

## I nostri Servizi

Il **Centro di Diagnosi Prenatale** del Gruppo Genoma è in grado di eseguire tutte le diagnosi oggi effettuabili in epoca prenatale (immunologiche, biochimiche, infettivologiche, citogenetiche e molecolari) su villi coriali, liquido amniotico e sangue del cordone ombelicale. L'attività diagnostica del Centro si svolge nell'ambito due principali tipi di indagine prenatale:

### DIAGNOSI PRENATALE CITOGENETICA

Consiste nell'effettuare nel feto lo studio del cariotipo per la ricerca delle più frequenti anomalie cromosomiche riscontrabili alla nascita, mediante:

- determinazione del **cariotipo fetale tradizionale**, con coltura cellulare in circa **12-15 gg**;
- determinazione rapida (**24/48 ore**) delle aneuploidie più comuni (cromosomi **13, 18, 21, X e Y**) mediante QF-PCR
- dosaggio **alfa-feto proteina (AFP)**, su liquido amniotico;

L'analisi citogenetica fetale viene eseguita, in accordo con i più avanzati protocolli nazionali ed internazionali, mediante l'applicazione dei più sofisticati sistemi computerizzati. In caso di dubbi diagnostici, il laboratorio è anche in grado di integrare l'analisi citogenetica tradizionale mediante l'applicazione di tecniche supplementari di citogenetica molecolare, quali

- **FISH (Fluorescence in Situ Hybridization)**
- **Cariotipo molecolare – Array-CGH**

### DIAGNOSI PRENATALE MOLECOLARE

Consiste nell'effettuare nel feto, oltre ad un tradizionale studio citogenetico, anche:

- la ricerca, mediante analisi del DNA, di mutazioni geniche associate alle malattie genetiche più frequenti, quali:
  - **Fibrosi Cistica;**
  - **Sindrome del Cromosoma X Fragile;**
  - **Sordità Congenita;**
  - **Distrofia Muscolare di Duchenne-Becker;**
- la ricerca mediante PCR del genoma di agenti infettivi (es. **CMV, HSV, VZV, Rubeovirus, HIV, Toxoplasma, Parvovirus**).

Lo studio del DNA è svolto mediante l'utilizzo delle più moderne e sofisticate attrezzature automatiche per la ricerca di mutazioni associate a specifiche malattie genetiche.

## Perché scegliere GENOMA

La **Diagnosi Prenatale** effettuata presso il Centro GENOMA offre i seguenti vantaggi:

- Oltre **30 anni** di esperienza in diagnosi prenatale.
- Oltre **5000** diagnosi prenatali all'anno.
- Un'esperienza di oltre **100.000** casi prenatali e un totale di **140.000** determinazioni di cariotipo
- Un totale di analisi (citogenetica + molecolare) eseguite che supera i **440.000**
- La più bassa percentuale di insuccessi di coltura cellulare (mancata crescita), inferiore allo **0.2%** (<1:500).
- Risultato preliminare in tempi brevissimi (**24-48h** per la tecnica QF-PCR).
- Risultato definitivo in tempi brevissimi (**2-3 giorni** per il Cariotipo Molecolare Array-CGH).
- Possibilità di ricercare routinariamente anche le malattie genetiche più comuni (Fibrosi Cistica, X-Fragile, Sordità Ereditaria, Distrofia Muscolare Duchenne, Beta Talassemia, etc.).
- Consulenza genetica gratuita.
- Supporto di uno dei più avanzati laboratori di genetica e di biologia molecolare.

## GRUPPO GENOMA: CENTRO DIAGNOSI PRENATALE

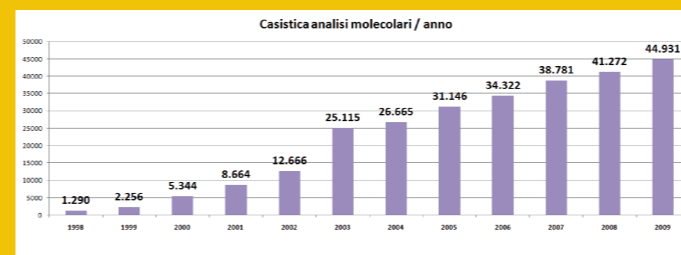
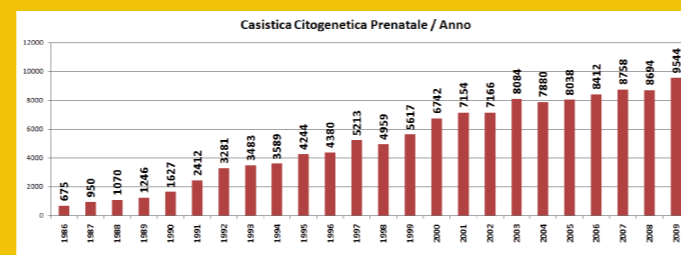
Lo sviluppo tecnologico ha consentito di introdurre nella pratica medica indagini sempre più complete e sofisticate per la valutazione dell'andamento della gravidanza e della salute del feto.

