



Informativa

Background e scopo del test

Genescreen è un test di screening che permette di identificare i portatori sani di molteplici malattie genetiche in modo da verificare il rischio riproduttivo del paziente relativamente a disordini monogenici ereditari. **Genescreen** offre un'analisi ad ampio spettro che consente ai pazienti di prendere decisioni riproduttive più informate: effettuare **Genescreen** prima della gravidanza consente ai futuri genitori di acquisire maggior consapevolezza della propria salute riproduttiva.

Diverse organizzazioni scientifiche mondiali hanno pubblicato linee guida per l'uso dello screening del portatore, inclusi vantaggi, limitazioni e fondamenti tecnici ed etici da tenere in considerazione. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), il Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) hanno rilasciato diversi documenti ufficiali tra il 2017 e il 2021 che possono essere utilizzati come linee guida.

Come vengono ereditate le malattie genetiche?

I futuri genitori, o le coppie che pianificano una famiglia, possono essere a rischio di trasmettere gravi malattie genetiche ai propri figli, nel caso in cui siano portatori di una condizione genetica.

Un **portatore** è un individuo che presenta una variazione nel proprio DNA che cambia la sequenza di un gene e influisce sulla sua funzione. Queste varianti sono dette patogeniche (*P - Pathogenic*) o probabilmente patogenetiche (*LP - Likely Pathogenic*) perché possono causare una malattia genetica e sono storicamente conosciute come "**mutazioni**".

Una malattia genetica può essere trasmessa da genitori portatori ai loro figli secondo diversi schemi di ereditarietà. **Genescreen** rileva **mutazioni** in geni che causano malattie **autosomiche recessive** e **legate all'X**.

Le **malattie autosomiche recessive (AR)** si manifestano quando un individuo eredita due copie mutate di un gene - una da ciascun genitore portatore. Se entrambi i partner sono portatori della stessa malattia AR, c'è quindi una **probabilità del 25% (1 su 4)** che loro figlio sia affetto da quella patologia.

Le **malattie genetiche legate all'X (XL – X-Linked)** si verificano a causa di un gene mutato situato sul cromosoma X. I maschi hanno solo un cromosoma X, mentre le femmine ne hanno due. Per questo motivo, gli uomini con un gene mutato sul cromosoma X sono affetti, mentre le donne di solito non risultano affette, ma sono portatrici della patologia e possono trasmetterla. Se una donna è portatrice di una condizione XL ha una probabilità del **50% di avere un figlio affetto** e una probabilità del **50% di avere una figlia portatrice (sana)**.

Con **Genescreen**, le **condizioni XL verranno analizzate solo per pazienti di sesso femminile**, e questo include l'analisi del gene FMR1 per escludere lo stato di portatrice della Sindrome X Fragile.

I portatori di condizioni AR e XL sono generalmente definiti "sani", poiché non presentano segni della malattia.

Sono noti altri schemi di ereditarietà genetica, in particolare condizioni Autosomiche Dominanti in cui la malattia può essere trasmessa da un genitore affetto o può verificarsi *de novo* come risultato di una nuova mutazione nel concepimento.

A chi può essere offerto Genescreen?

Genescreen può essere utilizzato come strumento di pianificazione familiare, permettendo ai futuri genitori di effettuare il test individualmente o con il loro partner riproduttivo, per valutare il rischio di avere figli affetti da patologie genetiche. È stato evidenziato come la maggior parte delle persone sia portatrice di almeno una malattia genetica e di solito non sia consapevole del proprio stato di portatore poiché in buona salute e senza una storia familiare indicativa di specifiche patologie genetiche. Per questo motivo, lo screening può essere

offerto prima o durante la gravidanza a **tutte le donne in età riproduttiva** e ai loro **partner riproduttivi**, nonché **ai donatori di gameti** (ovociti o spermatozoi).

Genescreen è particolarmente indicato in alcune circostanze, in particolare quando c'è consanguineità (stabilità o presunta), quando i due partner provengono da una piccola regione o quando appartengono a una specifica ascendenza genetica (es. Ebrei Aschenaziti, Finlandesi).

Avere una storia familiare positiva per una malattia genetica è un'indicazione per lo screening preconcezionale/prenatale del portatore; tuttavia, è consigliabile discutere con uno specialista sanitario, o un consulente genetico, le migliori opzioni per il test.

Pannelli e test ausiliari

Genescreen – Test del portatore

Sono disponibili diversi pannelli **Genescreen**:

- **Genescreen Focus** include **30 geni** associati alle malattie genetiche ereditarie più comuni. Il pannello include alcuni dei geni che dovrebbero essere analizzati secondo le linee guida internazionali.
- **Genescreen Protect** include più di **120 geni** le cui le mutazioni possono causare oltre **140 diverse malattie AR e XL**. I geni inclusi sono caratterizzati da alte frequenze di portatori all'interno della popolazione generale e specifici gruppi etnici. Questo pannello **copre tutti i geni AR che rientrano nel Tier 3 della ACMG Practice Resource** per lo screening in gravidanza e preconcezionale.
- **Genescreen Easy-Donor** include più di **400 geni** in cui le mutazioni possono causare oltre **450 malattie AR e XL**. Questo è un pannello panetnico ed i geni inclusi non sono specifici per nessuna popolazione, anche se le condizioni correlate possono essere più comuni in specifici gruppi etnici.
- **Genescreen Complete** è il pannello più esteso che include **oltre 2.000 geni**. Questo pannello è consigliabile in circostanze specifiche (es. storia familiare nota di una malattia dovuta a un gene incluso nell'analisi, consanguineità), ma può essere richiesto per una valutazione del rischio riproduttivo più completa.

