INFORMATIVA SULL'ANALISI GENETICA PER FIBROSI CISTICA INTERO GENE

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 l'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 autosomico 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%).
L'analisi genetica per Fibrosi Cistica Intero Gene è una indagine di secondo livello che permette di analizzare l'intero gene *CFTR*. Il test genetico è indicato a scopo diagnostico in presenza di sospetto clinico o nell'ambito di approfondimento di indagine a seguito di screening neonatale per la malattia, mentre è indicato per diagnosi di portatore in individui con storia familiare positiva per Fibrosi Cistica, coppie di soggetti consanguinei, coppie con gravidanza con Intestino Iperecogeno Fetale, soggetti con infertilità secondaria ad Assenza Congenita dei Dotti Deferenti.

PROCEDURA E CARATTERISTICHE DEL TEST

Il test genetico consiste nell'esecuzione di un prelievo di sangue, nell'estrazione del DNA genomico e nell'analisi dell'intera sequenza codificante e delle regioni introniche adiacenti (± 5 nucleotidi) del gene *CFTR* mediante tecnologia Next Generation Sequencing (NGS).
Le varianti riscontrabili tramite il test possono rientrare nelle seguenti categorie: con significato patologico noto; con significato benigno (riscontrabili in individui non affetti e prive di significato patologico); con significato incerto (non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica).
Verranno refertate solo le varianti classificate come patogenetiche o con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e della 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 and Genomics (ACMG), sono considerate patogenetiche o probabilmente patogenetiche solo le varianti con un valore di "*minor allele frequency*" (MAF) <5% (1000 Genomes Project), corrispondente alla frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.
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 patogenetiche, interpretate come probabili cause della patologia. 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 variante patogenetica 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 incerto significa che è stata identificata la presenza di una o più varianti non associabili con certezza allo sviluppo di Fibrosi Cistica. In questi casi, sarà possibile esaminare solamente le evidenze esistenti in letteratura senza possibilità di fornire un risultato conclusivo.
- Un risultato negativo significa che il test non ha rilevato la presenza di varianti patogenetiche o con significato incerto nelle regioni esoniche e introniche adiacenti (± 5 nucleotidi) del gene *CFTR*. Questo risultato non permette di escludere la presenza di varianti nel gene *CFTR* non evidenziabili con questo test o localizzate in una regione del genoma non investigata dall'esame.

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

LIMITI DEL TEST

Il test non è in grado di rilevare:

- altre malattie genetiche o geni non specificatamente investigati;
- variazioni nelle regioni introniche oltre ± 5 nucleotidi e UTR non coperte dall'analisi;
- delezioni, inserzioni, duplicazioni o inversioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi unicamente presenti nella linea germinale.
- 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.

È possibile che alcune regioni non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati per garantire un'analisi accurata delle varianti, queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi.
L'interpretazione del significato clinico delle varianti genetiche è basata sulle conoscenze disponibili al momento dell'analisi e potrebbe cambiare col progredire delle conoscenze scientifiche.

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 30 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.