Il **Centro di Diagnosi Prenatale** del Gruppo GENOMA mette a disposizione delle gestanti, e dei medici che le assistono, qualificati professionisti e le tecnologie più avanzate del settore, per la diagnosi delle patologie cromosomiche e genetiche del feto.

Il Gruppo GENOMA può vantare una tra le più vaste e approfondite esperienze a livello europeo nel settore delle analisi di citogenetica prenatale e post-natale e della biologia molecolare. Grazie alla integrazione delle competenze del **Consultorio di Genetica Srl**, uno dei primi e più importanti laboratori di citogenetica tradizionale e molecolare del territorio nazionale, il Gruppo Genoma può contare su **oltre 30 anni** di attività ed esperienza nel settore della diagnosi prenatale.

Nel campo della **citogenetica tradizionale** (cariotipo) sono oltre **90.000** i casi ad oggi diagnosticati su cellule di liquido amniotico, più di **10.000** quelli su campioni di villi coriali e oltre **40.000** i casi su linfociti di sangue periferico, per un totale di oltre **140.000** determinazioni di cariotipo, mentre per quanto riguarda la **diagnostica molecolare**, i casi ad oggi eseguiti sono oltre **300.000**, che assieme alla casistica di citogenetica superano i **440.000** casi effettuati.

Questa esperienza ha permesso al Gruppo Genoma di diventare il centro italiano di riferimento per la diagnosi prenatale e post-natale. Presso il ns. Centro è possibile trovare soluzione a qualsiasi genere di problematica prenatale oggi conosciuta.



Genoma s.r.l.

Sede Principale:

Laboratori e Studi Medici Via Castel Giubileo, 11 - 00138 Roma  
Tel. +39 06 8811270 (6 linee) • Fax +39 06 64492025

Sede legale e Studi Medici:

Via Po, 102 - 00198 Roma • Tel. +39 06 85304150 • +39 06 85358425 • Fax. +39 06 85344693

info@laboratoriogenoma.eu

www.laboratoriogenoma.eu • www.diagnosiprenatale.info



L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN DIAGNOSI PRENATALE



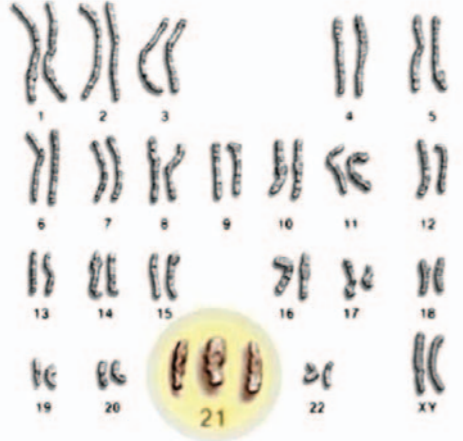
# Il Cariotipo Fetale Molecolare

L'ANALISI APPROFONDATA  
DI **TUTTI** I CROMOSOMI E DI **100 PATOLOGIE**  
IN SOLI **3 GIORNI**

## Il Cariotipo Tradizionale

La richiesta più frequente in diagnosi prenatale è rappresentata dallo studio del corredo cromosomico fetale mediante l'analisi del **cariotipo tradizionale**, al fine di evidenziare la presenza di eventuali anomalie cromosomiche, sia numeriche che strutturali.

L'approccio tradizionale comporta la coltura delle cellule fetali presenti nel liquido amniotico o nei villi coriali e la determinazione del cariotipo tramite l'analisi al microscopio dei cromosomi in metafase. Tale esame è caratterizzato da difficoltà tecniche e limiti diagnostici.



