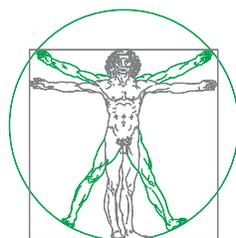


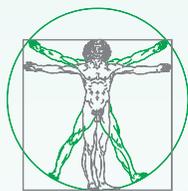
Relazione Tecnica

emnia ^{+Plus 300}



AMES
Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA



TEST DI SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DI MALATTIE GENETICHE

L' **Omnia Plus 300**[®] è un *upgrade* del Vera Omnia[®] in cui sono state inserite oltre 300 patologie ad esordio neonatale/infantile.

CHI PUÒ EFFETTUIRE IL TEST E COME FUNZIONA

Il test può essere eseguito:

- da tutte le donne a partire dalla 10^a settimana di gravidanza;
- nelle gravidanze singole o gemellari;
- nei concepimenti avvenuti naturalmente o a seguito di tecniche di procreazione medicalmente assistita (omologhe o eterologhe).

La diagnosi prenatale delle malattie monogeniche e delle aneuploidie si esegue tradizionalmente su campioni fetali prelevati nel primo/secondo trimestre di gravidanza, attraverso procedure di prelievo invasive (DPI), quali la villocentesi e l'amniocentesi; tali procedure sono associate ad un rischio di perdita fetale stimato compreso fra lo 0,4% e l'1%.

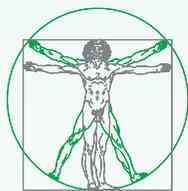
La volontà di ridurre i rischi per il feto delle procedure invasive e di anticipare i tempi della diagnosi prenatale hanno mosso la ricerca scientifica verso l'individuazione di procedure di analisi prenatale non invasive.

Sin dalle prime settimane di gravidanza è possibile rilevare nel circolo ematico materno la presenza di cellule fetali intatte e di DNA libero di origine fetale (*cell-free fetal DNA*, in sigla *cffDNA*). Questa fonte di materiale genetico fetale può essere utilizzata per la diagnosi prenatale non invasiva (NIPD, *Non Invasive Prenatal Diagnosis* o NIPT *Non Invasive Prenatal Testing*). Tale DNA è rilevabile a partire dalla 5^a settimana di gestazione; la sua concentrazione aumenta nelle settimane successive e scompare subito dopo il parto. La quantità di *cffDNA* dalla 10^a settimana di gestazione è sufficiente per garantire l'elevata specificità e sensibilità del test. L' **Omnia Plus 300**[®] è un test di screening non invasivo che, analizzando il DNA libero fetale nel sangue della gestante (*cffDNA*), rileva la presenza di mutazioni responsabili di gravi patologie genetiche, sia a **trasmissione ereditaria** sia **de novo**.

LE MALATTIE INVESTIGATE

L' **Omnia Plus 300**[®] permette di individuare mutazioni genetiche responsabili di oltre **300 patologie** a trasmissione autosomica recessiva ad alta o bassa incidenza e patologie a trasmissione autosomica dominante (*de novo*).

Le patologie a trasmissione autosomica recessiva ad alta incidenza analizzate dall' **Omnia Plus 300**[®] sono ad esempio: **Fibrosi Cistica, Anemia Falciforme, Beta Talassemia, Sordità Ereditaria (sia di tipo 1A sia di tipo 1B), Fenilchetonuria (si veda Tabella 1), Ipotiroidismo congenito.**



Malattie ad elevata incidenza rilevate con Omnia Plus 300*	GENE
■ Fibrosi Cistica	CFTR
■ Sordità ereditaria tipo 1A	CX26 (GJB2)
■ Sordità ereditaria tipo 1B	CX30 (GJB6)
■ Beta Talassemia	HBB
■ Anemia falciforme	HBB
■ Fenilchetonuria	PAH
■ Ipotiroidismo congenito	31 geni coinvolti

Tabella 1. Alcuni dei geni indagati dal test Omnia Plus 300® associati alle patologie ad elevata incidenza.

