

**Il test per
l'analisi
del DNA fetale
di ultima
generazione**



NATIVA



NATURAL



NATIVA

Il test per l'analisi del DNA fetale di ultima generazione

NATIVA è il test prenatale non invasivo (NIPT - Non Invasive Prenatal Test) di ultima generazione. È un test di screening che fornisce una risposta sulla possibile presenza di anomalie cromosomiche del feto come la Sindrome di Down e le altre più comuni.

Il test **NATIVA** è rapido, affidabile, non invasivo e senza rischi per la mamma e per il bambino.

Analizzando i frammenti di DNA fetale che circolano liberamente nel sangue materno, è possibile individuare le gravidanze a rischio per le quali è consigliabile un ulteriore approfondimento con tecniche diagnostiche invasive, come la villo-centesi o l'amniocentesi.

NATIVA è eseguito nei laboratori di Genetica Medica di BioRep, con sede a Milano all'interno del Parco Scientifico del San Raffaele, accreditati dalla Regione Lombardia.

NATIVA È CERTIFICATO CE-IVD (In Vitro Diagnostics) PER L'ANALISI DELLE ANEUPLOIDIE DI TUTTI I CROMOSOMI E DELLE DELEZIONI E DUPLICAZIONI PARZIALI ≥ 7 Mb.

Cosa analizza

Attraverso i test **NATIVA** è possibile richiedere diversi livelli di approfondimento dello screening prenatale a seconda delle necessità cliniche.

E' possibile scegliere tra 5 differenti test come riportato di seguito.

NATIVA

1

Trisomia 21	Sindrome di Down
Trisomia 18	Sindrome di Edwards
Trisomia 13	Sindrome di Patau
Aneuploidie dei cromosomi sessuali	XXX, XO, XXY, XYY
Analisi sesso fetale	
Certificazione CE/IVD	



NATIVA

2

Trisomia 21	Sindrome di Down
Trisomia 18	Sindrome di Edwards
Trisomia 13	Sindrome di Patau
Aneuploidie dei cromosomi sessuali	XXX, XO, XXY, XYY
Microdelezioni 22q 11.2, 1p 36, 15q 11.2, 15q 11.2, 5p 15.3, 4p 16.3	
Analisi sesso fetale	
Solo in presenza di gravidanza singola	

NATIVA

3

Trisomia 21	Sindrome di Down
Trisomia 18	Sindrome di Edwards
Trisomia 13	Sindrome di Patau
Aneuploidie dei cromosomi sessuali	XXX, XO, XXY, XYY
Microdelezioni 22q 11.2, 1p 36, 15q 11.2, 15q 11.2, 5p 15.3, 4p 16.3	
Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)	
Analisi sesso fetale	
Solo in presenza di gravidanza singola	



NATIVA ^{CE IVD} 23

4

Trisomia 21	Sindrome di Down
Trisomia 18	Sindrome di Edwards
Trisomia 13	Sindrome di Patau
Aneuploidie dei cromosomi sessuali	XXX,X0,XXY,XXY
Aneuploidie di tutti i cromosomi autosomici (RAAs)	
Analisi sesso fetale	
Certificazione CE/IVD	

NATIVA ^{CE IVD} next

5

Trisomia 21	Sindrome di Down
Trisomia 18	Sindrome di Edwards
Trisomia 13	Sindrome di Patau
Aneuploidie dei cromosomi sessuali	XXX, X0, XXY, XYY
Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)	
Delezioni e duplicazioni parziali $\geq 7\text{Mb}$ (CNVs)	
Analisi sesso fetale	
Certificazione CE/IVD	

