



INFORMATIVA SUL TEST NIPT PERSONAL VISION

Il nostro materiale genetico è costituito da circa 20.000 geni, contenuti all'interno di ogni nostra cellula in strutture chiamate cromosomi, raggruppati in 23 coppie. Ognuna di queste coppie è ereditata per metà dalla madre e per metà dal padre. Le prime 22 coppie, che costituiscono i cromosomi autosomici, sono analoghe nell'uomo e nella donna e sono formate da cromosomi nominati con un numero progressivo (cromosoma 1, cromosoma 2, ecc.). La 23ma coppia è denominata coppia dei cromosomi sessuali ed è rappresentata da due cromosomi X nella donna e da un cromosoma X e un cromosoma Y nell'uomo. Le anomalie numeriche dei cromosomi si chiamano ANEUPLOIDIE. In particolare, con il termine TRISOMIA si intende che, per un determinato cromosoma, si osservano 3 copie anziché 2; con il termine MONOSOMIA si intende che, per un determinato cromosoma, si osserva 1 copia, anziché 2. La più frequente è la trisomia 21 che causa la sindrome di Down. Le trisomie 13 (Sindrome di Patau) e 18 (Sindrome di Edwards) sono più rare e determinano gravi quadri malformativi e/o di ritardo cognitivo. Un diverso tipo di anomalie cromosomiche sono le DELEZIONI/DUPLICAZIONI, ovvero anomalie cromosomiche caratterizzate dalla perdita o acquisizione di regioni del cromosoma e, di conseguenza, dei geni localizzati in quel frammento. Le sindromi associate a delezioni/duplicazioni possono causare gravi problemi di salute ma l'importanza clinica è variabile a seconda della regione cromosomica interessata e delle dimensioni della stessa.

PROCEDURA DEL TEST

Il test NIPT Personal Vision è un test di screening prenatale non invasivo su DNA fetale (NIPT) che si esegue tramite un semplice prelievo di sangue (8-10 ml) a partire dalla decima settimana di gestazione. Durante la gravidanza, una parte del DNA fetale (successivamente definito come frazione fetale), derivante dalla placenta di origine embrionale, passa nel circolo sanguigno materno. Il test Personal Vision lo analizza per verificare la probabilità della presenza di determinate anomalie cromosomiche che potrebbero essere associate a patologie genetiche potenzialmente in grado di influire sulla salute del feto, ma NON è concepito per formulare una diagnosi conclusiva. Il test NIPT Personal Vision può essere effettuato anche in caso di gravidanza gemellare con due feti, ovodonazione e gravidanza surrogata.

La determinazione del sesso fetale si basa sulla presenza/assenza di sequenze riconducibili al cromosoma Y. In caso di gravidanza gemellare, la presenza del cromosoma Y consente di dedurre che almeno uno dei due feti è di sesso maschile, mentre in assenza del cromosoma Y si deduce che entrambi i feti sono di sesso femminile.

L'analisi (o alcune fasi di essa) potrebbero essere eseguite in *service* presso laboratori esterni qualificati/certificati, sulla base delle esigenze del laboratorio e per garantire la continuità operativa.

