

Gentilissimo/a Sig./a...

Le chiediamo di leggere attentamente il seguente documento contenente informazioni relative al test che le proponiamo. Chieda al medico responsabile o ai suoi collaboratori di spiegarLe qualsiasi termine o informazione che non comprende.

### Perché le proponiamo questo test

Le viene offerta l'opportunità di effettuare l'analisi dell'esoma o del genoma perché riteniamo che la malattia sua o della sua famiglia sia dovuta a cause genetiche che non sono chiaramente riconducibili a uno o pochi geni conosciuti o perché le indagini genetiche mirate già state effettuate sono risultate negative.

Nei prossimi paragrafi le spiegheremo in che cosa consistono queste analisi e quali risultati può attendersi.

### Le malattie genetiche

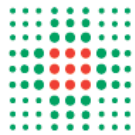
Le malattie genetiche sono patologie causate da un'alterazione del DNA. Al contrario di quanto si pensa, le malattie genetiche nel loro complesso non sono rare e colpiscono circa il 2% della popolazione, rappresentando la principale causa di morte in età pediatrica. Una malattia genetica può insorgere se uno o più dei nostri geni non funziona correttamente. Le malattie genetiche possono essere suddivise in monogeniche/mendeliane, digeniche, poligeniche e multifattoriali. Le prime sono dovute a un "errore" in un singolo gene, che ne causa il malfunzionamento, e la natura della malattia dipende dalle funzioni svolte dal gene modificato. Le malattie digeniche e poligeniche sono dovute a mutazioni in due o più geni, le cui alterazioni concorrono allo sviluppo della malattia stessa, mentre quelle multifattoriali sono dovute all'interazione tra uno o più fattori genetici ed ambientali. Un'alterazione genetica può avvenire per la prima volta in una persona (essere cioè di "nuova insorgenza"), oppure può essere ereditata da un genitore che presenta la stessa condizione, o ancora può essere trasmessa da entrambi i genitori, che in questo caso si definiscono portatori sani del difetto genetico; infine può essere trasmessa a un figlio maschio da una madre portatrice di un difetto sul cromosoma X. Ci sono naturalmente molte eccezioni, oltre a modalità di trasmissione più "complesse".

Ad oggi sono riportate oltre 6.000 diverse malattie monogeniche, ma si stima che oltre 10.000 malattie umane abbiano una base genetica. Studiare la genetica di una malattia è importante per diverse ragioni: (i) la mutazione identificata in un "probanda" (solitamente l'individuo con la malattia) ha un valore clinico sulla famiglia in termini di diagnosi, prognosi e/o rischi di ricorrenza per il probando e i suoi familiari; (ii) la diagnosi molecolare permette di confermare la diagnosi clinica, può avere un impatto psicologico positivo per il paziente e la sua famiglia, favorisce una migliore gestione della patologia; (iii) permette di accedere, ove possibile, a percorsi di diagnosi prenatale; (iv) l'identificazione dei geni causativi porta ad una maggiore comprensione della patogenesi della malattia, amplia la conoscenza diretta dei geni, della funzione delle proteine e accelera lo studio e lo sviluppo di terapie; (v) permette lo sviluppo di modelli animali, utilizzabili per chiarire la patogenesi e sviluppare specifiche terapie; (vi) in un numero crescente di casi sono disponibili terapie specifiche per una determinata alterazione genetica.

Identificare il gene responsabile di una malattia mendeliana era, fino a qualche anno fa, una procedura lunga e dispendiosa; la possibilità di analizzare l'esoma o il genoma ha enormemente accelerato questo processo.

### L'analisi

L'analisi dell'esoma (detta anche "WES" per "Whole Exome Sequencing") è una modalità di test genetico che determina la sequenza dei circa 20.000 geni che costituiscono il nostro materiale genetico. L'analisi del genoma (detta anche "WGS" per "Whole Genome Sequencing") estende il sequenziamento anche ai tratti di DNA che separano i geni.



Il nostro DNA è impacchettato all'interno di ogni cellula in strutture chiamate cromosomi. Ognuno di noi possiede due copie di ogni cromosoma (una ereditata dal padre ed una dalla madre), numerato da 1 a 22; abbiamo inoltre 2 cromosomi "sessuali": XX nelle donne, XY negli uomini, per cui in totale, ogni nostra cellula contiene normalmente 46 cromosomi. La funzione di molti geni è al momento sconosciuta. In passato, solo un gene alla volta poteva essere analizzato, pertanto l'analisi di una patologia genetica che non fosse chiaramente causata da un gene specifico poteva richiedere anni di studio.

