INFORMATIVA SULL'ANALISI 'ANALISI MUTAZIONI PANNELLO TROMBOFILICO

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di decessi a livello globale e possono essere causati da complesse interazioni di fattori ambientali e genetici. Aterosclerosi e trombosi venosa sono tra le principali manifestazioni di malattia cardiovascolare. Un evento trombotico si verifica quando un vaso sanguigno, venoso o arterioso, è ostruito, in maniera parziale o completa, per la formazione di un coagulo di sangue (trombo). La trombofilia ereditaria è una predisposizione a sviluppare episodi trombotici nel corso della vita. Questi eventi, molto comuni, colpiscono circa una persona su 1000 ogni anno e sono influenzati da numerosi fattori che possono aumentarne il rischio, ad esempio il fumo, l'uso di contraccettivi orali, la gravidanza, il puerperio, le operazioni chirurgiche. Non tutta la popolazione però è sottoposta allo stesso rischio, proprio perché alcune persone hanno una predisposizione genetica allo sviluppo di trombosi. Le persone geneticamente predisposte hanno delle varianti genetiche, talvolta molto frequenti nella popolazione (polimorfismi), che sono associate o potenzialmente coinvolte nella predisposizione alle suddette condizioni patologiche, tra cui:

- **Fattore V Leiden, G1691A (R506Q)**: è la causa più comune di trombofilia ereditaria nella popolazione caucasica (30-60% dei casi); individui eterozigoti per la variante hanno un rischio aumentato dalle 2 alle 8 volte di sviluppare trombosi venose, mentre negli omozigoti il rischio aumenta di circa 40-80 volte rispetto a soggetti che non presentano tale variante.
- **Fattore V R2 (H1299R)**: la presenza di una eterozigosi composta per il Fattore V R2 e il Fattore V Leiden è associata ad un aumento del rischio di trombosi venosa rispetto all'eterozigote per il solo Fattore V Leiden.
- **Protrombina/Fattore II (G20210A)**: è la seconda causa più comune di trombofilia ereditaria con una prevalenza superiore al 5% nella popolazione generale. I soggetti eterozigoti hanno un rischio 2-3 volte superiore di sviluppare fenomeni tromboembolici, mentre la presenza della variante in omozigosi aumenta il rischio di circa 7 volte. Il rischio è significativamente aumentato anche in combinazione con la presenza del Fattore V Leiden.
- **Inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1/SERPINE1) 4G/5G**: l'allele 4G è considerato un fattore di rischio lieve per il tromboembolismo venoso e l'infarto miocardico. Un aumento dei livelli di PAI-1 può indurre fenomeni trombotici soprattutto se in combinazione con la presenza in eterozigosi della variante sul Fattore II. Il genotipo 4G/4G è associato ad elevati livelli plasmatici di PAI-1 che espongono ad un rischio più elevato di malattie coronariche e trombosi.
- **MTHFR (C677T e A1298C)**: sono varianti comuni nella popolazione europea (circa il 40%) e causano una riduzione dell'attività enzimatica con possibile aumento dei valori dell'omocisteina plasmatica. L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio cardiovascolare, pertanto, la probabilità di sviluppare episodi trombotici nei soggetti portatori di varianti nel gene MTHFR dipende dai livelli dell'omocisteina plasmatica.
- **Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)**: Il polimorfismo inserzione/delezione di 287bp è associato ad un rischio aumentato di ipertensione ed infarto miocardico nei pazienti anziani e nei fumatori, dovuto ad aumento dei livelli plasmatici dell'enzima ACE.
- **Antigene piastrinico umano 1 (HPA1), Recettore piastrinico GPIIIa/(ITGB3)**: il polimorfismo L33P permette di distinguere le forme alleliche 1a e 1b. Il genotipo 1a/1b oppure 1b/1b sono associati a stati di ipercoagulazione e complicanze trombotiche venose.
- **Apolipoproteina B-100**: la variante R3500Q nel gene dell'apolipoproteina B-100 (Apo B), causa il deficit familiare di apolipoproteina B-100 (FDB-Familial defective apolipoprotein B100), una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante. La proteina Apo B-100 mutata resta libera nel sangue, causando ipercolesterolemia ed aumento del rischio di formazione di placche ostruttive, un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'arteriosclerosi precoce e delle deficienze coronariche arteriose (coronary artery disease, CAD).
- **Apolipoproteina E**: la sostituzione degli aminoacidi Cisteina in Arginina, nelle posizioni 112 e 158 della proteina, ha come conseguenza l'espressione di tre isoforme dell'Apolipoproteina E: ApoE2, ApoE3, ApoE4, determinati da 6 diversi genotipi. La presenza del genotipo ApoE4, anche in eterozigosi, determina un aumento del rischio, di circa 3 volte, di sviluppare malattie cardiovascolari e influenza la progressione di malattie neurodegenerative quali Sclerosi Multipla o la Malattia di Alzheimer.
- **Fattore XIII, V34L**: La variante V34L in omozigosi è legata a un aumento dell'attività dell'enzima ed è considerata un fattore protettivo contro trombosi venose.
- **Catena beta del fibrinogeno (FGB)**: Il polimorfismo -455G>A nella regione del promotore del gene FGB è associato a livelli elevati di fibrinogeno plasmatico, un fattore che predispone a fenomeni di trombosi venosa.

