	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Struttura emittente	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA
Strutture destinatarie	Servizi di Genetica Medica, Strutture e Medici Specialisti


INDICE

1. SCOPO
2. CAMPO DI APPLICAZIONE
3. GLOSSARIO, SIGLE, ABBREVIAZIONI, ACRONIMI
4. ELENCO DELLE PRESTAZIONI
5. ESAMI IN SERVICE

1. SCOPO

Genando S.r.l. fornisce test e servizi nell'ambito della Genetica Medica. Si caratterizza per il notevole expertise clinico, tanto che propone non solo l'esecuzione di test di laboratorio sul DNA ma anche la sola interpretazione dei dati di sequenziamento, soprattutto nel campo del sequenziamento di nuova generazione (NGS).

Obiettivo primario è quello di integrare quanto più possibile le attività di laboratorio in modo trasversale con l'attività delle strutture di genetica clinica/professionisti clinici che richiedono gli esami, puntando ad un costante aggiornamento delle metodologie, oltre che all'innovazione tecnologica, anche alla luce della crescente complessità della medicina moderna. Infatti il supporto di nuove tecnologie nell'ambito della diagnostica di laboratorio offre la possibilità di diagnosi più avanzate, necessarie per una corretta gestione nell'ambito di situazioni cliniche eterogenee quali sono le malattie genetiche.

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

2. CAMPO DI APPLICAZIONE


Ci rivolgiamo a specialisti clinici per raggiungere una diagnosi mirata ad una terapia personalizzata, a donne in gravidanza per la diagnosi di patologia fetale, aziende sanitarie pubbliche e private, aziende biotecnologiche per lo sviluppo di partnership, anche in ricerca e sviluppo. Tutta la nostra vivacità è frutto di un team di specialisti altamente preparati sulla più recente letteratura e su database pubblici internazionali.

Nell'ambito della ricerca, Genando si propone di innovare attraverso lo sviluppo di nuove strategie di analisi che dovrebbero portare alla messa a punto di nuovi test e nuove terapie che potranno essere venduti sul mercato italiano ed europeo.

Tale attività sarà svolta "in proprio" ma anche come service per tutti coloro, ricercatori o istituti di ricerca/università che avranno bisogno di sviluppare e mettere a punto nuovi test genetici, sistemi di interpretazione del DNA e gene editing, al fine di guidare e realizzare i loro progetti.


3. GLOSSARIO, SIGLE, ABBREVIAZIONI, ACRONIMI

DNA: acido desossiribonucleico; NGS: Next Generation Sequencing (sequenziamento di nuova generazione); WES: Whole Exome Sequencing; NIPT: Non Invasive Prenatal Testing; WGS: Whole Genome Sequencing, cfDNA: cell free DNA.


	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

4. ELENCO DELLE PRESTAZIONI


Test Genetici	Focus sul test	Tempi di risposta	Strumentazione utilizzata
Esoma clinico (Whole Exome Sequencing) per le condizioni riportate in seguito** e relativa interpretazione clinica	<p>Genando S.r.l. attualmente offre un'interpretazione clinica WES principalmente per TRIO (proposito e genitori). Con la tecnologia attuale, siamo in grado di analizzare circa il 96% dell'esoma, che comprende circa il 99% di copertura per oltre 4.500 geni che sono stati precedentemente associati alla malattia. L'ampia interpretazione dei dati clinici, forniti in associazione ai nostri report medici completi, include approcci diagnostici differenziali e un'interpretazione dettagliata dei risultati.</p> <p>Il nostro report clinico include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione delle informazioni cliniche • Descrizione dettagliata del metodo • Risultati chiari delle varianti identificate in base alle linee guida internazionali sulla "best practice" (Emendamenti per il miglioramento dei laboratori clinici del 1988 - CLIA, College of American Pathologists -CAP- e American College of Medical Genetics and Genomics- ACMG, Società europea di genetica umana - ESHG e Società Italiana di Genetica Umana- SIGU). • Interpretazione medica completa con approcci diagnostici differenziati, quando applicabile 	4 settimane (nei casi complessi in cui è necessaria un'interpretazione più approfondita potrebbe essere necessario più tempo, fino a 8-10 settimane)	NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


<ul style="list-style-type: none"> • Riferimenti a pubblicazioni che supportano i risultati medici e scientifici • Raccomandazioni per analisi di follow-up per malattie specifiche • Rapporto relativo sulla copertura dei geni dopo sequenziamento <p>Il report clinico inoltre contiene risultati che potrebbero spiegare la causa dei problemi clinici che hanno portato il medico specialista a suggerire questo test.</p> <p>In aggiunta, relativamente all'analisi WES-TRIO, riporteremo i risultati per quelle varianti causative in geni che interessano il probando, e non i genitori asintomatici (fatta eccezione per i carriers di malattie recessive).</p> <p>Varianti <i>de novo</i> possono essere significative nel determinare la causa della condizione medica.</p> <p>Pertanto, questa categoria di varianti sarà riportata per i geni con un'associazione correntemente nota con la malattia.</p> <p>Segnaleremo quindi varianti eterozigoti o omozigoti composte in geni in cui ogni genitore ha una variante e l'individuo affetto ha ereditato entrambi, <u>sempre relativamente a geni descritti per un'associazione nota con la malattia.</u></p> <p>N.B. Rispetto alle attuali raccomandazioni dell'ACMG, relative anche ad includere informazioni su geni (attualmente 56) e malattie che hanno un significato medico chiaro ed immediato per la salute del probando e per la salute di membri della famiglia, indipendentemente dal fatto che questi siano associati ai sintomi per i quali è stato indicato il test genetico, la mission di Genando S.r.l è quella di seguire le indicazioni dell'ESHG e della SIGU: le informazioni non verranno fornite nel report clinico, a meno che il probando a la famiglia non optino ad avere queste specifiche informazioni.</p>		
---	--	--

