



Il/La/I sottoscritto/a/i dichiara/no di voler ricevere informazioni delle seguenti varianti presenti in se stesso/figlio/feto:

- solo varianti classificate come patogeniche alla data di emissione del referto e correlate all' indicazione all'analisi
- tutte le varianti correlate all' indicazione all'analisi (VOUS e patogeniche)
- tutte le varianti classificate come patogeniche al momento dell'emissione del referto correlate e non correlate alla indicazione all'analisi

ESTENSIONE DELL'ANALISI AI GENITORI (in caso di minore/tutelato)

I genitori, sulla base delle informazioni ricevute, dichiarano:

-di acconsentire al prelievo di un proprio campione di sangue periferico

-di voler ricevere informazioni sulle seguenti varianti:

- solo varianti precedentemente riscontrate nel feto
- tutte le varianti patogeniche evidenziate correlate all' indicazione all'analisi
- tutte le varianti correlate all' indicazione all'analisi (VOUS e patogeniche)

In caso di mancata compilazione di questa sezione verranno riportate solo le varianti classificate come patogeniche alla data di emissione del referto.

Luogo e data.....

Firma e timbro dello Specialista ----- 	Firma del paziente (o dei entrambi i genitori/tutore in caso di minore) -----
---	--

Il Sottoscritto _____ in data _____ REVOCA il consenso sopra riportato nei punti: _____ Firma _____
--



Nota informativa Pannello sequenziamento esoma clinico Sezione Specializzata di Genetica – Biologia Molecolare

INDAGINE MOLECOLARE IN DIAGNOSI POSTNATALE

● **Introduzione**

Il nostro materiale genetico è costituito da circa 20.000 geni, impacchettati all'interno di ogni nostra cellula in strutture chiamate cromosomi. Queste informazioni genetiche determinano le nostre caratteristiche e lo sviluppo di tutti i nostri organi, come il cervello, il cuore, i reni. Le cellule del corpo normalmente contengono 46 cromosomi, raggruppati in 23 coppie. Ognuna di queste coppie è ereditata per metà dalla madre e per metà dal padre. Le prime 22 coppie di cromosomi sono analoghe nell'uomo e nella donna. La 23ma coppia è denominata coppia dei cromosomi sessuali che sono rappresentati da due cromosomi X nella donna e da un cromosoma X ed un cromosoma Y nell'uomo. Ogni gene ha una specifica funzione, sebbene al momento attuale non sia nota la funzione di tutti i geni. Una malattia genetica può insorgere se uno o più dei nostri geni non funziona correttamente. Può essere importante identificare un'alterazione genetica, generalmente chiamata "mutazione", alla base di una determinata patologia, sia per chiarire i rischi di ricorrenza nella famiglia sia per aumentare le conoscenze relative alle patologie genetiche. Un'alterazione genetica può avvenire per la prima volta in una persona (essere cioè di "nuova insorgenza", nuova mutazione), oppure può essere ereditata da uno o da entrambi i genitori. In passato, poteva essere analizzato solo un gene alla volta, pertanto l'analisi di una patologia genetica che non fosse chiaramente causata da un gene specifico poteva richiedere anni di studio. Adesso è possibile, grazie a nuove tecniche di analisi, effettuare la sequenza di circa 5000 geni correlati a patologie note in un singolo esperimento. Tutto ciò si traduce in una notevole diminuzione dei tempi di diagnosi delle malattie genetiche.

● **Perché viene eseguito il sequenziamento dell'esoma**

Nella Sua famiglia è presente una patologia verosimilmente di origine genetica, per cui le tecniche d'indagine comunemente utilizzate non hanno permesso di identificare una specifica anomalia genetica causativa. Lo scopo di questo studio è l'identificazione della causa molecolare della patologia di cui soffre Lei e/o uno o più dei Suoi familiari, attraverso l'utilizzo delle nuove tecnologie di analisi del DNA

● **Quali geni vengono analizzati**

Vengono analizzati solo i geni noti per essere associati a specifiche condizioni genetiche che presentano manifestazioni cliniche simili a quelle presenti nella sua famiglia. Successivamente, nel caso in cui non venga individuata alcuna alterazione, saranno testati tutti i rimanenti geni. Non è pertanto possibile definire a priori se e quando l'analisi permetterà di individuare il difetto genetico specifico responsabile della condizione. Tali implicazioni verranno ampiamente discusse con lei ed eventuali suoi familiari al fine di una scelta consapevole prima di procedere con l'analisi.

● **Quali sono i possibili risultati derivanti dal sequenziamento dell'esoma**

L'analisi produce un'enorme quantità di dati, che possono presentare problemi di interpretazione e di gestione. In generale è utile confermare sempre la mutazione identificata tramite metodica NGS con sequenziamento Sanger e stabilirne la segregazione nella famiglia quando sia disponibile. In particolare, l'analisi potrà avere tre esiti possibili:

1. Vengono identificate una o più alterazioni genetiche, interpretate come possibili cause della patologia presente nella Sua famiglia. I Genetisti Clinici che seguono il suo caso saranno disponibili per discutere approfonditamente con Lei e i Suoi familiari le implicazioni del risultato.
2. Vengono identificate una o più alterazioni genetiche, ma il loro ruolo in relazione alla problematica in esame non è chiaramente interpretabile. In questo caso, potrà essere necessario effettuare ulteriori approfondimenti per chiarire il ruolo delle alterazioni identificate.
3. Non viene identificata alcuna alterazione genetica che possa spiegare la problematica oggetto della presente indagine. I risultati delle indagini potranno essere rielaborati in futuro alla luce di nuove informazioni riguardanti la patologia in esame ed i geni in questa implicati. Anche in questo caso, sarà informato qualora emergessero novità rilevanti.

