

Informativa per il test GeneScreen® Focus

Che cos'è Genescreen Focus

GeneScreen® Focus è un test genetico eseguito sui **genitori biologici** nell'ambito di una **gravidanza in corso**, con l'obiettivo di chiarire meglio il **rischio riproduttivo della coppia** rispetto ad alcune malattie genetiche ereditarie incluse nel pannello analizzato.

Il test non analizza il DNA fetale e **non è un test diagnostico sul feto**. Il suo scopo è identificare se uno o entrambi i genitori siano **portatori** di varianti genetiche associate a specifiche condizioni ereditarie, così da integrare la valutazione genetica complessiva della gravidanza.

GeneScreen® Focus nel percorso prenatale

GeneScreen® Focus si inserisce come parte di un **percorso prenatale più ampio**, finalizzato a ottenere una valutazione genetica quanto più completa possibile della gravidanza in corso.

In particolare, il test può essere eseguito nell'ambito del percorso **PrenatalSAFE® Full Risk**, nel quale si associano:

- la valutazione del rischio di **anomalie cromosomiche fetali** mediante **PrenatalSAFE®**;
- la valutazione del rischio di alcune **patologie monogeniche fetali** mediante **GeneSAFE®**;
- la valutazione dello **stato di portatore dei due genitori** mediante **GeneScreen® Focus**.

In questo contesto, **GeneScreen® Focus** contribuisce a definire in modo più preciso il **rischio riproduttivo della coppia** e rappresenta un'informazione complementare rispetto agli altri test prenatali non invasivi.

A chi è rivolto Genescreen Focus e quando eseguirlo

GeneScreen® Focus può essere richiesto in **epoca prenatale** per chiarire meglio il rischio riproduttivo della coppia ed è particolarmente indicato:

- in presenza di **storia familiare** di malattie genetiche;
- in caso di **consanguineità**;
- nelle **coppie alla prima gravidanza**, poiché il risultato può mantenere utilità anche per i **futuri concepimenti** della stessa coppia;
- quando si desidera una **valutazione genetica prenatale più ampia**, nel contesto del percorso **Full Risk**.

In quali gravidanze può essere eseguito

GeneScreen® Focus può essere eseguito **solo nell'ambito di gravidanze con concepimento omologo**, sia **spontaneo** sia ottenuto mediante **procreazione medicalmente assistita (PMA)**.

Il test non è indicato in caso di **concepimento da PMA eterologa**, poiché la corretta interpretazione del risultato richiede che i soggetti analizzati coincidano con i **due genitori biologici** del concepimento.

Quali condizioni può identificare

GeneScreen® Focus è un test di **screening del portatore** finalizzato a identificare varianti genetiche associate a specifiche **malattie ereditarie** incluse nel pannello analizzato.

Il dettaglio dei **geni inclusi nel pannello** e delle **relative patologie associate** è riportato nella tabella seguente.

Tabella 1 Elenco dei geni e delle patologie incluse nel pannello Genescreen Focus

| Gene | Patologia | Ereditarietà* |
|-----------------|--|---------------|
| ACADM | Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media | AR |
| AGXT | Iperossaluria primaria, tipo 1 | AR |
| ARSA | Deficit di Arilsulfatasi A | AR |
| ATP7B | Malattia di Wilson | AR |
| BTD | Deficit di biotinidasi | AR |
| CBS | Omocistinuria dovuta alla cistationina beta-sintasi | AR |
| CFTR | Fibrosi cistica | AR |
| DHCR7 | Sindrome di Smith-Lemli-Opitz | AR |
| EMD | Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, tipo 1 legata all'X | XL |
| FMR1 | Sindrome dell'X fragile | XL |
| GAA | Malattia da accumulo di glicogeno, tipo II | AR |
| GALC | Malattia di Krabbe | AR |
| GALT | Galattosemia | AR |
| GBA | Malattia di Gaucher | AR |
| GJB1 | Neuropatia di Charcot-Marie-Tooth, dominante legata all'X, tipo 1 | XL |
| GJB2 | Sordità, autosomica recessiva, tipo 1A; Sordità digenica, GJB2/GJB6 | AR, DD |
| GJB6 | Sordità, autosomica recessiva, tipo 1B; Sordità digenica GJB2/GJB6 | AR, DD |
| GLA | Malattia di Fabry | XL |
| HADHA | Deficit di 3-idrossil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHAD); Deficit di proteine trifunzionali mitocondriali | AR |
| HBA1 | Alfa-talassemia | AR |
| HBA2 | Alfa-talassemia | AR |
| HBB | Beta-talassemia, anemia falciforme e altre emoglobinopatie correlate all'HBB | AR |
| HEXA | malattia di Tay-Sachs | AR |
| MEFV | Febbre familiare mediterranea | AR |
| MMACHC | Acidemia metilmalonica con omocistinuria, tipo cblC | AR, DD |
| PAH | Deficit di fenilalanina idrossilasi | AR |
| PMM2 | Disturbo congenito della glicosilazione, tipo 1A | AR |
| SERPINA1 | Deficit di alfa-1 antitripsina | AR |
| SLC26A2 | Disturbi correlati al gene SLC26A2 | AR |
| SMN1 | Atrofia muscolare spinale | AR |

*Le condizioni XL verranno analizzate solo nei soggetti di sesso femminile.

