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

# 







# 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 villocentesi 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 CLINICAMENTE VALIDATO PER L'ANALISI DELLE ANEUPLOIDIE DI TUTTI I CROMOSOMI E DELLE DELEZIONI E DUPLICAZIONI PARZIALI ≥ 7 Mb

#### Cosa analizza

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

E' possibile scegliere tra 6 differenti test come riportato di seguito.

# NATIVA

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 (escludibile su richiesta)

Per gravidanze singole o gemellari

#### NATIVA Plus

Trisomia 21 Sindrome di Down

Trisomia 18 Sindrome di Edwards

Trisomia 13 Sindrome di Patau

Aneuploidie dei cromosomi sessuali XXX, XO, XXY, XYY

Microdelezioni 1p36, 4p, 5p, 15q11q13, 22q11.21

Analisi sesso fetale

Solo in presenza di gravidanza singola

2

## NATIVA Karyon

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 1p36, 4p, 5p, 15q11q13, 22q11.21

Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)

Analisi sesso fetale

Solo in presenza di gravidanza singola

# NATIVA 23

Trisomia 21 Sindrome di Down

Trisomia 18 Sindrome di Edwards

Trisomia 13 Sindrome di Patau

Aneuploidie dei cromosomi sessuali XXX, XO, XXY, XYY

Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)

Analisi sesso fetale (escludibile su richiesta)

Per gravidanze singole o gemellari



Trisomia 21 Sindrome di Down

Trisomia 18 Sindrome di Edwards

Trisomia 13 Sindrome di Patau

Aneuploidie dei cromosomi sessuali XXX, XO, XXY, XYY

Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)

Delezioni e duplicazioni parziali ≥7Mb (CNVs)

Analisi sesso fetale (escludibile su richiesta)

Per gravidanze singole o gemellari

# NATIVA complete 5 o 11 microdelezioni

Trisomia 21 Sindrome di Down

Trisomia 18 Sindrome di Edwards

Trisomia 13 Sindrome di Patau

Aneuploidie dei cromosomi sessuali XXX, XO, XXY, XYY

Aneuploidie di tutti cromosomi autosomici (RAAs)

Delezioni e duplicazioni parziali ≥7Mb (CNVs)

**5** Microdelezioni 1p36, 4p, 5p, 15q11q13, 22q11.21

**11** Microdelezioni 1p36, 4p, 5p, 15q11q13, 22q11.21, 17p13, 17p11.2, 22q13, 2q37, 8q24, 11qter

Analisi sesso fetale

Solo in presenza di gravidanza singola

#### Le anomalie cromosomiche

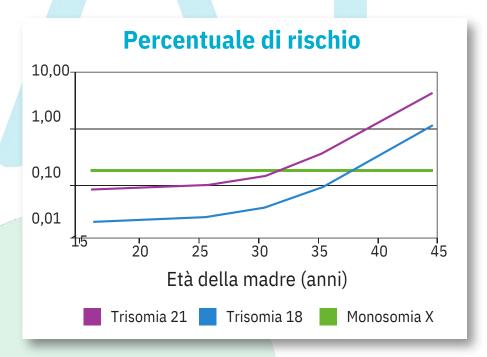
TUTTI I TEST NATIVA ANALIZZANO LE ANEUPLOIDIE FETALI PIÙ FREQUENTI A CARICO DEI CROMOSOMI 21, 18, 13, E DEI CROMOSOMI SESSUALI.

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 duplicazion<mark>i parziali ≥7 Mb</mark> (Copy Number Variations-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 parzialmente i caratteri sessuali secondari, con conseguente infertilità o menopausa precoce. Possono manifestarsi difetti cardiaci, anomalie renali, 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. 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.

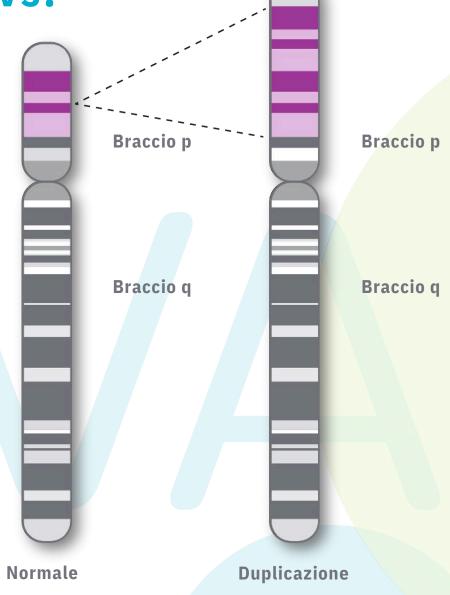
Sindrome di Jacobs o disomia del cromosoma Y (47, XYY): dovuta alla presenza di un cromosoma Y in più nei maschi. La maggior parte degli affetti presenta alta statura con normale sviluppo sessuale e fertilità solitamente conservata. Lo sviluppo intellettivo è solitamente nella norma, possono manifestarsi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

Cosa sono le RAAs e le CNVs?