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	<p>Tale informazioni sono "risultati secondari" (secondary findings) perseguibili dal punto di vista medico secondo le conoscenze attuali.</p> <p>Il test richiede 5-10 cc di sangue intero (provette in EDTA)</p>		
Interpretazione clinica dell'esoma	<p>Genando S.r.l. attualmente può anche offrire un'interpretazione clinica del WES (per analisi eseguite in altra sede e per una corretta interpretazione si richiederà un report WES-TRIO, cioè probando, madre biologica e padre biologico).</p> <p>Senza fornire il rapporto di sequenziamento TRIO, infatti, nella maggior parte dei casi, è molto difficile ottenere una precisa interpretazione clinica. In caso di sequenziamento del "caso indice singolo", è necessario disporre di informazioni cliniche complete (documentazione clinica e descrizione fenotipica completa).</p> <p>Per i pazienti che danno il loro consenso a ricevere "risultati secondari" perseguibili dal punto di vista medico, vengono valutate le varianti patogeniche e probabilmente patogenetiche in base alle raccomandazioni dell'ACMG. Varianti di significato incerto (VUS) in questi geni non vengono riportate. Viene dichiarata inoltre l'origine genitoriale delle varianti.</p> <p>N.B. Varianti presenti in un genitore, ma assenti nel probando e che non hanno significato per la patologia per la quale il medico ha richiesto l'analisi, non vengono segnalate.</p>	2-4 settimane	
Report di varianti dopo analisi dell'esoma (WES report) (file vcf o file di prioritizzazione)	<p>In questo caso viene fornito un rapporto interpretativo comprendente varianti rare probabilmente causali (Minor allele frequency - MAF <1%). Questo rapporto verrà fornito in caso di richiesta specifica del medico e del paziente e se:</p> <p>- Non viene riportata nessuna caratteristica clinica</p>	4 settimane	

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


di varianti genetiche)	<p>- Non c'è disponibilità dei genitori (familiari) del probando</p> <p>È possibile includere secondary findings perseguibili dal punto di vista medico (se il paziente opta di esserne messo a conoscenza), in base alle indicazioni dell'ACMG.</p> <p>Per particolari condizioni cliniche, e dopo opportuna richiesta del medico specialista, possono essere fornite anche informazioni su varianti con MAF<5%.</p> <p>Il test richiede 5-10 cc di sangue intero (provette in EDTA)</p>		
WES in epoca prenatale con interpretazione clinica Feto e genitori (Trio- WES Prenatale)	<p>Genando S.r.l. può effettuare WES in prenatale su DNA estratto da villi coriali (villocentesi) o su DNA fetale dopo amniocentesi e dopo opportuna consulenza genetica.</p> <p>Inoltre, può essere effettuato anche sul DNA fetale libero circolante (cell free cf-DNA), dopo un prelievo di sangue materno. Genando S.r.l. specificherà la quantità di materiale necessario per questo tipo di analisi.</p> <p>Il DNA estratto da villi o da amniociti fetali viene sempre analizzato insieme al DNA di entrambi i genitori ("TRIO-analisi WES"). I campioni parentali sono utilizzati nel filtraggio dei dati fetali in base all'ereditarietà attesa. I campioni dei genitori non vengono analizzati individualmente per le malattie genetiche e il risultato sui genitori è fornito nello stesso documento nel quale sono riportati i risultati del feto.</p> <p>La descrizione del fenotipo fetale è essenziale per il raggiungimento di una possibile diagnosi; senza la descrizione precisa dell'ecografia, potrebbero essere perse importanti varianti per la diagnosi o alcune delle stesse potrebbero essere interpretate erroneamente.</p>	4 settimane (in casi complessi fino a 6 settimane)	NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	<p>Il WES può rilevare varianti di singolo nucleotide (SNV), ma non delezioni e duplicazioni.</p> <p>Pertanto, l'array SNP/CGH deve sempre essere eseguito prima del WES.</p> <p>L'array SNP/CGH insieme a WES può quindi fornire una diagnosi in circa il 50% dei casi (dati basati sulla letteratura scientifica).</p> <p>Inoltre, limitazioni tecniche implicano che non possano essere rilevate espansioni ripetute (vedi amplificazioni di triplette), delezioni riguardanti 1-2 esoni all'interno di geni e SNV in regioni scarsamente coperte.</p> <p>Ciò implica che un risultato normale dopo questo tipo di esame potrebbe ridurre, ma non eliminare il rischio di una malattia genetica in un feto con malformazioni o altre precise indicazioni ecografiche.</p> <p>La probabilità di trovare una variante genetica significativa dipende dal numero di malformazioni (singole, 22,3% versus multiple, 30,8%) e dal tipo di sistema coinvolto [scheletrico (30%), urogenitale (23,1%), particolari note dismorfiche (23,5%), sistema nervoso centrale-CNS (23,1%), cardiovascolare (20,6%) e gastrointestinale (nessuno)]. I feti con soft markers ecografici non hanno indicazioni per l'analisi WES.</p> <p>NOTA BENE: se viene richiesto un WES in prenatale senza alcuna indicazione clinica specifica o una storia familiare positiva per malattie specifiche, verranno segnalati solo SNV che in letteratura sono noti essere associati a malattia in grandi coorti di pazienti ben caratterizzati (vedi per es acondroplasia, sindrome di Crouzon, osteogenesi imperfetta, etc....).</p> <p>Importante: per eseguire WES su cf-DNA, sono necessari circa 15 cc (2 provette) di sangue intero materno, raccolti in specifiche "Provette per prelievo di cf-DNA".</p>		
--	---	--	--

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


<p>Sequenziamento dell'esoma su TRIO (probando + genitori)-TRIO WES pre- e post-natale con interpretazione e referto clinico</p>	<p>Genando S.r.l. attualmente offre un'interpretazione clinica del WES principalmente per TRIO. I medici che richiedono l'esame devono quindi inviare tre campioni (probando, madre biologica e padre biologico) per completare questo tipo di analisi.</p> <p>L'analisi WES è più idoneo per soggetti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenotipi complessi con più diagnosi differenziali - Disturbi geneticamente eterogenei - Disturbi genetici sospetti in cui non è disponibile un test genetico specifico - Test genetici precedenti inconcludenti - Malformazioni ecografiche fetali, dopo esecuzione di SNP/CGH array <p>Questo test differisce da altri test genetici in quanto il probando (o individuo interessato) viene testato insieme ai suoi genitori e i risultati interpretati all'interno di un'"analisi familiare". Questo approccio al test può essere utile per identificare le cause genetiche di una condizione medica. L'analisi dei dati per varianti che si verificano nel probando, ma non nei genitori, può aiutare a identificare nuove mutazioni in geni che possono essere causali (variante <i>de novo</i>). In altri casi, l'ereditarietà di varianti da genitore (i) al probando può anche aiutare nell'identificazione di geni-malattia potenzialmente causali.</p> <p>La decisione di sottoporsi al test TRIO WES è presa dai pazienti e dai loro medici. In generale, il test viene utilizzato quando la storia medica, l'esame obiettivo e indagini strumentali suggeriscono fortemente che esiste una causa genetica per una data condizione clinica.</p> <p>Sono richiesti la storia clinica e un'accurata descrizione del fenotipo: ciò è essenziale per una corretta interpretazione clinica.</p> <p>Il referto clinico può contenere risultati che potrebbero spiegare la causa dei</p>	<p>4 settimane (nei casi complessi in cui è necessaria un'interpretazione più approfondita potrebbe essere necessario più tempo, fino a 8-10 settimane)</p>	<p>NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina</p>
--	--	---	--