L' **Omnia Plus 300®** è inoltre in grado di rilevare patologie genetiche a trasmissione ereditaria, siano esse autosomico recessive o autosomico dominante a minore incidenza, sia quelle **de novo**, cioè non trasmesse dai genitori.

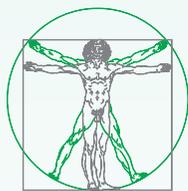
Queste patologie, nella maggior parte dei casi, non sono rilevabili dalle ecografie del primo trimestre (mentre alcune sono rilevabili ecograficamente solamente nel secondo e/o nel terzo trimestre). Inoltre, a differenza dei NIPT tradizionali, l' **Omnia Plus 300®** identifica malattie genetiche che non hanno alcuna correlazione con l'età materna.

L'**Omnia Plus 300®** è altresì in grado di identificare alcune patologie associate ad età paterna avanzata (come da esempio l'Acondroplasia, la sindrome di Pfeiffer, la sindrome di Apert, quella di Crouzon e l' Osteogenesi Imperfecta), causate da errori genetici che insorgono durante il processo di spermatogenesi, fornendo alle coppie meno giovani la possibilità di utilizzare un test di screening più completo.

Le mutazioni individuate dal test **Omnia Plus 300®** possono insorgere in modo casuale nel feto e senza che siano rilevabili nei genitori con i test di screening pre-concezionali, poiché possono essere anche non ereditarie (cosiddette mutazioni *de novo*).

La presenza di mutazioni in uno dei geni investigati può causare nel bambino diverse patologie tra cui: displasie scheletriche, difetti cardiaci, anomalie congenite multiple, difetti metabolici, autismo, disordini dello sviluppo sessuale, epilessia e/o deficit intellettivo.

L'**Omnia Plus 300®** se abbinato allo studio non invasivo del cariotipo fetale, **Vera Plus® + Microdelezioni**, permette di raggiungere il più alto livello d'informazione possibile, mediante tecniche prenatali non invasive, ad oggi disponibile.



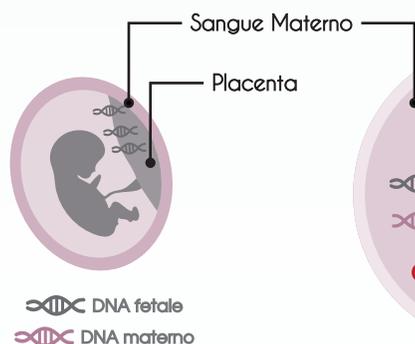
INDICAZIONI AL TEST

L'**Omnia Plus 300**[®] è adatto ad ogni tipo di gravidanza, ma in particolare:

- Gravidanze in cui è controindicata la diagnosi prenatale invasiva (es. rischio di aborto spontaneo);
- Quadro ecografico di anomalie fetali suggestive di malattia genetica;
- Pazienti a rischio di trasmissione al feto di una malattia genetica individuabile con il test (ad esempio portatori di malattie ereditarie ad elevata incidenza);
- Coppie con età paterna avanzata;
- Gestanti che desiderano ridurre il rischio di malattia genetica del feto.

PROCEDURA DEL TEST

- Prelievo di sangue a donne in gravidanza con un'età gestazionale di almeno 10 settimane;
- Separazione del DNA libero circolante presente nel sangue materno, originatosi dai citotrofoblasti placentari in apoptosi;
- Analisi di sequenziamento massivo mediante tecnologia di nuova generazione (tecnologia NGS Illumina) per rilevare le mutazioni dei geni delle patologie investigate (elencati nelle tabelle 1 e 2);
- Analisi dei dati mediante un'accurata analisi bioinformatica che si avvale di algoritmi e database privati e pubblici (riportati nella sezione relativa all'interpretazione dei risultati).



