

## Informativa PrenatalSafe Full Risk

ANALISI INCLUSE NEL PANNELLO PRENATALSAFE FULL RISK	
DONNA	UOMO
PRENATALSAFE KARYO PLUS	GENESCREEN FOCUS
GENESAFE COMPLETE	
GENESCREEN FOCUS	

### Finalità del test PrenatalSafe® Karyo Plus

PrenatalSafe® è un esame prenatale **non invasivo** che, analizzando il DNA fetale libero circolante isolato da un campione di sangue materno, valuta la presenza di aneuploidie fetalì comuni in gravidanza, quali quelle relative al cromosoma 21 (**Sindrome di Down**), al cromosoma 18 (**Sindrome di Edwards**), al cromosoma 13 (**Sindrome di Patau**) e dei cromosomi sessuali (X e Y), quali per esempio la **Sindrome di Turner** o Monosomia del cromosoma X. Il test prevede anche un livello di approfondimento che consente di valutare aneuploidie e alterazioni cromosomiche strutturali fetalì a carico di ogni cromosoma, con risultati molto simili all'analisi del cariotipo fetale mediante tecniche invasive di diagnosi prenatale.

Il test **PrenatalSAFE® Karyo Plus** rappresenta un'evoluzione del test **PrenatalSAFE® Karyo**, e aggiunge alle potenzialità di **PrenatalSAFE® Karyo** la possibilità di individuare la presenza nel feto di alterazioni cromosomiche **strutturali** submicroscopiche, quali alcune comuni sindromi da **microdelezione**. L'esame comprende la determinazione del sesso fetale (opzionale).

Il test **PrenatalSAFE® Complete Plus**, costituito dall'unione del test **PrenatalSAFE® Karyo Plus** con il test **GeneSafe™ Complete**, fornisce il **più approfondito livello d'informazione** ottenibile in gravidanza mediante un test di screening prenatale non invasivo.

### Malattie genetiche indagate dal test GeneSafe™ Complete

Il test **GeneSafe™ Complete**, effettua lo screening nel feto sia di **malattie genetiche a trasmissione ereditaria** che a insorgenza **de novo**.

In particolare, il test **GeneSafe™ Complete** permette di individuare mutazioni su **4 geni** responsabili delle **malattie genetiche** a trasmissione ereditaria più frequentemente riscontrate nella popolazione italiana, quali **Fibrosi Cistica**, **Anemia Falciforme**, **Beta Talassemia** e **Sordità Ereditaria**. I geni investigati dal test **GeneSafe™ Complete**, e le relative patologie genetiche, sono riportati nella tabella sottostante.

**Tabella: Lista delle malattie genetiche a trasmissione ereditaria indagate dal test GeneSafe™ Complete**

Malattie genetiche ereditarie individuate da GeneSafe™	Gene
Fibrosi Cistica	CFTR
Beta Talassemia	HBB
Anemia Falciforme	HBB
Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1A	CX26(GJB2)
Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1B	CX30(GJB6)

Il test **GeneSafe™ Complete** permette inoltre di rilevare mutazioni su **25 geni** in relazione a **44 malattie monogeniche** non ereditate dai genitori, ma comparse *de novo* nel feto. Le mutazioni individuate possono insorgere in modo casuale per la prima volta nel feto e in questi casi vengono denominate ***de novo***.

Tali mutazioni non sono rilevabili con i test di screening pre-concezionali eseguiti sui genitori poiché a carattere non ereditario. Le suddette mutazioni ***de novo*** possono determinare nel bambino **displasie scheletriche, difetti cardiaci, anomalie congenite multiple, e/o deficit intellettivi**. I geni investigati dal test, e le relative patologie genetiche, sono riportati nella tabella sottostante.

