

## INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO AL TEST DI SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DI MALATTIE GENETICHE MEDIANTE ANALISI DEL DNA FETALE DAL SANGUE MATERNO

### Finalità del test GeneSafe™

**GeneSAFE™** è un test di screening multigenico non invasivo che, analizzando il DNA libero fetale nel sangue della gestante (cfDNA), rileva la presenza di mutazioni responsabili di gravi patologie genetiche.

**GeneSAFE™** prevede 3 livelli d'indagine:

- **GeneSAFE™ Inherited**, è un livello di screening che permette di individuare nel feto **malattie genetiche a trasmissione ereditaria**.
- **GeneSAFE™ de novo**, permette di eseguire lo screening di gravi malattie genetiche non trasmesse dai genitori (de novo).
- **GeneSAFE™ Complete**, effettua lo screening nel feto sia di **malattie genetiche a trasmissione ereditaria** che ad insorgenza **de novo**.

Il test **GeneSAFE™** può essere eseguito come esame singolo, ma quando abbinato allo studio non invasivo del cariotipo fetale, test **PranatalSAFE™ Karyo**, permette di raggiungere il più alto livello d'informazione possibile, mediante tecniche prenatali non invasive, ad oggi disponibile.

### Malattie genetiche indagate dal test GeneSafe™

Il test **GeneSAFE™ Inherited**, permette di individuare mutazioni su **4 geni** responsabili delle **4 malattie genetiche** più frequentemente riscontrate nella popolazione Italiana, quali **Fibrosi Cistica, Anemia Falciforme, Beta Talassemia e Sordità Ereditaria**. I geni investigati dal test **GeneSAFE™ Inherited**, e le relative patologie genetiche, sono riportati in **Tabella 1**.

**Tabella 1. Lista dei geni indagati dal test GeneSAFE™ Inherited e delle patologie associate.**

| Malattie genetiche ereditarie individuate da GeneSAFE™ Inherited | Gene       |
|--|------------|
| Fibrosi Cistica  | CFTR       |
| Beta Talassemia  | HBB        |
| Anemia Falciforme  | HBB        |
| Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1A                  | CX26(GJB2) |
| Sordità Ereditaria autosomica recessiva tipo 1B                  | CX30(GJB6) |

Il test **GeneSAFE™ de novo**, permette di rilevare mutazioni su **25 geni** in relazione a **44 malattie monogeniche** non ereditate dai genitori, ma comparse **de novo** nel feto.

I geni investigati dal test **GeneSAFE™**, e le relative patologie genetiche, sono riportati in **Tabella 2**.

La patologie indagate dal test **GeneSAFE™** spesso non sono rilevabili alle indagini ecografiche del primo trimestre (alcune sono rilevabili ecograficamente solo al secondo o al terzo trimestre) e sono indipendenti dall'età materna.

A differenza dei NIPT tradizionali, che individuano anomalie fetali associate ad età materna avanzata (es. sindrome di Down), il test **GeneSAFE™ de novo** identifica malattie genetiche associate ad **età paterna avanzata** (es. Acondroplasia, sindrome di Pfeiffer, di Apert, di Crouzon, Osteogenesis Imperfecta, etc.), causate da errori genetici che insorgono durante il processo di spermatogenesi, fornendo alle coppie meno giovani la possibilità di utilizzare un test di screening più completo.

Le mutazioni individuate dal test **GeneSAFE™ de novo** possono insorgere in modo casuale per la prima volta nel feto e in questi casi denominate **de novo**. Tali mutazioni non sono rilevabili con i test di screening pre-concezionali eseguiti sui genitori poiché a carattere non ereditario.

Le suddette mutazioni **de novo** possono determinare nel bambino **displasie scheletriche, difetti cardiaci, anomalie congenite multiple, e/o deficit intellettivi**.

L'incidenza cumulativa delle patologie investigate mediante il test **GeneSAFE™ de novo** è **1/600**.

