

FOGLIO INFORMATIVO E CONSENSO INFORMATO PER INDAGINE MOLECOLARE MEDIANTE SEQUENZIAMENTO NEXT-GENERATION SEQUENCING - NGS DEL GENOMA

Il sequenziamento del Genoma e l'analisi di varianti a carico di geni causativi di malattie ereditarie che possono portare a **malattie neurodegenerative** verranno eseguiti su DNA isolato da un campione preferibilmente di sangue periferico, in caso di impossibilità si preleverà un campione salivare, mediante protocolli standardizzati, nei laboratori ubicati nel Centro di Genomica Clinica e Computazionale (Center for Clinical and Computational Genomics) della Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia (di seguito per brevità "C3G" o "Laboratorio C3G") presso l'area **Espace Aosta** in Via Lavoratori - Vittime del Col du Mont, 28, 11100 Aosta AO

E-mail: lab3g@iit.it

Gent.ma/o Signora/Signore,

con il presente foglio informativo si intende fornirLe alcuni chiarimenti riguardo le analisi a cui si sta sottoponendo.

La invitiamo, pertanto, a leggere con attenzione il presente foglio informativo e a compilare il modulo allegato esprimendo o meno il Suo consenso.

Il Consenso Informato è composto da due parti: Foglio Informativo (che contiene una breve descrizione del test); Foglio di consenso (da firmare in caso di adesione al test). Lei riceverà una copia completa del Consenso Informato.

DEFINIZIONI

Il sequenziamento del genoma è una nuova modalità di test genetico che consente di analizzare l'intera sequenza del DNA, compresa quella dei geni per cui esiste una associazione verificata con malattia. Per una maggiore comprensione della presente informativa, appare utile fornirLe le seguenti definizioni:

Dati genetici: sono "dati personali relativi alle caratteristiche genetiche ereditarie di una persona fisica che forniscono informazioni univoche sulla fisiologia o sulla salute di detta persona fisica, e che risultano in particolare dall'analisi di un campione biologico della persona fisica in questione".

Dato genetico non è solamente il risultato di test genetici, ma anche ogni altra informazione che, indipendentemente dalla tipologia, riguarda la costituzione genetica di un individuo, ovvero i caratteri genetici trasmissibili nell'ambito di un gruppo di individui legati da vincoli di parentela. Può provenire anche da documentazione direttamente o indirettamente prodotta dall'interessato o da informazioni comunicate nel corso di colloqui con il personale medico.

I dati genetici sono dati personali del tutto peculiari in quanto coinvolgono la salute e l'identità biologica non solo dell'interessato ma anche della sua famiglia e sono protetti dalla normativa a tutela della privacy.

Test genetici: i test genetici sono esami che servono a identificare delle varianti del DNA potenzialmente trasmissibili e/o condivise con consanguinei. I test genetici sono di vario tipo e possono consentire di effettuare una diagnosi di malattia o di confermare un sospetto clinico in un individuo affetto da una malattia genetica (test diagnostici), di identificare i portatori sani di una malattia genetica (screening genetici), di individuare o escludere il gene responsabile di malattie genetiche i cui sintomi non sono presenti alla nascita, ma compaiono successivamente, anche in età avanzata (test preclinici) o ancora di valutare la maggiore o minore suscettibilità di un individuo a sviluppare malattie multifattoriali, ossia derivanti dall'interazione tra i geni e l'ambiente (test di suscettibilità).

Campione biologico: il campione biologico non è un dato personale, piuttosto una fonte di dati personali e viene definito dal garante della Privacy come "ogni campione di materiale biologico da cui possono essere estratti dati genetici caratteristici di un individuo". In questo caso specifico, per campione biologico si intende preferibilmente un campione di sangue, e in caso di impossibilità di prelievo sarà di saliva, da cui verrà estratto il DNA per le analisi genetiche in oggetto.

Sequenziamento dell'intero genoma: la lettura delle 3 miliardi di lettere del DNA che compongono il set di istruzioni che occorrono per far funzionare il nostro organismo (il genoma umano per l'appunto) verrà eseguita presso il Laboratorio C3G, equipaggiato con sequenziatori di ultima generazione (quale il Novaseq 6000 di Illumina), dotati di una processività elevata. La qualità del sequenziamento è elevata, poiché ognuna delle lettere del genoma sarà rilevata in almeno 30 letture, che permetterà di effettuare analisi molteplici per l'identificazione e classificazione di varianti e la loro associazione alle malattie neurodegenerative.

