

# TEST PRENATALE NON INVASIVO

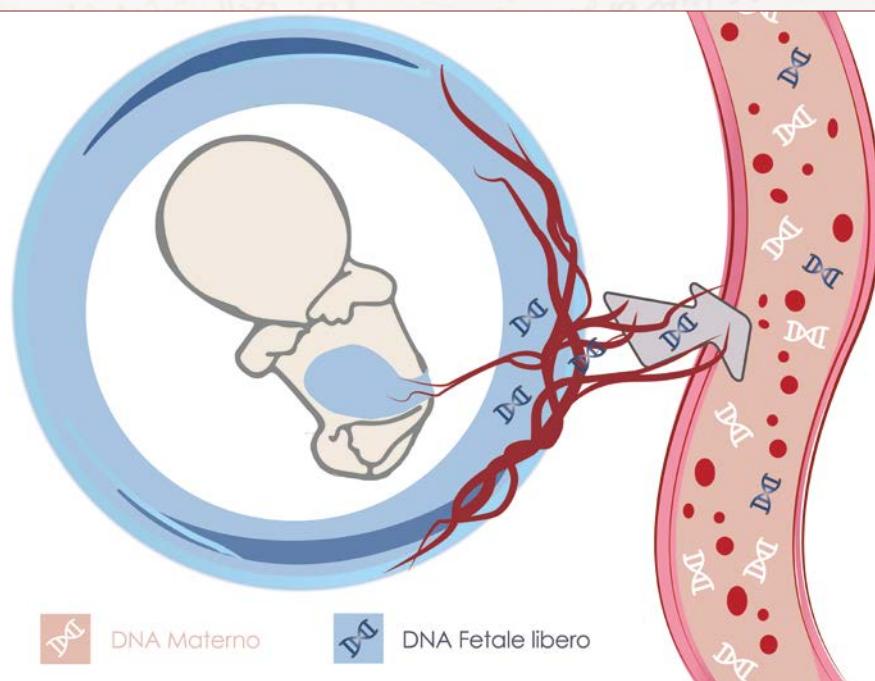
PER LO SCREENING DELL' INTERO CORREDO CROMOSOMICO

**GTEST** CE IVD

Whole Genome Analysis



**Bioscience Genomics** è uno spin off accademico partecipato dall'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e da Bioscience Institute Spa. Nei laboratori di Bioscience Genomics, situati presso il Dipartimento di Biologia dell'Università Tor Vergata, è stata implementata la più innovativa tecnologia per la preparazione automatizzata di campioni biologici e per l'analisi bioinformatica dei dati di sequenziamento del DNA. Il G-test viene eseguito integralmente all'interno dei laboratori di Bioscience Genomics, con una procedura certificata CE-IVD, per garantire un elevato standard qualitativo e la conseguente affidabilità dei risultati.



### DNA FETALE LIBERO

Il G-test si basa sulla scoperta scientifica di Dennis Lo, professore presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Hong Kong. Nel 1997 il Prof. Dennis Lo individuò, per la prima volta, la presenza del DNA di origine fetale libero nel plasma materno: durante le prime settimane di gestazione l'embrione è nutrito da un gruppo di cellule (trofoblasto) che contribuirà a formare la placenta; alcune di queste si "romperanno" naturalmente e riverseranno nel sangue materno il DNA fetale in esse contenuto, sotto forma di frammenti.

Il G-test è un test diagnostico in vitro (CE-IVD) destinato allo screening prenatale non invasivo per la valutazione delle aneuploidie fetalì. Da un prelievo di sangue materno si ottengono importanti informazioni sulla salute del feto, senza compromettere in alcun modo la gravidanza. Grazie alla tecnologia di sequenziamento ad alta risoluzione e specifici algoritmi di calcolo è possibile analizzare i frammenti del DNA fetale presente nel plasma materno per valutare anomalie a carico dell'intero corredo cromosomico.

## ACCURATEZZA

L'accuratezza clinica del G-test è stata dimostrata valutando, attraverso un protocollo d'analisi certificato CE-IVD, i campioni di plasma ottenuti da donne in gravidanze singole e gemellari.

Trisomie	Valore predittivo negativo *	Sensibilità **	Falsi positivi ***
T21	99,99%	>99,9%	0,1%
T18	99,99%	>99,9%	0,1%
T13	99,99%	>99,9%	0,1%
Screening dell'intero genoma		Sensibilità **	Falsi positivi ***
Trisomie, monosomie, delezioni/duplicazioni (maggiori di 7Mb)		>95,5%	0,66%

\* Probabilità che, in caso di risultato del G-test a basso rischio, il feto non sia affetto da trisomia

\*\* Capacità di individuare correttamente un feto affetto dalle anomalie genetiche oggetto del test

\*\*\* Casi in cui il feto non è affetto dall'anomalia rilevata dal test

Aneuploidie dei cromosomi sessuali *				Determinazione del sesso fetale **	
XO	XXX	XXY	XYY	XX	XY
90,5%	100%	100%	91,7%	100%	100%