### Indicazioni al test GeneSafe™

**GeneSAFE™** è indicato nei seguenti casi:

- Gravidanze in cui è controindicata la diagnosi prenatale invasiva (es. rischio di aborto spontaneo);
- Età paterna avanzata;
- Quadro ecografico di anomalie fetali suggestive di malattia genetica.
- Gestanti che desiderano ridurre il rischio di una malattia genetica nel feto.

**Tabella 2. Lista dei geni indagati dal test GeneSAFE™ de novo e delle patologie associate.**

| <b>Malattie Sindromiche</b>  |               |
|--|---------------|
| Sindrome di Alagille   | <b>JAG1</b>   |
| Sindrome di CHARGE   | <b>CHD7</b>   |
| Sindrome di Cornelia de Lange tipo 5   | <b>HDAC8</b>  |
| Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1   | <b>NIPBL</b>  |
| Sindrome di Rett   | <b>MECP2</b>  |
| Sindrome di Sotos tipo1  | <b>NSD1</b>   |
| Sindrome di Bohring-Opitz  | <b>ASXL1</b>  |
| Sindrome di Schinzel-Giedion   | <b>SETBP1</b> |
| Oloprosencefalia   | <b>SIX3</b>   |
| <b>Craniosinostosi</b>   |               |
| Sindrome di Antley-Bixler senza anomalie genitali o disordini della steroidogenesi | <b>FGFR2</b>  |
| Sindrome di Apert  |               |
| Sindrome di Crouzon  |               |
| Sindromedi Jackson-Weiss   |               |
| Sindrome di Pfeiffer, tipo 1   |               |
| Sindrome di Pfeiffer, tipo 2   |               |
| Sindrome di Pfeiffer, tipo 3   |               |
| <b>Sindrome di Noonan</b>  |               |
| Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 1   | <b>BRAF</b>   |
| Sindrome di Noonan-simile con o senza leucemia mielomonocitica giovanile           | <b>CBL</b>    |
| Sindrome di Noonan /cancers  | <b>KRAS</b>   |
| Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo e 3                                       | <b>MAP2K1</b> |
| Sindrome Cardio facio cutanea (CFS) tipo 4   | <b>MAP2K2</b> |
| Sindrome di Noonan 6/cancers   | <b>NRAS</b>   |
| Sindrome Noonan 1/ Sindrome di LEOPARD/cancers                                     | <b>PTPN11</b> |
| Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML)  | <b>RAF1</b>   |
| Sindrome di Noonan 5/Sindrome di LEOPARD 2   | <b>RIT1</b>   |
| Sindrome di Noonan 8   | <b>SHOC2</b>  |
| Sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen                          | <b>SOS1</b>   |
| Sindrome di Noonan 4   |               |
| <b>Patologie scheletriche</b>  |               |
| Acondrogenesi tipo 2   | <b>COL2A1</b> |
| Acondroplasia  | <b>FGFR3</b>  |
| Sindrome CATSHL  |               |
| Sindromedi Crouzon con acanthosis nigricans  |               |
| Ipocondroplasia  |               |
| Sindrome di Muenke   |               |
| Displasia tanatafora, tipo I   |               |
| Displasia tanatafora, tipo II  |               |
| Sindrome di Ehlers-Danlos, classica  | <b>COL1A1</b> |
| Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIA   |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo I   |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo II  |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo III   |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo IV  |               |
| Sindrome di Ehlers-Danlos, forma cardiaco-valvolare                                |               |
| Sindrome di Ehlers-Danlos, tipo VIIB   | <b>COL1A2</b> |
| Osteogenesi imperfetta, tipo II  |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo III   |               |
| Osteogenesi imperfetta, tipo IV  |               |

### Chi può sottoporsi al test GeneSafe™

Tutte le donne in gravidanza con un'età gestazionale di almeno **10 settimane**. Il test può essere eseguito sia in caso di gravidanze singole che gemellari, ottenute sia mediante concepimento naturale che con tecniche di procreazione medicalmente assistita, omologhe o eterologhe.