Analisi bioinformatica: le sequenze genomiche verranno analizzate bioinformaticamente presso il Laboratorio C3G. Di tutti i geni che compongono il genoma umano, saranno per primi esaminati quelli di cui è nota l'associazione con la malattia oggetto

dello studio. Si tratta di pannelli ampi di geni, composti da diverse centinaia di geni, ma il numero è destinato a cambiare nel tempo grazie all'acquisizione di nuove scoperte e dati scientifici. Pertanto, questi pannelli sono suscettibili di aggiornamenti nel tempo. Se si identificano mutazioni in questi geni, sarà possibile riconoscere la causa genetica della malattia. Nella metà dei casi circa, tuttavia, ci si aspetta di non trovare mutazioni nei geni già associati alla malattia. Se lei ci fornirà il consenso, estenderemo l'analisi a tutte le sequenze del genoma al fine di identificare l'eventuale causa genetica della sua malattia.

Risultati non previsti (incidental findings): il sequenziamento su larga scala del genoma, qualora fosse indicato estendere l'analisi genetica a tutte le sequenze del genoma, può comportare un risultato non previsto, sebbene raro (<1%); questo significa che potranno essere identificate alterazioni genetiche con implicazioni anche rilevanti per la vostra salute o la salute di altri membri della famiglia. Un esempio di questo potrebbe essere una alterazione genetica associata ad un aumentato rischio di cancro o ad un'altra malattia genetica, ma anche l'identificazione dello "stato di portatore" di una malattia recessiva che è relativamente frequente nella popolazione. Vi sarà data la possibilità di decidere se si desidera essere informati sulla presenza di risultati non previsti.

BREVE DESCRIZIONE DELLE MALATTIE SU BASE GENETICA

Le malattie su base ereditaria possono avere una base genetica, quindi i familiari di un paziente possono essere a loro volta a rischio di sviluppare la malattia. Nelle cellule del nostro organismo sono localizzati i cromosomi, che contengono l'informazione genetica. In ogni cellula ci sono 46 cromosomi, organizzati in 23 coppie: ogni coppia è formata da un cromosoma ereditato dal padre e da un cromosoma ereditato dalla madre. Le prime 22 coppie di cromosomi sono simili nell'uomo e nella donna (autosomi), mentre la coppia 23 è costituita dai cromosomi sessuali, XX nella donna e XY nell'uomo. Ogni cromosoma è formato da DNA, che costituisce i geni. Anche i geni sono solitamente presenti in coppie, uno di origine paterna ed uno di origine materna. Una malattia genetica si può verificare se uno o più geni non funzionano e può essere ereditaria, cioè trasmissibile di generazione in generazione. Le modalità con cui una malattia genetica si può trasmettere sono diverse e dipendono dal tipo di errore del DNA e dalla sua localizzazione (autosomica dominante, recessiva o legata al cromosoma X).

PATOLOGIA OGGETTO DI INDAGINE

Le malattie neurodegenerative sono un gruppo numeroso di malattie nelle quali si assiste ad un non corretto funzionamento del sistema nervoso centrale, che può comportare, tra l'altro, un decadimento cognitivo o disturbi del movimento. Le malattie più frequenti che colpiscono la popolazione di origine europea sono la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson.

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più frequente di demenza. Dal punto di vista neuropatologico si caratterizza per la presenza di depositi nelle regioni corticali e limbiche del cervello. Questi sono composti da placche amiloidi e da fibrille intracellulari. La comparsa dei sintomi avviene dopo la quinta decade di vita e l'evoluzione della malattia è relativamente lenta. Tre geni sono stati principalmente associati, quando mutati, all'AD familiare a insorgenza giovanile "early onset" (inferiore ai 60 anni) mentre un gran numero di regioni genomiche (*loci*) sono stati identificati come responsabili dell'aumento del rischio nell'anziano ("late onset"). Allo stato attuale non esistono trattamenti che modificano significativamente la malattia bloccandone o rallentandone il decorso.

La malattia di Parkinson (PD) è la seconda malattia neurodegenerativa per prevalenza e incidenza. L'età media di comparsa dei sintomi è di circa 60 anni mentre il 5-10% dei casi iniziano tra i 20 e 50 anni e sono probabilmente ereditari. Durante le prime fasi della malattia i sintomi interessano l'organizzazione e il controllo del movimento e sono caratterizzati da tremore a riposo, rigidità, lentezza o assenza di movimenti volontari e instabilità posturale. In seguito, possono svilupparsi decadimento cognitivo, disturbi comportamentali, ansia, dolore e depressione. La malattia viene trattata comunemente con L-DOPA, e/o altri farmaci dopaminergici in grado di agire prevalentemente sui sintomi motori. Ad oggi, ventun geni sono stati associati sia a forme dominanti che recessive di PD familiare a insorgenza giovanile "early onset" (inferiore ai 60 anni). Decine di loci sono stati associati a un aumento del rischio di PD in tarda età ("late onset").