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	<p>problemi clinici che hanno portato il medico a suggerire questo test. Può anche contenere informazioni su geni e malattie che hanno un significato medico chiaro ed immediato per la salute sia del probando che degli altri membri della famiglia (genitori), in alcuni casi anche indipendentemente dai sintomi presenti al momento dell'analisi.</p> <p>Come parte dell'analisi TRIO-WES, riporteremo i risultati in geni causativi nell'individuo interessato, ma non nei genitori asintomatici. Si tratta di varianti <i>de novo</i>, che possono essere significative nel determinare la causa della condizione medica. Segneremo, sempre per i geni <u>con un'associazione nota con la malattia</u>, anche varianti eterozigoti o omozigoti composte in geni in cui ogni genitore ha una variante e l'individuo affetto ha ereditato entrambi.</p> <p>È importante notare che il referto clinico di WES può <u>non contenere</u> informazioni su malattie e geni che non si riferiscono alla condizione per la quale il probando (genitori) si è sottoposto all'analisi, e sono considerati anche i "secondary finding" (risultati secondari) perseguibili dal punto di vista medico, secondo le conoscenze attuali e basati sulle raccomandazioni dell'ACMG, <u>a meno che il paziente(i) non opti di esserne messo a conoscenza</u>, sulla base delle raccomandazioni dell'ESHG e della SIGU.</p> <p>Il test richiede 5-10 cc di sangue intero per ciascun campione (probando e genitori) in provette in EDTA.</p>		
SNP/CGH Array su liquido amniotico e villi coriali (CVS)	Genando S.r.l. suggerisce che la risoluzione dell'analisi dell'array nella diagnosi prenatale non superiori i 180 k , in linea con le dichiarazioni congiunte della Società Internazionale di Diagnosi Prenatale (ISPD), della Società di Medicina Fetale Materna (SMFM) e della Fondazione per la Qualità Perinatale (PQF) e con le indicazioni SIGU/SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica). In questo modo si evitano risultati non immediatamente interpretabili, che possono presentarsi con	8 giorni lavorativi	NextSeq Illumina 550

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	<p>l'aumentare della sensibilità diagnostica sul nostro genoma.</p> <p>La risoluzione di 180k consente di esplorare in alta risoluzione circa 500 regioni genomiche, di cui circa 390 associate a malformazioni congenite e sindromi da disabilità intellettiva. Il resto del genoma viene analizzato con una risoluzione media reale di circa 80 Kb. Con questa risoluzione, è anche possibile identificare fino al 10% dei mosaicismi cromosomici.</p> <p>Poiché le varianti identificate possono essere <i>de novo</i> o ereditate, per un'interpretazione più corretta dei dati dell'array è spesso necessario effettuare l'esame anche sui genitori (per questo motivo sarà necessario un campione di sangue periferico per entrambi i genitori al momento della procedura invasiva amnio/villocentesi).</p> <p>Il test richiede, oltre ai villi coriali o liquido amniotico, 5-10 cc di sangue intero (provette in EDTA) per i genitori</p>		
SNP/CGH Array su sangue periferico e su tessuto abortivo	Diversi studi hanno dimostrato che, rispetto al cariotipo, la tecnologia array aumenta la resa diagnostica nei casi di morte fetale intrauterina (IUFD) o mortalità fetale o aborti. Questi studi hanno dimostrato il valore aggiunto del test dell'array rispetto al cariotipo: questo test fornisce un aumento relativo della diagnosi di anomalie genetiche del 41,9% in tutti i parti di nati morti, del 34,5% nei parti prematuri, e del	20 giorni lavorativi	NextSeq Illumina 550

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	<p>53,8% nei nati morti con anomalie.</p> <p>Poiché i fallimenti della coltura dovuti alla mancanza di crescita cellulare o alla contaminazione di cellula materne sono problemi ben noti, anche per Genando S.r.l. si possono ottenere diagnosi più efficaci utilizzando la matrice SNP sul DNA estratto direttamente dal materiale fetale non coltivato, piuttosto che dal cariotipo dopo la coltura.</p> <p>Per questo tipo di test, potremmo anche utilizzare gli array SNP con risoluzione più elevata, che valuteremo sulla base della storia clinica di ciascun caso.</p> <p>Poiché le varianti quantitative sul DNA (CNV-delezioni/duplicazioni/amplificazioni) che potrebbero essere identificate possono essere <i>de novo</i> o ereditate, per un'interpretazione più corretta dei dati dell'array è talvolta necessario effettuare l'esame anche sui genitori (per questo motivo sarà necessario un campione di sangue periferico per entrambi i genitori).</p> <p>Il test richiede 5-10 cc di sangue intero (provette in EDTA) dei genitori insieme al campione di tessuto abortivo</p>		
--	---	--	--

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

NIPT (Not Invasive Prenatal Test)	<p>Il test prenatale non invasivo - NIPT che Genando S.r.l. propone, oltre alle classiche aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13, X e Y, può anche rilevare riarrangiamenti strutturali sbilanciati di tutti i cromosomi, come duplicazioni o delezioni di alcune regioni del DNA, di dimensioni fino a circa 3-5 Mb (megabasi).</p> <p>In questo modo possiamo garantire lo screening di tutte le più frequenti sindromi da microdelezione/microduplicazione.</p>	5-7 giorni lavorativi	NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina
	<p>Questo test viene eseguito su un singolo campione di sangue materno e combina la più recente tecnologia di sequenziamento ad alta processività con un report medico di altissima qualità</p>		Alcuni esami <u>in service</u> presso il laboratorio Genetica Medica AMES, Centro Polidiagnostico Strumentale S.R.L. Casalnuovo di Napoli (UNI EN ISO9001:2008. ISO/IEC 17025)
Sequenziamento di Pannelli Genici in NGS (vedi # per il tipo di patologie)	<p>I nostri pannelli comprendono oltre 2600 geni selezionati sulla base di review della letteratura scientifica, database di varianti (come HGMD, ClinVar, ecc.), e i dati sempre aggiornati della letteratura più recente.</p> <p>Genando S.r.l. offre rese diagnostiche ottimizzate, diagnosi differenziale potenziata, così come geni validati in base alla resa diagnostica e ai dati scientifici aggiornati. I geni sono coperti con alta qualità, consentendo un reale impatto diagnostico in casi di pazienti complessi. I nostri pannelli coprono molte specialità mediche.</p>	4 settimane	NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

