

# Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative (CRIMM)

## Descrizione

**Responsabile Prof.ssa Paola Guglielmelli**

## Contatti

Segreteria di Ematologia : 055-7947958

E-mail: [crimm@aou-careggi.toscana.it](mailto:crimm@aou-careggi.toscana.it)

Per garantire un servizio efficace, questo indirizzo e-mail è riservato esclusivamente per l'invio di documentazione clinica non altrimenti comunicabile telefonicamente, previa autorizzazione da parte del medico CRIMM di riferimento.

Questa struttura afferisce alla SOD di [Ematologia](#) del [Dipartimento Oncologico](#)

- [Centro di ricerca e innovazione per le malattie mieloproliferative \(CRIMM\)](#)
- [Attività clinica e diagnostica di laboratorio](#)
- [Sperimentazioni cliniche \(Clinical trial unit CRIMM\)](#)

## Centro di ricerca e innovazione per le malattie mieloproliferative (CRIMM)

Il Centro di Ricerca ed Innovazione per le Malattie Mieloproliferative (CRIMM) nasce nel 2015 per decisione congiunta dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi e l'Università degli Studi di Firenze (provv. DG 178/15), concretizzando di fatto l'esperienza maturata in oltre dieci anni da un gruppo di lavoro della SOD di Ematologia dell'AOUC nella gestione clinica e la diagnostica molecolare avanzata ed integrata nelle neoplasie mieloproliferative.

Il CRIMM è oggi un Centro di ricerca e innovazione con finalità di ricerca clinica e preclinica nel settore delle malattie mieloproliferative croniche (MMPC), della Mastocitosi Sistemica (MS) e delle leucemie acute mieloidi (LAM); e per valorizzare la capacità di creare innovazione tecnologico-organizzativa e sperimentazione gestionale.

Il CRIMM applica il sistema gestione qualità conforme alla norma ISO 9001:2015 per le attività di diagnostica e di sperimentazione clinica.

## Équipe

### ***Equipe biologi e tecnici***

Fabiana Pancani

Giada Rotunno

Ilaria Sestini, tecnico TSLB

Niccolò Bartalucci

*Altro personale biologo e tecnico afferente al CRIMM*

### ***Equipe CTU ed Equipe Medici***

**Responsabile medico Prof. Alessandro Maria Vannucchi**

Paola Guglielmelli

Francesco Mannelli

Chiara Paoli (Coll. Tecnico professionale – Data Manager)

*Altro personale medico afferente al CRIMM*

### ***Equipe medici in collaborazione interdipartimentale***

Fabio Almerigogna (Immunoallergologia)

Francesco Annunziato (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica UNIFI)

Pierangelo Geppetti (Farmacologia Clinica)

Rossella Marcucci (Malattie Aterotrombotiche)

Fabio Marra (Medicina Interna ed Epatologia)

Laura Rasero (Ricerca e sviluppo della Clinical Practice)

Raffaella Santi (Istologia patologica e diagnostica molecolare)

Gianluca Villa (Clinical Trial Unit-1 )

Elisabetta Pelo (Diagnostica Genetica)

### **Funzioni**

- Attività clinica assistenziale: Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale è costituito da un

ambulatorio diagnostico integrato, di follow-up clinico e terapeutico per le MMPC e MS

- La Clinical Trial Unit si occupa della gestione e coordinamento di studi clinici profit e no-profit, osservazionali ed interventistici di fase Ib-IV nell'ambito delle patologie mieloidi acute e croniche, al fine di offrire ai pazienti con MMP, MS e LAM le opzioni terapeutiche più efficaci e all'avanguardia.
- Il laboratorio svolge attività di laboratorio centralizzato per la CTU1 dell'AOUC.
- Il laboratorio svolge attività di laboratorio centralizzato per alcuni studi clinici nell'ambito delle neoplasie mieloidi.
- Il laboratorio ed il personale CRIMM partecipa all'attività dell'ambulatorio Geno-Ematologia, condiviso con la SOD Diagnostica Genetica, per la diagnosi e il counseling della predisposizione genetica alle patologie oncoematologiche.

