

INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO AL TEST DI SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DI MALATTIE GENETICHE MEDIANTE ANALISI DEL DNA FETALE DAL SANGUE MATERNO

Finalità del test GeneSAFE™

GeneSAFE™ è un test di screening multigenico non invasivo che, analizzando il DNA libero fetale nel sangue della gestante (cfDNA), rileva la presenza di mutazioni responsabili di gravi patologie genetiche.

GeneSAFE™ prevede 3 livelli d'indagine:

- **GeneSAFE™ Inherited**, è un livello di screening che permette di individuare nel feto **malattie genetiche a trasmissione ereditaria**.
- **GeneSAFE™ de novo**, permette di eseguire lo screening di gravi malattie genetiche non trasmesse dai genitori (de novo).
- **GeneSAFE™ Complete**, effettua lo screening nel feto sia di **malattie genetiche a trasmissione ereditaria** che ad insorgenza *de novo*.

Il test GeneSAFE™ può essere eseguito come esame singolo, ma quando abbinato allo studio non invasivo del cariotipo fetale, test **PranatalSAFE™ Karyo**, permette di raggiungere il più alto livello d'informazione possibile, mediante tecniche prenatali non invasive, ad oggi disponibile.

Malattie genetiche indagate dal test GeneSAFE™

Il test **GeneSAFE™ Inherited**, permette di individuare mutazioni su **4 geni** responsabili delle **4 malattie genetiche** più frequentemente riscontrate nella popolazione Italiana, quali **Fibrosi Cistica**, **Anemia Falciforme**, **Beta Talassemia** e **Sordità Ereditaria**. I geni investigati dal test **GeneSAFE™ Inherited**, e le relative patologie genetiche, sono riportati in **Tabella 1**.

Tabella 1. Lista dei geni indagati dal test GeneSAFE™ Inherited e delle patologie associate.

Malattie genetiche ereditarie individuate da GeneSAFE™ Inherited	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™ de novo**, permette di rilevare mutazioni su **25 geni** in relazione a **44 malattie monogeniche** non ereditate dai genitori, ma comparse *de novo* nel feto.

I geni investigati dal test **GeneSAFE™**, e le relative patologie genetiche, sono riportati in **Tabella 2**.

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™ de novo** identifica malattie genetiche associate ad **età paterna avanzata** (es. Acondroplasia, sindrome di Pfeiffer, di Apert, di Crouzon, Osteogenesis Imperfetta, 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.

Le mutazioni individuate dal test **GeneSAFE™ de novo** possono insorgere in modo casuale per la prima volta nel feto e in questi casi 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**.

L'incidenza cumulativa delle patologie investigate mediante il test **GeneSAFE™ de novo** è **1/600**.

Indicazioni al test GeneSAFE™

GeneSAFE™ è indicato nei seguenti casi:

- Gravidanze in cui è controindicata la diagnosi prenatale invasiva (es. rischio di aborto spontaneo);
- Età paterna avanzata;
- Quadro ecografico di anomalie fetali suggestive di malattia genetica.
- Gestanti che desiderano ridurre il rischio di una malattia genetica nel feto.



Tabella 2. Lista dei geni indagati dal test GeneSAFE™ *de novo* e delle patologie associate.

