

Carrier screening: dal preconcepimento al prenatale

Dr.ssa Eva Pompili

Centri Medici

NextFertility GynePro Bologna e Verona

Il Carrier Screening

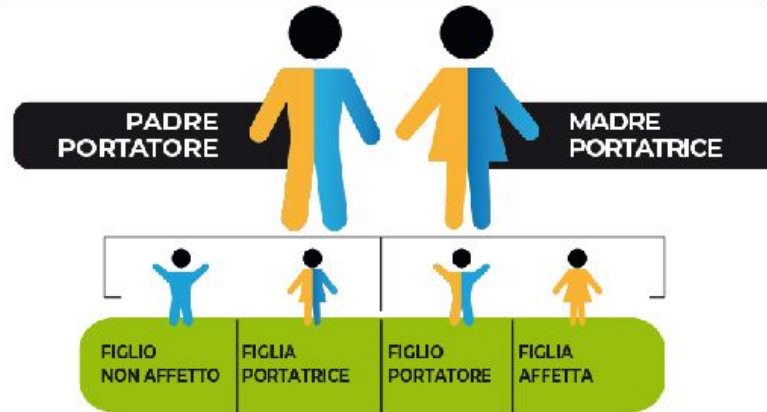


Il Carrier Screening (CS- screening del portatore) ha lo scopo di ricercare un possibile stato di portatore di una determinata variante genetica in pazienti asintomatici e quindi di individuare quelli in grado di trasmettere tale variante alla prole.

Il test è pertanto volto ad individuare soggetti portatori di patologie genetiche che presentano una frequenza elevata nella popolazione generale e, definendo il rischio di trasmissione di tali patologie genetiche, permette di offrire alla coppia un counseling specifico per il rischio riproduttivo.

Le indagini che favoriscono l'identificazione di caratteri ereditari di patologie genetiche, quali quelle AR e X-Linked a trasmissione materna, sono storicamente tra i problemi più ostici da gestire per il genetista per poter stimare un rischio o per escluderlo. In particolare vi è un numero cospicuo di patologie genetiche, dette AR, di cui un individuo può essere portatore sano senza saperlo

PATTERN AUTOSOMICO RECESSIVO

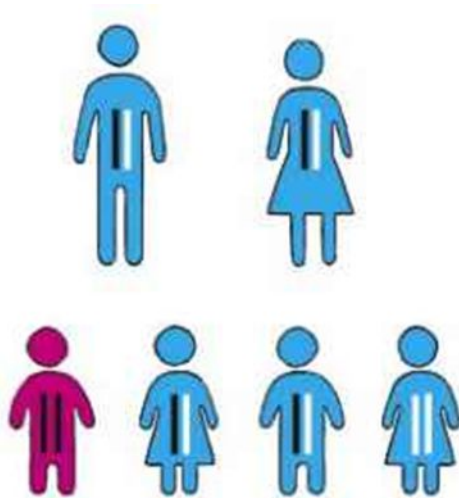


PATTERN X-LINKED



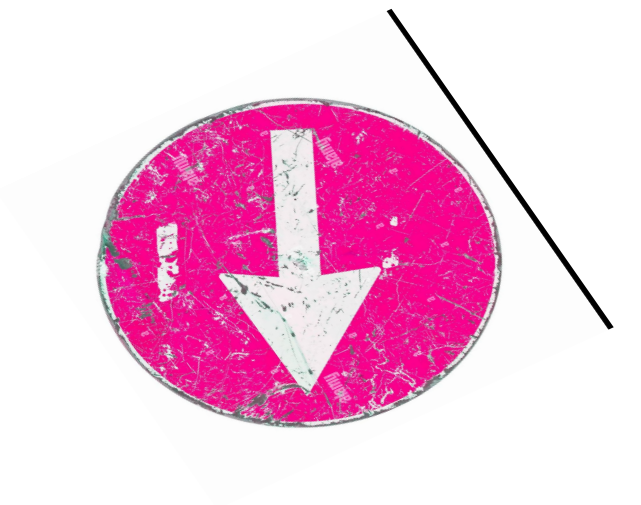
Non ho nessun malato di malattie genetiche in famiglia: vuol dire che **NON** sono un potenziale "carrier"?

Ciascun individuo della popolazione è portatore sano di almeno 2 o 3 malattie genetiche trasmissibili tra le diverse migliaia ad oggi conosciute. I portatori sani di patologie genetiche sono quasi sempre asintomatici e nella maggior parte dei casi non hanno alcuna storia familiare che lasci supporre la presenza di qualcuna di queste patologie. Almeno l'80% delle coppie che generano un figlio affetto da patologie genetiche recessive non ha storia familiare conclamata.