Parallelamente a questi tre possibili esiti, rimane una certa probabilità di un "risultato inatteso", cioè che vengano casualmente identificate delle alterazioni genetiche che non hanno alcuna relazione con la patologia in esame, ma che potrebbero avere rilevanza per la salute Sua o di altri membri della Sua famiglia. Un esempio possono essere le alterazioni genetiche di predisposizione alle patologie oncologiche o neurologiche ad insorgenza in età avanzata, ma anche lo stato di portatore "sano" di patologie genetiche, che non determinerebbe problemi per la Sua salute, ma potrebbe essere rilevante in relazione a rischi riproduttivi (trasmissione di patologie alla prole). Al momento della



compilazione del consenso informato, Le sarà richiesto pertanto di decidere se vorrà essere informato o meno su eventuali risultati inattesi. In particolare potrà scegliere se desidera o non desidera ricevere comunicazione di alterazioni genetiche: potenzialmente rilevanti per decisioni di tipo riproduttivo, in quanto potrebbero determinare un rischio aumentato di patologia genetica nella prole; -predisponenti a patologie ad insorgenza nell'adulto, per le quali la conoscenza del rischio può rappresentare un beneficio concreto in termini di terapia e/o prevenzione (ad es. per predisposizione ereditaria a tumori o aritmie cardiache); predisponenti a patologie ad insorgenza nell'adulto, per le quali però la conoscenza del rischio non rappresenterebbe ad oggi un beneficio concreto in termini di terapia e/o prevenzione (ad es. patologie neurodegenerative ereditarie). Non le verranno invece comunicate tutte quelle varianti clinicamente non rilevanti in base alle conoscenze attuali, che non rientrano nelle categorie precedenti. Se lo richiederà, l'eventuale riscontro incidentale di alterazioni genetiche potenzialmente rilevanti per la salute Le verrà comunicato nell'ambito di una Consulenza Genetica dove avrà ampia possibilità di porre domande specifiche sulle implicazioni dei risultati ottenuti.

Per quanto riguarda l'analisi dell'esoma su minori, i risultati inattesi NON verranno comunicati, fatto salvo per quelle rarissime condizioni la cui conoscenza può portare ad interventi efficaci nel prevenire l'insorgenza/evoluzione di patologie.

Il test che Le viene proposto non esplora tutto il patrimonio genetico, ma solo una parte di questo, benché sia la più importante dal punto di vista delle implicazioni per malattie genetiche. È comunque possibile che il quadro clinico presente nella Sua famiglia sia dovuto a mutazioni in parti del genoma che non sono esplorate con l'analisi esomica effettuata oppure che la mutazione non sia adeguatamente coperta dall'analisi eseguita e pertanto non rilevata.

• **Cosa è necessario per eseguire il test:**

Dovrà pertanto fornire il Suo consenso informato all'indagine di sequenziamento del Pannello Multigenico che Le viene proposta, mantenendo il diritto di revocarlo in qualsiasi momento. Sarà necessaria l'esecuzione di un prelievo ematico (5-10 ml) - e/o di una raccolta con tampone buccale- per l'estrazione del DNA.

Si fa presente che sebbene raramente, potrebbe verificarsi la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo.

4/4

INDAGINE MOLECOLARE IN DIAGNOSI PRENATALE

Scopo dell'analisi

La diagnosi molecolare va intesa come la ricerca su materiale fetale (villo coriale o liquido amniotico) delle varianti classificate come patogenetiche correlate all'indicazione all'analisi indicata dal medico genetista

Nella diagnosi prenatale è sempre necessario escludere la contaminazione materna del materiale fetale mediante comparazione del DNA fetale e materno.

In considerazione delle problematiche sopra esposte in concomitanza all'esecuzione del test genetico viene sempre consigliata una consulenza genetica.

Modalità e tempi di refertazione

Il referto è previsto circa 35 giorni dalla data dell'arrivo del campione in laboratorio o comunque dalla data di disponibilità delle colture cellulari nel caso necessitano (diagnosi prenatale); tuttavia, non è possibile escludere l'eventualità che il tempo di refertazione aumenti per motivi tecnici e/o approfondimenti diagnostici aggiuntivi.

In caso di ulteriori delucidazioni contattare il Laboratorio

Modalità e tempi di conservazione del materiale biologico

Il materiale biologico (DNA) verrà conservato secondo quanto stabilito dalle linee guida SIGU sulla Conservazione del materiale relativo ai Test Genetici e quanto espresso nel consenso informato.

• **Contatti per ulteriori informazioni:**

Per maggiori informazioni/approfondimenti su quanto qui indicato, potrà rivolgersi al Responsabile della Sezione Specializzata del Laboratorio TomaLab.