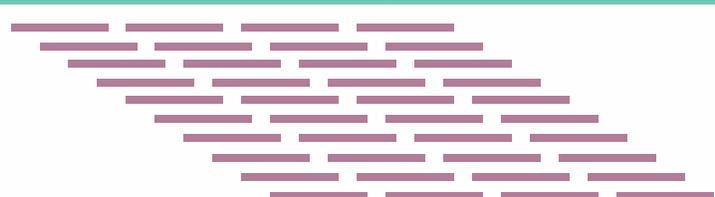
Il cffDNA è isolato dalla componente plasmatica del sangue materno.

*Il DNA viene sequenziato massivamente mediante l'innovativa tecnologia denominata **Next Generation Sequencing (NGS)**.*

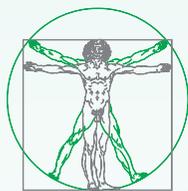


Mutazione rilevata

DNA fetale



*Si procede con l'analisi bioinformatica per rilevare **mutazioni** causa di una specifica **malattia genetica***



RISULTATI OTTENIBILI CON L'OMNIA PLUS 300®

“**ALTO RISCHIO**”: indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni. Tale risultato indica che il feto presenta un elevato rischio per la specifica malattia indicata, ma non assicura che il feto abbia tale condizione.

In particolare vengono indicate come **alto rischio**:

- la presenza di almeno due varianti patogenetiche nei geni associati a patologie autosomiche recessive ad alta o bassa incidenza.
- la presenza di una variante patogenetica nei geni associati a patologie autosomiche dominanti o ad insorgenza *de novo*.
- la presenza di una variante patogenetica nei geni associati a patologie X-linked recessive in feti maschi.

La/e mutazione/i ritrovate vanno confermate mediante un test di diagnosi nei genitori ed eventualmente con diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sull'interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante amniocentesi o villocentesi.

Per l'analisi dei risultati si considerano esclusivamente mutazioni per le quali vi è univocità di risultato patologico. Pertanto il test non ricerca varianti con significato benigno e varianti con significato clinico incerto, cioè quelle non ancora caratterizzate da un punto di vista patogenetico.

“**RISCHIO MODERATO**”: indica che il test ha rilevato una mutazione a livello di uno o più geni associati a patologie autosomiche recessive ad alta o bassa incidenza; una variante patogenetica nei geni associati a patologie X-linked recessive in feti famminili.

Tale risultato va confermato inizialmente eseguendo l'analisi genetica nei genitori, per valutare la segregazione delle mutazioni rilevate.

Successivamente è possibile valutare la necessità di eseguire un test di diagnosi prenatale invasiva, come il prelievo dei villi coriali (Villocentesi) o l'Amniocentesi. In nessun modo è possibile avvalersi della Legge 194/78 sull'interruzione volontaria della gravidanza senza prima aver confermato il risultato del test mediante amniocentesi o villocentesi.

Per l'analisi dei risultati si considerano esclusivamente mutazioni per le quali vi è univocità di risultato patologico. Pertanto il test non ricerca varianti con significato benigno e varianti con significato clinico incerto, cioè quelle non ancora caratterizzate da un punto di vista patogenetico.

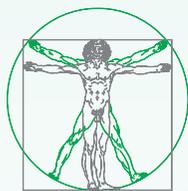
“**BASSO RISCHIO**”: indica che il test non ha rilevato alcuna mutazione a significato patologico noto nei geni esaminati. Tale risultato riduce notevolmente le possibilità che il feto abbia le malattie genetiche esaminate. Tuttavia, il test non può garantire che il feto sia sano.

In alcuni casi, inoltre, (circa l'1%) il test potrebbe produrre un risultato non ottimale o non conclusivo. In questo caso verrà richiesto alla gestante il prelievo di un nuovo campione ematico al fine di ripetere l'esame e/o un campione ematico paterno.

