



INFORMATIVA SULL'ANALISI GENETICA PER FIBROSI CISTICA DI PRIMO LIVELLO

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia ereditaria, cronica ed evolutiva. Un bambino ogni 2.700 circa nasce con questa malattia che è caratterizzata dalla produzione di un muco particolarmente denso e viscoso, che tende ad ostruire i bronchi e i dotti del pancreas. La malattia si manifesta per lo più entro i primi anni di vita, con danni all'apparato respiratorio (con presenza di tosse persistente, bronchiti ricorrenti, sinusite, poliposi nasale) e disturbi della digestione (con difficoltà nella crescita). A volte possono essere presenti anche ostruzione intestinale alla nascita, diabete ed alterazioni al fegato. I maschi affetti possono presentare azoospermia da agenesia bilaterale congenita dei dotti deferenti (CBAVD) che può essere una causa di infertilità maschile nella popolazione generale. La Fibrosi Cistica può esprimersi con maggiore o minore gravità in individui diversi, e può dipendere dalle mutazioni presenti ma anche da altri geni e fattori ambientali. La FC è una malattia autosomica recessiva determinata da alterazioni a livello del gene *CFTR*. I geni sono sequenze di una struttura complessa chiamata DNA e vengono ereditati in coppie, uno dal padre ed uno dalla madre. In un malato di Fibrosi Cistica entrambe le copie del gene *CFTR* sono difettose. Quando un individuo sano possiede una copia del gene difettosa ed una normale viene definito portatore. I portatori sani di Fibrosi Cistica sono circa il 4% della popolazione generale, cioè una persona ogni 27 ha una copia del gene difettosa. Una coppia costituita da due portatori avrà ad ogni gravidanza un rischio del 25% di generare figli malati (se vengono trasmessi entrambi i geni alterati), ed una probabilità del 75% di generare figli sani, che possono essere portatori (50%) o non portatori (25%).

Con l'indagine di Fibrosi Cistica di primo livello vengono ricercate solo le mutazioni più frequenti nel gene *CFTR*. Nel caso in cui solo uno dei partner risulti portatore, allo scopo di evidenziare un maggior numero di varianti e aumentare quindi la sensibilità del test, può essere effettuata un'analisi di secondo livello analizzando l'intero gene *CFTR* (sequenziamento del gene) che permette d'individuare circa il 98% delle mutazioni. Per lo stato di portatore, si consiglia di eseguire il test in epoca preconcezionale, poiché, le metodiche di approfondimento dell'analisi di secondo livello richiedono tempi lunghi e non sarebbe possibile offrirle in tempi ragionevoli in gravidanza.

Il test genetico è indicato in soggetti con rischio aumentato rispetto alla popolazione generale di essere portatori di Fibrosi Cistica o di avere la malattia; coppie della popolazione generale; individui con storia familiare positiva per Fibrosi Cistica; soggetti con infertilità secondaria da CBAVD. La probabilità di essere un portatore di Fibrosi Cistica è maggiore per un soggetto che sia parente di un affetto o di un portatore. In questo caso è necessario prima identificare la mutazione del malato o del portatore presente in famiglia (variante "familiare") e poi ricercarla nel parente.

PROCEDURA E CARATTERISTICHE DEL TEST

Il test genetico di primo livello per la Fibrosi Cistica consiste nell'esecuzione di un prelievo di sangue, nell'estrazione del DNA genomico e nello screening di 139 mutazioni nel gene *CFTR* mediante Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando il kit *CE-IVD MiSeqDx Cystic Fibrosis 139-Variant Illumina*. Tali varianti sono state scelte in quanto rappresentano il gruppo completo di varianti convalidate clinicamente classificate come causative di Fibrosi Cistica nel database CFTR2 (Clinical and Functional Translation of *CFTR*). Si prevede che l'impiego di un pannello comprendente tali varianti equivalga al 95,4% degli alleli (*detection rate*) che causano la Fibrosi Cistica e, mediante il rilevamento di entrambi gli alleli, aumenta a circa il 91% l'identificazione di coppie a rischio. Il test Fibrosi Cistica di primo livello (CFPL) consiste nella ricerca delle 139 varianti elencate di seguito:

M1V; T338I; Q552X; 3121-1G>A; CFTR dele2,3; 1154insTC; R553X; 3272-26A>G; Q39X; S341P; A559T; L1065P; E60X; R347H; R560T; R1066C; P67L; R347P; R560K; R1066H; R75X; R352Q; 1811+1.6kb A>G; L1077P; G85E; 1213delT; 1812-1 G>A; W1089X; 394delTT 1248+1G>A; E585X; Y1092X(C>A); 405+1 G>A; 1259insA; 1898+1G>A; Y1092X(C>G); 406-1G>A; W401X (c.1202G>A); 1898+3A>G; M1101K; E92X; W401X (c.1203G>A); 2143delT; E1104X; E92K; 1341+1G>A; R709X; R1158X; Q98X; IVS8-PolyT; K710X; R1162X; 457TAT>G; 1461ins4; 2183delAA>G; 3659delC; D110H; A455E; 2184insA; S1196X; R117C; 1525-1G>A; 2184delA; W1204X (c.3611G>A); R117H; S466X (C>A); 2307insA; W1204X (c.3612G>A); Y122X; S466X (C>G); L732X; 3791delC; 574delA; L467P; 2347delG; 3849+10kbC>T; 621+1G>T; 1548delG; R764X; G1244E; 663delT; S489X; 2585delT; 3876delA; G178R; S492F; E822X; S1251N; 711+1G>T; Q493X; 2622+1G>A; 3905insT; 711+3A>G; I507del; E831X; W1282X; 711+5 G>A; F508del; W846X; 4005+1G>A; 712-1 G>T; 1677delTA; R851X; N1303K; H199Y; V520F; 2711delT; 4016insT; P205S; Q525X; 2789+5G>A; Q1313X; L206W; 1717-8G>A; Q890X; 4209TGTT>AA; Q220X; 1717-1G>A; L927P; CFTRdele22,23; 852del22; G542X; S945L; 4382delA; 1078delT; S549R (c.1645A>C); 3007delG; I506V; G330X; S549R (c.1647T>G); G970R; I507V; R334W; S549N; 3120G>A; F508C; I336K; G551D; 3120+1G>A.