Al seguente link <https://www.orizzontenascita.it/genescreen-lista-geni/> è possibile trovare l'elenco dei geni inclusi nei diversi pannelli. Per determinare quale sia l'analisi più adeguata, vi invitiamo a consultare il vostro medico.

Genescreen - Matching

Con i pannelli **Genescreen** è possibile richiedere il servizio aggiuntivo di **Matching**, uno studio comparativo dei risultati degli screening genetici effettuati dai "partner riproduttivi" per valutare il rischio della coppia.

La maggior parte delle condizioni genetiche studiate da **Genescreen** e altri screening dei portatori è ereditata con un modello autosomico recessivo, il che significa che **il rischio di avere dei figli affetti è presente quando entrambi i partner riproduttivi (compresi i donatori di gameti) sono portatori della stessa condizione**.

Alcuni dei geni inclusi nello screening del portatore sono **situati sul cromosoma X**, il che significa che il rischio di prole affetta è correlato alla **presenza di una mutazione in uno di quei geni nel partner riproduttivo di sesso femminile**. Il servizio di **Matching** può essere richiesto per qualsiasi coppia abbia effettuato un test del portatore. Nel contesto di percorsi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), questo tipo di test potrebbe essere richiesto sia per le coppie che si sottoporranno a procedura omologa che a quelle che si sottoporranno a procedura eterologa (PMA con donazione di gameti). Il **Matching** è disponibile per qualsiasi pannello **Genescreen** e può essere applicato anche a screening effettuati in precedenza o presso un laboratorio differente.

Genescreen – Estensione

È possibile richiedere il servizio di estensione dei pannelli **Genescreen Focus, Protect** ed **Easy-Donor** ad un livello di test superiore, così come è possibile integrarli con l'analisi di specifici geni, purché siano inclusi nel pannello **Genescreen Complete**.

Tempi di lavorazione

20 giorni lavorativi dalla data di ricezione in laboratorio del campione.

Documenti richiesti per il test

Per l'esecuzione di **Genescreen** è necessario compilare correttamente la Scheda di Accettazione. In caso di omissione di informazioni necessarie, il laboratorio contatterà il medico di riferimento o il paziente per ottenere i dati mancanti. Ciò potrebbe causare un ritardo nell'analisi del campione e nella emissione del referto.

Relazione tecnica

Genescreen combina diverse metodologie di analisi genetiche e pipeline bioinformatiche per fornire uno screening dei portatori completo, che rileva varianti patogeniche in centinaia di geni.

Next Generation Sequencing

L'analisi eseguita mediante Next Generation Sequencing (NGS) è progettata per esaminare le regioni codificanti e le giunzioni di splicing dei geni inclusi nel test. L'analisi di sequenziamento consente di rilevare varianti a singolo nucleotide (SNV) e grandi delezioni/duplicazioni nei geni analizzati.

Le varianti sono classificate secondo gli standard di interpretazione ACMG/AMP utilizzando database pubblici, tra cui dbSNP-NCBI, ClinVar-NCBI e gnomAD.

Verranno refertate esclusivamente varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche.

Varianti benigne, probabilmente benigne e varianti di significato incerto non verranno refertate, ma possono essere segnalate in determinate circostanze. La classificazione delle varianti si basa sulla comprensione dei geni e delle varianti al momento dell'analisi; ulteriori conoscenze acquisite in futuro potrebbero portare alla riclassificazione delle varianti identificate.

Anche se la tecnologia NGS e l'analisi bioinformatica riducono significativamente il contributo delle sequenze di pseudogeni o di altre sequenze altamente omologhe, queste possono ancora interferire occasionalmente con la capacità tecnica dell'analisi di identificare varianti patogeniche. Possono essere utilizzati metodi ortogonali per confermare varianti con punteggi di qualità bassi e per soddisfare gli standard di copertura. Questo test non rileverà certi tipi di alterazioni genomiche che possono causare malattie, tra cui traslocazioni e inversioni, espansioni di ripetizioni (es. trinucleotidi o esanucleotidi), alterazioni nella maggior parte delle regioni regolatorie (es. regioni promotrici) o regioni introniche a più di 20 bp da un esone. Questo test non è progettato o validato per rilevare eventi di mosaismo somatico o mutazioni somatiche.

PCR Fluorescente

Il test del portatore per l'X Fragile fornisce informazioni sullo stato di portatore della Sindrome dell'X Fragile, che è causata, nella maggioranza dei casi, da espansioni in una sequenza ripetuta (CGG) n . Il test è eseguito mediante amplificazione PCR fluorescente della regione trinucleotidica ripetuta situata nella regione 5' UTR del gene FMR1. Il metodo non consente di rilevare varianti a singolo nucleotide (anche conosciute come mutazioni puntiformi), delezioni e/o duplicazioni geniche, o lo stato di metilazione del gene.

