



INFORMATIVA ALLO SCREENING NEONATALE DA DNA DEL NEONATO

A. Finalità

Il test **BabyNEXT™** è un accurato test di screening neonatale che analizza il DNA del neonato per più di 200 patologie, inoltre, fornisce delle informazioni genetiche personalizzate sul metabolismo di più di 30 farmaci. Il **test genetico BabyNEXT™** rileva mutazioni associate a patologie che possono essere trattate con farmaci, cambiamenti nella dieta, o altre terapie. L'identificazione precoce di una mutazione correlata ad una patologia grazie a **BabyNEXT™** permette un intervento terapeutico farmacologico e/o dietetico finalizzato alla prevenzione delle possibili conseguenze sulla salute del neonato.

Il test è presente in due versioni:

Standard – Analizza 86 geni per 87 malattie (tra cui le 34 patologie del Recommended Uniform Screening Panel RUSP) e 12 geni per oltre 30 farmaci.

Extended – Analizza 220 geni per 222 malattie (tra cui le 34 patologie del Recommended Uniform Screening Panel RUSP) e 12 geni oltre 30 farmaci.

B. Cos'è lo screening neonatale

La maggior parte dei bambini sono sottoposti a screening subito dopo il parto. Comunemente noto come screening neonatale, questo programma della sanità pubblica aiuta a identificare i neonati ad alto rischio di gravi, ma trattabili, patologie metaboliche ereditarie subito dopo la nascita.

Molte di queste patologie hanno un esordio silente, quindi senza uno screening precoce potrebbero non essere diagnosticate finché i sintomi non appaiono, e potrebbe essere troppo tardi per prevenire delle gravi conseguenze per la salute del bambino. Uno screening proattivo può aiutare i genitori e i pediatri a identificare patologie nelle prime fasi della vita, in modo che il trattamento possa essere iniziato immediatamente.

Lo screening neonatale è attualmente eseguito solo per alcune patologie selezionate che possono essere analizzate mediante test biochimici da sangue e per le quali esistono opzioni di trattamento¹. Ogni Paese determina per quali patologie i neonati saranno sottoposti a screening, pertanto diversi Paesi potrebbero esaminare diverse malattie. Generalmente, molti Paesi esaminano le 34 patologie consigliate nel Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)^{2,3}. In Italia lo Screening Neonatale Esteso (SNE) per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie è uno dei più importanti programmi di medicina preventiva pubblica. Mediante indagini biochimiche effettuate su un semplice prelievo di sangue dal tallone del neonato, lo screening neonatale esteso identifica precocemente 40 gravi patologie in epoca neonatale. **BabyNEXT™** è un test neonatale molto più esteso che esamina tutte le patologie presenti nel RUSP e nel SNE, e altre patologie aggiuntive (+ 53 nel **BabyNEXT™** Standard panel, +188 nel **BabyNEXT™** Extended panel) che possono beneficiare della diagnosi precoce.

BabyNEXT™ è un test genetico che analizza il DNA per verificare la presenza di mutazioni che possono causare determinate malattie. Poiché molte malattie non possono essere rilevate mediante l'analisi biochimica da sangue, BabyNEXT™ è in grado di esaminare un range più ampio di patologie rispetto agli screening neonatali del Sistema Sanitario Nazionale.

C. Risultati del test BabyNEXT™

“POSITIVO“

Patogenetico/ Probabile patogenetico

Un referto positivo indica che il test ha identificato una mutazione correlata a una patologia, o a probabile significato patogenetico. Tale risultato può dare indicazioni per migliorare l'appropriatezza terapeutica.

Nel referto sono riportate solo le mutazioni con **significato patogenetico noto o probabile patogenetico**.

“NEGATIVO“

Non patogenetico / Rilevate mutazioni con probabile significato patogenetico

Un referto negativo indica che non è stata rilevata nessuna mutazione con significato patogenetico noto o probabile patogenetico nei geni esaminati.

Un risultato negativo riduce, ma non elimina, il rischio per il neonato di essere affetto da queste malattie genetiche o altre malattie genetiche non coperte da BabyNEXT™. Il test è destinato esclusivamente all'identificazione delle mutazioni nel DNA che causano malattie genetiche (patogenetiche o probabili patogenetiche). Le varianti con significato clinico incerto (VOUS), ovvero le varianti per le quali non esistono ancora sufficienti conoscenze per la determinazione inequivocabile del significato clinico, non sono riportate nel test BabyNEXT™.

Nessun test genetico può rilevare tutte le possibili varianti geniche che potrebbero causare una malattia.

D. Procedura del test

Il DNA viene isolato dalle cellule raccolte mediante tampone buccale per poi essere amplificato tramite PCR. Attraverso un processo tecnologico avanzato di sequenziamento parallelo massivo (Massive parallel sequencing MPS), che impiega tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) con sequenziatori ILLUMINA/Thermo Fisher, i geni inclusi nei pannelli BabyNEXT™ si sequenziano completamente (esoni e regioni introniche adiacenti ± 5 nucleotidi) ad un'elevata profondità di lettura. Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

E. Limiti dell'esame

Questo esame valuta solo malattie genetiche ed i geni selezionati. Il test non evidenzia altre malattie genetiche o geni non specificatamente investigati.

L'esame inoltre non è in grado di evidenziare

- Mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre +/- 5 nucleotidi dai breakpoints,
- Delezioni, inversioni, duplicazioni maggiori di 20 pb
- Mosaicismi della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti)

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. Tra le potenziali cause di mancanza di uniformità troviamo la quantità e la qualità del DNA estratto dai campioni prenatali che potrebbero portare al non rilevamento delle mutazioni geniche. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi. Per una corretta interpretazione dei risultati, è fondamentale avere informazioni accurate sulla salute del paziente e su qualsiasi patologia nella storia clinica della coppia e dei loro parenti. Queste informazioni permettono ai nostri genetisti di interpretare meglio i risultati genetici.

F. Tempi di attesa per i risultati

I risultati dell'esame genetico saranno disponibili in circa 15 giorni lavorativi. Tali termini possono comunque prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame o approfondimenti diagnostici o dubbi interpretativi.

G. Bibliografia

1. Feuchtbaum, L, et al. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet. Med.* 2012; 14(11):937-45. PMID: 22766612
2. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
3. "Newborn Screening: Beyond the Spot" Urv et Al. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:323-346.
4. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
5. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *The Journal of cell biology.* 2012 Nov 26;199(5):723-34
"ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing." Grody et Al. *Genet Med.* 2013 5(7):565-74.