PERSONAL VISION TEST DISPONIBILI

BASIC	Test per Trisomia 21 (Sindrome di Down), Trisomia 18 (Sindrome di Edwards), Trisomia 13 (Sindrome di Patau), Sindrome di Turner, Trisomia X, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Jacobs, Sesso fetale (test CE-IVD)
MEDIUM	Test per Trisomia 21 (Sindrome di Down), Trisomia 18 (Sindrome di Edwards), Trisomia 13 (Sindrome di Patau), Sindrome di Turner, Trisomia X, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Jacobs, Aneuploidie cromosomi non sessuali, Sesso fetale (test CE-IVD)
FULL	Test per Trisomia 21 (Sindrome di Down), Trisomia 18 (Sindrome di Edwards), Trisomia 13 (Sindrome di Patau), Sindrome di Turner, Trisomia X, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Jacobs, Aneuploidie cromosomi non sessuali, Sesso fetale. <u>Il test identifica inoltre le seguenti condizioni se le delezioni sono superiori alle 7Mb:</u> Sindrome di Cri-du-Chat, Sindrome di Prader Willi/Angelman, Sindrome di Wolf-Hirschhorn, Sindrome da delezione 1p36 (test CE-IVD)
PLATINUM	Test per Trisomia 21 (Sindrome di Down), Trisomia 18 (Sindrome di Edwards), Trisomia 13 (Sindrome di Patau), Sindrome di Turner, Trisomia X, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Jacobs, Aneuploidie cromosomi non sessuali, Sesso fetale. <u>Il test identifica inoltre delezioni/duplicazioni parziali dei cromosomi autosomici se superiori alle 7 Mb, con particolare attenzione alle regioni in cui sono presenti i geni implicati nelle seguenti condizioni:</u> Sindrome di Di George, Sindrome di Cri-du-Chat, Sindrome di Prader Willi/Angelman, Sindrome di Wolf-Hirschhorn, Sindrome da delezione 1p36, Sindrome di Jacobsen, Sindrome di Langer-Giedion, Sindrome di Smith-Magenis, Sindrome di Brachidattilia – deficit cognitivo, Sindrome di Alagille – JAG1, Sindrome di CHARGE – CHD7, Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1 – NIPBL, Sindrome di Nevo – Sindrome di Sotos tipo 1 – NSD1, Sindrome di Bohring-Opitz – ASXL1, Sindrome di Schinzel-Giedion – SETBP1, Osteogenesi imperfetta tipo I, II, III, IV – COL1A1, Acondrogenesi tipo 2 – COL2A1, Osteogenesi imperfetta tipo II, III, IV – COL1A2, Acondroplasia – FGFR3, Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans – FGFR3, Ipocondroplasia – FGFR3, Sindrome di Muenke – FGFR3, Displasia tanatofora tipo I e II – FGFR3, Sindrome CATSHL – FGFR, Sindrome da delezione 1p32-p31, Sindrome da duplicazione 1p31, Sindrome da delezione 1q41-q42, Sindrome da delezione 2p16.1-p15, Sindrome da duplicazione 2q31.1, Malformazione da schisi delle mani e dei piedi (SHFM5) 2q31, Sindrome da delezione 2q33.1, Sindrome da duplicazione 2q35, Sindrome da delezione 3pter-p25, Sindrome da delezione 3q13.31, Sindrome da Dandy-Walker 3q22-q24, Sindrome da delezione 3q29, Sindrome da duplicazione 3q29, Sindrome da delezione 4q21, Sindrome da triplicazione 4q32.1-q32.2, Sindrome da delezione 5q12, Sindrome da delezione 5q14.3, Sindrome da delezione 6pter-p24, Sindrome da delezione 6q24-q25, Sindrome da delezione 8q22.1, Sindrome da duplicazione 8q22.1, Sindrome da delezione 8p23.1, Sindrome da duplicazione 8p23.1, Sindrome da delezione 10q22.3-q23.2 10q23, Sindrome da delezione 10q26, Sindrome WAGR 11p13-p12, Sindrome di Potocki-Shaffer 11p11.2, Sindrome da microdelezione 12q14, Sindrome da delezione 13q14, Sindrome da microdelezione 14q22.1-q22.3, Sindrome da delezione 15q14, Sindrome da delezione 15q25, Sindrome da delezione 16p13.3, Sindrome da delezione 16q22, Sindrome Yuan-Harel-Lupski 17p12-p11.2, Sindrome di Potocki-Lupski 17p11.2, Sindrome da delezione 17q12, Sindrome da duplicazione 17q12, Sindrome da delezione 17q23.1-q23.2, Sindrome di De Grouchy – Monosomia 18p, Sindrome da delezione 19q13.11

PRESTAZIONI DEL TEST

La **Sensibilità** è la capacità di identificare correttamente come rischio elevato un vero caso ad alto rischio. La **Specificità** è la capacità di identificare correttamente un caso non affetto come a basso rischio. La sensibilità e la specificità del test sono riportate nella seguente tabella, suddivise in base alla tipologia di anomalia investigata.