Il CRIMM di propone inoltre di:

- sviluppare e trasferire nella pratica clinica modelli assistenziali innovativi per soggetti affetti da MMP, MS e LAM
- potenziare e ottimizzare gli specifici percorsi diagnostici e assistenziali già esistenti nella AOU Careggi
- sviluppare e rendere disponibili nella pratica clinica tecnologie diagnostiche avanzate
- contribuire al progresso globale delle conoscenze in questo settore attraverso la ricerca clinica e sperimentale
- rendere disponibili le più moderne opzioni terapeutiche anche e soprattutto attraverso lo sviluppo di studi clinici indipendenti e la partecipazione a sperimentazioni farmacologiche
- sviluppo di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziale (PDTA ) aziendali

## Formazione ed Educazione alla Salute

### Formazione

Per l'elevato livello di specializzazione raggiunta, il CRIMM è un polo di attrazione per attività educazionali a livello nazionale e internazionale, curando l'organizzazione di Preceptorships o Masterclass per medici, specializzandi e biologi/biotecnologi.

Il CRIMM partecipa alle attività formative proposte da:

- Cicli di seminari proposti dal Centro per la Ricerca Trasferimento e Alta Formazione Studi a Livello Molecolare e Clinico di Malattie Croniche, Infiammatorie, Degenerative e Neoplastiche per lo Sviluppo di Nuove Terapie (DENOthe) dell'Università degli Studi di Firenze.
- Programma di Journal Club della Scuola di Specializzazione in Ematologia (SOD di Ematologia)
- Cicli di seminari bimensili proposti dall'International Interlab Meetings, in collaborazione tra UniFi e il Mount Sinai Hospital di New York (USA).

### Educazione alla salute

Ogni anno, il CRIMM organizza la Giornata Fiorentina dedicata a tutte le persone con MMP e ai loro familiari, con finalità informative e educazionali. Al fine di garantire un continuo aggiornamento, da

settembre 2021 sono state rese disponibili sul sito [www.mpn-florence.com](http://www.mpn-florence.com) oppure direttamente alla pagina le “Pillole di MPN” una serie di brevi interventi video rivolti ai pazienti con malattie mieloproliferative e presentati dai esperti italiani in questo settore.

#### Attività di Ricerca Scientifica

- Coordinatore del progetto Mynerva (MYeloid NEoplasms Research Venture AIRC) che rappresenta un gruppo di studiosi italiani i quali, grazie al finanziamento AIRC 5 per Mille, si sono riuniti in un programma di ricerca focalizzato sulle neoplasie mieloidi. Fanno parte del progetto MYNERVA sei gruppi di ricerca (Firenze, Pavia, Modena, Roma, Perugia e Milano), coordinati dal prof. Alessandro Maria Vannucchi, con oltre 80 ricercatori coinvolti, almeno un terzo dei quali sono medici scienziati impegnati contemporaneamente in laboratorio e nella ricerca clinica. Il progetto MYNERVA ha lo scopo di aumentare la comprensione dei meccanismi responsabili della progressione clonale delle neoplasie mieloidi da una malattia cronica in forme accelerata o acuta, e i meccanismi genetici ed ambientali che sostengono la diffusione sistemica delle cellule tumorali.
- Il laboratorio CRIMM è referente del progetto di standardizzazione italiano JAKNet per la mutazione V617F di JAK2 e della mutazione D816V di KIT; e per la standardizzazione della metodica di NGS per le neoplasie mieloidi;

#### Progetti di Ricerca in corso:

- AIRC 5xmille : ACCELERATOR AWARD – Early detection and intervention: Understanding the mechanisms of Transformation and hidden resistance of incurable haematological malignancies
- AIRC 5xmille : MYNERVA: Actionable target in clonal progression and systemic spreading of myeloid neoplasm.
- Ministero della Salute 2018, Programma di Rete “NET-2018-12365935 Personalized medicine program on myeloid neoplasms: characterization of the patient’s genome for clinical decision making and systematic collection of real world data to improve quality of health care”.
- Ministero dell’Università e della Ricerca 2022. Bando PRIN 2022 “Understanding response or resistance to JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms through Single-cell genomics and transcriptomics.”
- Ministero dell’Università e della Ricerca 2022. Bando PRIN 2022 PNRR
- Università degli Studi di Firenze, BANDO PNRR 2022: Spoke 6 del Tuscany Health Ecosystem (THE) , ecosistema dell’innovazione
- Università degli Studi di Firenze, BANDO PNRR 2022: Progetto INNOVA “Italian network of

excellence for advanced diagnosis”, Missione 6 – Componente 2 – Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale.