### Come viene effettuato il test GeneSafe™

Il test **GeneSAFE™** si esegue mediante lo studio del DNA libero circolante (cfDNA) nel sangue materno che origina per apoptosi dai trofoblasti placentari.

Durante la gravidanza, alcuni frammenti del Dna del feto circolano nel sangue materno. Il DNA fetale è rilevabile a partire dalla 5° settimana di gestazione. La sua concentrazione aumenta nelle settimane successive e scompare subito dopo il parto. La quantità di DNA fetale circolante dalla 9°-10° settimana di gestazione è sufficiente per garantire l'elevata specificità e sensibilità del test. Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico della gestante con un'età gestazionale di almeno 10 settimane. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA fetale libero circolante è isolato dalla componente plasmatica del sangue materno. Successivamente si procede all'analisi per rilevare le varianti patologiche mediante l'innovativa tecnologia denominata Next Generation Sequencing (NGS).

### Risultati ottenibili con il test GeneSafe™

“**POSITIVO**”: indica che il test **ha rilevato** una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni investigati. Tale risultato è compatibile con un **alto rischio per una specifica malattia genetica**. L'affidabilità del risultato viene riportato nella sezione “Risultati” del referto e nella sezione “Accuratezza del test” della relazione tecnica. Tale risultato indica che il feto presenta un elevato rischio per la specifica malattia indicata, ma non assicura che il feto abbia tale condizione. Il follow-up consigliato è un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. Il genetista di Genoma Group (o in generale uno specialista in genetica), in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il risultato del test e consiglierà di confermare il risultato mediante diagnosi prenatale invasiva. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sull'interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante amniocentesi o villocentesi.

Il test **GeneSAFE™** identifica esclusivamente mutazioni **con significato patologico noto**. Il test non ricerca **varianti con significato benigno**, cioè quelle riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico, e **varianti con significato clinico incerto**, cioè quelle non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica.

“**NEGATIVO**”: indica che il test **non ha rilevato** nel feto alcuna mutazione, *de novo* o ereditata dai genitori, a significato patologico noto nei geni esaminati o mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi, in caso di malattie genetiche a trasmissione ereditaria. Tale risultato è compatibile con un basso rischio per una specifica malattia genetica. L'affidabilità del risultato viene riportato nella sezione “Risultati” del referto e nella sezione “Accuratezza del test” della relazione tecnica. Tale risultato, tuttavia, riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano.

In alcuni casi (circa l'1%) il test potrebbe produrre un **risultato non ottimale o non conclusivo**. In tali evenienze verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico al fine di ripetere l'esame. In altri casi, al fine di una interpretazione ottimale dei risultati, potrebbe essere necessario esaminare anche un campione ematico paterno. Per quest'ultimo esame non è prevista una specifica refertazione.

### Accuratezza del test GeneSafe™

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità **>99%** nel rilevare le mutazioni nei geni investigati, con percentuali di falsi positivi **<0.1%**. Sebbene l'errore del test sia basso, tuttavia non è escludibile.

### Limiti del test GeneSafe™

Questo esame valuta solo le malattie genetiche ed i geni elencati in Tabella 1 e 2. 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  $\pm 5$  nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi.

**GeneSAFE™** è un **test di screening** e **non è un test diagnostico**. Benché questo test sia molto accurato, **i risultati non sono diagnostici** e devono essere valutati nel contesto del quadro clinico della gestante e dell'anamnesi familiare. Inoltre, l'esame **non è sostitutivo** della diagnosi prenatale invasiva (Villocentesi o Amniocentesi).

Il test è stato validato su gravidanze singole o gemellari, monozigotiche o dizigotiche, con almeno 10 settimane di gestazione.

Nelle **gravidanze gemellari** non è possibile distinguere la condizione del singolo feto. Nelle gravidanze che sono iniziate come gemellari o plurime, seguite dall'aborto spontaneo di uno o più feti con riassorbimento della camera gestazionale (**vanishing twin**), potrebbe essere presente nel sangue materno anche il DNA fetale libero del feto abortito. Ciò potrebbe interferire nella qualità dei risultati, determinando falsi positivi.