## TEMPI LUNGHİ DI ATTESA PER I RISULTATI

Le colture cellulari impongono **lunghi tempi di attesa (15-20 giorni)**, necessari per lo sviluppo delle colonie di cellule fetali. Sebbene il nostro Centro offra la possibilità di ottenere una risposta rapida (24/48 ore) dalle aneuploidie cromosomiche più comuni (cromosomi **13, 18, 21, X e Y**), mediante la tecnica molecolare avanzata di amplificazione genica **Quantitative Fluorescent - Polimerase Chain Reaction o QF-PCR**, i risultati sono **parziali** e comunque necessitano di una conferma dal cariotipo.

## RISCHIO DI MANCANZA DI CRESCITA DELLA COLTURA

A volte è possibile che le cellule poste in coltura non crescano adeguatamente, con conseguente necessità di ripetizione del prelievo al fine di allestire nuove colture cellulari. Questo problema è ben conosciuto, sebbene non sia molto frequente; avviene infatti 1 volta su 500 in caso di cariotipo da liquido amniotico e 1 volta su 100 in caso di cariotipo da villi coriali.

## LIMITI DI ACCURATEZZA DELL'ESAME

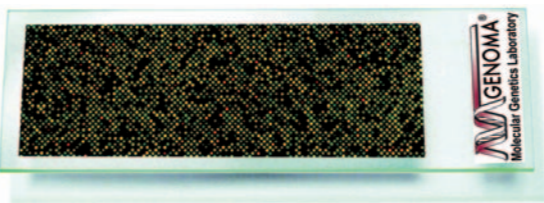
L'esame tradizionale del cariotipo, pur mettendo in evidenza le principali anomalie cromosomiche, presenta tuttavia dei limiti diagnostici, quali:

- **Limiti di risoluzione:** l'esame standard non riesce ad evidenziare le anomalie strutturali **inferiori a 10-15 Mb**. Quindi, le patologie derivanti da alterazioni cromosomiche submicroscopiche (microdelezioni o microduplicazioni), il più delle volte sfuggono alla diagnosi.
- **Necessità di approfondimenti diagnostici di 2° livello:** in alcuni casi si riscontrano anomalie cromosomiche particolari di cui non si conosce l'espressività fenotipica. Si tratta il più delle volte di piccoli porzioni cromosomiche soprannumerarie (**markers**), oppure anomalie cromosomiche strutturali come **inversioni** o **traslocazioni**, apparentemente bilanciate. In questi casi si richiede l'indagine sui genitori al fine di accertare se in uno di loro sia presente la stessa anomalia. Qualora ci si trovasse di fronte a mutazioni "*de novo*", avvenute nel feto, non si riuscirebbe a stabilire se nelle suddette anomalie strutturali vi sia stata perdita (delezione) o guadagno (duplicazione) di materiale genetico.
- **Possibilità di artefatti "in vitro":** il più delle volte riferibili a pseudomosaicismi. Questo può avvenire nel 2-3% delle colture.



## Il Cariotipo Molecolare (Array-CGH)

La citogenetica tradizionale, pur utilissima nell'individuare un gran numero di anomalie cromosomiche, numeriche e strutturali, è necessariamente limitata nelle sue possibilità diagnostiche dal potere di risoluzione del microscopio. Grazie ai recenti progressi della citogenetica molecolare è adesso possibile esaminare i cromosomi in maniera più approfondita ed accurata, utilizzando il cosiddetto **Cariotipo Molecolare**, procedura diagnostica che impiega una tecnica molecolare innovativa conosciuta come **array-CGH**.



## RISULTATI IN SOLI 3 GIORNI

Impiegando una tecnica molecolare, che non necessita di coltura cellulare, con il Cariotipo Molecolare è possibile ottenere un'analisi cromosomica approfondita (risoluzione **~600 Kb**) in soli **2-3 giorni**, a differenza dei 15-20 giorni necessari con la tecnica tradizionale, riducendo al minimo i tempi di attesa dei risultati. Un vantaggio non trascurabile che consente di:

- Escludere una patologia cromosomica entro pochi giorni dal prelievo;
- Ridurre l'ansietà della gestante;
- Gestire in largo anticipo un'eventuale intervento terapeutico, in caso di risultato patologico.

## ESAME APPROFONDITO DEI CROMOSOMI

Rispetto all'esame del cariotipo tradizionale, l'analisi molecolare dei cromosomi ha una risoluzione molto più elevata (~**100 volte**). Ciò consente di identificare anche patologie derivanti da alterazioni cromosomiche submicroscopiche, **non evidenziabili** tramite il cariotipo tradizionale, aumentando sensibilmente l'**accuratezza** dell'esame.