Ma se non faccio nessun "carrier screening", che rischio ho di avere un figlio malato?

Secondo l'OMS la frequenza mondiale delle malattie genetiche è di 1 su 100 neonati. Queste malattie rappresentano il 20% delle cause della mortalità infantile nei Paesi sviluppati e sono la causa del 18% degli interventi medico-chirurgici negli ospedali pediatrici.



Una gravidanza su 550 può esitare nella nascita di un bambino affetto da malattie recessive o X-linked che potrebbero essere prevenute con un test come il "carrier screening".

A chi è rivolto un esame di questo tipo ?

- **coppie in età riproduttiva** che intendano intraprendere un percorso procreativo **naturale** o tramite procreazione medicalmente assistita (**PMA**).
- **coppie consanguinee** (che presentano cioè un rapporto di parentela tra loro) per l'aumento del rischio di patologie recessive determinato appunto dalla consanguineità.
- **coppie con rischio di malattie genetiche** precedentemente valutato in sede di consulenza genetica.
- persone che non conoscono le loro origini familiari.
- percorsi di **PMA eterologa** sia come test da utilizzare per i **donatori di gameti** (questo approccio è già in uso), sia per la ricerca dello **stato di portatore nel partner che utilizzerà i gameti omologhi** in modo da ricercare nel donatore l'eventuale presenza delle specifiche varianti ed abbassare il rischio di ricorrenza di coppia.



Quando sottoporsi al test?

Il momento migliore per eseguire il test è senza dubbio quello **preconcezionale** perché permette di individuare un rischio riproduttivo prima di un'eventuale gravidanza durante la quale vi può essere indicazione a ricorrere ad un **percorso di diagnosi prenatale** o un **percorso di PMA con diagnosi preimpianto**.

È oggi possibile, vista la riduzione dei tempi di refertazione, anche eseguire il test nelle prime settimane di gravidanza avendo cura di valutare i tempi per l'eventuale esecuzione di una diagnosi prenatale laddove necessaria.

È essenziale che il test sia eseguito nell'ambito di una consulenza genetica pre e post-test svolta da un medico genetista.



Tipologie di analisi impiegate: WES, Target sequencing



Le metodologie di indagine possono essere varie ma generalmente l'analisi viene eseguita tramite la valutazione di un pannello di geni «pre-selezionati» in relazione a frequenza e gravità della manifestazione clinica, oppure attraverso l'analisi dell'intero esoma (WES - Whole Exome Sequencing) filtrando successivamente i geni di interesse utilizzando, anche in questo caso, una griglia predefinita.

Criteri di inclusione

Il criterio di scelta delle patologie da inserire non deve tener conto particolarmente del numero di condizioni analizzate, quanto della sua validità analitica e clinica e della sua valenza clinica in termini di utilità per le scelte riproduttive della coppia.

E' pertanto opportuno che la selezione dei geni-malattia inclusi tenga conto di tutti i seguenti criteri:

- ✓ la condizione deve essere associata ad un fenotipo ben definito
- ✓ la condizione deve presentare un effetto sfavorevole sulla qualità o sulla durata di vita per la presenza di disabilità intellettiva o fisica
- ✓ la condizione deve presentare un esordio precoce e deve esserci la disponibilità di un adeguato percorso di diagnosi prenatale/reimpianto



Il servizio Next Carrier

	Next Carrier BASIC*	Next Carrier STANDARD**	Next Carrier COMPLETE**
N° di GENI analizzati - Donna	5	312	695
N° di GENI analizzati - Uomo	3	307	618

*Fibrosi Cistica, X-Fragile, Atrofia Muscolare Spinale, Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker e Sordità congenita. Analisi di mutazioni e/o delezioni e/o inserzioni.

** Tutti i pannelli prevedono l'analisi di Fibrosi Cistica, X-Fragile, Atrofia Muscolare Spinale, Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker e Sordità congenita. Analisi NGS ed eventuali analisi complementari necessarie.