Le aneuploidie cromosomiche

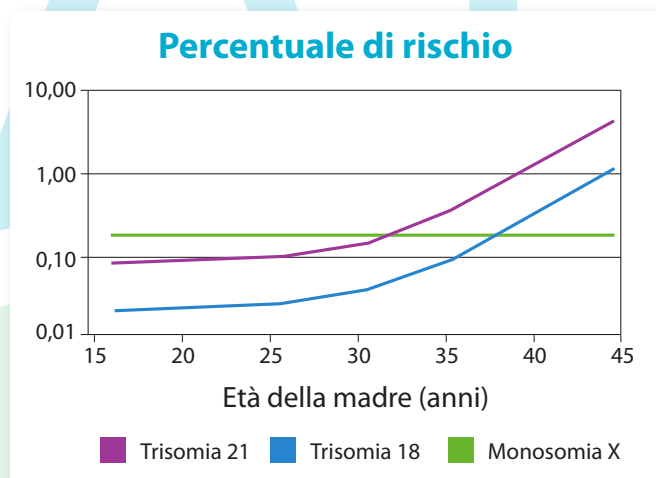
Tutti i test **NATIVA** analizzano **le aneuploidie fetali più frequenti a carico dei cromosomi 21, 18, 13, e dei cromosomi sessuali.**

A seconda della scelta di screening, è possibile estendere l'analisi a tutti i cromosomi per l'identificazione delle aneuploidie rare (Rare Autosomal Aneuploidies-RAAs), delle delezioni e duplicazioni parziali ≥ 7 Mb (Copy Number Variant-CNVs) o delle microdelezioni più comuni.

NATIVA valuta l'eventuale presenza di aneuploidie cromosomiche - condizioni che si verificano quando un individuo presenta un cromosoma in più o in meno rispetto al normale cariotipo umano.

La prevalenza di alcune anomalie cromosomiche comuni, come la Sindrome di Down (trisomia 21) e la Sindrome di Edwards (trisomia 18), aumenta con l'avanzare dell'età materna, in particolare dopo i 35 anni di età, a causa dell'alterazione dei meccanismi di non disgiunzione cromosomica.

Per altre aneuploidie cromosomiche, come la Sindrome di Turner (Monosomia X), non sono state evidenziate correlazioni con l'età materna.



Allen EG et al. "Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome non disjunction: are port from the Atlanta and National Down Syndrome Projects". Hum Genet. 2009 Feb; 125 (1):41-52.

ACOGPB#163 Clinical Management guide line for Obstetrician-Gynecologist: Screening for fetal aneuploidies -May2016



Aneuploidie cromosomiche frequenti

Sindrome di Down (o trisomia 21): è la trisomia più frequente alla nascita ed è causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 21. È associata a disabilità mentali gravi o moderate. Può inoltre causare problematiche che interessano l'apparato digerente e cardiaco.

Sindrome di Edwards (o trisomia 18): è causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 18 ed è associata a gravi malformazioni con un elevato rischio di aborto spontaneo e un'aspettativa di vita ridotta.

Sindrome di Patau (o trisomia 13): è causata dalla presenza di una copia in più del cromosoma 13 ed è associata ad un elevato rischio di aborto. I bambini nati con Sindrome di Patau solitamente presentano gravi difetti cardiaci congeniti ed altre patologie; difficilmente sopravvivono oltre il primo anno di vita.

Aneuploidie dei cromosomi sessuali

Sindrome di Turner (45, X0): dovuta alla presenza di un solo cromosoma X nelle donne. I soggetti affetti presentano un fenotipo femminile ma nell'85-90% dei casi non sviluppano o sviluppano solo parzialmente i caratteri sessuali secondari, con conseguente infertilità o menopausa precoce. Possono manifestarsi difetti cardiaci, anomalie renali e bassa statura e disturbi del comportamento.

Sindrome di Klinefelter (47, XXY): dovuta alla presenza di un cromosoma sessuale X in più nei maschi. I soggetti affetti presentano una riduzione dei valori di testosterone, se non trattati precocemente alla pubertà, e possono presentare ipogonadismo ed infertilità. E' presente un rischio aumentato di ritardo del linguaggio e disturbo dell'apprendimento.