	<p>Offriamo analisi delle sequenze e analisi targhettate per Del/Dup (CNV) per tutti i pannelli. I pannelli possono essere personalizzati aggiungendo anche singoli geni alla nostra lista o rimuovendo geni dal pannello selezionato. I nostri pannelli contengono geni coperti $\geq 20x$.</p> <p>Il test richiede 5-10 cc di sangue intero (provette in EDTA).</p>		
<p>Cariotipo Convenzionale su qualsiasi tipo di campione biologico</p>	<p>Può essere effettuato con bandeggio G o Q</p>	<p>7-10 gg</p>	<p><u>In service</u> presso il laboratorio Genetica Medica AMES, Centro Polidiagnostico Strumentale S.R.L. Casalnuovo di Napoli (UNI EN ISO9001:2008. ISO/IEC 17025)</p>
<p>Corse su sequenziatore ad alta processività</p>	<p>Sono valide tutte le spiegazioni riferite per i sequenziamenti del DNA in NGS</p>	<p>4-5 settimane</p>	<p><u>In service</u> presso il laboratorio Genetica Medica AMES, Centro Polidiagnostico Strumentale S.R.L. Casalnuovo di Napoli (UNI EN ISO9001:2008. ISO/IEC 17025)</p>
<p>Sequenziamento con metodica Sanger</p>	<p>Questo tipo di sequenziamento verrà utilizzato come metodo di conferma per alcune varianti identificate attraverso metodologia NGS, ad alta processività. Con questa metodica la sintesi dei filamenti procede con utilizzo di nucleotidi fluorescenti che vengono incorporati, per terminare la sequenza. I prodotti di sintesi vengono fatti correre sulla stessa corsia di un gel denaturante, un laser eccita i fluorocromi, ciascuno dei quali emette una luce d'onda caratteristica e tramite un sistema</p>	<p>1-2 settimane</p>	<p><u>In service</u> presso il laboratorio Genetica Medica AMES, Centro Polidiagnostico Strumentale S.R.L. Casalnuovo di Napoli (UNI EN ISO9001:2008.</p>

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


	automatizzato viene riportata su un personal computer la corretta sequenza nucleotidica del frammento analizzato. La procedura è completamente automatizzata.		ISO/IEC 17025)
--	---	--	----------------

Genando S.r.l. utilizza per l'analisi di laboratorio una vasta gamma di metodi, tutti ad alto contenuto tecnologico.

Test ID: WES

**** Sequenziamento dell'esoma mediante Next Generation Sequencing (NGS) per:**

- Condizioni associate a displasie ossee e collagenopatie
- disabilità intellettiva e condizioni associate
- cardiomiopatie e malformazioni cardio-vascolari
- malformazioni cerebrali
- epilessia e condizioni associate
- tumori solidi
- sindromi leucemiche/mielodisplasiche
- malattie del globulo rosso
- displasie ectodermiche
- ipovisione/cecità isolata e sindromica
- ipoacusia/sordità isolata e sindromica
- malformazioni urogenitali (CAKUT)
- insufficienza epatica/respiratoria/pancreatica
- condizioni associate a insufficienza renale
- sindromi plurimalformative
- condizioni associate a degenerazione muscolare
- malattia neurologiche sensitivo-motorie

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Una conseguenza dell'analisi WES è la maggiore quantità, complessità e varietà di risultati che devono essere interpretati. È quindi della massima importanza ottenere informazioni cliniche dettagliate dal paziente (probando) e dai genitori (TRIO) durante l'esecuzione del sequenziamento dell'esoma.

Non fornire alcuna informazione clinica o medica, compresa la storia familiare del paziente, può influire sui risultati dei test e sulla loro interpretazione. **Le informazioni cliniche mancanti potrebbero portare all'esclusione di varianti genetiche che potrebbero essere rilevanti per la diagnosi sul paziente.**

Necessità dei campioni dei genitori.

Come parte del test Trio-WES, sono richiesti campioni di sangue dai genitori biologici del probando. Il sequenziamento dell'intero esoma (Trio WES) verrà eseguito simultaneamente sui campioni del probando e dei genitori e i dati della sequenza saranno analizzati nel contesto delle relazioni familiari.


I dati dei genitori verranno utilizzati per aiutare a interpretare i dati del probando. Verrà rilasciato un report separato dei genitori per quanto riguarda le categorie dei secondary findings se i pazienti hanno optato di esserne messi a conoscenza, secondo le indicazioni dell'ESHG e SIGU.

Forniamo ai pazienti la migliore relazione clinica rispetto a quelle attualmente presenti sul mercato. L'interpretazione clinica richiede una comprensione clinica e genetica fondamentale. Presso Genando S.r.l. i nostri genetisti e clinici preparano insieme l'interpretazione clinica, valutando i risultati solo dopo pipeline di analisi di sequenza nel contesto delle informazioni sul fenotipo che vengono sempre richieste al momento dell'analisi. Il nostro obiettivo è fornire affermazioni clinicamente significative che siano comprensibili per tutti i professionisti medici, anche senza formazione in genetica.

Nel nostro referto clinico, forniamo una descrizione completa delle nostre motivazioni per la classificazione della variante. Le varianti riportate sono sempre classificate utilizzando il "Genando Variant Classification Scheme" che è stato sviluppato valutando letteratura esistente, database e migliaia di casi clinici analizzati nella nostra esperienza.

Seguiamo costantemente la letteratura scientifica adattando nuove informazioni e risultati rilevanti per la nostra diagnostica. Questi processi assicurano che le nostre analisi e interpretazioni cliniche restino le più aggiornate sul mercato.

Poiché l'analisi WES copre tutti i geni codificanti del genoma, si possono rilevare di varianti che non sono sempre associate a quella che è stata l'indicazione per il sequenziamento, ma che potrebbero essere comunque importanti per la cura del paziente. Questo tipo di risultati sono noti come "risultati secondari o casuali" (*Secondary o Incidental Findings*). Seguiamo le raccomandazioni dell'ESHG e della SIGU per la segnalazione di queste

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

“scoperte casuali”, in modo da riportare solo quelle mutazioni clinicamente perseguibili per alcuni specifici geni (circa 56 attualmente indicati dall'ACMG), ovviamente solo se il paziente ha optato per la loro “segnalazione” dopo la firma del consenso informato all’analisi.

Se i genitori o altri membri della famiglia si sono anche essi sottoposti a WES, hanno anche loro la possibilità di optare per la segnalazione di risultati secondari. I risultati secondari sono riportati in una sezione separata del documento e le varianti riportate sono confermate utilizzando il sequenziamento Sanger, sulla base dell'indicazione delle linee guida.

Questo test non rileva le varianti del DNA mitocondriale.

Poiché le informazioni mediche sono sempre in continua innovazione, è importante sapere che l'interpretazione delle varianti si basa sulle informazioni disponibili al momento del test e che queste potrebbero cambiare in futuro.

Il campione del paziente avrà determinati risultati confermati da una seconda metodologia (sequenziamento Sanger) come da raccomandazioni ACMG, ESHG e SIGU.

