

INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO ALL'ESAME PRENATALSCREEN[®]

Il test PrenatalScreen[®]

PrenatalScreen[®] è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire nel feto un'analisi multipla di **oltre 1.000 malattie genetiche**, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana, come la Fibrosi Cistica, l'Anemia Falciforme, la Talassemia, la Sordità Ereditaria.

PrenatalScreen[®] consente alla gestante di conoscere, attraverso l'analisi del DNA fetale, se il bambino è affetto da gravi malattie genetiche.

Finalità dell'esame

PrenatalScreen[®] viene eseguito su DNA estratto da cellule fetali presenti nel liquido amniotico, e prelevate mediante amniocentesi, oppure nei villi coriali, prelevate mediante villocentesi. La sua finalità è lo studio nel feto di malattie genetiche gravi, tra cui quelle più frequenti nella popolazione italiana. 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 ed 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).

Indicazioni al test PrenatalScreen[®]

PrenatalScreen[®] è indicato nei seguenti casi:

- Anamnesi personale/familiare di malattie genetiche ereditarie;
- Per le gestanti che desiderano ridurre il rischio di una malattia genetica nel feto;
- Per gravidanze ottenute sia tramite concepimento naturale che mediante l'accesso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA);
- Per le coppie che hanno fatto ricorso a tecniche di fecondazione eterologa.

Come viene effettuato il test PrenatalScreen[®]?

Il test **PrenatalScreen[®]** su liquido amniotico viene effettuato mediante il prelievo di 15-20 ml di liquido amniotico per via trans-addominale, sotto controllo ecografico, tra la 15[°] e la 18[°] settimana di gestazione. Il liquido prelevato viene centrifugato per separare la parte liquida dalla frazione corpuscolata, costituita dalle cellule fetali che sono in sospensione nel liquido amniotico. Tali cellule, definite amniociti, sono sottoposte ad estrazione del DNA.

Il test **PrenatalScreen[®]** su Villi Coriali viene effettuato mediante il prelievo di 20 mg circa di villi coriali per via trans-addominale sotto controllo ecografico, tra la 11[°] e la 13[°] settimana di gestazione. Il materiale prelevato viene prima lavato ed osservato al microscopio per separare il tessuto materno dal tessuto fetale, e successivamente sottoposto ad estrazione del DNA.

Il DNA isolato dalle cellule fetali viene quindi **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)** utilizzando sequenziatori **ILLUMINA**, si sequenziano completamente **744 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.

Risultati ottenibili con il test PrenatalScreen[®]

“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 ed, eventualmente, prospetterà la necessità di estendere l'esame ai genitori, al fine di verificare la trasmissione ereditaria della variante riscontrata.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **PrenatalScreen[®]** possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- **con significato patologico noto;**
- **con significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- **con significato incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni: indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati. Tale risultato riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano.

Parametri utilizzati per la refertazione delle varianti genetiche

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni investigati. Verranno refertate solo le mutazioni classificate come a significato patogenetico noto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nel database di riferimento Human

Gene Mutation Database (HGMD), aggiornato alla data del prelievo. Inoltre, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG), sono state considerate come patogenetiche o presunte patogenetiche solo le mutazioni con un valore di Minor Allele Frequency (MAF) <5% (1000 Genomes Project), riferibile come la frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.

Target Coverage

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura (numero di reads) inferiore a 30X non vengono evidenziate dall'algoritmo di analisi bioinformatica.

Accuratezza del test PrenatalScreen[®]

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%. Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, di seguito descritti.

Limiti del test PrenatalScreen[®]

Questo esame valuta solo le malattie genetiche ed i geni elencati in Tabella 1. 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 della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti).

Un risultato **“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni** per i geni investigati non esclude la possibilità che nel feto siano presenti mutazioni localizzate in una regione del genoma non investigata dall'esame.

E' possibile che alcune zone del proprio DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati dagli esperti di GENOMA Group per garantire un'analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o non determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche. Inoltre identificare una variante genetica non permette sempre di predire con certezza se e quando una persona svilupperà una certa patologia o la severità dei sintomi correlati. Il valore di alcune delle varianti riscontrate con il test può quindi non essere determinabile in base alle conoscenze mediche attuali.

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.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

Per un'interpretazione corretta dei risultati è importante avere informazioni accurate circa lo stato di salute ed eventuali patologie nella storia clinica dell'individuo e dei suoi familiari. Ciò permette una migliore interpretazione dei risultati genetici da parte dei nostri genetisti.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. La qualità e la quantità del DNA ottenuto da campioni biologici prenatali è una delle possibili cause di tale mancanza di uniformità, potenzialmente responsabile della mancata identificazione di mutazioni geniche. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

Consulenza Genetica

Il nostro centro offre gratuitamente il servizio di consulenza genetica, sia pre-test che post test, al fine spiegare ai pazienti le finalità del test, i risultati ottenibili, ed i risultati emersi al completamento dell'esame, in particolar modo nei casi di riscontro patologico.

Tempi di attesa per i risultati

I tempi stimati di refertazione sono di circa 15 giorni lavorativi. Tali termini, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti del test o dubbi interpretativi.

Privacy

Tutti i vostri dati verranno trattati con estrema riservatezza e secondo le vigenti leggi sulla Privacy (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n° 196). 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 ad essi.

Conservazioni dei campioni

I campioni biologici sono identificati con codice a barre e ID numerico, quindi nessun dato identificativo viene associato alla provetta. E' quindi impossibile che chiunque possa risalire ai dati personali. In ogni caso, trascorsi 60 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.

Pertanto, considerato il colloquio effettuato con il dott. / la dott.ssa _____
Ginecologo/Genetista/Altro _____,
chiaro, dettagliato, sufficiente ed esaustivo, ed avendo compreso e valutato tutti gli aspetti, come sopra riportati alle pagine 1-3, inerenti l'esame **PrenatalScreen**[®],

presto / **non presto**

il consenso all'esecuzione del suddetto esame, accettando i limiti del test e la tempistica stimata di refertazione con termini non perentori.

Dichiaro inoltre di aver letto la presente informativa e consenso informato nella sua totalità, che mi è stato spiegato in ogni sua parte, di averne compreso completamente il contenuto, di aver avuto la possibilità di porre domande e discutere del test, di aver avuto la possibilità di usufruire del servizio di consulenza genetica prima della firma del presente consenso informato, che ho

Accettato / **Rifiutato**

Dichiaro inoltre di essere stata informata circa la possibilità di associare al test **PrenatalScreen**[®] anche il cariotipo tradizionale o molecolare (tecnica array-CGH), che ho

Accettato / **Rifiutato.**

La sottoscritta dichiara di aver letto e compreso l'informativa ex art. 13 D.lgs 196/2003, da voi presentata, concernente "la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali", ed autorizza il personale del laboratorio GENOMA Group srl al trattamento dei propri dati personali. Inoltre la sottoscritta dà il consenso al trattamento dei propri dati analitici, nel rispetto dell'anonimato, per eventuale utilizzo a scopo di ricerca e/o statistico.

Data ____/____/____

Firma della paziente

COGNOME e Nome della Paziente _____

Il medico che ha provveduto all'informativa ed ha acquisito il consenso:

Firma del medico

COGNOME e Nome del medico _____