Trisomia del cromosoma X (47, XXX): dovuta alla presenza di un cromosoma X in più nelle donne. Non comporta caratteristiche fenotipiche peculiari. Viene riportata spesso un'alta statura proporzionata. Lo sviluppo puberale è normale ma in un terzo dei casi può essere presente ridotta fertilità, dismenorrea e menopausa precoce. In due terzi dei casi può essere presente un ritardo dello sviluppo psicomotorio.

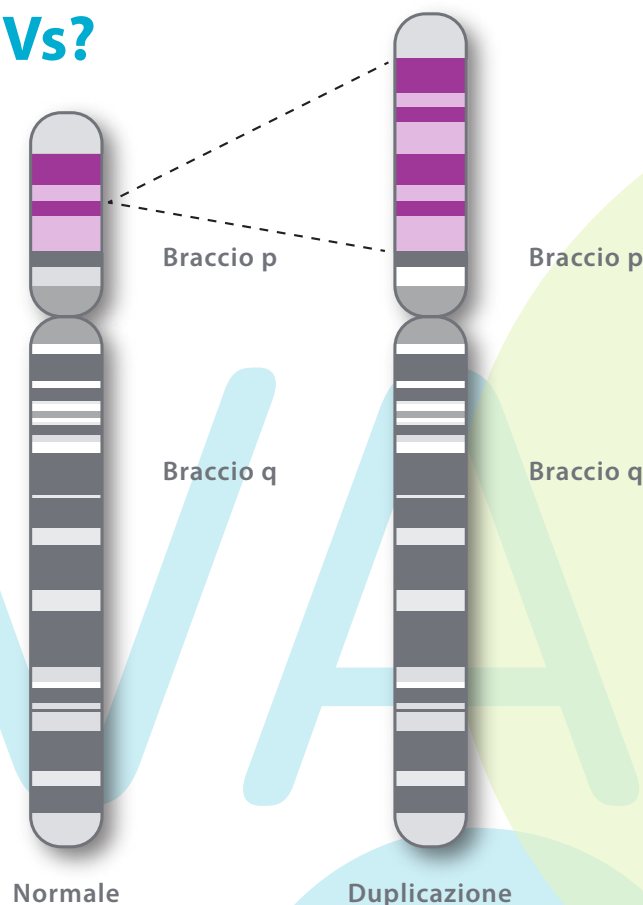
Sindrome di Jacobs o disomia del Y (47, XYY): dovuta alla presenza di un cromosoma Y in più nei maschi. La maggior parte degli affetti presenta alta statura con normale sviluppo sessuale e fertilità solitamente conservata. Lo sviluppo intellettuale è solitamente nella norma, possono manifestarsi un ritardo del linguaggio, disturbo dell'apprendimento e ipotonia muscolare.

Cosa sono le RAAs e le CNVs?

Le Aneuploidie Autosomiche Rare (**RAAs**) sono le alterazioni numeriche (presenza di un cromosoma in più o in meno rispetto al cariotipo normale umano) che si possono verificare in tutti i cromosomi.

Le duplicazioni e delezioni parziali (**CNVs**) sono anomalie cromosomiche che presentano porzioni di DNA in più o in meno rispetto al cariotipo normale e possono verificarsi in qualsiasi regione cromosomica.

NATIVA NEXT analizza tutte le RAAs e le CNVs di dimensioni >7Mb



Perché analizzare le RAAs e le CNVs?

L'incidenza delle RAAs nei primi stadi di gravidanza è stimata 0.34%. L'incidenza delle CNV >7Mb è stimata 0.10% che insieme alle RAAs (0.34%) costituiscono **0.44% delle incidenze delle condizioni cromosomiche totali**. Comparata allo 0.50% dell'incidenza stimata delle trisomie più comuni 21, 18, 13⁽¹⁾