L'esistenza di una condizione tumorale (**metastasi**) nella gestante potrebbe determinare risultati del test falsi positivi dovuti a mutazioni del DNA tumorale circolante (ctDNA) a livello di geni coinvolti nel processo di cancerogenesi (es. BRAF, KRAS, NRAS).

Un risultato "**NEGATIVO - Basso rischio per malattia genetica**" riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate, ma non può garantire che il feto sia sano.

Il test **GeneSAFE™** identifica esclusivamente mutazioni **con significato patologico noto**. Il test non ricerca **varianti con significato benigno**, cioè quelle riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico, e **varianti con significato clinico incerto**, cioè quelle non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. 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.

Per i limiti sopra esposti, in caso di risultato positivo si raccomanda di eseguire un colloquio con un genetista e la conferma del risultato attraverso l'analisi genetica su liquido amniotico o villi coriali.

### GeneSafe™: Tempi di Refertazione

I tempi stimati di refertazione sono di circa **10 giorni** lavorativi. I tempi di refertazione, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti dell'esame o dubbi interpretativi.

### Il test GeneSafe™ come integrazione al test PrenatalSafe™

Il test **GeneSAFE™** fornisce informazioni in merito al rischio di malattie genetiche riscontrabili nel feto, ma non fornisce alcuna informazione rispetto alle aneuploidie fetali, né rispetto alle anomalie cromosomiche strutturali.

Al fine di ottenere la maggiore quantità di informazione possibile, mediante tecniche di screening prenatale non invasive, è utile abbinare il test **GeneSAFE™** al test **PrenatalSAFE™ Karyo**. Quest'ultimo test è in grado di individuare aneuploidie e anomalie strutturali cromosomiche su tutto il cariotipo fetale, fornendo un'informazione molto simile a quella ottenibile mediante analisi prenatale invasiva.

### Alternative diagnostiche prenatali

Lo screening multigenico non invasivo di malattie genetiche, mediante analisi del DNA libero fetale nel sangue materno (cfDNA), è solo una delle opzioni per la gestante per determinare il rischio di patologie genetiche durante la gravidanza. Esistono diversi altri screening effettuabili in questo periodo. In particolare, un'indagine genetica molecolare più approfondita può essere ottenuta mediante "diagnosi prenatale invasiva", che può essere eseguita su villi coriali o liquido amniotico.

Il prelievo dei villi coriali (tessuto placentare che, pur essendo separato dal feto, ne contiene lo stesso DNA), o villocentesi, è effettuato tra la 11<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana di gestazione e consiste nel prelievo, sotto controllo ecografico, di un piccolo campione di villi coriali mediante una puntura attraverso l'addome materno. Tale prelievo comporta un rischio di aborto inferiore al 2%.

Il prelievo del liquido amniotico o amniocentesi viene eseguito mediante puntura transaddominale ecoguidata tra la 16<sup>a</sup> e la 18<sup>a</sup> settimana di gravidanza e comporta un rischio di aborto inferiore all'1%.

### Informativa pre-test GeneSafe™

Genoma Group offre gratuitamente il servizio di informativa pre-test, sia telefonico che presso le proprie sedi, al fine spiegare alla gestante le finalità del test, benefici, limiti, e risultati ottenibili.

### Consulenza genetica

Genoma Group offre gratuitamente il servizio di consulenza genetica, sia pre-test che post-test, presso le proprie sedi, al fine spiegare alla gestante le finalità del test, i risultati ottenibili, e i risultati emersi al completamento dell'esame, in particolar modo nei casi di riscontro patologico, con rischio elevato di patologia monogenica.

### 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 a 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 30 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.