L'esame WES deve essere richiesto da un medico specialista, secondo le linee guida nazionali, e deve essere accompagnato da un modulo di consenso informato e informazioni cliniche dettagliate.


A questo proposito e per facilitare la raccolta di dati clinici, è a disposizione un diagramma per la compilazione del "percorso clinico" in questo specifico sito (<https://www.genando.com/eforms/genando-form-final/69/>).

Report Exclusion: il referto non includerà i risultati di geni che causano sindromi da demenza senile o disturbi neurodegenerativi per i quali non esiste attualmente alcuna prevenzione o cura. Tuttavia, se i pazienti presentano un quadro clinico riferibile a questi tipi di condizioni o un fenotipo neurologico misto, possono essere restituiti risultati che considerino sia geni che hanno un'associazione allelica con demenza o un quadro di demenza/neurodegenerativo, sia con “componenti” del fenotipo. A questo punto, varianti potenzialmente causative potrebbero quindi essere riportate.

Ci aspettiamo di trovare centinaia di varianti confrontando il DNA con la sequenza di riferimento, la maggior parte di queste non si riferiscono alla malattia e quindi non saranno riportate. Dopo emissione di un referto, i “dati grezzi di sequenza”, generati da WES, sono disponibili su richiesta.

Potenziali rischi

- È possibile che il probando (o i genitori) possa avere una variante in un gene incluso nel test WES, ma questo test non è stato in grado di rilevarla. Pertanto, è possibile che il paziente possa essere interessato da una delle condizioni testate attraverso questa analisi, ma che il test WES non ha rilevato la condizione. Questo dipende da limiti della tecnologia.

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


- I risultati potrebbero non essere chiari o indicare la necessità di ulteriori test su altri membri della famiglia.
- Il test WES non analizza il 100% dei geni nel genoma umano. Ci sono alcuni geni che non possono essere inclusi nel test, a causa di motivi tecnici.
- È possibile che durante questi studi possano venire alla luce ulteriori informazioni riguardanti i rapporti familiari. Ad esempio, i dati possono suggerire che le relazioni familiari non sono come riportate, come la non paternità (il padre dell'individuo non è il padre biologico) o la consanguineità (il matrimonio o i partner sono più o meno parenti stretti). Se viene identificata una discrepanza, informeremo il medico solo se questa impedisce di arrivare ad una precisa diagnosi o l'analisi non può essere conclusa.
- Se il paziente firma il modulo di consenso, ma non desidera più che si proceda con l'analisi del campione, il medico deve comunicarlo a Genando S.r.l per annullare il test. Se il test è completo perché sono già trascorse due settimane dall'invio del campione, verrà comunque addebitato l'intero costo del test.
- I risultati cumulativi delle analisi WES su molti campioni potrebbero essere pubblicati nella letteratura scientifica. Queste pubblicazioni non includeranno alcuna informazione che identificherà personalmente ogni soggetto analizzato.
- Proprio per il fatto che vengono analizzati molti diversi geni e condizioni, c'è il rischio che possano essere apprese informazioni genetiche non direttamente correlate al motivo per il quale è stata indicata l'analisi WES. Queste informazioni potrebbero riguardare malattie con sintomi che potrebbero svilupparsi in futuro o che potrebbero anche riguardare altri membri della famiglia, nonché condizioni che non hanno alcun trattamento. I risultati non includeranno queste informazioni.

A causa della natura complessa degli esami WES, si raccomanda alle famiglie di eseguire una consulenza genetica sia prima che dopo il test.

Test ID: SNP/CGH array

Nella diagnostica clinica, sia l'ibridazione genomica comparativa dell'array (matrice CGH) sia la genotipizzazione del singolo polimorfismo nucleotidico (matrice SNP) si sono rivelate potenti tecnologie genomiche utilizzate per la valutazione del ritardo dello sviluppo, delle anomalie congenite multiple e dei disturbi neuropsichiatrici. Sebbene la risoluzione di un singolo esone in tutto il genoma non sia fattibile per gli array SNP, questi mostrano una maggiore sensibilità per il rilevamento di aneuploidie e chimerismi a mosaico di basso livello, e offrono la capacità di rilevare regioni con assenza di eterozigosità (AOH).

La consanguineità può essere rivelata da AOH, poiché ci si aspetta che più regioni di AOH siano presenti in individui di popolazioni inbreed, che presentano segmenti cromosomici identici. La dimensione e il numero dei blocchi con AOH sono correlati al grado di parentela dei genitori. Ricercatori

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

e medici utilizzano queste regioni di omozigotità per mappare informazioni in famiglie consanguinee in modo **da identificare geni, anche molto rari, che causano malattia a trasmissione autosomica recessiva.**

Quando sono confinati in un singolo cromosoma, le regioni AOH possono indicare una disomia uniparentale (UPD). Sebbene non sia nota la vera prevalenza di UPD, si prevede che ci sia almeno ~ 1 su 3500 nati vivi, sulla base delle informazioni disponibili nell'era delle analisi pre-genoma. L'UPD è un meccanismo ben noto che porta a malattia nell'uomo se sono coinvolti cromosomi contenenti geni imprintati (espressione dipende dal genitore d'origine) o se è presente una mutazione recessiva che causa malattia. Inoltre, è anche possibile rilevare CNV, come nel "classico array CGH".

Dati della letteratura mostrano che le tecniche SNP array applicate alla diagnosi prenatale sono in grado di identificare riarrangiamenti sbilanciati con una frequenza superiore al 6-7% rispetto al cariotipo convenzionale, se ci sono anomalie ecografiche, e con una frequenza superiore all'1,7%, in assenza di queste stesse.


Poiché l'applicazione di queste tecnologie consente di identificare un maggior numero di patologie derivanti da riarrangiamenti cromosomici, **il loro uso è fortemente raccomandato anche nella diagnosi prenatale**, specialmente nei casi in cui la traslucenza nucale supera certi parametri e nei casi di malformazioni eco-rilevate.

Test ID: NIPT

Il test prenatale non invasivo (NIPT) è un test genetico che utilizza il DNA fetale libero circolante presente nel siero materno. Oggi viene soprattutto utilizzato per esaminare le aneuploidie fetali più comuni: trisomia 21 (sindrome di Down), trisomia 18 (sindrome di Edward), trisomia 13 (Sindrome di Patau) e monosomia X (sindrome di Turner). Il DNA fetale si ritrova quindi nel sangue materno e può provenire da due fonti: cellule fetali intatte o da DNA fetale libero circolante (cf-DNA) che deriva dalla rottura di cellule, che sono per lo più placentali. Il cf-DNA si elimina molto rapidamente e non è più rilevabile nel siero materno dopo poche ore dal parto. Pertanto, il cf-DNA rilevato durante una gravidanza è considerato DNA rappresentativo di quel feto.