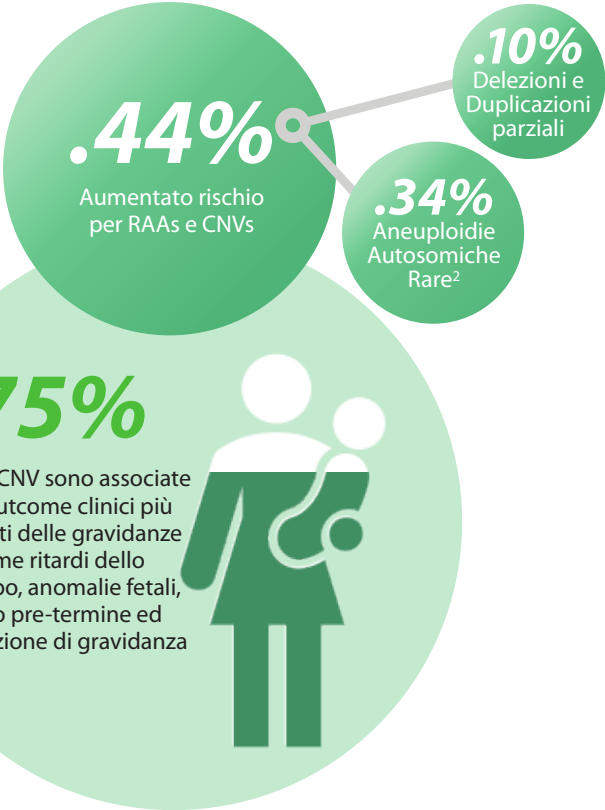
¹ Pertile MD et al. "Rare autosomal trisomies, revealed by maternal plasma DNA sequencing, suggest increased risk of fetoplacental disease". Sci Transl Med. 2017; 9(405)

² Fergus S "Rare autosomal trisomies: important and not so rare". Prenat Diagn. 2018 Sep;38(10):765-771

³ Van Opstal et al. "Origin and clinical relevance of chromosomal aberrations other than the common trisomies detected by genome-wide NIPS: results of the TRIDENT study". Genet Med. 2018

A causa delle possibili complicazioni durante la gravidanza, in presenza di RAA e CNVs, le gestanti richiedono un'attenta consulenza, un test diagnostico prenatale e un monitoraggio più stringente sulle condizioni di salute della madre e del feto⁽³⁾.

NATIVA NEXT è l'unico test di screening prenatale in grado di analizzare sia le aneuploidie di tutti i cromosomi (comuni e RAA) sia le delezioni e duplicazioni parziali (CNVs) di dimensioni $\geq 7\text{Mb}$.
NATIVA NEXT è l'unico test ad oggi certificato CE-IVD sia per l'identificazione delle RAA che delle CNVs.



Microdelezioni

NATIVA PLUS e **NATIVA KARYON** analizzano la presenza di **microdelezioni**, anomalie strutturali dei cromosomi causate dalla perdita di piccole porzioni di DNA. Alcune microdelezioni sono specifiche di regioni cromosomiche ben caratterizzate e sono associate a particolari sindromi.

Le sindromi da microdelezione sono patologie clinicamente riconoscibili, caratterizzate da un fenotipo peculiare, ed includono le sindromi riportate in tabella.

Sindrome da Microdelezione	Regione cromosomica interessata	Incidenza
Sindrome di Di George	22q 11.2	1/ 4.000
Sindrome da delezione 1p36	1p 36	1/ 4.000 - 1/10.000
Sindrome di Angelman	15q 11.2	1/12.000
Sindrome di Prader Willi	15q 11.2	1/10.000 – 1/25.000
Sindrome di Cri du Chat	5p 15.3	1/20.000 – 1/ 50.000
Sindrome Wolf-Hirschhorn	4p 16.3	1/ 50.000

A chi prescrivere il test

NATIVA è indicato per tutte le donne in gravidanza e, a differenza dei test diagnostici invasivi, non presenta rischi per il feto. Può essere eseguito a partire dalla 10ª settimana gestazionale in poi.