Io sottoscritto \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Luogo di nascita \_\_\_\_\_

### DICHIARO

di aver ricevuto, nel corso del colloquio con il/la Dottore/Dottoressa \_\_\_\_\_ avvenuto in data \_\_\_\_\_, dettagliate informazioni sull'analisi genetica che mi accingo ad eseguire, di aver compreso e valutato tutti gli aspetti inerenti l'esame prenatale non invasivo mediante analisi del DNA fetale dal sangue materno, in particolar modo riguardo l'affidabilità del test, le relative percentuali di errore e le alternative al test, quali le tecniche di diagnosi prenatale invasiva dell'esame. Ho letto il presente modulo di informativa e consenso informato nella sua totalità, che mi è stato spiegato in ogni sua parte, ed ne ho compreso completamente il contenuto. Ho avuto inoltre modo di porre tutte le domande che ho ritenuto opportune ed ho ricevuto risposte che considero esaurienti. In particolare:

- mi è stato spiegato lo scopo del test ed i relativi limiti, discutendo sui possibili rischi e benefici del test;
- ho compreso che l'esito del test genetico può comportare conseguenze mediche e psicologiche, per me e la mia famiglia;
- ho compreso il significato di possibili risultati del test (anche inattesi);
- nel caso in cui il risultato richieda chiarimenti ulteriori rispetto a quanto detto in sede verrà convocata in consulenza genetica per la consegna del referto;
- sono stata informata delle persone che avranno accesso al campione biologico ed all'esito del test;
- di poter revocare il consenso in qualsiasi momento, mediante la firma del relativo atto di revoca.

Pertanto:

### ACCONSENTO

al prelievo ematico per l'esecuzione dell'analisi **GeneSAFE™**, accettandone la tempistica stimata di refertazione con termini non perentori, i relativi rischi di errore ed i limiti intrinseci al test.

#### Inoltre:

Accenso  NON Accenso che il materiale biologico possa essere utilizzato in futuro, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, per ulteriori indagini a fini diagnostici per la patologia in esame, o per scopi di ricerca;

### DICHIARO

inoltre di aver avuto la possibilità di usufruire del servizio di consulenza genetica prima della firma del presente consenso informato, e autorizzo ai sensi dell'art. 13 d.lgs. 196/03 il trattamento dei miei dati identificativi e della data in cui ho effettuato la consulenza.

Accettato /  Rifiutato/  Non applicabile

Autorizzo il laboratorio GENOMA Group srl al trattamento dei miei dati sensibili, per le finalità e con le modalità descritte nell'informativa **i dati non saranno diffusi o ceduti a terzi**. (tale consenso sarà considerato valido per ogni ulteriore accesso sino ad eventuale revoca o rettifica da parte dell'interessato).

Autorizzo /  Non autorizzo

la sottoscritta da il consenso al trattamento dei propri dati analitici, nel rispetto dell'anonimato, per eventuale utilizzo a scopo di ricerca e/o statistico e autorizza il personale del laboratorio a contattarmi telefonicamente per eseguire il follow-up, finalizzato alla verifica dei risultati del test.

Autorizzo /  Non autorizzo

**Autorizzo**, inoltre, a fornire notizie relative al proprio stato di salute a:

Nessuno  Familiari (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Medico (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Io sottoscritto dichiaro che quanto sopra corrisponde a verità e si impegna a comunicare tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma della gestante  
\_\_\_\_\_

Il Professionista che ha raccolto il consenso (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ E-Mail \_\_\_\_\_

Firma e timbro del Professionista che ha raccolto il consenso: \_\_\_\_\_

Da compilare solo nel caso in cui la gestante desideri revocare il consenso

### REVOCA DEL CONSENSO

Io sottoscritto \_\_\_\_\_ In data \_\_\_\_\_

Dichiaro di voler **REVOCARE** il consenso precedentemente fornito e di essere pertanto a conoscenza delle possibili conseguenze derivanti dalla mia revoca.

Firma dell'interessata \_\_\_\_\_ Timbro e Firma del Professionista \_\_\_\_\_