Il cariotipo molecolare, infatti, consente di studiare anche un gruppo di **100 patologie** causate da **microdelezione / microduplicazione** cromosomica (es. Sindrome di DiGeorge, la Sindrome di Williams, la Sindrome di Prader-Willi/Angelman) ed oltre **150 geni** descritti nel database OMIM (vedi tabella).

Inoltre, nella fase terminale del processo analitico, grazie ad una sofisticata **analisi bioinformatica**, si ha la possibilità di definire con esattezza non solo la regione genomica alterata ma anche i geni in essa contenuta, permettendo così di verificare la patogenicità dell'anomalia cromosomica riscontrata e valutare le conseguenze cliniche.

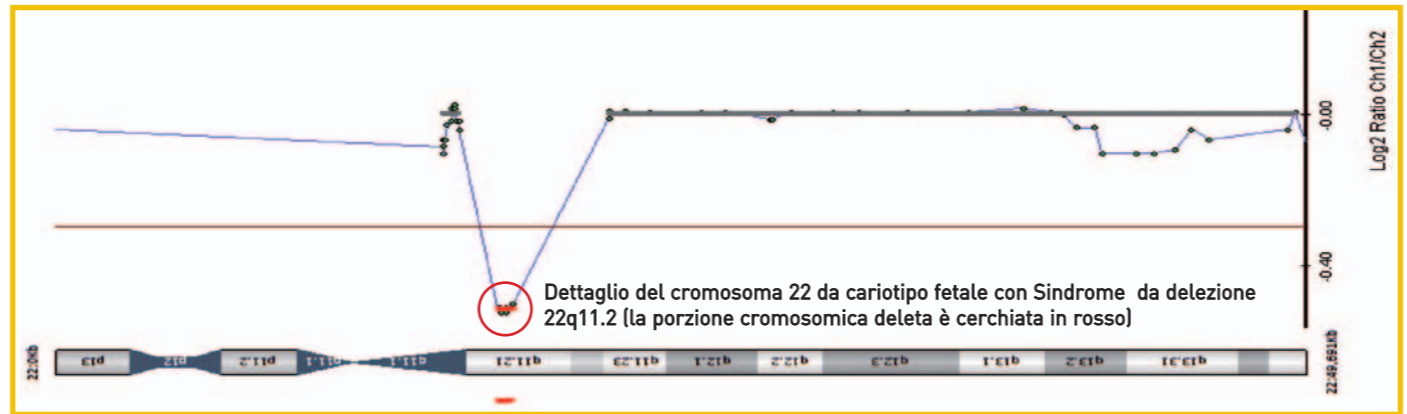
Il cariotipo molecolare rappresenta anche la tecnica ideale di **approfondimento diagnostico** di 2° livello, eseguita per integrare l'analisi citogenetica prenatale tradizionale, ed è particolarmente indicato nei casi di:

- **difetti dello sviluppo e/o struttura fetale** evidenziati tramite ecografia (ritardo di crescita, malformazioni, translucenza nucale aumentata), riconducibili ad una patologia cromosomica, il cui cariotipo tradizionale è però risultato normale;
- **feto con anomalie cromosomiche** individuate attraverso l'analisi citogenetica tradizionale (riarrangiamenti sbilanciati, riarrangiamenti de novo apparentemente bilanciati e markers).

## RISULTATO ASSICURATO

L'Array-CGH, essendo una metodica molecolare, non è soggetta al rischio di mancata crescita della coltura cellulare e, di conseguenza, di ripetizione del prelievo, garantendo un risultato in quasi il **100%** dei casi.

I **limiti** di tale tecnica in ambito prenatale sono rappresentati dall'impossibilità di identificare riarrangiamenti cromosomici bilanciati (non patologici) e i mosaicismi (cioè la presenza cioè di due linee cellulari con differente assetto cromosomico) con una linea cellulare scarsamente rappresentata (inferiore al 10% circa).