Il test è indicato in caso di:

- Gravidanza a rischio in cui la diagnosi prenatale invasiva è controindicata
- Gravidanza in cui il test combinato (livelli di PAPP-A e hCG + translucenza nucale) fornisca un rischio di anomalia cromosomica
- Gestanti con precedenti aborti
- Storia familiare per aneuploidie cromosomiche

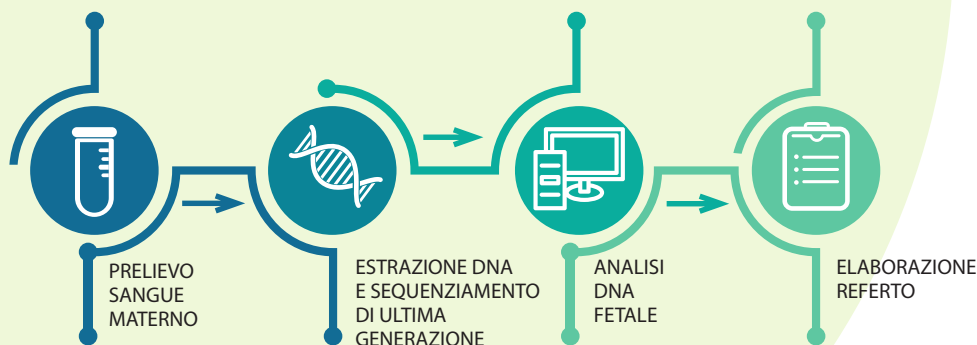
Può essere eseguito anche in caso di:

- Gravidanza gemellare
- Gravidanza da fecondazione assistita (omologa o eterologa)

Come effettuare il test

Il test **NATIVA** è effettuato su un semplice prelievo di sangue materno, non è invasivo e non comporta alcun rischio per la gestante e il bambino.

NATIVA analizza i frammenti di DNA fetale che circolano liberamente nel sangue materno. Il procedimento è semplice ed il risultato si ottiene in **5/7 giorni lavorativi** a partire dal ricevimento del campione al laboratorio.



BioRep offre, in caso di esito positivo, la consulenza post-test con i propri genetisti.



Nativa: la risposta più attendibile e accurata

NATIVA è il test prenatale non invasivo clinicamente validato su migliaia di gravidanze, fornisce informazioni precise e puntuali sulle aneuploidie di tutti i cromosomi, le delezioni e le duplicazioni cromosomiche di dimensione ≥ 7 Mb e sei microdelezioni.

NATIVA, grazie alla maggiore sensibilità e specificità rispetto ai test di screening convenzionali, diminuisce il ricorso a esami diagnostici invasivi, riducendo il rischio di aborto ad essi correlato.



SENSIBILITÀ

> 99% Per le Aneuploidie più comuni
IDENTIFICA LA PRESENZA DI ANOMALIE
Basso rischio di falsi negativi

SPECIFICITÀ

> 99% Per le Aneuploidie più comuni
ESCLUDE LA PRESENZA DI ANOMALIE
Basso rischio di falsi positivi

NATIVA

Tecnologia all'avanguardia: next-generation sequencing (NGS)



NATIVA, NATIVA 23 e NATIVA NEXT sono basati sulla tecnologia **Whole Genome Sequencing VeriSeq™ NIPT Solution v2 di Illumina.**

Workflow di analisi ed elaborazione dei risultati **completamente automatizzati e certificati CE-IVD**, migliore performance, riduzione del numero di falsi positivi e tasso di fallimenti più basso.



Tecnologia **Pair-Ends sequencing** che permette di ottenere una maggiore quantità di informazione genetica per ogni singolo sequenziamento.

NATIVA PLUS e NATIVA KARYON sono basati sulla tecnologia **Whole Genome Sequencing Verifi Plus™** ed eseguiti presso la sede di Verinata Health Inc. in USA, laboratori certificati CLIA e CAP.



Qualità certificata

Tutto il flusso di analisi di **NATIVA, NATIVA 23 e NATIVA NEXT** è **certificato CE-IVD (In-Vitro Diagnostic).**

La certificazione **CE-IVD**, rilasciata dalla Comunità Europea, attesta che NATIVA soddisfa i requisiti comunitari e i livelli di performance previsti per i prodotti ad uso medico, conformi alla Direttiva 98/79/CE secondo garanzia di qualità e sicurezza.