PARAMETRI RIPORTATI NEL REFERTO:

• Varianti genetiche riportate

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati nelle Tabelle 1 e 2. In particolare vengono analizzate le porzioni codificanti dei geni, quelle cioè che comunemente sono associate a malattia (vedi anche LIMITI DEL



TEST). Verranno riportate nel referto solo le mutazioni classificate a significato patogenetico noto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nei database di riferimento interrogati: Clin Var (NCBI); Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornati alla data del prelievo.

• Target Coverage

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Il *Target Coverage* del test è >600X.

Il disegno della libreria per i geni indagati è stato realizzato in modo da poter ottenere una copertura ottimale e completa per tutti i geni analizzati. Si riduce quindi la possibilità che ci siano delle porzioni dei geni non analizzate.

• Accuratezza del test

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità >99% nel rilevare le mutazioni nei geni investigati, con percentuali di falsi positivi <0.1%. Sebbene l'errore del test sia basso, tuttavia non è escludibile.

LIMITI DEL TEST

Questo esame valuta solo le malattie genetiche ed i geni elencati in Tabella 1 e 2. Pertanto il test non valuta altre malattie genetiche o geni non specificamente indicati.

L'esame inoltre non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre ± 5 nucleotidi dalle giunzioni esone-introne;
- delezioni o duplicazioni maggiori di 5 bp;
- inversioni;
- mosaicismi.

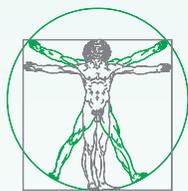
Limiti della metodica:

Per i campioni con FF (frazione fetale) minore del 4%, verrà richiesta, a titolo gratuito, la ripetizione dell'esame con un nuovo prelievo.

L'**Omnia Plus 300®** è un **test di screening**, non è un **test diagnostico**. Benché molto accurato, i risultati del test non sono diagnostici (forniscono un **rischio alto, moderato o basso**) e devono essere valutati da un genetista medico nel contesto del quadro clinico della gestante e dell'anamnesi familiare. I risultati devono essere confermati in quanto il test non è sostitutivo della diagnosi prenatale invasiva (Villocentesi o Amniocentesi). Il test è stato validato su gravidanze singole o gemellari, monozigotiche o dizigotiche, con almeno 10 settimane di gestazione. Nelle gravidanze gemellari non è possibile distinguere la condizione del singolo feto, quindi in caso di risultato positivo, bisogna confermare con villocentesi o amniocentesi.

Nelle gravidanze che sono iniziate come gemellari o plurime, seguite dall'aborto spontaneo di uno o più feti con riassorbimento della camera gestazionale (*vanishing twin*), potrebbe essere presente nel sangue materno anche il DNA fetale libero del feto abortito. Ciò potrebbe interferire nella qualità dei risultati, determinando falsi positivi.

L'esistenza di un tumore (metastasi) nella gestante potrebbe determinare risultati del test falsi positivi dovuti a mutazioni del DNA tumorale circolante (ctDNA) a livello di geni coinvolti nel processo di cancerogenesi (es. BRAF, HRAS, NRAS, KRAS). Il DNA tumorale si ritrova nella frazione del sangue materno da cui viene isolato il DNA fetale, per cui una mutazione rilevata in questi geni (oncogeni) potrebbe provocare una falsa positività. In questi casi bisogna effettuare villocentesi o amniocentesi per confermare il risultato.



Il test identifica esclusivamente mutazioni con significato patologico noto. Non vengono riportate varianti con significato benigno e varianti con significato clinico incerto, cioè quelle ancora non note o caratterizzate. L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sull'utilizzo di diversi database aggiornati alla data del prelievo. Ciò consente di lavorare con dati il più possibile recenti al momento dell'analisi. È importante sottolineare che, grazie ai rapidi progressi nel campo del sequenziamento di nuova generazione, tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Per i limiti sopra riportati, in caso di risultato positivo si raccomanda di eseguire un colloquio con un genetista e la conferma del risultato attraverso l'analisi genetica su liquido amniotico o villi coriali.