Il NIPT condivide aspetti sia dei test di screening che di quelli diagnostici, sebbene **sia attualmente considerato più adeguatamente come test di screening.** Gli studi internazionali di validazione dei test su DNA fetale nel plasma materno per le T21, T18 e T13 hanno dimostrato una specificità >99% ed una sensibilità 92-99% (dati del documento NIPT – Ministero della Salute). La sensibilità e la specificità del NIPT sono state valutate in modo più approfondito per rilevare la trisomia 21 nelle donne ad alto rischio: in questo contesto clinico, la sensibilità del NIPT è del 99,5% e la specificità del 99,9%.

L'introduzione del NIPT nel modello attuale per lo screening di aneuploidie offre alle donne in gravidanza alcuni ulteriori vantaggi, oltre a ulteriori scelte. Ha eccellenti caratteristiche prestazionali per il rilevamento della sindrome di Down, anche se attualmente non è raccomandato come test diagnostico autonomo.

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Ma è un test diagnostico per alcune diverse malattie monogeniche, a trasmissione mendeliana, e **Genando S.r.l può offrire questo test come diagnostico per alcune condizioni monogeniche e per lo screening delle classiche aneuploidie cromosomiche.**

Si raccomanda di eseguire i test in collaborazione con specialisti ostetrici e servizi di genetica clinica che possono dare indicazioni sul test specifico per ciascuna coppia.

Questo test può essere anche indicato in caso di gravidanze gemellari, nelle quali è possibile rilevare aneuploidie cromosomiche. Tuttavia, il test non può essere sempre attribuito ai singoli feti, perché la sensibilità e la specificità dei test nei gemelli risultano limitate. In caso di gravidanza gemellare e rilevamento di un solo cromosoma Y, il sesso fetale di ogni singolo gemello non può essere determinato dal test.

Test ID: Pannelli Genici

L'individuazione di regioni specifiche nel genoma è necessaria quando si cercano varianti o si cerca di identificare riarrangiamenti in tessuti patologici rispetto ai tessuti normali.

Genando S.r.l. utilizza un metodo basato sulla cattura ibrida per arricchire i geni target. Sono disponibili diversi pannelli fissi e personalizzati, che sono indicati successivamente.


Se il paziente, dopo indicazioni del suo medico specialista, ha bisogno di indagare su determinate condizioni, **Genando S.r.l è in grado di offrire test mirati**: ad esempio per patologie aortiche come la dissezione aortica (aorta toracica), aneurisma dell'aorta (aorta toracica), aneurisma aortico (rottura, aorta toracica), ecc. analizziamo un pannello di 41 geni associato a queste specifiche condizioni.

Questi test non sono in grado di rilevare quanto segue:

- Inversioni complesse
- Conversioni geniche
- Traslocazioni bilanciate
- Varianti nel DNA mitocondriale
- Condizioni determinate da espansione di triplette
- Varianti non codificanti a più di ± 20 paia di basi dal confine tra esone e introne

Questi test potrebbero non rilevare in modo affidabile quanto segue:

- Mosaicismi a bassa percentuale
- Tratti di ripetizioni mononucleotidiche

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Indels maggiori di 50 paia di basi
 Delezioni o duplicazioni di singoli esoni
 Varianti all'interno di regioni con pseudogeni o segmenti duplicati

Forniamo ai pazienti (e ai medici) il report clinico più completo disponibile sul mercato. L'interpretazione clinica richiede una comprensione fondamentale della genetica clinica e delle basi genetiche. Presso Genando S.r.l, i nostri specialisti di genetica molecolare e genetisti medici preparano insieme il referto clinico valutando le varianti identificate nel contesto delle informazioni cliniche fornite nel modulo di richiesta e dopo la compilazione del "percorso clinico" disponibile in questo specifico sito (<https://www.genando.com/eforms/genando-form-final/69/>). Il nostro obiettivo è fornire informazioni clinicamente significative che siano comprensibili per tutti i professionisti medici.

Il passo finale nell'analisi delle varianti di sequenza è la conferma di varianti classificate come patogenetiche o probabilmente patogenetiche.

Le varianti che soddisfano tutti i seguenti criteri non sono confermate da Sanger:

- il punteggio di qualità della variante è superiore alla soglia interna per una vera chiamata positiva
- un IGV non ambiguo in linea con la chiamata delle varianti
- conferma precedente attraverso sequenziamento Sanger della stessa variante per almeno tre volte presso Genando S.r.l.

Le varianti riportate con *significatività incerta* vengono confermate con il sequenziamento Sanger solo se il punteggio di qualità è inferiore al punteggio di qualità definito internamente per la chiamata positiva vera. Variazioni del numero di copie riportate con una dimensione <10 esoni sono confermate da altri metodi come qPCR o array SNP ad alta risoluzione, se il CNV specifico è stato visto meno di tre volte presso Genando S.r.l.


L'identificazione di *varianti patogenetiche* o *probabilmente patogenetiche* in condizioni dominanti o le loro combinazioni in alleli diversi in patologie a trasmissione recessiva sono considerate confermate molecularmente della diagnosi clinica. In questi casi, i test dei familiari possono essere utilizzati per stratificare il rischio all'interno della famiglia. Nel caso di *varianti di significato incerto* (VUS), non raccomandiamo la stratificazione del rischio dei familiari. Inoltre, in caso di VUS, non raccomandiamo l'uso di informazioni genetiche nella gestione del paziente o nella consulenza genetica.

Il nostro team di interpretazione ha esperienza nell'analisi di varianti in migliaia di individui con malattie rare. Il nostro laboratorio è anche in grado di riclassificare le varianti riportate, appena disponibili anche nuove informazioni.

NGS Gene Panel (**Pannelli Genici**) per:

Malattie Cardiovascolari

Sindrome del QT lungo (LQTS), Sindrome del Short QT (SQTS), Sindrome di Brugada, Aritmia, Cardiomiopatia ventricolare aritmogena (ARVC), Tachicardia ventricolare polimorfica (CPVT), Fibrillazione atriale, Sindrome di Marfan, Cardiomiopatia, patologia aortica, Cardiopatia strutturale,

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


Cardiomiopatia ventricolare destra (ARVC), Cardiomiopatia ipertrofica (HCM), Cardiomiopatia dilatativa (DCM), Sindrome di Ehlers - Danlos, Telangectasia emorragica ereditaria (HHT), condizioni di Iperlipidemia, Cardiomiopatia ventricolare sinistra non compattativa (LVNC), Eterotassia e Situs Inversus, Sindrome di Liddle, Sindrome di Noonan, Ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