### Tecniche di sequenziamento di nuova generazione

Le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) rappresentano il metodo più valido per l'analisi di sequenza del DNA. Per l'identificazione di varianti genetiche rare associate a patologia, senza avere conoscenza a priori della posizione del gene coinvolto o della sua funzione, viene utilizzata principalmente l'analisi dell'esoma (Whole Exome Sequencing, WES).

Il WES permette di determinare, in un singolo esperimento, la sequenza di tutta la regione codificante dei circa 20.000 geni noti. In questa parte del DNA, che costituisce l'1-2% dell'intero genoma, si stima siano contenute oltre l'85% delle mutazioni causative di malattie ereditarie. Si tratta di una metodica molto efficace che, dalla sua prima applicazione nel 2010 ad oggi, ha permesso di identificare centinaia di nuovi geni malattia e nuovi fenotipi associati a geni noti. Attraverso questa tecnica vengono identificate migliaia di varianti genetiche in ogni paziente, che devono essere analizzate attraverso l'ausilio di software dedicati che ne valutano la probabilità di essere associate al fenotipo. Queste analisi bioinformatiche permettono di ridurre al minimo il numero dei possibili geni candidati e degli "incidental findings" (risultati "incidental" o secondari: si vedano i successivi paragrafi per ulteriori dettagli in merito), fino ad arrivare ad identificare la/le variante/i più probabilmente associate al fenotipo in esame.

### Resa diagnostica

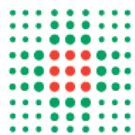
La resa diagnostica (percentuale di pazienti con patologia genetica in cui è possibile identificare una mutazione causativa) del WES è ben lontana dal 100% e varia in base al tipo di patologia, al tipo di analisi (su paziente singolo o trio o familiari affetti) ed alla modalità di trasmissione della famiglia. Si stima che, in generale, possa variare dal 15 al 50% dei pazienti analizzati. Questo per limiti intrinseci alla metodica, difficoltà interpretative e/o per il fatto che l'esoma costituisce solo l'1-2% dell'intero genoma.

Nel caso dell'analisi del genoma le nostre conoscenze sono ancora molto limitate e non è possibile prevedere, nei diversi casi, quale sarà il contributo di questa analisi alla resa diagnostica.

### Quali risultati possono essere attesi

Alla luce dei risultati dell'analisi, Le verrà offerta una consulenza post-test. Le indagini potrebbero fornire i seguenti risultati:

- individuazione di una causa genetica certa o molto probabile della condizione: verrà illustrato il significato dei risultati e le possibili strategie terapeutiche se disponibili o di prevenzione da adottare per Lei ed eventualmente per i suoi famigliari.
- identificazione di una o più alterazioni il cui significato non è immediatamente chiaro: in questo caso, possono essere richieste ulteriori analisi, con il possibile coinvolgimento di altre famiglie con lo stesso disturbo e/o possono essere necessari studi specifici per chiarire il ruolo funzionale delle alterazioni.



<b>NOTE INFORMATIVE PER L'ANALISI DELL'ESOMA/GENOMA</b>	<b>IRCCS ISNB Mod.09.P.8.5 LabNG1</b>
---	---

- esito "negativo" (nessuna mutazione identificata che possa spiegare la condizione nella vostra famiglia): in questo caso, verranno discusse le eventuali possibilità di effettuare approfondimenti ulteriori e/o la possibilità che i dati vengano riesaminati nel tempo alla luce di nuove informazioni riguardanti la malattia e/o meccanismi biologici/patogenetici ad oggi ancora non noti.

- risultati inattesi ("incidental findings"): come anticipato, a causa della natura dello studio dell'esoma o del genoma, è possibile che vengano identificate alterazioni genetiche NON direttamente correlate allo scopo iniziale dell'analisi, ma che possono essere utili per la salute o per le future scelte riproduttive; questo tipo di risultati sono noti nella letteratura scientifica con il nome di "incidental findings" (risultati inattesi o secondari). Si tratta di varianti patogenetiche in geni responsabili di fenotipi estranei al quesito diagnostico, che hanno rilevanza clinica accertata perché causative di patologie genetiche a insorgenza principalmente in età adulta.

**Nel caso di paziente minore**, i risultati incidentali NON vengono comunicati: il genitore/tutore può decidere se essere informato o meno sui risultati inattesi riguardanti il figlio o l'assistito solo se questi comportano, a giudizio del medico, un beneficio concreto in termini di terapia e/o prevenzione, per le conoscenze disponibili al momento dell'indagine. Anche nell'evenienza di risultati incidentali, sarà offerta una consulenza genetica specialistica senza oneri economici per il genitore/tutore.