TEMPI DI REFERTAZIONE

I tempi stimati di refertazione sono di circa 15-20 giorni lavorativi. I tempi di refertazione, tuttavia, potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti dell'esame o dubbi interpretativi.

L'**Omnia Plus 300**[®] come integrazione al **Vera Test**[®]

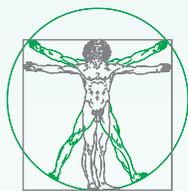
L'**Omnia Plus 300**[®] fornisce informazioni in merito al rischio di malattie genetiche riscontrabili nel feto, ma non fornisce alcuna informazione rispetto alle aneuploidie fetali, né rispetto alle anomalie cromosomiche strutturali. Pertanto, al fine di avere una visione più completa sulla salute del feto è utile abbinare all'**Omnia Plus 300**[®] il **Vera Plus**[®], in grado di individuare aneuploidie e anomalie strutturali cromosomiche su tutto il cariotipo fetale.

ALTERNATIVE DIAGNOSTICHE PRENATALI

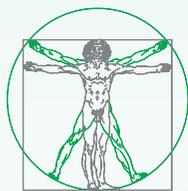
L'**Omnia Plus 300**[®] è solo una delle opzioni a disposizione della gestante per determinare il rischio di patologie genetiche durante la gravidanza. Esistono diversi altri test di screening e/o diagnostici effettuabili nel medesimo periodo gestazionale. In particolare, un'indagine genetica molecolare più approfondita può essere ottenuta mediante "diagnosi prenatale invasiva", che può essere eseguita su villi coriali o liquido amniotico. Il prelievo dei villi coriali (tessuto placentare che, pur essendo separato dal feto, contiene il DNA fetale) è effettuato tra la 1^a e la 12^a settimana di gestazione e consiste nel prelievo, sotto controllo ecografico, di un piccolo campione di villi coriali mediante una puntura attraverso l'addome materno. Tale prelievo comporta un rischio di aborto inferiore al 2%. Il prelievo del liquido amniotico o amniocentesi viene eseguito mediante puntura transaddominale tra la 16^a e la 18^a settimana di gravidanza e comporta un rischio di aborto inferiore all'1%.

Referenze

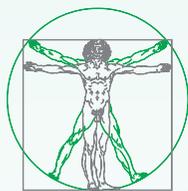
1. Frebourg T. The challenge for the next generation of medical geneticists. *Hum Mutat.* 2014;35:909-911.
2. Tetreault M, Bareke E, Nadaf J, et al. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15:749-760.
3. OMIM Gene Map Statistics <http://www.omim.org/statistics/geneMap>. Accessed 5 July, 2017
4. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, et al. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science.* 2015;350:1262-6.



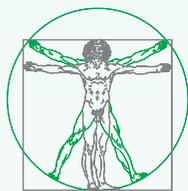
5. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature*. 2013;498:220–3.
6. Sifrim A, Hitz M-P, Wilsdon A, et al. Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. *Nat Genet*. 2016;48:1060–5.
7. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*. 2010;42:790–3.
8. Hoischen A, van Bon BWM, Rodríguez-Santiago B, et al. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nat Genet*. 2011;43:729–31.
9. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515:216–21.
10. O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011;43:585–9.
11. Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501:217–21.
12. de Ligt J, Willemssen MH, van Bon BWM, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012;367:1921–9.
13. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012;380:1674–82.
14. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010, 42:790–793.
15. Hoischen A, van Bon BW, Gilissen C, et al. De novo mutation of SETBP1 of Shinzel-Giedion syndrome. *Nat Genet* 2010, 42:483–485.
16. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 2017 542(7642):433–438.
17. Bodian DL, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. *Genet Med*. 2016 18(3):221–30.
18. Bienvenu, T., Poirier, K., Friocourt, G., Bahi, N., Beaumont, D., Fauchereau, F., Ben Jeema, L., Zemni, R., Vinet, M.-C., Francis, F., Couvert, P., Gomot, M., and 11 others. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X linked mental retardation. *Hum. Molec. Genet*. 11: 981–991, 2002.
19. Boehmer, A. L. M., Brinkmann, A. O., Bruggenwirth, H., Van Assendelft, C., Otten, B. J., Verleun-Mooijman, M. C. T., Niermeijer, M. F., Brunner, H. G., Rouwe, C. W., Waelkens, J. J., Oostdijk, W., Kleijer, W. J., Van Der Kwast, T. H., De Vroede, M. A., Drop, S. L. S. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab*. 86: 4151–4160, 2001. Note: Erratum: *J. Clin. Endocr. Metab*. 87: 3109 only, 2002.