Quali risultati possono essere ottenuti con GeneScreen® Focus

GeneScreen® Focus può mettere in evidenza uno dei seguenti risultati:

Nessuna variante patogenetica identificata - Non sono state identificate varianti patogenetiche nei geni inclusi nel pannello analizzato. Questo risultato riduce il rischio riproduttivo per le condizioni investigate, ma non lo esclude completamente.

Portatore - È stata identificata una variante patogenetica in uno dei geni analizzati. In genere questo risultato indica che il soggetto è **portatore** della condizione considerata e, di regola, non comporta conseguenze cliniche per la sua salute. Il significato del risultato deve tuttavia essere interpretato nel contesto della coppia.

Coppia a rischio riproduttivo aumentato - Se entrambi i partner risultano portatori di varianti patogenetiche nello **stesso gene** associato a una malattia **autosomica recessiva**, la coppia presenta un **rischio riproduttivo aumentato** per quella specifica condizione.

Non conclusivo - In alcuni casi il test potrebbe non fornire un risultato interpretabile o sufficientemente affidabile, per motivi tecnici o qualitativi legati al campione o all'analisi. In tali casi potranno essere valutati ulteriori approfondimenti.

Cosa succede se entrambi i genitori risultano "portatori"

Se entrambi i genitori risultano portatori di varianti patogenetiche nello **stesso gene** associato a una malattia **autosomica recessiva**, per ciascun concepimento esiste:

- una probabilità del **25%** che il nascituro sia **affetto**;
- una probabilità del **50%** che sia **portatore sano**;
- una probabilità del **25%** che non abbia ereditato alcuna delle due varianti.

Un risultato di questo tipo **non costituisce di per sé una diagnosi di patologia nel feto**, ma rappresenta un'informazione rilevante per la gravidanza in corso e deve essere discusso in **consulenza genetica**, al fine di valutare il percorso di approfondimento più appropriato.

Durante la gravidanza, questo è generalmente rappresentato da due analisi invasive che si eseguono in momenti diversi della gravidanza: **villocentesi** (11-13° settimana) o **amniocentesi** (16-18° settimana). Dopo la conclusione della gravidanza il test diagnostico viene generalmente eseguito su un campione ematico o altro campione (es. tampone buccale). Il percorso diagnostico più appropriato dovrà sempre essere discusso in consulenza genetica e/o con lo specialista in diagnosi prenatale alla luce del risultato ottenuto da **GeneScreen® Focus**

Significato del risultato per la gravidanza in corso e per quelle future

Poiché il test analizza il patrimonio genetico dei due partner, il risultato di **GeneScreen® Focus** è utile **non solo per la gravidanza in corso**, ma anche per i **futuri concepimenti della stessa coppia**, salvo eventuali aggiornamenti delle conoscenze scientifiche o modifiche del pannello analizzato.

Metodo di analisi

GeneScreen® Focus viene eseguito su campione biologico dei due partner mediante analisi genetica dei geni inclusi nel pannello selezionato, secondo procedure standardizzate di laboratorio.

Il test è finalizzato all'identificazione di **varianti patogenetiche** o **probabilmente patogenetiche** associate alle condizioni investigate e consente di valutare lo **stato di portatore** della coppia rispetto alle patologie incluse nel

pannello. L'analisi è eseguita mediante metodiche di genetica molecolare validate dal laboratorio, con successiva interpretazione delle varianti secondo criteri condivisi e aggiornati della genetica clinica.

Nell'ambito di **GeneScreen® Focus**, per la **partner femminile** viene inoltre eseguita separatamente anche la valutazione del rischio di **Sindrome dell'X fragile**, mediante analisi dedicata del gene **FMR1**, poiché questa condizione richiede un approccio metodologico specifico diverso da quello utilizzato per il pannello principale di screening del portatore.

Il dettaglio tecnico della metodica analitica, dei geni inclusi nel pannello e dei criteri di interpretazione adottati è riportato nella **nota tecnica del referto**.

Limiti di GeneScreen® Focus

GeneScreen® Focus è un **test di screening** e non un **test diagnostico**: i risultati consentono di valutare il rischio riproduttivo della coppia rispetto alle condizioni genetiche incluse nel pannello analizzato, ma non forniscono una certezza assoluta né escludono completamente la possibilità di una malattia genetica nel concepimento.

Il test è destinato a fornire informazioni esclusivamente sui **geni** e sulle **patologie** incluse nel pannello selezionato e riportate nella documentazione di supporto al referto; non rileva quindi condizioni genetiche non comprese nel pannello né altre anomalie non specificamente ricercate. Un risultato negativo riduce il rischio riproduttivo per le condizioni investigate, ma **non lo annulla completamente**, poiché possono esistere varianti non rilevabili con la metodica utilizzata, varianti localizzate in regioni non analizzate o condizioni genetiche dovute a geni non inclusi nel test.