\* Dati ottenuti dai confronti con i risultati di test diagnostici

\*\* Dati ottenuti dai confronti con una valutazione ecografica o alla nascita

Fonte: Studio Clinico Veriseq NIPT Solution V2, Illumina

## ANEUPLOIDIE AUTOSOMICHE

Le aneuploidie autosomiche fetalì sono anomalie del numero dei cromosomi autosomici: le trisomie, caratterizzate da un cromosoma in più rispetto alla coppia presente in un cariotipo normale, e le monosomie, caratterizzate da un cromosoma in meno. La più comune alla nascita è la Trisomia 21, associata alla Sindrome di Down (si verifica in circa 1 nato vivo su 700); più rare sono la Trisomia 18 (Sindrome di Edwards, circa 1 su 3333) la Trisomia 13 (Sindrome di Patau, 1 su 5000) e quelle relative a tutti gli altri cromosomi autosomici, solitamente causa di aborto precoce, morte endouterina, perinatale o comunque di breve aspettativa di vita.

## ANEUPLOIDIE DEI CROMOSOMI SESSUALI

Le aneuploidie dei cromosomi sessuali sono caratterizzate dall'assenza di un cromosoma sessuale, nel caso della Sindrome di Turner (45,X – si verifica in circa 1 femmina nata viva su 2000), o dalla presenza di un cromosoma sessuale in più, nel caso della Sindrome di Klinefelter (XXY, 1 maschio nato vivo su 500), della Sindrome di Jacobs (XYY, circa 1 maschio nato vivo su 840) e della Sindrome XXX (circa 1 femmina nata viva su 1000).

## SINDROMI DA DELEZIONE/DUPLICAZIONE

Le delezioni/duplicazioni sono anomalie cromosomiche strutturali sbilanciate, non dipendenti dall'età materna, caratterizzate dalla perdita di un tratto di cromosoma (o dalla presenza di copie dello stesso frammento) e di conseguenza dei geni su di esso localizzati. Alcune delezioni/duplicazioni causano sindromi rare, associate a: anomalie cardiache, dismorfismi facciali e labiopalatoschisi, disturbi dell'alimentazione nella prima infanzia, alterazioni della funzionalità del tratto gastrointestinale e del sistema immunitario, ritardo mentale e/o deficit dello sviluppo neuro-cognitivo. La gravità delle manifestazioni cliniche varia in funzione delle dimensioni e della posizione del frammento cromosomico assente o duplicato.

LE DELEZIONI SONO PIÙ COMUNI  
DELLA SINDROME DI DOWN  
NELLE GESTANTI CON  
MENO DI 40 ANNI



ANOMALIE RILEVABILI	G-TEST TRISOMIES	G-TEST TWINS*	G-TEST XY	G-TEST DELETIONS	G-TEST WGA
Sindrome di Down (T21) Sindrome di Edwards (T18) Sindrome di Patau (T13)	✓	✓	✓	✓	✓
Sindrome di Turner Sindrome di Klinefelter Sindrome di Jacobs Sindrome XXX	✗	✗	✓	✓	✓
Trisomia 22 - Trisomia 16 - Trisomia 9	✗	✗	✗	✓	✓
Sindrome di Cri du Chat Sindrome da delezione 1p36 Sindrome di Dandy-Walker Monosomia 9p Sindrome di Jacobsen Sindrome degli occhi di gatto (CES) Oloprosencefalìa 6 Sindrome Yuan-Harel-Lupski Sindrome WAGR Sindrome di De Grouchy Sindrome da delezione Levy-Shanske Sindrome da delezione 16p12.2-p11.2 Sindrome di Langer-Giedion Sindrome DiGeorge tipo 2	✗	✗	✗	✓	✓

## G-TEST WHOLE GENOME ANALYSIS (WGA)

Trisomia 1 - Trisomia 2 - Trisomia 3 - Trisomia 4 Trisomia 5 - Trisomia 6 - Trisomia 7 - Trisomia 8 Trisomia 10 - Trisomia 11 - Trisomia 12 - Trisomia 14 Trisomia 15 - Trisomia 17 - Trisomia 19 - Trisomia 20	✗	✗	✗	✗	✓
Monosomie autosomiche	✗	✗	✗	✗	✓
Delezioni/duplicazioni in tutti i cromosomi	✗	✗	✗	✗	✓
Rilevazione cromosoma Y (sesso fetale)**	✓	✓	✓	✓	✓

L'analisi dell'intero genoma rende possibile l'ampliamento della ricerca di trisomie, monosomie e delezioni/duplicazioni a tutti i cromosomi. Il G-test WGA prevede un protocollo di analisi certificato **CE-IVD** basato sull'automazione e sul sequenziamento **paired-end ad elevata risoluzione** (fino a 60 milioni di reads).

Ciò garantisce da una parte, la standardizzazione qualitativa dei flussi di lavoro, dall'altra la possibilità di rilevare trisomie, monosomie e delezioni/duplicazioni, anche di piccolissime dimensioni (fino a 7Mb), a carico dell'intero corredo cromosomico, mantenendo un bassissimo tasso di risultati falsi positivi.