Malattie Dermatologiche

Albinismo, Displasia Ectodermica, Cutis Laxa, Acrodermatite ereditaria Enteropatica, Neurofibromatosi, Sindrome di Adams-Oliver, Sindrome di Hermansky-Pudlak, Discheratosi congenita, Sindrome di Ehlers-Danlos, Cheratoderma palmoplantare, Epidermolisi bollosa, Progeria e Sindrome Progeroide, Pachyonychia Congenita, Sindrome di Waardenburg

Patologie dell'Orecchio-naso-gola

Sindrome Branchio-Oto-Renale (BOR), Sordità completa isolata e sindromia, Sindrome di Usher, Sindrome di Alport, Sindrome di Pendred, Sindrome di Stickler, Telangectasia emorragica ereditaria (HHT), Sindrome di Waardenburg

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Patologie endocrinologiche

Diabete monogenico tipo MODY, obesità monogenica, ipoglicemia, iperinsulinismo e metabolismo chetonico, deficit di glucocorticoidi, iperplasia surrenale congenita, iperparatiroidismo, ipomagnesiemia, ipotiroidismo e resistenza all'ormone tiroideo, Sindrome di Kallmann, insufficienza ovarica precoce (POF), disgenesia gonadica/disturbi dello sviluppo sessuale, pubertà precoce

Malattie dell'apparato Gastroenterico

Fibrosi epatica congenita, malattia epatica policistica, colestasi, atresia gastrointestinale, diarrea congenita, malattia di Hirschsprung, pancreatite

Malattie ematologiche

Anemia congenita, Anemia di Diamond-Blackfan, Anemia di Fanconi, Sindrome di Bloom, Sindrome da insufficienza del midollo osseo, Disordini della membrana dei globuli rossi, Sindrome di Hermansky-Pudlak, Disturbi della funzione piastrinica, Trombocitopenia, Neutropenia congenita, Carezza dei fattori di coagulazione, Disturbo emorragico/Coagulopatia, Linfocitopenia emofagocitica, Leucemia ereditaria, Discheratosi congenita

Tumori


Geni associati a instabilità dei microsatelliti, tumore mammario e ovarico, carcinoma dell'utero, tumore coloretale, tumori del polmone, melanoma e carcinoma basocellulare e patologie associate, tumori gastrointestinali, leucemia, MEN e patologie associate, tumore al pancreas, paraganglioma-feocromocitoma, tumori renali, Sindrome di Li-Fraumeni, Sclerosi Tuberosa, Tumori cerebrali, Xeroderma Pigmentoso, Neurofibromatosi

Patologie immunitarie

Malattia granulomatosa cronica, Neutropenia Congenita, Immunodeficienza primaria (PID), Grave immunodeficienza combinata, Discinesia ciliare primaria (PCD), Sindrome autoinfiammatoria, Sindrome da insufficienza del midollo osseo, Geni del sistema del complemento, Discheratosi congenita, Linfocitopenia emofagocitica

Sindromi associate a malformazioni

Condrodisplasia Punctata, Palatoschisi/labiopalatoschisi e sindromi associate, bassa satura e difetti dell'accrescimento, displasie scheletriche, Sindrome Madelung, Sindrome 3-M, Sindrome di Seckel, Sindrome di Cornelia de Lange, Sindrome di Adams-Oliver, Macrocefalia/over crescita, Sindrome da difetto di crescita (Silver Russel phenotype), Microcefalia e sindrome Pontocerebellare, Brachidattilia/Sindattilia, Sindrome di Meier-

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	


Gorlin, Displasia scheletrica completa e Disturbi associati, Esostosi e Disturbi Correlati, Amelogenesi Imperfetta e Dentinogenesi Imperfetta, Artrogriposi, Craniosinostosi, Disostosi facciale e Disturbi Correlati, Displasia Septo-Ottica, Osteogenesi Imperfetta , Osteopetrosi e displasia ossea densa, Malformazione cavernosa cerebrale, Atresia gastrointestinale, Eterotassia e Situs inversus, Malattia di Hirschsprung, sindrome di Kabuki, Oloprosencefalia, Disturbi della migrazione neuronale, Lissencefalia, Polimicrogiria, Malformazioni degli arti, Neurofibromatosi, Displasia spondilometafisaria/spondiloidea, displasia scheletrica con mineralizzazione anormale, Displasia della coste corte/displasia asfissiante del torace, Displasia metafisaria, Displasia micromelica, Malformazioni vascolari, patologie associate al complesso mTOR, Rasopatie, Malformazioni linfatiche e disturbi correlati

Disturbi metabolici

Disturbi congeniti di glicosilazione, disordini del metabolismo del glicogeno, disordini perossisomali, carenza di coenzima q10, cistinuria, iperfenilalaninemia, iperinsulinismo e metabolismo chetonico, ipoglicemia, Sindrome da deplezione del DNA mitocondriale, Disordini congeniti relativi a mono e disaccaridi, Obesità monogenica, Iperglicemia nonchetotica/encefalopatia da deficit di glicina, Sindrome di Aicardi-Goutières, Lipodistrofia congenita e familiare, Ipomagnesemia, Acidemia organica, Aciduria e deficit di cobalamina, Disordini del metabolismo delle purine e della pirimidine, Carenza del metabolismo della creatina, Disordini lisosomici, Mucopolisaccaridosi, Insufficienza epatica metabolica, Sindrome di ossidazione degli acidi grassi, Emocromatosi Ereditaria, Omocistinuria, Porfiria, Iperammoniemia e disturbo del ciclo dell'urea, Miopatia metabolica e rabdomiolisi, Paralisi periodica ipocaliémica, Nefrolitiasi, Tirosinemia

Condizioni neurologiche

Disabilità intellettiva legata all'X, Sclerosi Tuberosa, Displasia septo-ottica, Atassia, Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, BMD/DMB, Deficit del coenzima Q10, Disturbi del tipo VI del collagene, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Disordini dello spettro autistico, Oloprosencefalia, Neuropatia da Charcot-Marie-Tooth, Sindrome da macrocefalia/overcrescita, Neuropatie motorie ereditarie, Distrofia muscolare completa/miopatia, Malformazioni cavernose cerebrali, Epilessia generalizzata e focale, Encefalopatia epilettica, Epilessia metabolica, epilessia mioclonica progressiva, leucodistrofia e pannello leucoencefalopatia, LGMD e distrofia muscolare congenita, miopatia nemalinica , Sindromi miasteniche congenite, Demenza frontale, Distonia, Lissencefalia, Polimicrogiria, Disturbi della migrazione neuronale, Microcefalia e ipoplasia Pontocerebellare, Morbo di Parkinson, Paralisi periodica, Paraplegia spastica, Atrofia muscolare spinale, Eemicrania

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Malattie dell'apparato uro-genitale e nefropatie