Livelli di indagine DEL TEST

Genescreen FOCUS	Genescreen EASY	Genescreen STANDARD	Genescreen EXPANDED
Focus	Easy	Standard	Expanded
+30	+600	+700	+1000
malattie genetiche indagate	malattie genetiche indagate	malattie genetiche indagate	malattie genetiche indagate
vedi geni esclusi	vedi geni esclusi	vedi geni esclusi	vedi geni esclusi



	CGT Essential	CGT Plus	CGT Exome
Methodology	MULTIGENE PANEL NGS		WES
Features	Cost-effective solution	Based on the recommendation of medical societies 	Whole exome compatible with most carrier platforms in the market
Genes	19	306	1577
Variants	2236	16592	30592
Numbers of diseases	20	352	>1600
Estimated carrier rate (%)*	18%	54.8%	62.7%
Estimated mean of mutations/individual**	1.08	1.46	2.28
Mean depth	1000X	350X	100X
Complementary tests	FMR1, SMN1	HBA, FB, FMR1, SMN1	HBA, FB, FMR1, SMN1, DMD, CYP21A2
Sample	Blood or saliva		
TAT	14 working days	20 working days	20 working days

* In-house data base of 30,000 tests
** Estimated mean of positive individuals

Nell'offrire questi pannelli si deve considerare con attenzione non solo i geni da includere, ma anche quelli che vengono esclusi, ed inoltre tenere conto dell'origine etnica della popolazione e del singolo individuo a cui il pannello viene offerto.

Refertazione dei risultati

Il laboratorio che esegue l'analisi deve riportare nel referto **solo geni e varianti che abbiano una chiara patogenicità**, e fornire informazioni sul quadro clinico associato.

Nel referto, infatti, devono essere riportate **solo le varianti di classe 4 e 5** mentre quelle d'incerto significato (classe 3) non devono essere segnalate.

Inoltre, conoscendo la sensibilità analitica del test e la frequenza delle varianti, deve essere comunicato il rischio residuo (**RR**), che rappresenta la possibilità che l'individuo sia comunque portatore anche in seguito ad un test genetico negativo. Il rischio residuo è calcolabile come prodotto della frequenza del portatore nella popolazione in esame x (1-detection rate per quella popolazione).

Il rischio residuo è correlabile a molteplici fattori e pertanto può non essere sempre preciso, soprattutto per condizioni più rare: regioni genomiche non completamente caratterizzate, gruppi etnici con frequenze alleliche specifiche, origine etnica dichiarata imprecisa o variegata, limiti della tecnologia utilizzata per l'analisi, tipologia di analisi impiegata, differente/complessa interpretazione delle varianti, sensibilità del test eseguito.



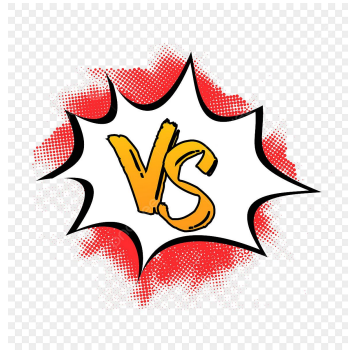
Se faccio il "carrier screening" avrò di sicuro un bambino sano?



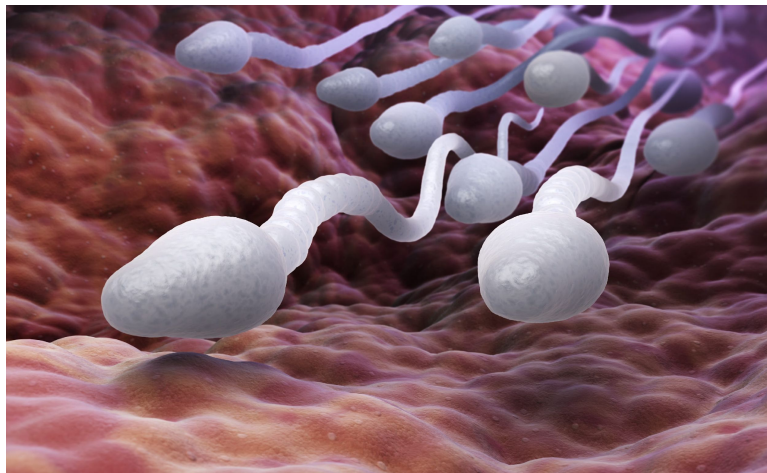
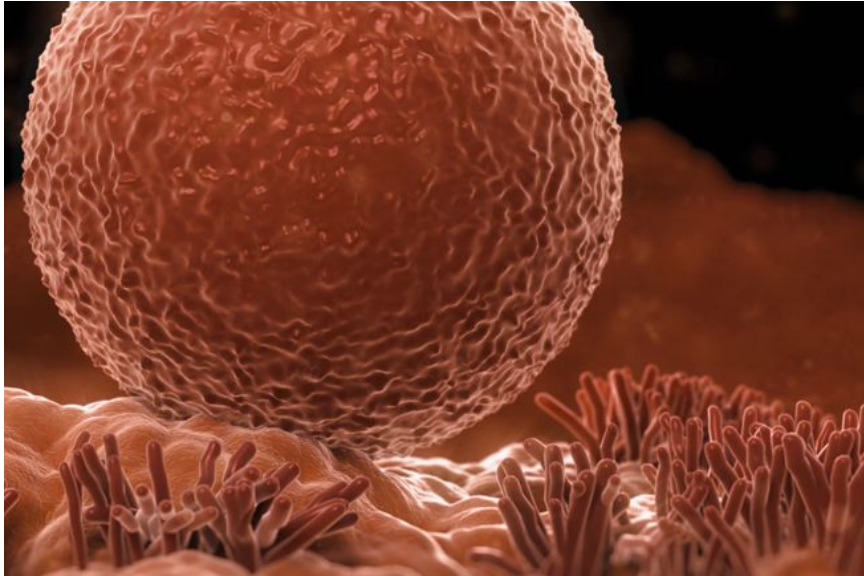
È importante precisare che, a prescindere dal tipo di test che si decida di utilizzare, in nessun caso possono essere individuate tutte le malattie di cui siamo portatori sani, anche perché alcune malattie genetiche insorgono a causa di mutazioni inaspettate che avvengono al momento del concepimento e che non potranno in nessun caso essere intercettate dal test del portatore. Esisterà perciò sempre un rischio residuo dopo l'esecuzione di questo test. Inoltre, vi sono altre condizioni (es: autosomiche dominanti, de novo, mosaicismi germinali) che non sono indagate dal carrier screening ma che hanno comunque un impatto sulla salute del nascituro.