Malattie Sindromiche	
Sindrome di Alagille	JAG1
Sindrome di CHARGE	CHD7
Sindrome di Cornelia de Lange tipo 5	HDAC8
Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1	NIPBL
Sindrome di Rett	MECP2
Sindrome di Sotos tipo1	NSD1
Sindrome di Bohring-Opitz	ASXL1
Sindrome di Schinzel-Giedion	SETBP1
Oloprosencefalia	SIX3
Craniosinostosi	
Sindrome di Antley-Bixler senza anomalie genitali o disordini della steroidognesi	FGFR2
Sindrome di Apert	
Sindrome di Crouzon	
Sindrome di Jackson-Weiss	
Sindrome di Pfeiffer, tipo 1	
Sindrome di Pfeiffer, tipo 2	
Sindrome di Pfeiffer, tipo 3	
Sindrome di Noonan	
Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 1	BRAF
Sindrome di Noonan-simile con o senza leucemia mielomonocitica giovanile	CBL
Sindrome di Noonan /cancers	KRAS
Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo e 3	MAP2K1
Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 4	MAP2K2
Sindrome di Noonan 6/cancers	NRAS
Sindrome Noonan 1/ Sindrome di LEOPARD/cancers	PTPN11
Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML)	
Sindrome di Noonan 5/Sindrome di LEOPARD 2	RAF1
Sindrome di Noonan 8	RIT1
Sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen	SHOC2
Sindrome di Noonan 4	SOS1
Patologie scheletriche	
Acondrogenesi tipo 2	COL2A1
Acondroplasia	FGFR3
Sindrome CATSHL	
Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans	
Ipocondroplasia	
Sindrome di Muenke	
Displasia tanatafora, tipo I	
Displasia tanatafora, tipo II	COL1A1
Sindrome di Ehlers-Danlos, classica	
Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIA	
Osteogenesi imperfetta, tipo I	
Osteogenesi imperfetta, tipo II	
Osteogenesi imperfetta, tipo III	
Osteogenesi imperfetta, tipo IV	COL1A2
Sindrome di Ehlers-Danlos, forma cardiaco-valvolare	
Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIIB	
Osteogenesi imperfetta, tipo II	
Osteogenesi imperfetta, tipo III	
Osteogenesi imperfetta, tipo IV	

Chi può sottoporsi al test GeneSAFE™

Tutte le donne in gravidanza con un'età gestazionale di almeno **10 settimane**. Il test può essere eseguito sia in caso di gravidanze singole che gemellari, ottenute sia mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologhe o eterologhe.

Come viene effettuato il test GeneSAFE™

Il test **GeneSAFE™** si esegue mediante lo studio del DNA libero circolante (cfDNA) nel sangue materno che origina per apoptosi dai trofoblasti placentari.

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 la 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. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, Il DNA fetale libero circolante è isolato dalla componente plasmatica del sangue materno. Successivamente si procede all'analisi per rilevare le varianti patologiche mediante l'innovativa tecnologia denominata Next Generation Sequencing (NGS).

Risultati ottenibili con il test GeneSAFE™

"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 sono prive di significato patologico, e **varianti con significato clinico incerto**, cioè quelle non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

Nel caso di **GeneSAFE™ Inherited**, il test potrebbe identificare una singola mutazione a livello dei geni investigati. Tale risultato è compatibile con uno stato di **PORTATORE** per la specifica malattia.

"NEGATIVO": indica che il test **non ha rilevato** nel feto alcuna mutazione, *de novo* o ereditata dai genitori, a significato patologico noto nei geni esaminati o 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 riportato nella sezione "Risultati" del referto. Tale risultato, tuttavia, 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 anche un campione ematico paterno. Per quest'ultimo esame non è prevista una specifica refertazione.

Limiti del test GeneSAFE™

Questo esame valuta solo le malattie genetiche ed i geni elencati in Tabella 1 e 2. Il test non evidenzia altre malattie genetiche o geni non specificamente investigati.

L'esame inoltre non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre ± 5 nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi.

GeneSAFE™ è un **test di screening** e non è un test diagnostico. Benché questo test sia molto accurato, **i risultati non sono diagnostici** e devono essere valutati nel contesto del quadro clinico della gestante e dell'anamnesi familiare. Inoltre, l'esame non è sostitutivo della diagnosi prenatale invasiva (Villocentesi o Amniocentesi).

Il test è stato validato su gravidanze singole o gemellari, monozigotiche o dizigotiche, con almeno 10 settimane di gestazione.

Nelle **gravidanze gemellari** non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. Nelle gravidanze che sono iniziate come gemellari o plurime, seguite dall'aborto spontaneo di uno o più feti con riassorbimento della camera gestazionale (**vanishing twin**), potrebbe essere presente nel sangue materno anche il DNA fetale libero del feto abortito. Ciò potrebbe interferire nella qualità dei risultati, determinando falsi positivi.