In alcuni casi per il completamento dell'analisi può essere necessario eseguire l'esame anche sui genitori o su altri consanguinei. Alcune analisi potrebbero essere eseguite in *service* presso laboratori esterni accreditati, qualificati e certificati, sulla base delle esigenze del laboratorio.

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

- Un risultato positivo significa che è stata identificata la presenza di una (in omozigosi) o due (in eterozigosi) delle varianti ricercate. Tuttavia, il test non è in grado di definire se le due varianti si trovano in *cis* (sulla stessa copia del gene) o in *trans* (su entrambe le copie del gene), pertanto è necessario valutare il dato all'interno del quadro clinico del soggetto e/o procedere con l'esecuzione di ulteriori test.

- Un risultato di portatore significa che è stata identificata la presenza di una delle varianti ricercate in eterozigosi. Questa informazione può risultare utile ai fini di una pianificazione familiare, in quanto esistono varie opzioni per ridurre al minimo il rischio di avere figli affetti dalla malattia.

- Un risultato negativo significa che non è stata riscontrata nessuna delle varianti ricercate. Essere negativi al test di primo livello significa non possedere alcuna delle varianti esaminate; tuttavia, il test non analizza tutte le possibili varianti del gene *CFTR*, quindi il rischio di essere portatore sano, dopo aver eseguito il test, si riduce notevolmente ma non si azzerava.

Qualsiasi sia il risultato del test, si raccomanda di discuterlo nell'ambito di una consulenza genetica post-test.

LIMITI DEL TEST

-Test per uso diagnostico in vitro. I risultati ottenuti dovrebbero essere usati e interpretati nel contesto di una valutazione clinica completa.



-Test progettato per identificare uno specifico sottogruppo di varianti note nel gene *CFTR*, ma non include tutte le varianti identificate nel gene *CFTR*. Pertanto, un risultato negativo non esclude la presenza di altre varianti nel gene *CFTR* diverse da quelle indagate.

-La frequenza delle varianti identificate mediante questo test varia fra le diverse popolazioni.

-Come per qualsiasi test basato su ibridazione, i polimorfismi o le varianti latenti nelle regioni che legano gli oligonucleotidi possono incidere sugli alleli sondati e, di conseguenza, sulle identificazioni effettuate.

-Il saggio non è in grado di definire se due varianti si trovano in *cis* (sulla stessa copia del gene) o in *trans* (su entrambe le copie del gene).

-In caso di pregresso trapianto di midollo osseo l'analisi su sangue periferico non fornirà un risultato corrispondente al profilo genetico del paziente.

-L'analisi e l'interpretazione delle indagini genetiche necessita che la storia medica familiare fornita al laboratorio sia accurata e che ciascun campione inviato al laboratorio corrisponda alla persona indicata sull'etichetta. Un errore nella storia medica familiare o nell'identificazione del campione può portare ad una diagnosi errata.

TEMPI DI RISPOSTA

Il referto è previsto in circa 13 giorni lavorativi dal ricevimento del campione. In rari casi, si può verificare la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo o un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione.

PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Personal Genomics considera i risultati del test assolutamente confidenziali. Tutti i suoi dati personali saranno trattati secondo quanto stabilito dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (privacy): D. Lgs. 196/2003 e Reg. UE 2016/679 e loro s.m. e i. Si veda in proposito l'apposito consenso informato allegato.

Utilizzo delle informazioni. I dati anonimizzati relativi alle pratiche standard (controllo qualità, procedure operative, standard di laboratorio) ed alle informazioni genetiche, ottenute nel corso dell'analisi, potranno essere utilizzate da Personal Genomics, previo suo consenso, per monitorare e migliorare il processo di sequenziamento del DNA e di interpretazione dei dati. In tutti i casi, l'utilizzo dei dati avverrà nel pieno rispetto delle normative vigenti.

Ricerca. Personal Genomics impiega le più moderne tecnologie e i più avanzati database oggi disponibili, che sono tuttavia ancora limitati, e che richiedono un costante sviluppo. Per rendere sempre più precisa e completa l'interpretazione dei risultati, Personal Genomics chiede che Lei acconsenta all'utilizzo del Suo campione residuo e delle Sue informazioni sanitarie, inclusi i dati genetici, a fini di ricerca. Il campione ed i dati ad esso correlati saranno naturalmente anonimizzati e questo processo, fondamentale per un costante miglioramento dell'interpretazione, sarà applicato nel pieno rispetto della normativa vigente. Lei ha comunque la possibilità di ritirare il suo implicito consenso all'utilizzo dei suoi dati per scopi di ricerca in qualsiasi momento, scrivendo a pg@pec.personalgenomics.it. Può tuttavia decidere che sia il campione residuo sia i suoi dati anonimizzati non vengano utilizzati da Personal Genomics a scopo di ricerca esprimendo la sua volontà nel consenso allegato.