**Per i pazienti maggiorenni e per l'"adulto sano"**, il tutore/l'individuo può decidere se venire a conoscenza dei risultati incidentali oppure se preferisce che essi non vengano comunicati.

**Deve essere a conoscenza del fatto che l'obiettivo primario delle analisi che le vengono proposte concerne le possibili cause genetiche della malattia da cui è affetto. I risultati incidentali non rientrano negli obiettivi dell'analisi ed è possibile che non vengano rilevati (ad esempio se vengono applicate specifiche strategie di analisi dei risultati che filtrano i dati per sottoclassi di geni). Nell'effettuare le analisi non possiamo fornirle alcuna garanzia sulla comunicazione dei risultati incidentali.**

### **COSA Può attendersi se darà IL CONSENSO a questa indagine?**

Dopo che lei avrà dato il consenso, verrà prelevato un campione biologico (normalmente sangue venoso), da cui verrà estratto il DNA su cui eseguire l'indagine. In casi particolari altri tessuti (inclusi campioni ottenuti da precedenti biopsie) e liquidi biologici possono essere utilizzati per ottenere il suo DNA. Il suo medico le spiegherà se lei rientra in un caso particolare.

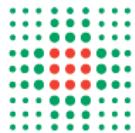
Prima di procedere al sequenziamento del DNA e all'analisi dei dati i suoi campioni saranno codificati e conservati a temperatura controllata, in locali ad accesso limitato al personale addetto, presso i laboratori del Programma di Neurogenetica; questa procedura comporta che le sue informazioni personali (ad esempio nome, cognome, data di nascita) non compariranno e soltanto il personale autorizzato potrà risalire alla sua identità.

Al termine delle indagini lei riceverà una relazione clinica sugli esiti degli esami di laboratorio ed il loro significato; inoltre le verrà offerta una consulenza genetica post-test se ritenuta opportuna dai nostri specialisti e potrà ricevere -se ne farà richiesta al medico genetista- copia del referto di laboratorio.

Terminata l'analisi i campioni biologici verranno conservati presso i laboratori del Programma di Neurogenetica come descritto nell'informativa sul trattamento dei dati genetici e l'utilizzo di campioni biologici.

### **Acquisizione di informazioni cliniche utili alla diagnosi**

Allo scopo di valutare correttamente i risultati dei test genetici, ed in particolare i risultati del sequenziamento dell'esoma o del genoma, è necessario disporre delle informazioni cliniche che la riguardano. Perciò le verrà chiesto di



dare il suo consenso all'acquisizione e al trattamento di documentazione clinica relativa alla malattia, inclusi esiti di esami strumentali, fotografie che documentano la sua malattia, informazioni sulla sua famiglia e lo stato di salute dei membri della famiglia (albero genealogico).

#### **Uso dei risultati e di dati clinici per la ricerca medica**

I risultati ottenuti dalle analisi dell'esoma o del genoma effettuate per scopi diagnostici possono in alcuni casi essere utili alla comunità scientifica e contribuire alla comprensione della patologia da cui è affetto lei o un suo familiare. In questi casi i dati sono comunicati attraverso pubblicazioni su riviste scientifiche, relazioni a congressi medici, presentazioni didattiche (lezioni universitarie). Desideriamo quindi chiedere il suo consenso all'uso dei suoi dati per questi scopi. Se acconsentirà verrà presa ogni precauzione per garantire la sua privacy, compresa la pseudonimizzazione dei dati (pseudonimizzare significa assegnare un codice identificativo alla cartella elettronica che contiene i suoi dati genetici ed altri dati clinici, eliminando ogni riferimento personale, ad esempio i dati anagrafici). In questo modo nessuno potrà risalire alla sua identità, ad eccezione del personale autorizzato dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

#### **Conservazione dei dati e dei campioni biologici per la diagnosi della malattia e per future attività di ricerca**

I campioni biologici residui, se disponibili, verranno conservati per un periodo definito dalle linee guida nazionali e/o dalla normativa vigente. Attualmente la conservazione va da un minimo di 6 mesi a un massimo di 15 anni. I campioni residui potranno essere utilizzati per ripetere/concludere i test diagnostici descritti nella presente informativa e per ulteriori indagini utili alla diagnosi della patologia in esame, se ha espresso il suo consenso nella sezione dedicata in questo documento.

Infine, poiché il Programma di Neurogenetica è parte di un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) ed è coinvolta fin dalla sua istituzione in progetti volti ad aumentare le conoscenze sulle malattie genetiche, i campioni biologici potranno essere inclusi in studi di ricerca scientifica non necessariamente legati alla patologia da cui è affetto; in questi casi, se ci ha autorizzato a ricontattarla, le verrà richiesto un nuovo consenso specifico per lo studio.