Sia nel caso dell'AD sia in quello del PD, le forme strettamente genetiche (forme ereditarie) sono una minoranza (circa 10%), e causano forme ad insorgenza più precoce. Inoltre, in questi casi si assiste ad una ricorrenza della malattia in altri componenti della famiglia. Nel 90% circa dei casi, invece, le malattie non sono dovute esclusivamente a fattori genetici, ma ne sono responsabili cause diverse, sia genetiche che ambientali (forme sporadiche). Nelle forme ereditarie, l'identificazione della mutazione genetica responsabile di malattia può permettere di confermare la diagnosi o di farla prima della comparsa dei sintomi. Nei casi sporadici, alcune varianti genetiche si ritrovano più frequentemente nei malati e possono essere d'aiuto nello stimare il rischio di malattia.

CONSERVAZIONE CAMPIONI BIOLOGICI E DATI

Il materiale biologico prelevato verrà conservato presso il Laboratorio C3G per il periodo dell'analisi o per il perseguimento degli scopi per i quali il materiale è stato raccolto e in ogni caso per un periodo di almeno dieci (10) anni dalla ricezione del campione. Trascorso tale lasso di tempo il materiale biologico sarà distrutto.

I dati analitici ed informatici vengono conservati per 20 anni.

I file che contengono i dati di sequenza e le analisi relative sono conservati per un periodo variabile: quelli chiamati BAM e/o FASTQ saranno conservati per almeno 2 anni, quelli denominati VCF per 20 anni.

Il trattamento avverrà esclusivamente dal personale espressamente autorizzato, nel rispetto delle misure di sicurezza previste.

NOTE INFORMATIVE SULL'ESECUZIONE DEL TEST

Recentemente sono stati sviluppati metodi per l'analisi del DNA che permettono di analizzare contemporaneamente numerosi geni (sequenziamento mediante tecnologie di *next-generation sequencing*). Questi metodi possono essere utilizzati per effettuare la diagnosi molecolare di malattie genetiche ereditarie.

- **Modalità di esecuzione del test:** sequenziamento massivo in parallelo dell'intera sequenza del genoma umano. Per effettuare la diagnosi molecolare è di norma sufficiente un prelievo di sangue. In rari casi (scarsa qualità del DNA) è possibile dover ripetere il prelievo (opzione preferibile), in alternativa è possibile utilizzare la saliva.
- **Modalità di individuazione delle varianti:** i risultati del sequenziamento verranno analizzati per individuare le varianti correlate al fenotipo clinico ossia analisi del gene/geni candidato/i: si tratta di uno o pochi geni causativi della patologia. In caso negativo, ossia assenza di varianti in un set specifico di geni, le analisi potranno essere estese a pannelli più ampi o addirittura all'intero genoma, qualora se ne ravvisi l'utilità clinica.
- **Possibili risultati del test:**

I risultati che si possono ottenere con questo tipo di test sono:

1. Identificazione della variante causativa di malattia. In questo caso i risultati del test possono riguardare, oltre al soggetto che lo ha eseguito, anche gli altri componenti del nucleo biologico, in quanto le anomalie genetiche possono essere ereditabili e/o trasmissibili. L'identificazione della variante può in rari casi avere come conseguenza una ridefinizione della malattia.
2. Non identificazione della variante causativa di malattia. Questo non esclude che la patologia abbia una base genetica, ma questa potrebbe essere associata a geni non compresi nel pannello o al momento non validati come associati alla patologia. In questo caso non è utile analizzare eventuali familiari.
3. Identificazione di una variante non associabile con certezza alla malattia. In questo caso l'esecuzione del test nei genitori/figli o in altri consanguinei potrebbe essere utile per chiarirne il ruolo.

In questi ultimi 2 casi, sarà comunque cura del Laboratorio C3G riesaminare i dati di sequenza periodicamente (ogni 2 anni circa), al fine di identificare varianti genetiche causa di malattia, che al momento dell'indagine non erano ancora note.

COMUNICAZIONE DEI RISULTATI:

I risultati dell'analisi dell'indagine molecolare mediante analisi *next-generation sequencing* verranno comunicati al medico curante e comunicati dallo stesso a lei. Qualora il Suo medico curante ne ravvisi la necessità potrà essere indirizzato ad una visita di consulenza genetica per discutere con un genetista medico le implicazioni del test, le ulteriori opzioni disponibili e qualsiasi altra informazione Lei riterrà necessaria.

TEMPI DI RISPOSTA MEDI:

60 giorni dal prelievo.

CONTATTI

Per qualsiasi domanda o chiarimento riguardante le analisi, o se si desidera modificare il proprio consenso, si prega di mettersi in contatto con i clinici o le strutture di riferimento:

Dr.....

Struttura Complessa.....

Ospedale.....

Contatti.....

Luogo e data.....