Tabella 1. Sensibilità e specificità nel rilevamento di Trisomia 21, 18 e 13, di aneuploidie autosomiche rare (escluse le Trisomie 21, 18 e 13), di delezioni e duplicazioni parziali dei cromosomi autosomici ≥ 7Mb e di qualsiasi anomalia (ovvero trisomie, monosomie e delezioni o duplicazioni parziali dei cromosomi autosomici ≥ 7 Mb), in campioni ottenuti da gravidanze singole. Dati forniti dalla casa produttrice.

	T21	T18	T13	Aneuploidie autosomiche rare	Del/Dup ≥ 7Mb	Qualsiasi anomalia rare
Sensibilità	>99,9% (130/130)	>99,9% (41/41)	>99,9% (26/26)	96,4% (27/28)	74,1% (20/27)	95,5% (318/333)
Specificità	99,9% (1.982/1.984)	99,9% (1.995/1.997)	99,9% (2.000/2.002)	99,8% (2.001/2.005)	99,8% (2.000/2.004)	99,34% (1.954/1.967)

Le prestazioni del test nelle gravidanze gemellari sono state valutate utilizzando modelli *in silico* basati sulle osservazioni ottenute da campioni clinici per simulare le popolazioni di gravidanze gemellari, a causa della bassa prevalenza della trisomia 21, 18 e 13 nelle gravidanze gemellari. I dati di



sensibilità ottenuti per le gravidanze gemellari sono del 96,4% per la Trisomia 21, del 95,7% per la Trisomia 18 e del 93,6% per la Trisomia 13. I dati di specificità per le gravidanze gemellari sono del 99,9% per la Trisomia 21 e >99,9% per le Trisomie 18 e 13.

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

Bassa probabilità: indica un basso rischio che il feto sia affetto da una delle patologie indagate.

Alta probabilità: indica un rischio aumentato che il feto sia affetto da una delle patologie indagate. Il risultato deve essere confermato da test diagnostici che potranno valutare con certezza se il feto presenta tale patologia, ovvero test invasivi eseguibili durante la gravidanza, tramite amniocentesi o villocentesi, oppure test eseguibili dopo la nascita.

Non conclusivo: in circa l'1-4% dei casi, questo test non è in grado di fornire un risultato a causa di una bassa frazione fetale, di particolari condizioni biologiche o per altre cause legate alla bassa qualità dei risultati. Solo in caso di bassa frazione di DNA fetale o di estrazione del DNA inefficiente, è possibile ripetere il test su un altro prelievo, effettuato ad almeno una settimana di distanza dal precedente. Un risultato non determinabile legato ad una bassa frazione fetale potrebbe essere attribuito ad una normale variazione, all'età gestazionale, al peso materno, a patologie autoimmuni/infiammatorie, ad alcuni farmaci (es. eparina a basso peso molecolare). In assenza di condizioni note che possano influenzare la frazione fetale, tale risultato potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di anomalie cromosomiche. Si segnala che una bassa frazione fetale può essere essa stessa un indicatore clinicamente significativo per specifiche anomalie, come documentato dalla letteratura scientifica (PMID: 37143173); pertanto, il laboratorio si riserva di riportare alcuni risultati ad alto rischio anche in presenza di una frazione fetale < 4%.

Sesso del feto: conoscere il sesso fetale è un'opzione e non lo scopo del test. Pertanto, è possibile esprimere la volontà di ricevere o meno questa informazione nel modulo di richiesta allegato.

N.B. Nel caso in cui dovesse emergere un sospetto di aneuploidia dei cromosomi sessuali, il sesso del feto non sarà chiaramente riportato, ma potrà essere inevitabilmente dedotto dal risultato ottenuto sui cromosomi sessuali.