Le Aneuploidie Autosomiche Rare (RAAs) sono 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 e COMPLETE analizzano tutte le RAAs e le CNVs di dimensioni ≥ 7Mb

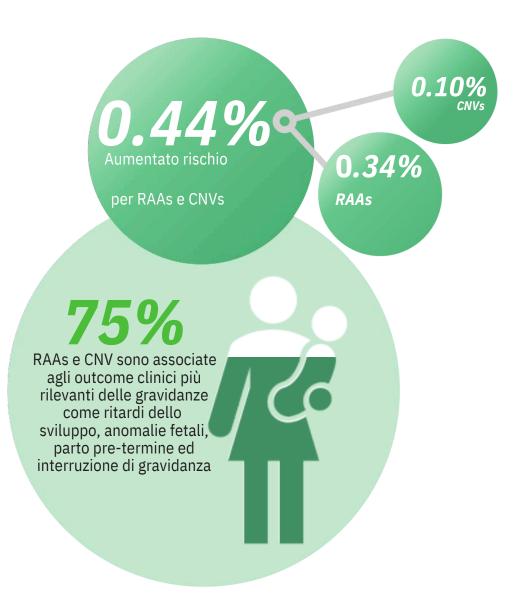


#### Perché analizzare le RAAs e le CNVs?

L'incidenza delle RAAs nei primi stadi di gravidanza è stimata 0.34%. L'incidenza delle CNVs≥ 7Mb è stimata 0.10% che insieme alle RAAs (0.34%) costituiscono **0.44% delle incidenze delle condizioni cromosomiche totali**, comparabile allo 0.50% dell'incidenza stimata delle trisomie più comuni 21, 18, 13.(1)(2)

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

NATIVA NEXT e COMPLETE sono gli unici test di screening prenatale in grado di analizzare sia le aneuploidie di tutti i cromosomi (comuni e RAAs) sia le delezioni e duplicazioni parziali (CNVs) di dimensioni ≥7Mb.



#### Microdelezioni

NATIVA PLUS, NATIVA KARYON e NATIVA COMPLETE analizzano la possibile 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. La tabella sottostante riporta le sindromi con maggiore incidenza.

Sindrome da Microdelezione	Regione cromosomica interessata	Incidenza
Sindrome di DiGeorge	22q11.21	1/ 4.000
Sindrome da delezione 1p36	1p36	1/ 4.000 - 1/10.000
Sindrome di Angelman	15q11q13	1/12.000
Sindrome di Prader-Willi	15q11q13	1/10.000 - 1/25.000
Sindrome di Cri-du-Chat	5p	1/20.000 – 1/ 50.000
Sindrome di Wolf-Hirschhorn	4p	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 10ma 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 Bi-test (livelli di PAPP-A e β-hCG + translucenza nucale) fornisca un rischio di anomalia cromosomica
- Gestanti con precedenti aborti
- Storia familiare per anomalie cromosomiche
- Età materna avanzata (≥35 anni)
- Gravidanza da fecondazione assistita (omologa o eterologa)

#### **Come effettuare il test**

**NATIVA** analizza i frammenti di DNA fetale che circolano liberamente nel sangue materno. Il procedimento è semplice ed il risultato si ottiene in circa **5/10 giorni lavorativi** a partire dal ricevimento del campione presso il laboratorio.



BIOREP OFFRE IN OGNI CASO UNA 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 fino a 5 o 11 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 Aneuplodie più comuni IDENTIFICA LA PRESENZA DI ANOMALIE Basso rischio di falsi negativi

### **SPECIFICITÀ**

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

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



Tutti i test NATIVA sono basati sulla tecnologia Whole Genome Sequencing VeriSeq™ NIPT Solution v2 di Illumina.

I flussi di lavoro di analisi ed elaborazione sono automatizzati e certificati CE-IVD <sup>(4)</sup>, garantendo prestazioni elevate e una riduzione del numero di falsi positivi e dei tassi di fallimento.





Tecnologia Paired-End sequencing che permette di ottenere una maggiore quantità di informazione genetica per ogni sequenziamento ed elevati livelli di accuratezza.

**BioRep** offre una **consulenza post-test** con i suoi genetisti in caso di risultati positivi, negativi o non conclusivi



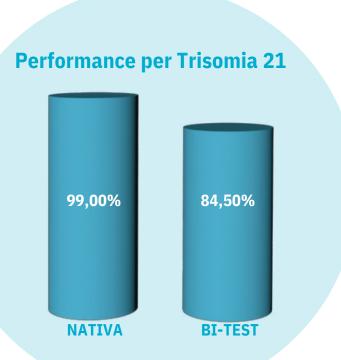
I test NATIVA sono analizzati e refertati presso i laboratori di BioRep, situati presso il parco scientifico dell'Ospedale San Raffaele di Milano.



# 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.

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



#### 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 le poliploidie.

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

#### In 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 (sindrome del gemello scomparso)
- 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.

# 0

#### **ESEGUITO IN ITALIA**

Eseguito nei nostri laboratori accreditati di Milano, situati all'interno del Parco Scientifico San Raffaele.



Utilizza dispositivi di raccolta e processi di laboratorio certificati CE-IVD.

#### **CONSULENZA GENETICA**

Il nostro Team di Consulenza Genetica è a disposizione per un consulto medico prima e dopo la consegna del referto.

#### **RAPIDO**

Il referto sarà inviato entro 5-10 giorni lavorativi dal ricevimento del campione nei laboratori, a seconda dello screening scelto.

#### **CONFORME**

Rispetta le Linee Guida del Ministero della Salute per lo screening prenatale non invasivo basato sul DNA fetale.

#### **ACCURATO**

Garantisce la migliore performance in termini di specificità e sensibilità, con il più basso tasso di fallimenti e di falsi positivi.

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 UNI EN 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.







#### **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

