



**Direttore**

Prof. Giuseppe Damante

Ph: (+39) 0432 554321

Fax: (+39) 0432 554359

Mail: giuseppe.damante@asufc.sanita.fvg.it

## INFORMATIVA

### Analisi molecolare mediante sequenziamento NGS

#### Indicazione

L'analisi molecolare tramite sequenziamento NGS è indicata per:

1. Soggetti con malattie genetiche per le quali più geni possano essere coinvolti nell'eziologia delle stesse.
2. Soggetti con malattie a possibile base monogenica di cui però non è ipotizzabile il gene responsabile.
3. Soggetti con malattie a possibile base genetica nei quali altri tipi di analisi non hanno rilevato l'alterazione.

#### Cos'è e a cosa serve

L'analisi molecolare mediante sequenziamento NGS è una nuova analisi genetica basata sul sequenziamento di più geni contemporaneamente (pannelli genici) o dell'esoma clinico (circa 4500 geni) o dell'intero esoma (circa 20.000 geni). Dunque, la tecnologia NGS permette di esaminare contemporaneamente la sequenza completa di molti geni dando la possibilità di identificare rapidamente le mutazioni responsabili di malattia. Inoltre in alcuni casi essa può permettere di identificare le alterazioni genetiche di pazienti con quadro clinico dubbio, in cui la diagnosi clinica non può servire come guida sicura per lo studio molecolare.

#### Modalità di esecuzione del test

L'analisi richiede un prelievo di una piccola quantità di sangue periferico o saliva del paziente e, talvolta, anche dei genitori o familiari stretti. Da questo campione viene estratto il DNA necessario per il sequenziamento.

Una volta ottenute le sequenze, queste vengono analizzate ed interpretate in funzione dei più recenti dati genetici presenti nella letteratura medico-scientifica internazionale, riguardo alle patologie o alla sintomatologia in questione.

Le eventuali varianti patologiche identificate vengono confermate nel campione di origine impiegando tecnologie alternative.

#### Possibili risultati dell'analisi

I possibili risultati di un'analisi genetica basata sul sequenziamento con la metodologia NGS sono:

Risultato Positivo Identificazione di una o più alterazioni genetiche (mutazioni) note essere responsabili della condizione patologica in questione

Risultato Incerto Identificazione di una o più alterazioni genetiche che, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, hanno significato clinico incerto o non chiaro in relazione alla condizione patologica in questione

Risultato Negativo Nessuna alterazione genetica identificata che, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, possa spiegare la condizione patologica in questione.

Le conoscenze sulla funzione dei geni e delle loro varianti nelle malattie stanno aumentando rapidamente. È possibile che, al momento dell'analisi, la causa genetica alla base della condizione patologica in questione non sia ancora stata individuata, ma che possa essere identificata con il progredire delle conoscenze. Analogamente, ad una variante genetica definita oggi "di significato sconosciuto o incerto" potrebbe, nell'immediato futuro, essere attribuita rilevanza clinica.

#### Limiti dell'analisi

Pur assicurando il rilevamento di oltre l'85% di tutte le variazioni di rilevanza clinica sull'intero corredo genetico di un individuo, come tutte le tecniche analitiche, il test presenta dei limiti di tipo tecnico:

Sede legale: via Pozzuolo, 330 - 33100 UDINE – Partita IVA e Codice Fiscale 02801610300

Sede operativa: p.le Santa Maria della Misericordia, 15 - 33100 Udine – Tel. 0432.552111

- Rileva solo le varianti presenti nella regione codificante dei geni e che compromettono la funzione proteica.
- Rileva unicamente mutazioni di tipo puntiforme, insieme a piccole inserzioni o delezioni nel DNA. Altri tipi di alterazioni del DNA non vengono rilevate.

### **Possibili problematiche legate alla gestione dei risultati**

Trattandosi di dati genetici, è verosimile che questi abbiano delle implicazioni, oltre che per il soggetto che si sottopone all'analisi, anche per uno o più dei suoi familiari, in quanto le anomalie genetiche possono essere ereditabili e/o trasmissibili.

In alcuni casi, per la corretta interpretazione del ruolo della mutazione identificata in un soggetto, è fondamentale analizzare anche il DNA dei genitori/parenti stretti.

Talvolta, potrebbe verificarsi la necessità di confermare la relazione di parentela con il probando. Va qui considerato che nel caso sia necessaria l'analisi di segregazione, (ossia confrontare i consanguinei: genitori, fratelli nonni ecc. per verificare se una variazione nel DNA è ereditata, e quindi presente nei familiari, oppure è *de novo*. Nel caso di presenza nei familiari, l'analisi serve a valutare la correlazione tra la presenza/assenza della variazione genetica e la presenza/assenza della malattia tra i familiari), il risultato è strettamente legato alla corretta indicazione dei legami di parentela dei soggetti analizzati.

Gli studi sul DNA non sono esenti da possibilità di errore diagnostico; tra le cause vi sono rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi.

### **Identificazione di varianti di potenziale rilevanza clinica ma per patologie diverse da quella del soggetto in esame.**

Esiste la possibilità di risultati "accidentali" di potenziale rilevanza clinica. Ciò avviene, per esempio, nel caso in cui l'analisi riveli la presenza di una o più varianti genetiche che hanno rilevanza per patologie distinte da quelle per le quali si è richiesto l'esame.

Dunque, il paziente che si sottopone all'esame potrebbe affrontare informazioni inattese. Questa possibilità viene segnalata anche nel modulo di consenso informato, che richiede esplicitamente al paziente di scegliere se acconsentire o meno ad essere messo a conoscenza di eventuali risultati "accidentali". Se il paziente sceglie di non acconsentire, i risultati che esulano dallo stretto ambito della richiesta non verranno trasmessi al paziente.

Il paziente ha l'accesso ai soli dati dei geni rientranti nella richiesta del Medico Specialista. Per qualsiasi altra domanda di dati, questa deve avvenire su specifica richiesta del Medico specialista.

Si precisa che durante l'esecuzione di tali esami potrebbe essere inevitabilmente evidenziata una **non paternità**.

### **Modalità di consegna dei referti**

La consegna dei referti viene concordata con l'interessato in sede di consulenza genetica pre-test.