Elenco delle **100 patologie** causate da microdelezione/microduplicazione cromosomica e degli oltre **150 geni** descritti nel database OMIM, che vengono investigati con il cariotipo molecolare:

DISEASE	LOCUS	CYTO BAND	DISEASE	LOCUS	CYTO BAND
1p36 Deletion Syndrome	P21127-10	1p36.33	Johanson-Blizzard Syndrome; JBS	UBR1	15q15.2
1q21.1 Deletion Syndrome, 1.35-Mb		1q21.1	Joubert Syndrome 4; JBTS4	NPHP1	2q13
3q29 Microdeletion Syndrome	DLG1, PAK2	3q29	Kabuki Syndrome		8p22
15q13.3 Microdeletion Syndrome		15q13.2 - q13.3	Kallmann Syndrome 1; KAL1	KAL1	Xp22.31
17q21.31 Microdeletion Syndrome	CRHR1, MAPT	17q21.31	Leri-Weill Dyschondrosteosis; LWD	SHOX	Xp22.33
20q13.13-q13.2 Microdeletion		20q13.2	Lissencephaly, X-Linked, 1; LISX1	DCX	Xq22.3-q23
22q11.2 Deletion Syndrome, Distal		22q11.21 - q11.23	Mental Retardation, X-Linked, With Panhypopituitarism	SOX3	Xq27.1
22q13.3 Deletion Syndrome	SHANK3	22q13.33	Metachromatic Leukodystrophy	ARSA	22q13.33
Adenomatous Polyposis of the Colon; APC	APC	5q22.2	Microphthalmia, Syndromic 7; MCOFS7	HCCS	Xp22.2
Adrenal Hypoplasia, Congenital; AHC	NROB1	Xp21.2	Miller-Dieker Lissencephaly Syndrome; MDLS	PAFAH1B1, YWHAE, HIC1	17p13.3
Atagille Syndrome 1; ALGSI	JAG1	20p12.2	Mitochondrial Complex I Deficiency	NDUFS2, NDUFS1, NDUFS6, NDUFS4, NDUFA12L, PTPMT1, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NDUFS7	1q23.3, 2q33.3, 5p15.33, 5q11.2, 5q12.1, 11p11.2, 11q13.2, 18p11.22, 19p13.3
Angelman Syndrome; AS	UBE3A, ATP10A, MECP2	15q11.2, 15q12, Xq28	Muscular Dystrophy, Becker Type; BMD	DMD, DXS7	Xp21.1-p21.2, Xp11.3
Aniridia; AN	PAX6	11p13	Muscular Dystrophy, Duchenne Type; DMD	DMD	Xp21.1-p21.2
Autism	RPL10	16p11.2- Xq28	Nail-Patella Syndrome; NPS	LMX1B	9q33.3
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 2	NLGN4X	Xp22.31 - p22.32	Nephronophthisis 1; NPHP1	NPHP1	2q13
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 1	NLGN3	Xq13.1	Neurofibromatosis, Type I; NF1	NF1	17q11.2
Autism, X-Linked, Susceptibility To, 3	MECP2	Xq28	Neurofibromatosis, Type II; NF2	NF2	22q12.2
Basal Cell Nevus Syndrome; BCNS	PTCH1	9q22.32	Neuropathy, Hereditary, With Liability To Pressure Palsies; HNPP	PMP22	17p12
Beckwith-Wiedemann Syndrome; BWS	NSD1, H19, IGF2, KCNQ1, CDKN1C	5q35.2 - q35.3, 11p15.5 - 11p15.4, p15.5 - 11p15.4	Noonan Syndrome 1; NS1	PTPN11	12q24.13
Brachydactyly-Mental Retardation Syndrome; BDMR	Z51342	2q37.3	Pelizaeus-Merzbacher Disease; PMD	PLP1	Xq22.2
Branchiootorenal Syndrome 1; BORT	EYA1	8q13.3	Polycystic Kidney Disease, Infantile Severe, With Tuberos Sclerosis; PKDTS	PKD1	16p13.3
Bruton Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase; Btk	BTK	Xq22.1	Potocki-Lupski Syndrome; PTL	RAI1, MFAP4, FLII	17p11.2
Buschke-Ollendorff Syndrome		12q14.2 - q15	Potocki-Shaffer Syndrome	ALX4, EXT2	11p11.2
Campomelic Dysplasia	SOX9	17q24.3	Prader-Willi Syndrome; PWS	SIM1	6p16.3