\* Unica opzione disponibile per le gravidanze gemellari (massimo 2 feti)

\*\* Nelle gravidanze gemellari in cui viene rilevato l'Y, non si può stabilire se appartenga ad uno o a entrambi i feti

## AFFIDABILITÀ

- Protocollo di analisi interamente certificato CE-IVD
- Sequenziamento del DNA ad elevata risoluzione (fino a 60 milioni di reads)
- Sensibilità maggiore del 99,9% per le trisomie 21, 18 e 13
- Falsi positivi per le trisomie 21, 18 e 13 inferiori allo 0,1%
- Sensibilità maggiore del 95,5% per lo screening dell'intero genoma
- Specificità maggiore del 99,3% per qualunque opzione di analisi
- Rilevazione di delezioni/duplicazioni di piccolissime dimensioni (fino a 7Mb)

## VANTAGGI

- Richiede un normale prelievo di sangue, quindi, nessun rischio abortivo
- Si esegue a partire dalla 10a settimana di gestazione
- Ha una elevatissima accuratezza
- Prevede un rimborso\* per l'eventuale consulenza genetica
- Prevede un rimborso\* per l'eventuale analisi dei villi coriali o del liquido amniotico
- Risultati in circa 5 giorni lavorativi\*\*, per qualunque opzione di analisi

\* Il rimborso è soggetto a limitazioni. Per maggiori dettagli è possibile contattare il numero verde prima di sottoporsi al test.

\*\* I tempi si intendono dall'arrivo presso i laboratori e possono variare in funzione delle caratteristiche del campione



## INDICAZIONI

- Gravidanze singole o gemellari (massimo due feti)
- Gravidanze singole in cui la diagnosi prenatale invasiva è controindicata
- Gravidanze singole o gemellari da fecondazione assistita (omologa e eterologa)
- Gravidanze in cui l'età dei genitori rappresenta un fattore di rischio
- Gravidanze con esito di alto rischio da test prenatali su base statistica

## PRELIEVO E TRASPORTO

Il prelievo di sangue periferico materno richiesto per il G-test è di circa 8ml; può essere eseguito a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana di gestazione utilizzando la provetta certificata CE-IVD fornita nel kit di prelievo e trasporto G-test. Il sangue prelevato viene inserito in un kit specifico per il trasporto di materiale biologico, nel rispetto della normativa UN3373, e inviato ai laboratori di Bioscience Genomics, ubicati presso il Dipartimento di Biologia dell'Università di Roma Tor Vergata, dove vengono svolte tutte le fasi dell'analisi, secondo un rigoroso protocollo certificato CE-IVD.



## PROCEDURA G-TEST

1



Counseling pre test e  
consenso informato

2



Prelievo di sangue  
periferico materno

3



Spedizione del campione  
di sangue prelevato

4



Sequenziamento del  
DNA estratto dal plasma

5



Analisi dei dati  
con algoritmo  
certificato CE-IVD

6



Invio del  
risultato

7



Counseling  
post test

## References

- 1 Nagaoka S, Hassold T, Hunt P. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):493-504. doi:10.1038/nrg3245.
- 2 Gardner RJ, Sutherland GR, Schaffer LG. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4th edition. New York (NY): Oxford University Press; 2012.
- 3 Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636.
- 4 American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal aneuploidy. Practice Bulletin No. 163. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(5):e123-137.
- 5 Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr 11. doi: 10.1002/uog.17484.
- 6 Bianchi D, Parker R, Wentworth J et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *N Engl J Med.* 2014;370(9):799-808. doi:10.1056/nejmoa1311037.
- 7 Benn P, Borrell A, Chiu RW, et al. "Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis." *Prenat Diagn* 35 (2015): 725-34.
- 8 Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016: doi:10.1038/gim.2016.97.
- 9 Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Nov;23(11):1438-50.
- 10 Grafi, et al. "Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results." *Genetics in Medicine* 16 (2014): 620-624.
- 11 Wellesley, et al. "Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from populationbased congenital anomaly registers in Europe." *European Journal of Human Genetics* 20 (2012): 521-526.
- 12 Norton S, Lechner J, Williams T, Fernando M et al. A Stabilizing Reagent Prevents Cell-free DNA Contamination by Cellular DNA in Plasma During Blood Sample Storage and Shipping as Determined by Digital PCR. *Clinical Biochem.* 2013;46: 1561–1565. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.002.
- 13 Bianchi D W, et al. "Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing." *Obstet Gynecol* 119 (2012): 890-901.
- 14 Ehrlich M, et al. "Genome-wide cfDNA screening: clinical laboratory experience with the first 10,000 cases." *Genet Med* 19 (2017): 1332-1337.
- 15 Pertile, MD, et al. "Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of feto-placental disease." *Sci Transl Med* 9 (2017): eaan1240.

Numero Verde  
**800 690 914**

[www.bioinst.com](http://www.bioinst.com)

[info@bioinst.com](mailto:info@bioinst.com)



**ROMA** - Univ. degli Studi di Roma Tor Vergata, Dip. di Biologia - Via della Ricerca Scientifica 1, 00133 Roma

**MILANO** - Ospedale San Raffaele, DIBIT 1, via Olgettina 60, 20132 Milano