- Ministero della Salute: Studio sulle mutazioni del gene calreticulina come modello di medicina personalizzata nelle neoplasie mieloproliferative
- PRIN 2022 Personalized Medicine In Myeloid Neoplasms: Explainable Artificial Intelligence Solutions For Next Generation Classification And Management Of The Patients
- PRIN 2022: Unravelling the role of DNMT3A loss-of-function in driving haematopoietic stem cell expansion upon microbial-driven inflammation in clonal haematopoiesis and in cooperation with JAK2V617F gain-of-function mutation in myeloproliferative neoplasms.
- PNRR 2022: Progressione di malattia e fallimento della terapia nelle neoplasie mieloidi croniche: dallo studio multiomico di single cell all’implementazione clinica.
- Partecipa attivamente al progetto Healthcare Alliance for Resourceful Medicines Offensive against Neoplasms in hematology (“HARMONY plus”).

#### Attività clinica e diagnostica di laboratorio

Con l’utilizzo di tecniche di biologia molecolare avanzata vengono effettuate analisi genetiche utili per l’inquadramento diagnostico e prognostico di numerose patologie fra cui:

- Neoplasie mieloproliferative croniche Ph-negative (trombocitemia essenziale, policitemia vera, mielofibrosi primaria e secondaria)
- Mastocitosi Sistemica
- Sindromi Ipereosinofile di pertinenza ematologica
- Leucemie mieloidi acute
- Sindromi mielodisplastiche
- Sindromi MPN/MDS
- Eritrocitosi / Piastrinosi familiari

Inoltre, tramite l’analisi molecolare, è possibile monitorare l’efficacia del trapianto di cellule staminali emopoietiche o della terapia con farmaci target e di identificare una recidiva di malattia precoce (ricerca della malattia minima residua). I risultati delle analisi di biologia molecolare consentono di identificare alterazione genetiche acquisite e non, utili per la scelta di una strategia terapeutica personalizzata.

Il **Laboratorio del CRIMM** esegue oltre 300 test diagnostici al mese per un totale di circa 20.000 prestazioni annue. Il servizio viene effettuato su campioni di pazienti ricoverati presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, di pazienti non ricoverati che afferiscono al Servizio Prelievi Esterni ed anche su campioni provenienti da altri Enti Ospedalieri intra/extraregione.

Il laboratorio CRIMM è referente del progetto di standardizzazione italiano [JAKNet per la mutazione V617F di JAK2 e della mutazione D816V di KIT](#); e per la [standardizzazione della metodica di NGS per le neoplasie mieloidi](#); rappresenta un laboratorio di riferimento a livello regionale e nazionale per la varietà di esami, impiego di tecnologie avanzate ed elevato numero di indagini.

Si occupa anche di ricerca di base e traslazionale nel campo della farmacologia, della biologia cellulare e molecolare e della diagnostica molecolare avanzata, con l'intento di pervenire a risultati rapidamente trasferibili nella pratica clinica.

Catalogo Esami:

- [Dettaglio pannelli NGS \(D/2281L/8\)](#)
- [Tabella esami CRIMM/Carta dei servizi \(All.1 P/2281L/02\)](#)

Tipologia di campioni utilizzati

Le analisi di diagnostica molecolare vengono eseguite preferibilmente su:

- sangue periferico
- aspirato midollare
- unghie

Prelievi e consegna campioni esterni

**Strutture interne di AOUC già attivate:**

– su ArchiAmb secondo indicazioni aziendali  
– su DNweb con scheda richiesta “Laboratorio CRIMM” per le degenze e “Laboratorio CRIMM Amb” per gli ambulatori, e invio con servizio interno.

**Utenti esterni:** prelievi presso Centro Prelievi AOUC, con richiesta regionale e solo su prenotazione tramite il portale [ZeroCode](#) della Regione Toscana, dal lunedì al venerdì.

**Strutture esterne:**

- consegna campioni presso il [Centro prelievi](#) (vedi modalità consegna campioni)

- invio campioni (correttamente confezionati)  
dal lunedì al giovedì ore 9:00 – 13:00,  
c/o **AOU Careggi – Laboratorio CRIMM**  
**Prof.ssa Paola Guglielmelli**  
**Padiglione CUBO 3, piano 2, stanza 222**  
**viale Pieraccini, 6 – 50139 Firenze**

In tutti i casi i campioni devono essere accompagnati dal [Modulo di richiesta Esami molecolari CRIMM](#) e dal consenso informato.