Il test genetico è indicato in alcuni casi in donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza o con storia di poliabortività precoce (3 mesi); donne che intendono sottoporsi a terapia estro-progestinica sostitutiva. Inoltre, in

Personal Genomics Srl unipersonale
Via Roveggia, 43
37136 Verona
t +39 045 8202 351
e info@personalgenomics.it
www.personalgenomics.it

P.Iva / Cod.Fiscale: 04024620231
Cod. SDI: SUBM70N
pg@pec.personalgenomics.it

SOLGROUP
a breath of life

tutti i soggetti con precedenti episodi di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa o con familiarità positiva per questi episodi. Il test genetico permette di individuare se il soggetto è portatore o meno di una o più di una delle variazioni associate a trombofilia ereditaria e questo permette di valutare cambiamenti dello stile di vita, di impostare una eventuale terapia antitrombotica preventiva e di identificare precocemente altri familiari a rischio.
Per la genotipizzazione delle varianti sopradescritte possono essere richiesti i seguenti test:
- **Pannello Trombofilia – Esteso (PTE)** per la ricerca delle 12 varianti sopraelencate;
- **Pannello Trombofilia – Base (PTB)** per la ricerca delle varianti G1691A (Fattore V di Leiden), G20210A (Fattore II), C677T e A1298C (gene *MTHFR*);
- **PTPAI** per la ricerca della variante 4G/5G nel gene *PAI-1*.

PROCEDURA DEL TEST

Il test genetico consiste nell'esecuzione di un prelievo di sangue, nell'estrazione del DNA genomico e nell'analisi delle varianti sopracitate mediante multiplex PCR (Polymerase Chain Reaction) e RT-PCR (Real Time PCR). Sensibilità e specificità analitiche superiori al 99%.
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 in omozigosi o in eterozigosi di una o più di una delle variazioni indagate. In questo caso potrebbe essere utile estendere la ricerca della stessa ai consanguinei per determinare lo stato di portatore in altri soggetti a rischio della famiglia.
Un risultato negativo significa che è stata riscontrata l'assenza di tutte le varianti indagate.
Qualsiasi sia il risultato, si raccomanda di discuterlo nell'ambito di una consulenza post test.

LIMITI DEL TEST

Il test non è in grado di rilevare variazioni diverse da quelle ricercate.
In caso di pregresso trapianto di midollo osseo l'analisi su sangue periferico non fornirà un risultato corrispondente al profilo genetico del paziente (eventuali approcci metodologici alternativi possono essere valutati in sede di consulenza genetica pre-test).
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

È prevista l'emissione del referto entro 15 giorni lavorativi per i test **PTE** e **PTPAI** ed entro 10 giorni lavorativi per il test **PTB** dal ricevimento del campione. In rari casi, si può verificare un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione o la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo.

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.

Personal Genomics Srl unipersonale
Via Roveggia, 43
37136 Verona
t +39 045 8202 351
e info@personalgenomics.it
www.personalgenomics.it

P.Iva / Cod.Fiscale: 04024620231
Cod. SDI: SUBM70N
pg@pec.personalgenomics.it

SOLGROUP
a breath of life