**Tabella: Lista delle malattie genetiche ad insorgenza *de novo* indagate dal test GeneSafe™ Complete**

GENE	MALATTIE SINDROMICHE	GENE	PATOLOGIE SCHELETRICHE
JAG1	Sindrome di Alagille	COL2A1	Acondrogenesi tipo 2
CHD7	Sindrome di CHARGE		Acondroplasia
HDAC8	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 5		Sindrome CATSHL
NIPBL	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1		Sindromedi Crouzon con acanthosis nigricans
MECP2	Sindrome di Rett	FGFR3	Ipocondroplasia
NSD1	Sindrome di Sotos tipo1		Sindrome di Muenke
ASXL1	Sindrome di Bohring-Optz		Displasia tanatofora, tipo I
SETBP1	Sindrome di Schinzel-Giedion		Displasia tanatofora, tipo II
<b>SINDROME DI NOONAN</b>			Sindrome di Ehlers-Danlos, classica
BRAF	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 1		Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIA
CBL	Sindrome di Noonan-simile con o senza leucemia mielomonocitica giovanile	COL1A1	Osteogenesi imperfetta, tipo I
KRAS	Sindrome di Noonan /cancers		Osteogenesi imperfetta, tipo II
MAP2K1	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo e 3		Osteogenesi imperfetta, tipo III
MAP2K2	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 4		Osteogenesi imperfetta, tipo IV
NRAS	Sindrome di Noonan 6/cancers		Sindrome di Ehlers-Danlos, forma cardiaco-valvolare
PTPN11	Sindrome Noonan 1/ Sindrome di LEOPARD/cancers	COL1A2	Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIB
PTPN11	Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML)		Osteogenesi imperfetta, tipo II
RAF1	Sindrome di Noonan 5/Sindrome di LEOPARD 2		Osteogenesi imperfetta, tipo III
RIT1	Sindrome di Noonan 8		Osteogenesi imperfetta, tipo IV
SHOC2	Sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen	<b>CRANIOSINOSTOSI</b>	
SOS1	Sindrome di Noonan 4		Sindrome di Antley-Bixler senza anomalie genitali o disordini della steroidognesi
			Sindrome di Apert
			Sindrome di Crouzon
			Sindromedi Jackson-Weiss
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 1
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 2
			Sindrome di Pfeiffer, tipo 3

Le patologie indagate dal test **GeneSafe™** spesso non sono rilevabili alle indagini ecografiche del primo trimestre (alcune sono rilevabili ecograficamente solo al secondo o al terzo trimestre) e sono indipendenti dall'età materna.

A differenza dei NIPT tradizionali, che individuano anomalie fetali associate ad età materna avanzata (es. sindrome di Down), il test **GeneSafe™** identifica malattie genetiche associate ad **età paterna avanzata** (es. Acondroplasia, sindrome di Pfeiffer, di Apert, di Crouzon, Osteogenesis Imperfecta, etc.), causate da errori genetici che insorgono durante il processo di spermatogenesi, fornendo alle coppie meno giovani la possibilità di utilizzare un test di screening più completo.

I campioni biologici sono identificati con codice a barre e ID numerico; quindi, nessun dato identificativo viene associato alla provetta. È quindi impossibile che chiunque possa risalire ai dati personali. In ogni caso, trascorsi 30 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.

#### Come viene effettuato il test PrenatalSafe®

Durante la gravidanza, alcuni frammenti del DNA del feto circolano nel sangue materno. Il DNA fetale è rilevabile a partire dalla 5° settimana di gestazione. La sua concentrazione aumenta nelle settimane successive e scompare subito dopo il parto. La quantità di DNA fetale circolante dalla 9°-10° settimana di gestazione è sufficiente per garantire l'elevata specificità e sensibilità del test.

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico della gestante con un'età gestazionale di almeno 10 settimane. Il test è eseguito analizzando il DNA libero circolante (cfDNA) nel sangue materno mediante l'innovativa tecnologia di sequenziamento massivo parallelo (MPS) dell'intero genoma fetale, utilizzando sequenziatori Next Generation Sequencing (NGS) ILLUMINA. Le sequenze cromosomiche vengono quindi quantificate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per determinare la presenza di eventuali aneuploidie cromosomiche fetalì, identificate da un sovrannumero di sequenze allineabili a uno specifico cromosoma. Similmente si procede all'analisi per rilevare le varianti patologiche causa di malattie genetiche ereditarie o *de novo* nel feto.

#### Risultati ottenibili con il test PrenatalSafe®

**"POSITIVO"** - Aneuploidia o alterazione cromosomica strutturale rilevata: indica che il test ha prodotto un risultato compatibile con una aneuploidia o un'alterazione cromosomica strutturale fetale, a livello di uno (o più) dei cromosomi investigati. L'affidabilità del risultato viene riportato nella sezione "Risultati" del referto e nella sezione "Accuratezza del test" della relazione tecnica. Tale risultato indica che il feto presenta una delle condizioni cromosomiche indicate, ma non assicura che il feto abbia tale condizione. Il follow-up consigliato è un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. Il nostro genetista (o in generale uno specialista in genetica), in sede di consulenza genetica, vi spiegherà in maniera dettagliata il risultato del test e vi consiglierà di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sulla interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante Amniocentesi o Villocentesi.