Sindrome di Alport, Sindrome Brachio-Oto-Renale (BOR), Sindrome di Bartter, Sindrome di Gietelman, Tubulopatie da perdita di sale, Iperossaluria primaria, Pseudoipoadosteronismo, Sindrome di Joubert, Ciliopatie, Discinesia ciliare primaria, Sindrome di Bardet-Biedl, Sindrome di Liddle, Iipomagnesemia, Nefrolitiasi, Nefronoftisi, Malattia cistica renale, Rene policistico, Rachitismo ipofosfatemico, Sindrome nefrosica, Sindrome di Meckel, Obesità monogenica, Diabete insipido, Sindrome emolitica uremica, Malformazioni renali e del tratto urogenitale (CAKUT), Acidosi tubulare renale, sindrome di Senior-Loken

Malattie dell'apparato oculare

Retinite pigmentosa, Disturbi della retina "a chiazze", Distrofia retinica, Cecità notturna stazionaria congenita, Amaurosi congenita di Leber, Distrofia dei coni, Distrofia corneale, Sindrome di Bardet-Biedl, Acromatopsia, Atrofia ottica, Distrofia maculare, Albinismo, Sindrome di Joubert, Displasia septo-ottica, Sindrome di Stickler, Vitreoretinopatia, Sindrome di Usher, Ectopia del cristallino, Glaucoma, Cataratta, Anoftalmia e Disgenesia del segmento anteriore, Microftalmia, Sindrome di Senior-Loken

Malattie dell'apparato polmonare

Fibrosi Cistica, Malattia cistica polmonare, Discinesia ciliare primaria, Bronchiectasie, Ipoventilazione centrale e apnea, Sindrome di Hermansky-Pudlak, sofferenza interstiziale neonatale, Malattia del surfactante, ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

Altre prestazioni di laboratorio che vengono eseguite con la seguente metodica


NextSeq Illumina 550 e/o NovaSeq Illumina

Analisi del DNA libero circolante:

- Tumorale
- Urinario
- Liquido cerebrospinale
- Salivare

Sequenziamento dell'intero genoma (WGS) per:

Riarrangiamenti genomici complessi

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Mentre i riarrangiamenti cromosomici sbilanciati possono essere individuati anche mediante analisi array, quelli bilanciati (BCA), tra cui traslocazioni, inserzioni e inversioni, sono attualmente rilevabili solo mediante analisi cromosomica.

L'incidenza dei BCA nella popolazione generale è stimata in circa 0,2-0,5%. I portatori fenotipicamente normali sono a rischio per problemi riproduttivi come per es aborti ricorrenti. Studi recenti dimostrano che i BCA causano anche anomalie cliniche dovute a interruzione genica, squilibri criptici che coinvolgono i breakpoint o disregolazione per effetti di posizione in regioni regolatrici di geni malattia.

Utilizzando i dati del sequenziamento dell'intero genoma (WGS), anche a bassa copertura, i breakpoints dei BCA possono essere localizzati alla risoluzione della coppia di basi, fornendo maggiore precisione per l'interpretazione clinica.

Tuttavia, i test e la validazione sono stati in gran parte limitati ai campioni di DNA che ospitavano BCA precedentemente riconosciuti. Una delle difficoltà nel rilevare i BCA senza conoscere le bande coinvolte da precedenti metodi citogenetici è il falso allineamento delle coppie di lettura a coppie appaiate.

Genando S.r.l ha sviluppato un approccio analitico di lettura per il rilevamento di BCA. I dati del WGS (con una data copertura fisica), anche senza risultati citogenetici disponibili, ci permettono di identificare BCA, tra cui traslocazioni bilanciate, inversioni e inserzioni. Infatti per es, alcuni tipi di traslocazioni non sarebbero rilevabili in modo affidabile mediante l'analisi cromosomica, se non dopo particolari indicazioni, anche perché le dimensioni di alcuni frammenti (anche > di 5 Mb) non sono sempre visibili a livello microscopico, soprattutto quando i segmenti traslocati hanno modelli e dimensioni di bande simili.

Le inversioni intracromosomiche e le inserzioni poi sono spesso condizioni visibili solo con WGS, se non sono riferite particolari indicazioni.

Analisi del trascrittoma


Analisi dei MicroRNA per:

- screening of cardiopatie e tumori

I mRNA non codificanti svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione di tutti i processi biologici, ed è ormai dimostrata l'associazione tra la loro disregolazione e lo sviluppo di molte patologie, comprese le malattie cardiache e i tumori. In molti casi i microRNA rappresentano un elemento predittivo per la diagnosi e la prognosi di queste condizioni, e dei promettenti bersagli per nuove terapie.

Genando S.r.l è in grado di analizzare e studiare l'espressione del trascrittoma (insieme di mRNA) e del miRNoma (insieme di microRNA) per evidenziare le modalità in cui queste molecole giocano il ruolo di fini regolatori dell'espressione genica in questi tipi di malattie.

Tempi di risposta: 4 settimane (nei casi complessi potrebbe essere necessario più tempo, fino a 8 settimane)

	ELENCO DELLE PRESTAZIONI	CODICE GEN-A002
	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	

Campione: 5-8 cc di sangue (provetta in EDTA)

5. ESAMI IN SERVICE

I test genetici forniti in service indicati nella tabella elenco delle prestazioni sono effettuati presso il Laboratorio di Genetica Medica del centro polidiagnostico strumentale AMES, Casalnuovo di Napoli. Il laboratorio di Genetica Medica del Centro Polidiagnostico AMES opera in riferimento agli standard qualitativi del disciplinare della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) finalizzati ad operare per un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni offerte a garanzia dei cittadini ed anche a tutela di tutti i professionisti del settore ed in riferimento alle linee guida e alle raccomandazione delle Società Scientifiche.

Per il controllo dell'adeguatezza a tali standard il Laboratorio di Genetica Medica del Centro Polidiagnostico AMES esegue il monitoraggio di indicatori di qualità. Tra i vari indicatori procediamo al monitoraggio dei tempi di risposta, il numero dei reclami, la soddisfazione degli utenti attraverso questionari specifici.

L'orientamento alla qualità coinvolge, in un processo di miglioramento, l'intera attività del laboratorio di Genetica Medica del Centro Polidiagnostico AMES allo scopo di migliorarne l'efficienza e l'efficacia in relazione alla "soddisfazione" dell'utente/paziente e delle parti interessate al processo. Il Laboratorio opera secondo il sistema di gestione orientato alla Qualità secondo il modello UNI EN ISO 9001:2008.

Il laboratorio AMES è accreditato secondo il modello ISO/IEC 17025

Inoltre presso il Centro Polidiagnostico AMES vengono eseguiti i CEQ dei test Genetici dell'Istituto Superiore della Sanità.