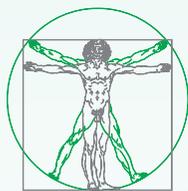
Gene	Malattia/e
ABCA12	Ittiosi lamellare, Ittiosi eritrodermica
ABCA4	Malattia di Stargardt, Retinite pigmentosa (RP)
ABCA3	Sindrome da distress respiratorio del neonato
ABCB11	Colestasi intraepatica familiare progressiva, tipo 2
ABCB4	Colestasi intraepatica familiare progressiva, tipo 3
ABCC6	Pseudoxantoma elastico (PXE)
ACADM	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCADD)
ACADVL	Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD)
ACSL4	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
ACVRL1	Malattia di Rendu-Osler
AGL	Glicogenosi tipo 3 (GSD 3)
AGPS	Condrolasia puntata rizomelica, tipo 3
AGTR2	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
AGXT	Iperossaluria primitiva (PH) tipo 1
AHI1	Sindrome di Joubert, tipo 3
AIPL1	Amaurosi congenita di Leber (LCA), tipo 4, Retinite Pigmentosa
ALDH3A2	Sindrome di Sjogren-Larsson
ALDH5A1	Deficit della semialdeide succinica deidrogenasi (SSADH)
ALDH7A1	Epilessia dipendente dalla Piridossina
ALDOB	Intolleranza ereditaria al fruttosio
ALG13	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
ALMS1	Sindrome di Alström
ALOX12B	Ittiosi lamellare, Ittiosi eritrodermica
ALS2	Sclerosi laterale giovanile, Sclerosi laterale amiotrofica giovanile, Paralisi spastica ereditaria
AMH	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
AMHR2	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
AMT	Encefalopatia da glicina
AR	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
ARG1	Iperargininemia
ARHGEF6	Ritardo mentale non sindromico legato all'X



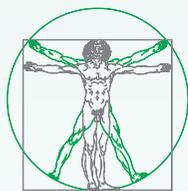
ARHGEF9	Encefalopatia epilettica infantile, 8
ARID1B	Sindrome di Coffin-Siris
ARL13B	Sindrome di Joubert, tipo A
ARL6	Bardet-Biedl syndrome (BBS), tipo 3
ARSA	Leucodistrofia metacromatica
ARSB	Mucopolisaccaridosi di tipo 4 (sindrome di Maroteaux-Lamy)
ARSE	Condrodisplasia puntata brachitelefalangica
ARX	Encefalopatia infantile epilettica precoce (EIEE)
ASL	Aciduria Argininosuccinica
ASXL1	Sindrome di Bohirg-Opitz
ASPA	Malattia di Canavan
ATM	Sindrome di Louis-Bar
ATP7A	Malattia di Menkes, Atrofia muscolare spinale distale SMAX3-correlata
ATP7B	Malattia di Wilson
ATP8B1	Colestasi intraepatica familiare progressiva tipo 1 (PFIC1)
ATR	Sindrome di Seckel
ATRX	Ritardo mentale legato all'X, Sindrome di Juberg-Marsidi; Sindrome di Carpenter-Waziri; Sindrome di Holmes-Gang; Sindrome di Smith-Fineman-Myers
BBS1	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 1
BBS10	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 10
BBS12	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 12
BBS2	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 2
BBS4	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 4
BBS5	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 5
BBS7	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 7
BBS9	Sindrome di Bardet-Biedl, tipo 9
BCS1L	Sindrome GRACILE, Sindrome di Björnstad, Deficit isolato del complesso III
BRAF	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS), tipo 1
BTB	Deficit di Biotinidasi
CBL	Sindrome di Noonan-simile con o senza leucemia mielomonocitica giovanile
CBS	Omocistinuria da deficit di cistationina beta sintetasi
CBX2	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
CD19	Ipogammaglobulinemia primitiva