**"NEGATIVO"** - Aneuploidia o alterazione cromosomica strutturale non rilevata: indica che il test non ha rilevato aneuploidie o alterazioni cromosomiche strutturali a livello dei cromosomi esaminati. L'affidabilità del risultato viene riportato nella sezione "Risultati" del referto e nella sezione "Accuratezza del test" della relazione tecnica. Tale risultato, tuttavia, non assicura che il feto sia sano per tali anomalie. Infatti, a causa della fisiologia placentare, il risultato ottenuto potrebbe non riflettere un reale stato di normalità del feto.

In alcuni casi (circa l'1%) il test potrebbe produrre un risultato non ottimale o non conclusivo. In tali evenienze verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico al fine di ripetere l'esame. Anche dopo la ripetizione, il test potrebbe non produrre un risultato conclusivo. In questi casi, è consigliato di ricorrere a metodi di diagnosi prenatale alternativi, quali per esempio l'Amniocentesi o la Villocentesi, in quanto in letteratura scientifica è stato riportato un aumento dell'incidenza di aneuploidie fetalì nei campioni con risultato non conclusivo, per esempio a causa di bassa frazione fetale.

In altri casi l'esame potrebbe fornire un risultato che indica un sospetto di aneuploidia cromosomica fetale (risultato borderline). In tale evenienza verrà consigliato di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva, così come per il risultato positivo.

Nel caso in cui venga richiesta anche l'analisi del sesso del feto, può essere fornito anche questo risultato.

Nelle gravidanze gemellari, verrà riportato un unico risultato per entrambi i feti. Il sesso fetale, in queste gravidanze, viene indicato come maschile o femminile, basandosi sulla presenza o assenza del cromosoma Y.

#### Risultati ottenibili con il test GeneSafe™ Complete

**"POSITIVO"**: indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni investigati. Tale risultato è compatibile con un alto rischio per una specifica malattia genetica. L'affidabilità del risultato viene riportato nella sezione "Risultati" del referto. Tale risultato indica che il feto presenta un elevato rischio per la specifica malattia indicata, ma non assicura che il feto abbia tale condizione. Il follow-up consigliato è un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. Il genetista di Genoma Group (o in generale uno specialista in genetica), in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il risultato del test e consiglierà di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sull'interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante Amniocentesi o Villocentesi.

Il test GeneSAFE™ identifica esclusivamente mutazioni con significato patologico noto. Il test non ricerca varianti con significato benigno, cioè quelle riscontrabili in individui normali e prive di significato patologico, e varianti con significato clinico incerto, cioè quelle non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

**"NEGATIVO"**: indica che il test non ha rilevato nel feto alcuna mutazione *de novo* a significato patologico noto nei geni esaminati, né mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi, in caso di malattie genetiche a

trasmissione ereditaria. Tale risultato è compatibile con un basso rischio per una specifica malattia genetica. L'affidabilità del risultato viene riportata nella sezione "Risultati" del referto. Tale risultato riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano. In alcuni casi (circa l'1%) il test potrebbe produrre un risultato non ottimale o non conclusivo. In tali evenienze verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico al fine di ripetere l'esame. In altri casi, al fine di una interpretazione ottimale dei risultati, potrebbe essere necessario esaminare in aggiunta un campione ematico paterno. Per quest'ultimo esame non è prevista una specifica refertazione.

### INFORMATIVA test GeneScreen® FOCUS

**GeneScreen® FOCUS** è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi multipla di **31 malattie genetiche ereditarie**, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana, come la Fibrosi Cistica, l'Anemia Falciforme, la Talassemia e la Sordità Ereditaria.

**GeneScreen® FOCUS** consente alla coppia di conoscere, attraverso l'analisi del loro DNA, se si è portatori di gravi malattie genetiche. Il test, quindi, permette di identificare le coppie a rischio di trasmettere ai loro figli una specifica malattia genetica.

### Indicazioni al test GeneScreen® FOCUS

**GeneScreen® FOCUS** è indicato:

- Per le coppie che progettano di diventare genitori, sia tramite concepimento naturale che mediante l'accesso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA);
- Per le coppie che sono in attesa di un figlio, e che desiderano ridurre il rischio di trasmettere a quest'ultimo una malattia genetica ereditaria;
- Per le coppie che fanno ricorso a tecniche di fecondazione eterologa, al fine di individuare un donatore di gameti che non sia portatore di mutazioni nei medesimi geni riscontrate in uno dei partner della coppia.