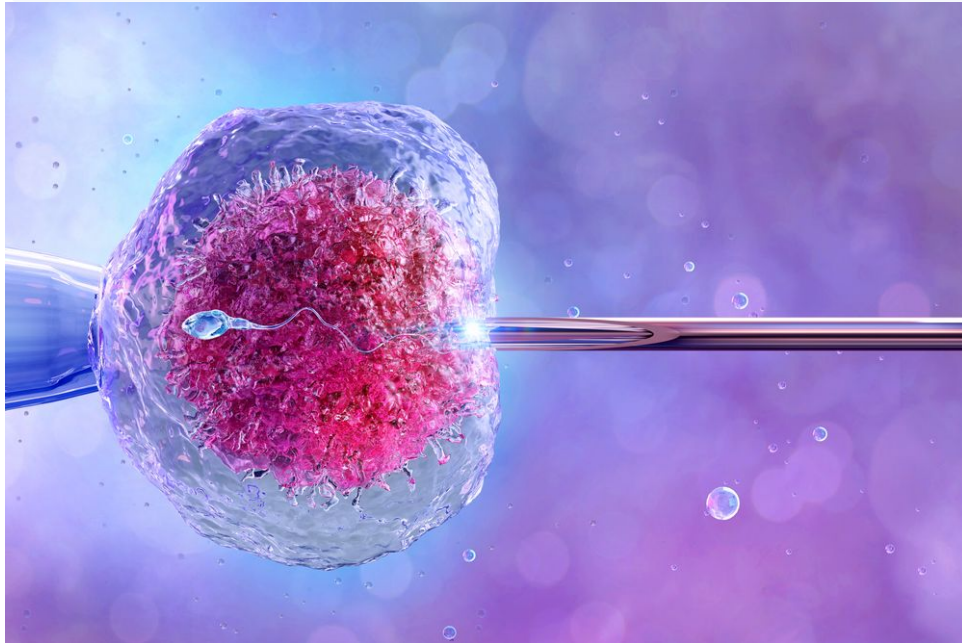
Io e il partner siamo risultati positivi per una malattia genetica: adesso cosa facciamo?



Scienza della riproduzione umana....Un Viaggio di Speranze

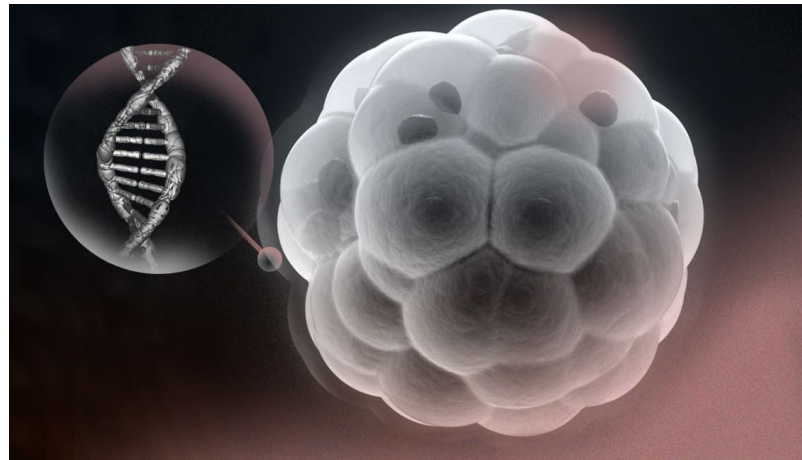


Diagnosi preimpianto....percorso spesso combattuto



L'obiettivo dichiarato della maggior parte dei CS è quello di "identificare le coppie portatrici che hanno un rischio del 25% di avere figli affetti da una malattia genetica, aumentando la loro autonomia riproduttiva, nell'ottica di prendere una decisione consapevole, e conseguentemente riducendo la morbilità e la mortalità perinatale".