L'esistenza di una condizione tumorale (**metastasi**) nella gestante potrebbe determinare risultati del test falsi positivi dovuti a mutazioni del DNA tumorale circolante (ctDNA) a livello di geni coinvolti nel processo di cancerogenesi (es. BRAF, KRAS, NRAS).

Un risultato “**NEGATIVO - Basso rischio per malattia genetica**” riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano.

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 sono prive di significato patologico, e **varianti con significato clinico incerto**, cioè quelle non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Per i limiti sopra esposti, in caso di risultato positivo si raccomanda di eseguire un colloquio con un genetista e la conferma del risultato attraverso l'analisi genetica su liquido amniotico o villi coriali.

GeneSAFE™: Tempi di Refertazione

I tempi stimati di refertazione sono tra i **10 e i 15 giorni lavorativi**. I tempi di refertazione, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti dell'esame o dubbi interpretativi.

Il test GeneSAFE™ come integrazione al test PrenatalSafe™

Il test **GeneSAFE™** fornisce informazioni in merito al rischio di malattie genetiche riscontrabili nel feto, ma non fornisce alcuna informazione rispetto alle aneuploidie fetali, né rispetto alle anomalie cromosomiche strutturali.

Al fine di ottenere la maggiore quantità di informazione possibile, mediante tecniche di screening prenatale non invasive, è utile abbinare il test **GeneSAFE™** al test **PranatalSAFE™ Karyo**. Quest'ultimo test è in grado di individuare aneuploidie e anomalie strutturali cromosomiche su tutto il cariotipo fetale, fornendo un'informazione molto simile a quella ottenibile mediante analisi prenatale invasiva.

Alternative diagnostiche prenatali

Lo screening multigenetico non invasivo di malattie genetiche, mediante analisi del DNA libero fetale nel sangue materno (cfDNA), è solo una delle opzioni per la gestante per determinare il rischio di patologie genetiche durante la gravidanza. Esistono diversi altri screening effettuabili in questo periodo. In particolare, un'indagine genetica molecolare più approfondita può essere ottenuta mediante “diagnosi prenatale invasiva”, che può essere eseguita su villi coriali o liquido amniotico.

Il prelievo dei villi coriali (tessuto placentare che, pur essendo separato dal feto, ne contiene lo stesso DNA), o villocentesi, è effettuato tra la 11^ª e la 12^ª settimana di gestazione e consiste nel prelievo, sotto controllo ecografico, di un piccolo campione di villi coriali mediante una puntura attraverso l'addome materno. Tale prelievo comporta un rischio di aborto inferiore al 2%.

Il prelievo del liquido amniotico o amniocentesi viene eseguito mediante puntura transaddominale ecoguidata tra la 16^ª e la 18^ª settimana di gravidanza e comporta un rischio di aborto inferiore all'1%.

Informativa pre-test GeneSAFE™

Genoma Group offre gratuitamente il servizio di informativa pre-test, sia telefonico che presso le proprie sedi, al fine spiegare alla gestante le finalità del test, benefici, limiti, e risultati ottenibili.

Consulenza genetica

Genoma Group offre gratuitamente il servizio di consulenza genetica, sia pre-test che post-test, presso le proprie sedi, al fine spiegare alla gestante le finalità del test, i risultati ottenibili, e i risultati emersi al completamento dell'esame, in particolar modo nei casi di riscontro patologico, con rischio elevato di patologia monogenica.

Privacy

Tutti i vostri dati verranno trattati con estrema riservatezza e secondo le vigenti leggi sulla Privacy (Reg. EU 679/2016). I risultati dei test saranno comunicati solo agli operatori sanitari coinvolti nell'espletamento del test o al genetista (ove necessario). Inoltre, i risultati del test possono essere rilasciati a chi, per legge, può avere accesso a essi.

Conservazioni dei campioni

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.