L'esame può essere effettuato su un singolo individuo o, preferibilmente, su **entrambi i partner** della coppia.

### Come viene effettuato il test GeneScreen® FOCUS

Il test viene eseguito mediante tampone buccale o il prelievo di un campione ematico. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA viene isolato dalle cellule nucleate e **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)**, si sequenziano completamente **30 geni** (esoni e regioni introniche adiacenti, ± 5 nucleotidi) ad elevata profondità di lettura. Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'**avanzata analisi bioinformatica**, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame. I geni analizzati sono i seguenti: ACADM, AGXT, ARSA, ATP7B, BTD, CBS, CFTR, DCHR7, EMD, FMR1, GAA, GALC, GALT, GBA, GJB1, GJB2, GJB6, GLA, HADHA, HBA1, HBA2, HBB, HEXA, MEFV, MMACHC, PAH, PMM2, SERPINA1, SLC26A2, SMN1.

L'analisi per la SMA viene effettuata mediante amplificazione genica (PCR) ed elettroforesi capillare (CE) su SeqStudio Flex Genetic Analyzers (Thermo Fisher Scientific), per ottenere la quantificazione del numero di copie dell'esone 7 di SMN1. La valutazione dell'espansione delle triplette nucleotidiche ripetute nel sito fragile FRAXA viene eseguita mediante PCR fluorescente e successiva elettroforesi capillare in sequenziatore automatico.

I geni investigati sono stati selezionati in base all'incidenza nella popolazione delle malattie causate da mutazioni in tali geni, alla gravità del fenotipo clinico alla nascita e all'importanza del quadro patogenetico associato, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG) (Grody et al., Genet Med 2013;15:482–483).

### Risultati ottenibili con il test GeneScreen® FOCUS

**"POSITIVO" - Presenza di una o più mutazioni:** indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno o più geni. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test e prospetterà, eventualmente, la necessità di estendere l'esame all'altro partner della coppia, al fine di verificare che quest'ultimo non sia portatore della medesima malattia genetica, nel qual caso si ravviserebbe un rischio di trasmissione della patologia ai figli.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **GeneScreen® FOCUS** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

o **con significato patologico noto:**

Se entrambi i partner della coppia dovessero risultare positivi per il test, portatori di una mutazione con significato patologico noto nel medesimo gene, il nostro genetista potrà fornire una panoramica sulle opzioni diagnostiche attualmente disponibili per verificare lo stato di salute del feto, in caso di futura gravidanza.

**"NEGATIVO" - Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati.

#### **Finalità del test RhSafe®**

Su specifica richiesta è possibile associare al test **PrenatalSafe®** anche il test **RhSafe®**, solo in gravidanze con gestante Rh(D) negativa e partner maschile Rh(D) positivo.

Il test **RhSafe®**, un esame prenatale non invasivo che, analizzando il DNA fetale isolato da un campione di sangue della gestante, consente di determinare il Fattore Rh(D) fetale. Il test si applica in gravidanze con gestanti Rh(D) negativo e partner Rh(D) positivo.

#### **I vantaggi del test RhSafe®**

Il test per la determinazione precoce non invasiva del fattore Rh(D) fetale, mediante l'analisi del DNA fetale libero nel sangue materno, è un esame affidabile e utile, divenuto ormai una routine nella gestione delle gravidanze caratterizzate dall'incompatibilità materno-fetale.

Il test consente di identificare le gravidanze a rischio per la malattia emolitica del feto e del neonato, e quindi di ridurre il ricorso alla profilassi anti-D nei casi in cui il feto risulti Rh(D) negativo come la madre. In questi casi, infatti, non vi è alcun rischio di sensibilizzazione, pertanto la somministrazione di immunoglobuline anti-D può essere evitata.

#### **Chi può sottoporsi al test RhSafe®**

Tutte le donne in gravidanza Rh(D) negative con un'età gestazionale di almeno 10 settimane. Il test **RhSafe®** viene eseguito (su richiesta) solo in gravidanze con gestante Rh(D) negativa e partner maschile Rh(D) positivo. Per l'esecuzione del test è necessario produrre i referti attestanti il fattore Rh della coppia. Nel caso in cui i referti in questione non verranno prodotti entro 30 giorni dalla data di accettazione del campione, l'esame non verrà eseguito.