Viene da domandarsi se l'obiettivo primario sia l'autonomia riproduttiva o considerazioni relative alla salute pubblica.



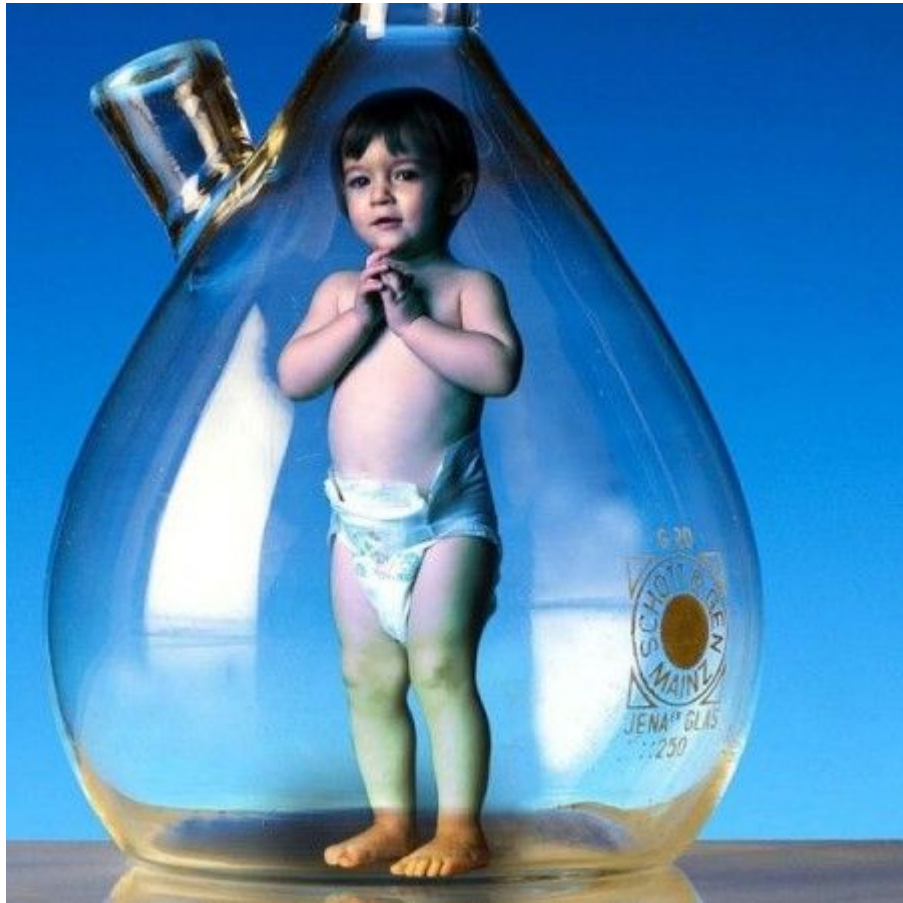


Piccola riflessione personale

L'utilizzo del carrier screening nei programmi di salute preconcezionale causa o meglio causerà un incremento della medicalizzazione della vita sociale. Ciò comporterà un cambiamento della percezione di come le persone concepiscono la pianificazione della gravidanza e la genitorialità.



«Queste nuove possibilità di test genetici consentono ai futuri genitori di prevenire il concepimento di bambini con determinate malattie, in assenza di un costo economico e morale sproporzionato, si potrebbe dedurre che il programma di screening esplicitamente li inviti ad agire in linea con quel bisogno di responsabilità. La responsabilità parentale di impedire la nascita di un figlio con grave malattia genetica, che sarebbe causa di sofferenza sia per la coppia che per il bambino, si scontra con il dovere dei genitori di proteggere quel bambino fin dall'inizio, ovvero dall'idea di un concepimento?».





*A chi non teme il dubbio
a chi si chiede i perché
senza stancarsi e a costo
di soffrire di morire
A chi si pone il dilemma
di dare la vita o negarla
questo libro è dedicato
da una donna
per tutte le donne*