Per ulteriori informazioni e chiarimenti è possibile consultare il seguente documento: [Informativa per strutture esterne all'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi](#)

## Qualità e certificazioni

Il CRIMM applica il sistema gestione qualità conforme alla norma ISO 9001:2015 per le attività di diagnostica molecolare.

La qualità del risultato delle analisi molecolari è assicurata attraverso controlli sistematici di Verifica Esterna di Qualità (**VEQ**) realizzati mediante i programmi:

- EQA/PT UK NEQAS LI (sperimentale) per lo studio della mutazione KIT D816V;
- EQA/PT UK NEQAS LI (sperimentale) per lo studio dei pannelli per la Diagnostica delle Sindromi Mieloproliferative Croniche;
- EQA/PT UK NEQAS LI per lo studio delle mutazioni del gene NPM1;
- EQA/PT UK NEQAS LI (sperimentale) per lo studio delle mutazioni del gene FLT3;
- EQA/PT UK NEQAS LI per lo studio della malattia residua misurabile nella Leucemia Mieloide Acuta (AML) con metodi molecolari;
- EQA/PT UK NEQAS LI per lo studio dei pannelli genetici per la Leucemia Mieloide Acuta.

## Sperimentazioni cliniche (Clinical trial unit CRIMM)

La CTU del CRIMM ha la missione di partecipare come unità clinica a studi clinici di fase Ib-IV con nuovi farmaci, operando in accordo con le Good Clinical Practice e la normativa di riferimento in materia di sperimentazione clinica, in una visione di forte integrazione con altre strutture diagnostiche e cliniche dell'AOUC.

Ha condotto, negli ultimi 10 anni, oltre 60 studi clinici, ed ha contribuito a studi registrativi per farmaci recentemente approvati per le malattie mieloproliferative; in particolare, è stato Centro coordinatore a livello internazionale dello studio registrativo RESPONSE. Durante questo periodo ha inoltre superato con successo Audit condotti da FDA, EMA e da Sponsor di protocolli clinici sperimentali profit.

Studi clinici con arruolamento aperto





**PAZIENTI CON MIELOFIBROSI**

1) Studio randomizzato, in aperto per valutare lmetelstat rispetto alla BAT in pazienti con mielofibrosi refrattari a JAKi [GRN163LMYF3001](#) [clinicaltrial.gov](#)

2) Studio in doppio cieco di trattamento di soggetti con anemia da trasfusione dipendenti [clinicaltrial.gov](#)

3) Studio di Navitoclax in combinazione con ruxolitinib rispetto alla BAT in pazienti con mielofibrosi resistenti/refrattari [TRANSFORM-2](#) [clinicaltrial.gov](#)

4) Studio di pacritinib vs placebo in pazienti con mielofibrosi (PLT <50.000). [PACIFIC](#)

5) Studio di Fase I, in aperto, sulla sicurezza e sulla tollerabilità di INCB057643 in partecipanti affetti da mielofibrosi [INCYTE 103](#) [clinicaltrial.gov](#)

6) Studio in aperto per valutare l'efficacia di un nuovo agente con mielofibrosi anemici dipendenti o indipendenti da terapia con monoterapia o in combinazione con [KER-050](#) [clinicaltrials.gov](#)

7) Studio di INCB000928 da solo o in combinazione con ruxolitinib in pazienti anemici con MPN [INCYTE 104](#) [clinicaltrial.gov](#)

**PAZIENTI CON POLICITEMIA VERA**

1) Studio in aperto di rusfertide in pazienti con policitemia vera e dipendenza dai salassi (3/6 mesi o 5/12 mesi). [PTG-300-II](#) [clinicaltrial.gov](#)

**PAZIENTI CON ALTRE PATOLOGIE MIELOIDICHE**

1) Studio di fase 2/3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su Elenestinib (BLU-263) nella mastocitosi sistemica indolente [BLU-263](#) [clinicaltrial.gov](#)

2) Studio per valutare l'efficacia di un nuovo agente in pazienti con AML secondo la chemioterapia intensiva.

## Qualità e certificazione

La CTU del CRIMM risponde ai requisiti di qualità secondo la Certificazione ISO 9001:2015 per il processo di “Sperimentazione clinico-farmacologica relativa a pazienti con neoplasie mieloproliferative croniche (MPNs)”.