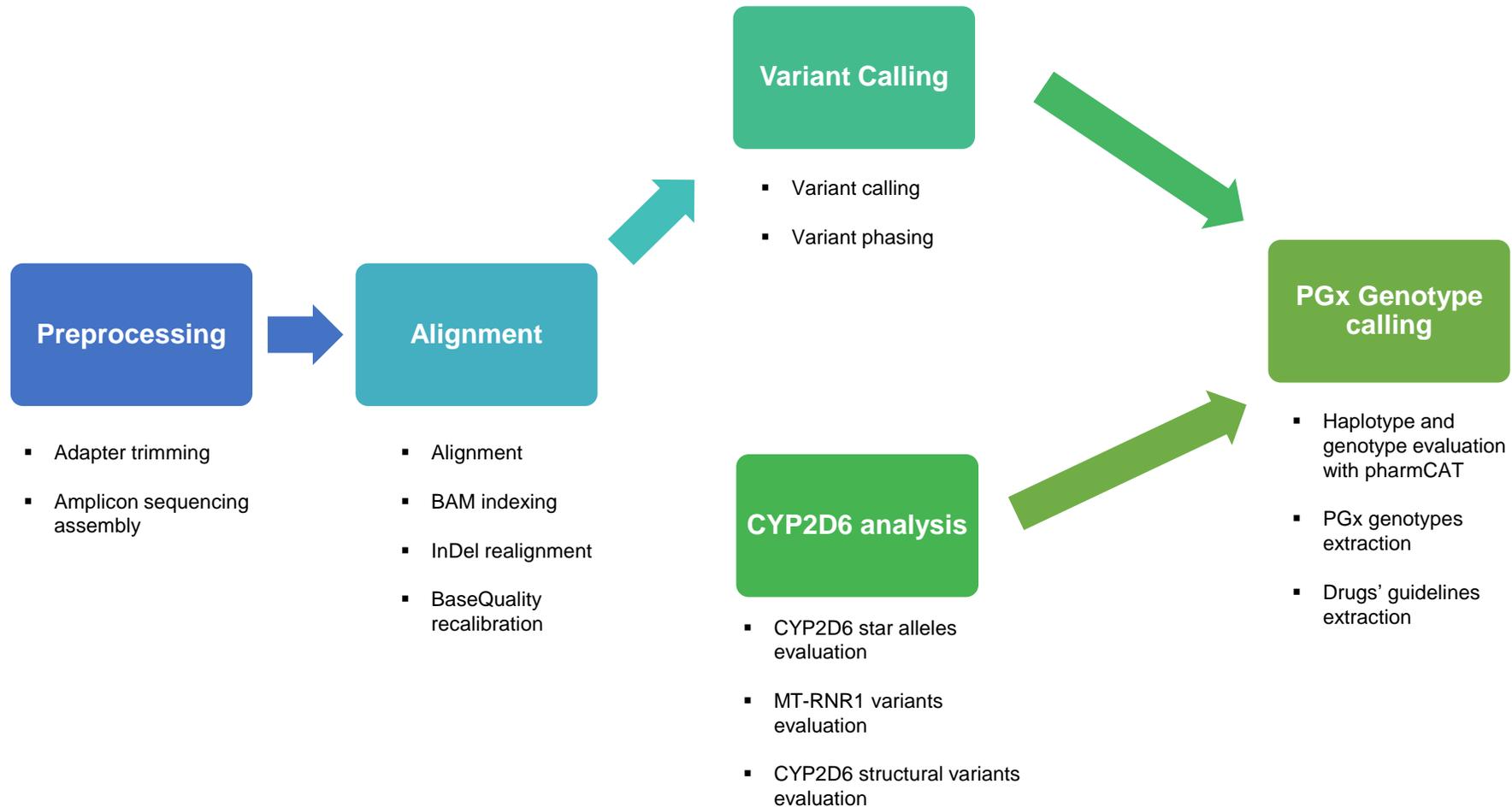
WP1 ottimizzazione protocollo sperimentale
Task 1.3 esecuzione protocollo sperimentale per definizione parametri software

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	POS ctrl	DNA1	DNA3	DNA5	DNA7	DNA9	DNA11	DNA13	DNA15	DNA17	DNA19	DNA21
B	POS ctrl	DNA1	DNA3	DNA5	DNA7	DNA9	DNA11	DNA13	DNA15	DNA17	DNA19	DNA21
C	POS ctrl	DNA1	DNA3	DNA5	DNA7	DNA9	DNA11	DNA13	DNA15	DNA17	DNA19	DNA21
D	POS ctrl	DNA1	DNA3	DNA5	DNA7	DNA9	DNA11	DNA13	DNA15	DNA17	DNA19	DNA21
E	WATER	DNA2	DNA4	DNA6	DNA8	DNA10	DNA12	DNA14	DNA16	DNA18	DNA20	DNA22
F	WATER	DNA2	DNA4	DNA6	DNA8	DNA10	DNA12	DNA14	DNA16	DNA18	DNA20	DNA22
G	WATER	DNA2	DNA4	DNA6	DNA8	DNA10	DNA12	DNA14	DNA16	DNA18	DNA20	DNA22
H	WATER	DNA2	DNA4	DNA6	DNA8	DNA10	DNA12	DNA14	DNA16	DNA18	DNA20	DNA22





WP2 scrittura del software di analisi Task 1.2 disegno del software di analisi – analisi del workflow



WP2 scrittura del software di analisi Task 1.2 disegno del software di analisi – output di analisi