I test NATIVA sono integralmente analizzati e refertati presso i laboratori di BioRep, situati presso il parco scientifico dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

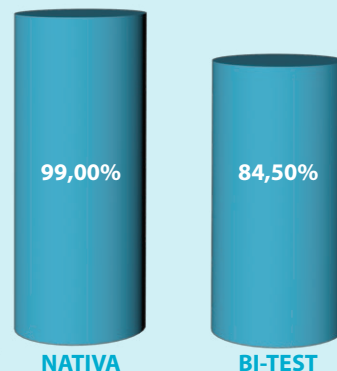


Le procedure di screening prenatale a confronto

Rispetto a **NATIVA**, i test di screening prenatale convenzionali hanno una detection rate più bassa e una percentuale maggiore di falsi positivi per la trisomia 21. Il test **NATIVA** può essere utilizzato come test contingente al Bi-test con rischio basso/intermedio.

*Screening Tests for Birth Defects, American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2017.

Performance per Trisomia 21



Raccomandazioni

Il test **NATIVA** non è un sostituto della diagnosi prenatale invasiva, quali amniocentesi e villocentesi, ma è un esame di screening i cui risultati devono essere valutati nel contesto del quadro clinico e anamnestico della gestante.

Il test non rileva lo stato di salute della madre e non è in grado di evidenziare le alterazioni dei cromosomi non analizzati, i riarrangiamenti cromosomici strutturali bilanciati e sbilanciati, le poliploidie.

Il test va inserito in un percorso di gravidanza concordato con il proprio medico curante.

Il caso di gravidanze gemellari:

- Non analizza le aneuploidie dei cromosomi sessuali
- In caso di esito positivo non è in grado di discriminare quale dei due feti ne sia affetto
- Rileva esclusivamente la presenza o assenza del cromosoma Y

Il test non è raccomandato in caso di:

- Vanishing twin o gemellare evanescente
- Gravidanze multiple con più di due feti
- Gestante nota per essere affetta da tumore
- Immunoterapia, radioterapia o emotrasfusione eseguita dalla gestante entro i 3 mesi precedenti
- Trapianto allogenico d'organo nella gestante
- Mosaicismi cromosomici presenti nella madre coinvolgenti i cromosomi oggetto d'indagine

Perchè scegliere NATIVA

NATIVA è il test di screening prenatale clinicamente validato su migliaia di gravidanze in grado di rilevare le aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13 e di tutti gli altri cromosomi, le delezioni e le duplicazioni parziali, le microdelezioni, le aneuploidie sessuali e il sesso del feto.



Grazie alle più avanzate tecnologie di sequenziamento con tecniche di Next-Generation Sequencing (NGS), BioRep offre anche servizi di analisi del DNA a fini diagnostici o di ricerca. BioRep è una struttura sanitaria accreditata SMel per la genetica medica con l'iscrizione nel Registro della Regione Lombardia (Nr.1417 del 27.03.2019)

BioRep è certificata secondo la norma internazionale ISO 9001:2015, volta al miglioramento continuo e costante dell'azienda, con l'obiettivo di garantire il più elevato standard qualitativo nei processi aziendali.

BioRep è una società del Gruppo Sapio che opera nel campo delle biotecnologie a livello internazionale. Nata nel 2003, BioRep è un Centro di Risorse Biologiche che fornisce soluzioni complete per la conservazione a lungo termine di materiale biologico e servizi di laboratorio ad istituti di ricerca pubblici e privati (ospedali, università, cliniche), aziende biotech e farmaceutiche, garantendo i più elevati livelli di qualità e sicurezza.

Per informazioni



www.nativaprenatale.it



BIOREP S.R.L.

Via Olgettina, 60 - c/o DIBIT 2 - Palazzina San Michele 1 - 20132 Milano

Tel. +39 02 58014369 - Fax +39 02 58018471 - E-mail nipt@biorep.it

www.biorep.it

è una società del gruppo



Respiare il futuro