L'analisi è mirata all'identificazione di **varianti patogenetiche** o **probabilmente patogenetiche** nei geni esaminati. Non vengono in genere riportate varianti benigne o probabilmente benigne, né tutte le varianti di significato clinico incerto, salvo quando la loro interpretazione sia rilevante nel contesto clinico e genetico della coppia. Come per ogni test genetico, l'interpretazione delle varianti si basa sulle conoscenze scientifiche disponibili al momento dell'analisi e può essere soggetta a revisione nel tempo in relazione all'acquisizione di nuove evidenze.

GeneScreen® Focus valuta lo **stato di portatore** dei due partner e, pertanto, consente una stima del rischio riproduttivo della coppia, ma **non consente da solo di stabilire se il feto sia affetto o meno** da una determinata condizione genetica. In presenza di un risultato compatibile con **coppia a rischio riproduttivo aumentato**, il significato clinico del dato deve essere discusso in **consulenza genetica**, e gli eventuali approfondimenti prenatali o postnatali devono essere valutati nel contesto della gravidanza in corso.

Poiché il test è eseguito nell'ambito di una gravidanza con **concezione omologa**, la corretta interpretazione del risultato richiede che i due campioni analizzati appartengano effettivamente ai **genitori biologici** del concepimento. Per tale motivo, **GeneScreen® Focus** non è indicato nei casi di concezione eterologa.

Alcune condizioni genetiche richiedono un approccio analitico specifico. In particolare, per la **partner femminile** viene eseguita separatamente la valutazione della **Sindrome dell'X fragile** mediante analisi dedicata del gene **FMR1**, poiché questa condizione è legata a un diverso meccanismo molecolare rispetto alle varianti di sequenza analizzate nel pannello principale. Anche in questo caso, il risultato contribuisce alla definizione del rischio riproduttivo, ma deve essere interpretato nel contesto complessivo della coppia e dell'anamnesi familiare.

Il test può inoltre presentare limiti tecnici intrinseci, legati ad esempio alla qualità e quantità del campione biologico, alla copertura di alcune regioni geniche o alla complessità di specifiche aree genomiche. In rari casi, tali condizioni possono determinare un risultato **non conclusivo** o richiedere ulteriori verifiche analitiche.

Infine, **GeneScreen® Focus** non sostituisce la **consulenza genetica**, che rimane raccomandata sia prima sia dopo il test, soprattutto in presenza di storia familiare positiva, consanguineità, precedenti eventi riproduttivi patologici o risultati che evidenzino un rischio aumentato per specifiche condizioni ereditarie.

GeneScreen® Focus nel percorso di diagnosi prenatale

GeneScreen® Focus si inserisce come parte di un percorso più ampio di **diagnosi prenatale**, che comprende strumenti ecografici, biochimici, test genetici non invasivi e, quando indicato, indagini invasive.

A differenza di **PrenatalSAFE®** e **GeneSAFE®**, che analizzano rispettivamente il **DNA fetale circolante** per valutare il rischio di anomalie cromosomiche e di alcune patologie monogeniche fetali, **GeneScreen® Focus** è un test eseguito sui **genitori biologici** e ha l'obiettivo di chiarire meglio il **rischio riproduttivo della coppia** rispetto a specifiche malattie genetiche ereditarie.

Per questo motivo, **GeneScreen® Focus** può rappresentare un utile complemento nel percorso prenatale, soprattutto in presenza di **storia familiare, consanguineità**, precedenti eventi riproduttivi patologici o quando si desidera una valutazione genetica più ampia della gravidanza in corso.

In presenza di un risultato che evidenzi un **rischio riproduttivo aumentato**, il test non sostituisce la **diagnosi prenatale invasiva**, ma può contribuire a orientare il percorso di approfondimento più appropriato. In questi casi è indicata una **consulenza genetica** per discutere il significato del risultato, le sue implicazioni per la gravidanza in corso e le possibili opzioni diagnostiche.

L'integrazione dei diversi strumenti diagnostici (**ecografia, screening biochimico, PrenatalSAFE®, GeneSAFE®, GeneScreen® Focus** e, quando indicato, **diagnosi invasiva**) consente di costruire un percorso di diagnosi prenatale più completo, adattato alle specifiche esigenze cliniche e riproduttive della coppia.

Gestione dei campioni

I campioni vengono identificati tramite un **codice anonimo alfanumerico** e conservati per almeno sei mesi dopo la conclusione dell'analisi. L'eventuale campione residuo può essere reso disponibile per ulteriori accertamenti, previa valutazione della sua idoneità per lo specifico approfondimento richiesto.

Consenso e consulenza pre-test

È consigliato che **GeneScreen® Focus** venga eseguito dopo un'adeguata **consulenza pre-test** con un professionista competente in genetica medica. Durante questo colloquio la coppia riceve informazioni chiare e complete riguardo alle finalità del test, ai suoi benefici, ai limiti e alle possibili implicazioni dei risultati, con la possibilità di porre domande e chiarire eventuali dubbi.

Sulla base di queste informazioni, i pazienti possono esprimere il proprio **consenso informato scritto**, che rappresenta parte integrante del percorso di valutazione genetica prenatale.