Polimorfismi individuati

GENE	CHROM	POS	TRANSCRIPT	REF	ALT	c.DNA	AA CHANGE	rsID	QUAL	WARNING	CODING EFFECT	GT	VF	REF ALT	1000Genomes
DPYD	chr1	97450058	NM_000110.4	C	T	c.1905+1G>A		rs3918290	1382.06	PASS	splice_donor_variant&intron_variant	1 1		1 0 54	0,003
UGT1A1	chr2	2,34E+08	NM_000463.3	C	T	c.-364C>T		rs887829	559.64	PASS	upstream_gene_variant	0 1	0,468	25 22	0,358
UGT1A1	chr2	2,34E+08	NM_000463.3	C	CAT	c.-55_-54insAT		rs3064744	899.6	PASS	upstream_gene_variant	0 1	0,372	59 35	0,344
CYP3A5	chr7	99672916	NM_000777.5	T	C	c.219-237A>G		rs776746	1431.06	PASS	intron_variant	1 1		1 0 56	0,615
CYP2C19	chr10	94842866	NM_000769.4	A	G	c.991A>G	p.Ile331Val	rs3758581	862.64	PASS	missense_variant	0 1	0,575	31 42	0,954
CYP2C9	chr10	94981296	NM_000771.4	A	C	c.1075A>C	p.Ile359Leu	rs1057910	1166.64	PASS	missense_variant	0 1	0,491	54 52	0,046
SLCO1B1	chr12	21176804	NM_006446.5	A	G	c.388A>G	p.Asn130Asp	rs2306283	1203.06	PASS	missense_variant	1 1		1 0 50	0,621
CYP4F2	chr19	15879621	NM_001082.5	C	T	c.1297G>A	p.Val433Met	rs2108622	641.64	PASS	missense_variant	1 0	0,52	24 26	0,232
RYR1	chr19	38486015	NM_000540.3	C	T	c.5360C>T	p.Pro1787Leu	rs3493492	1177.64	PASS	missense_variant	0 1	0,618	26 42	0,017
RYR1	chr19	38492540	NM_000540.3	G	T	c.6178G>T	p.Gly2060Cys	rs3536437	516.64	PASS	missense_variant	0 1	0,438	27 21	0,056
IFNL3	chr19	39248147	NM_172139.4	C	T	c.-3180G>A		rs1297986	1370.06	PASS	upstream_gene_variant	1 1	0,981	1 52	0,372
CYP2D6	chr22	42126611	NM_000106.6	C	G	c.1457G>C	p.Ser486Thr	rs1135840	628.64	PASS	missense_variant	0 1	0,551	22 27	0,594
CYP2D6	chr22	42127803	NM_000106.6	C	T	c.985+39G>A		rs2837172	768.64	PASS	intron_variant	0 1	0,54	23 27	0,062
CYP2D6	chr22	42127941	NM_000106.6	G	A	c.886C>T	p.Arg296Cys	rs16947	815.64	PASS	missense_variant	0 1	0,517	28 30	0,366
CYP2D6	chr22	42129130	NM_000106.6	C	G	c.408G>C	p.Val136Val	rs1058164	710.64	PASS	synonymous_variant	0 1	0,538	24 28	0,593



WP2 scrittura del software di analisi Task 1.2 disegno del software di analisi – output di analisi

Genotipi individuati

capecitabine flucytosine fluorouracil tegafur	DPYD †	c.1905+1G>A (*2A)/c.1905+1G>A (*2A) c.1905+1G>A (*2A)	0.0 (No function)	See drug section
dapson methylene blue nitrofurantoin pegloticase primaquine rasburicase tafenoquine toluidine blue	G6PD †	B (reference)/B (reference)	Two IV/Normal alleles	Normal
	IFNL3/4	rs12979860 variant (T)/rs12979860 variant (T)	Two Unfavorable response allele alleles	n/a
amikacin dibekacin gentamicin kanamycin neomycin netilmicin paromomycin plazomicin ribostamycin streptomycin tobramycin	MT-RNR1 †	Reference	Normal risk of aminoglycoside-induced hearing loss	normal risk of aminoglycoside-induced hearing loss
azathioprine mercaptopurine thioguanine	NUDT15 †	*1/*1	Two Normal function alleles	Normal Metabolizer

Raccomandazioni farmacologiche

flucytosine

Source	Genes	Implications	Recommendation	Classification
DPWG Guideline Annotation Population: Unspecified Alternate Drug	Genotype DPYD : c.1905+1G>A (*2A)/ c.1905+1G>A (*2A) Phenotype 0.0 (Poor Metabolizer)	A risk of life-threatening toxicity is increased by gene variation. A small proportion of flucytosine is converted to fluorouracil and patients with this gene variation are intolerant even to small quantities of fluorouracil.	Avoid flucytosine	Unspecified

amikacin

Source	Genes	Implications	Recommendation	Classification
CPIC Guideline Annotation Population: general Other Guidance	Genotype MT-RNR1 :Reference Phenotype normal risk of aminoglycoside-induced hearing loss	MT-RNR1: Normal risk of developing hearing loss if administered an aminoglycoside antibiotic.	Use aminoglycoside antibiotics at standard doses for the shortest feasible course with therapeutic dose monitoring. Evaluate regularly for hearing loss in line with local guidance. Other Considerations Individuals without MT-RNR1 aminoglycoside-induced hearing loss increased risk variants are still at risk of aminoglycoside-associated hearing loss, especially with high drug levels or prolonged courses.	Strong

Citations:

- [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for the Use of Aminoglycosides Based on MT-RNR1 Genotype](#). *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2022. PMID:34032273



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



diatech
pharmacogenetics

www.diatechpharmacogenetics.com

Grazie per l'attenzione