Il risultato del test deve essere interpretato dal medico e nel contesto del quadro clinico complessivo della gravidanza, ovvero in ausilio ai risultati degli altri test ecografici e biochimici. Pertanto, è opportuno, non appena ricevuto il referto, indipendentemente dall'esito, portarlo al proprio medico al fine della corretta interpretazione, valutazione e inquadramento clinico.

LIMITI DEL TEST

- Per quanto il test sia affidabile, il grado di rischio deve tener conto di una serie di fattori che possono essere valutati solo con il proprio medico.
- Il test non sostituisce l'accuratezza e la precisione di un test invasivo (villocentesi, amniocentesi).
- Il test non valuta regioni cromosomiche diverse da quelle specificate per ogni tipo di analisi.
- Il test non valuta tutti i problemi di salute del feto, non fornisce risultati relativi ad altre condizioni che esulano dal motivo per cui viene eseguito il test e non esclude la presenza di altri difetti genetici o altre anomalie genetiche/cromosomiche sia nei cromosomi testati che non testati (es. mosaicismi cromosomico, mutazioni puntiformi, difetti di metilazione, poliploidie).
- Il test richiede un campione di sangue intero periferico materno da donne in gravidanza con età gestazionale di almeno 10 settimane.
- Il test non rileva duplicazioni e delezioni di dimensioni inferiori alle 7Mb e riarrangiamenti cromosomici bilanciati.
- Il test potrebbe fornire risultati falsi positivi (caso a basso rischio identificato come ad alto rischio) o falsi negativi (caso ad alto rischio identificato come a basso rischio). Infatti, condizioni biologiche e/o patologiche presenti nella madre e/o a livello placentare possono causare un risultato discordante dalla reale costituzione fetale (falsi positivi e falsi negativi) oppure non fornire un risultato conclusivo. Queste comprendono: mosaicismi feto-placentari o materni, *vanishing twin* (gemello evanescente), trasfusioni o trapianti materni, anomalie cromosomiche materne, tumori materni anche benigni (es: fibromi), immunoterapia o terapia con cellule staminali. Queste condizioni biologiche giustificano la sensibilità e specificità del test sempre inferiore al 100% e l'indicazione ad eseguire conferma diagnostica invasiva dopo un risultato ad alto rischio.
- Il test ha un rischio di fallimento di circa l'1-4% determinato da una bassa % di frazione fetale, dal mancato superamento dei controlli di qualità e dalle condizioni biologiche riportate nel punto precedente. Per risultati con frazione fetale minore del 4% per le gravidanze singole e dell'8% per le gravidanze gemellari, il test potrà essere ripetuto senza costi aggiuntivi. Il test potrebbe fornire un risultato non conclusivo anche dopo un secondo prelievo.
- Casi di sesso fetale discordante possono verificarsi in presenza di *vanishing twin* o di anomalie non rilevabili a carico di geni coinvolti nel differenziamento sessuale.

In caso di gravidanza gemellare (eseguibile solo con massimo due feti):

- ✓ **non vengono analizzate le aneuploidie dei cromosomi sessuali;**
- ✓ se la gravidanza è dizigotica e viene rilevata la presenza del cromosoma Y, il test non è in grado di distinguere il sesso del singolo feto;
- ✓ il test non è in grado di calcolare la frazione fetale del singolo feto;
- ✓ in caso di esito ad alto rischio, il test non è in grado di distinguere quale dei due feti sia quello a rischio aumentato.

TEMPI DI REFERTAZIONE

Il referto è previsto in circa 3-6 giorni lavorativi per i Personal Vision Basic, Medium e Full e 10 giorni lavorativi per il Personal Vision Platinum dal giorno successivo al ricevimento del campione. In rari casi, si può verificare un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione. In alcuni casi, si può verificare la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo o frazione fetale insufficiente.

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 del genoma umano, 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.