Cat Eye Syndrome; CES	CECR5, CECR1, CECR6	22q11.1	Prader-Willi Syndrome; PWS	SNRPN, NDN	15q11.2
	PMP22	17p12	Retinoblastoma; RB1	RB1	13q14.2
Charcot-Marie-Tooth Disease, Demyelinating, Type 1a; CMT1A			Rett Syndrome; RTT	CDKL5, MECP2	Xp22.13, Xq28
Charcot-Marie-Tooth Disease, X-Linked, 1; CMTX1	GJB1	Xq13.1	Rieger Syndrome, Type 1; RIEG1	PITX2	4q25
Charge Syndrome	CHD7	8q12.2	Rubinstein-Taybi Syndrome; RSTS	CREBBP	16p13.3
Cleidocranial Dysplasia; CCD	RUNX2	6p12.3	Saethre-Chotzen Syndrome; SCS	TWIST1	7p21.1
Cornelia De Lange Syndrome 1; CDLS1	NIPBL	5p13.2	Sex-Determining Region Y; SRY	SRY	Yp11.31
Cri-Du-Chat Syndrome	TERT, Z23908	5p15.33 - 5p15.2	Smith-Magenis Syndrome; SMS	RAI1, MFAP4, FLII	17p11.2
Dandy-Walker Syndrome; DWS	ZIC1, ZIC4	3q24	Sotos Syndrome	NSD1	5q35.2, 35.3
Diaphragmatic Hernia, Congenital	CHD2, NR2F2	15q26.1 - 15q26.2	Spermatogenic Failure, Nonobstructive, Y-Linked	USP9Y, UTY, CDY2B, JARID1D, NR_001537, DAZ3, DAZ1, DAZ2	Yq11.21, Yq11.221, Yq11.222, Yq11.223
DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome Spectrum Of Malformation 2	D10S293, NEBL	10p14, 10p12.31	Split-Hand/Foot Malformation 1; SHFM1	SHFM1	7q21.3
DiGeorge Syndrome; DGS	HIRA, TBX1	22q11.21	Split-Hand/Foot Malformation 3; SHFM3	FBXW4	10q24.32
Dosage-Sensitive Sex Reversal; DSS	NROB1	Xp21.2	Split-Hand/Foot Malformation 4; SHFM4	TP63	3q28
Down Syndrome	DSCR2, GATA1	21q22.2 - Xp11.23	Split-Hand/Foot Malformation 5; SHFM5	DLX1, EVX2	2q31.1
Feingold Syndrome	MYCN	2p24.3	Synpolydactyly 1; SPD1	HOXD13	2q31.1
Fragile X Mental Retardation Syndrome	FMR1	Xq27.3	Townes-Brocks Syndrome; TBS	SALL1	16q12.1
Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome; GCPS	GLI3	7p14.1			
Heterotaxy, Visceral, 1, X-Linked; HTX1	ZIC3	Xq26.3	Trichorhinophalangeal Syndrome, Type I; TRPS1	TRPS1	8q23.3
Holoprosencephaly	TMEM1	21q22.3	Trichorhinophalangeal Syndrome, Type II; TRPS2	TRPS1, EXT1	8q23.3, 8q24.11
Holoprosencephaly 2; Hpe2	SIX3	2p21	Tuberos Sclerosis; TS	TSC1, TSC2	9q34.13, 16p13.3
Holoprosencephaly 3; Hpe3	SHH	7q36.3	Velocardiofacial Syndrome	ARVCF, TBX1	22q11.21
Holoprosencephaly 4; Hpe4	TGIF1	18p11.31	Williams-Beuren Region Duplication Syndrome		7q11.23
Holoprosencephaly 5; Hpe5	ZIC2	13q32.3	Williams-Beuren Syndrome; WBS	GTF2IRD1, MLXIP, BAZ1B, ELN, RFC2, WBSCR22, FKBP6, GTF2I, LAT2, BCL7B, TBL2, CLIP2, EIF4H, LIMK1, WBSCR27, WBSCR16, FZD9, WBSCR23	7q11.23
Hyperglycerolemia	GK3P	Xp21.2	Wilms Tumor 1; WT1	WT1	11p13
Hypoparathyroidism, Sensorineural Deafness, And Renal Disease	GATA3	10p14	Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies, And Mental Retardation	PAX6	11p13
Ichthyosis, X-Linked; XLI	STS	Xp22.31	Wolf-Hirschhorn Syndrome; WHS	WHSC1, MSX1	4p16.3, 4p16.2
Jacobsen Syndrome; JBS		11q23.1-q24.1	X Inactivation-Specific Transcript; XIST	XIST	Xq13.2