Tasso di rilevamento e rischio residuo

Il tasso di rilevamento analitico di **Genescreen** è elevato e varia a seconda delle singole malattie. Il rischio residuo è la probabilità che il paziente sottoposto a test sia un portatore anche dopo essere risultato negativo al test di screening. Il rischio residuo è strettamente correlato alla frequenza dei portatori della malattia e al tasso di rilevamento del test per quella condizione. La frequenza dei portatori può variare ampiamente tra diverse popolazioni/gruppi etnici. Il rischio residuo fornito da **Genescreen** viene calcolato mediante un algoritmo interno.

Limiti di Genescreen

Tutti i test di laboratorio hanno dei limiti. Un risultato positivo non implica che non ci siano altre varianti nel genoma del paziente e un risultato negativo non elimina il rischio che i figli del paziente siano comunque affetti da una malattia genetica. Anche quando uno o entrambi i membri di una coppia risultano negativi per varianti

patogeniche in un gene specifico, il rischio di essere portatori e che la loro prole sia affetta da una malattia genetica **è ridotto, ma non è completamente escluso.**

Il rischio di essere portatori prima e dopo il test possono variare in base all'etnia. Questo rischio presuppone una storia familiare negativa per ciascuna malattia indagata e l'assenza di sintomi clinici nel paziente. Se vi è il sospetto che il paziente sia affetto da una malattia genetica o viene riscontrata una storia familiare positiva, è fortemente consigliato contattare il laboratorio, o un professionista genetico, per valutare il test diagnostico per tale patologia. Nei pazienti con una storia familiare positiva, per una specifica malattia genetica, c'è un rischio di portatore aumentato prima del test e, se la variante causativa della patologia presente nella famiglia non è inclusa nel test, il rischio di portatore rimane invariato. Si raccomanda la consulenza genetica per i pazienti con una storia familiare positiva per malattie genetiche, in modo da determinare e discutere il tasso di rischio basato sull'effettiva storia familiare, insieme alle potenziali implicazioni per la riproduzione.

Poiché le varianti genetiche, così come i fattori sistematici e tecnici, possono influire sull'accuratezza del test, i risultati dovrebbero essere sempre interpretati nel contesto dei dati clinici e familiari. Si raccomanda che i pazienti ricevano una consulenza genetica appropriata per spiegare le implicazioni del risultato dell'analisi, incluso il rischio residuo, le incertezze e le opzioni riproduttive o mediche.

Un'analisi genetica estesa mediante NGS può rivelare risultanze incidentali e/o informazioni secondarie non correlate all'indicazione dell'analisi principale, ma di potenziale rilevanza medica per il paziente. L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha aggiornato e pubblicato delle direttive che hanno sottolineato l'importanza di avvertire il paziente della possibilità di tali risultati. Pur avendo lo scopo primario di valutare il rischio di essere portatori di una condizione genetica, **Genescr** potrebbe rilevare mutazioni che influenzano direttamente il rischio individuale di sviluppare una condizione genetica, data la sua capacità di identificare varianti in geni elencati nelle indicazioni dell'ACMG. L'elenco dei geni inclusi è disponibile su richiesta. Le varianti incluse nei geni elencati non verranno segnalate a meno che non siano specificamente richieste.

Anche se i portatori di condizioni AR e XL sono di solito in buona salute ed è improbabile che siano affetti, esiste comunque il rischio che possano manifestare sintomi della malattia o che li manifesteranno in futuro. Ciò può essere spiegato in modo diverso a seconda del modello di ereditarietà, del rischio residuo e del tipo di condizione. La consulenza genetica è consigliata, dopo un risultato positivo, nel caso in cui il portatore abbia segni che possono essere attribuiti alla condizione.

Bibliografia:

1. Carrier screening in the age of genomic medicine. Committee Opinion No. 690. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e35-40.
2. Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129: e41-55.
3. Edwards et al. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine--Points to Consider. A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2015; 1253.
4. Genetic carrier screening. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, RANZCOG. 2022. https://ranzco.org.au/wp-content/uploads/2022/05/Genetic-carrier-screening-CObs-63New-March-2019_1.pdf.
5. Cavalli P, Capalbo A, Novelli V, Zuccarello D, Lonardo F, Giardina E, Calabrese O, Bizzoco D, Bianca S, Scarano G, Grati FR. Considerazioni sull'utilizzo del Carrier Screening (CS) ed Expanded Carrier Screening (ECS) in ambito riproduttivo. Italian Society of Human Genetics, SIGU. 2021. https://sigu.net/wp-content/uploads/2021/10/Considerazioni_sull_utilizzo_del_Carrier_Screening_CS_ed_Expanded_Carrier_Screening_ECS_in_ambito_reproduttivo_rev20_07_2021.pdf.
6. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, Gollob MH, Gordon AS, Harrison SM, Hershberger RE, Klein TE, Richards CS, Stewart DR, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023 Aug;25(8):100866.