



MEDISYN



CARRIER SCREENING DELLE MALATTIE GENETICHE RECESSIVE

Expanded Carrier Screening (ECS)

Per i disturbi ereditari gravi

MEDISYN Carrier Core

MEDISYN ECS

MEDISYN ECS400Plus

CARRIER SCREENING DI GRAVI DISTURBI EREDITARI RECESSIVI

Disturbi ereditari recessivi

- Sono state descritte più di 1300 malattie monogeniche recessive
 - La maggior parte segue una trasmissione autosomica recessiva (AR), con entrambi i genitori portatori sani
 - Alcuni hanno una trasmissione X-linked (XLR), con maschi affetti e femmine portatrici sane o più lievemente affette
- I sintomi sono variamente classificati come
 - Profondi (ad esempio, la malattia di Tay-Sachs)
 - Gravi (distrofia muscolare di Duchenne)
 - Moderati (sindrome di Usher)
 - Lievi (HFE emocromatosi)
- Le frequenze delle singole malattie possono variare a seconda dell'origine etnica, ma complessivamente colpiscono più di 1 bambino su 250
- L'1-2 % delle coppie in tutto il mondo è a rischio di avere un figlio con una malattia genetica recessiva
- La maggior parte dei portatori non manifesta alcun sintomo e le mutazioni possono passare inosservate per generazioni.

Lo screening dei portatori

- permette di identificare molti portatori di malattie recessive, prima della nascita di un individuo affetto in una famiglia
- ha lo scopo di facilitare una scelta riproduttiva informata
- è più indicato eseguirlo nel periodo pre-concezionale, per consentire il maggior numero di opzioni possibili e fornire tempo sufficiente per un processo decisionale ponderato
- è stato originariamente proposto sulla base dell'origine etnica o della storia familiare o personale
- oggi, lo screening esteso dei portatori consente di eseguire test pan-etnici su tutti gli individui, indipendentemente dalla loro ascendenza, aumentando sia l'inclusività che l'accuratezza nelle popolazioni miste.

Il Carrier Screening MEDISYN

- Geni selezionati in base alle proposte dell'ACMG (American College of Medical Genetics) e tenendo conto della gravità della malattia, della frequenza dei portatori e della prevalenza della malattia.
- I geni vengono analizzati mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS) di tutte le regioni codificanti e dei confini introni/ esoni, per rilevare varianti a singolo nucleotide (SNV), inserzioni e delezioni (indel) e varianti a numero di copie estese (CNV).
- Le mutazioni specifiche che non possono essere rilevate dalla tecnica NGS vengono analizzate con saggi mirati, a seconda delle necessità.

Segnalazione

- Vengono segnalate le mutazioni di classe 5 (patogenetiche) e di classe 4 (probabilmente patogenetiche)
- Le varianti di classe 3 (varianti di significato sconosciuto, VUS) possono essere segnalate in alcune circostanze (ad esempio, la scelta di donatori di gameti).

Opzioni del Carrier Screening Test MEDISYN

Opzione	Geni bersaglio
ECS	97 geni AR, 10 XLR^{xx} (include i livelli ACMG 1-3)
Core	<i>CFTR, SMN, FMR1^{xx}</i> (include i livelli ACMG Tier 1)
<i>ECS400Plus</i>	420 geni AR e XLR ^{xx} (paragonabile a ACMG Tier 4)

^{xx} testato solo nelle femmine

Perché eseguire lo Screening dei Portatori?

- Quasi **1 persona su 2** (46%) è portatrice di una delle malattie del **pannello ECS di MEDISYN**
 - Il rischio che un bambino abbia una di queste malattie è di circa 1/250 (0,4%)
 - Se una madre ha un risultato negativo con MEDISYN ECS e il padre non è stato testato, il rischio che un bambino sia affetto da una di queste malattie si riduce a <1/5000 (0,02%)
 - Se entrambi i partner si sottopongono al test, il rischio residuo può essere notevolmente inferiore
- Circa **1 persona su 17** (5,7%) è portatrice di una delle malattie del **Core** panel
- Oltre il 50% delle persone sarà portatore di almeno una delle malattie del pannello **ECS400Plus**
 - Questo pannello esteso è raccomandato per le coppie consanguinee che desiderano sottoporsi allo screening
- Quando una coppia a rischio viene identificata, deve essere indirizzata a una consulenza genetica per discutere le opzioni riproduttive (compresa la diagnosi preimpianto e prenatale).

Limitazioni

- test per portatori estesi sono test di screening che potrebbero non rilevare tutte le mutazioni nei geni analizzati
- Potrebbero essere presenti mutazioni in altri geni non inclusi nel test
- In caso di anamnesi familiare positiva per malattie genetiche, i test mirati possono essere più appropriati
- Per la maggior parte dei geni del pannello MEDISYN ECS non sono previsti sintomi nei portatori. Tuttavia, in alcuni disturbi XLR i portatori possono presentare forme più lievi di malattia.

Per ulteriori informazioni, contattare genetics.ti.ch@medisyn.ch