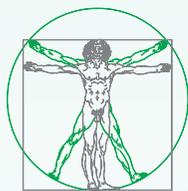
CDKL5	Encefalopatia epilettica infantile precoce
CEP290	Sindrome di Senior-Loken (SLSN), Sindrome di Meckel, Sindrome di Joubert associata a difetto oculorenale, Sindrome di Bardet-Biedl (BBS)
CFTR	Fibrosi Cistica
CDH23	Sindrome di Usher, tipo 1D, Sordità genetica non sindromica
CHD7	Sindrome di CHARGE
CLN3	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo 3
CLN5	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo 5
CLN6	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo 6
CLN8	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo 8
CLRN1	Sindrome di Usher, tipo 3A, Retinite Pigmentosa
COL1A1	Sindrome di Ehlers- Danlos, classica, Sindrome di Ehlers- Danlos, VIIA, Osteogenesi Imperfetta, tipo I, Osteogenesi Imperfetta, tipo II, Osteogenesi Imperfetta, tipo III
COL1A2	Sindrome di Ehlers- Danlos, forma cardiaco-valvolare, Sindrome di Ehlers- Danlos, VIIB, Osteogenesi Imperfetta, tipo I, Osteogenesi Imperfetta, tipo II, Osteogenesi Imperfetta, tipo III
COL2A1	Acondrogenesi, tipo2
COL4A3	Sordità - nefropatia di Alport
COL4A4	Sordità - nefropatia di Alport
CPS1	Deficit di carbamoil-fosfato sintasi 1
CNKS2	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
CRB1	Amaurosi congenita di Leber (LCA), tipo 8, Retinite Pigmentosa
CRLF1	Sindrome di Crisponi (SC)
CRTAP	Osteogenesi Imperfetta, tipo VII
CTSD	Ceroidolipofuscinosi neuronali dell'infanzia tardiva
CYP11A1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
CYP11B1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
CYP17A1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
CYP21A2	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
CYP27A1	Xantomatosi cerebrotendinea (CTX)
CYP27B1	Rachitismo dipendente dalla vitamina D, tipo I
DBT	Malattia delle urine a sciropo d'acero classica
DFNB31	Sindrome di Usher, tipo 2
DHCR7	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
DHH	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)



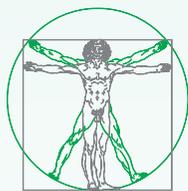
DLG3	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
DMRT1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
DNAH5	Discinesia ciliare primitiva, tipo 3
DNAH11	Discinesia ciliare primitiva, tipo 7
DNAI1	Discinesia ciliare primitiva, tipo 1
DNAJC19	Cardiomiopatia dilatativa con atassia (CMDA)
DPAGT1	Sindrome miastenica congenita (CMS)
DUOX2	Ipotiroidismo Congenito
DUOXA2	Ipotiroidismo Congenito
DZIP1L	Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD)
DYNC2H1	Sindrome costa corta con o senza polodattilia, Sindrome di Jeune
ECE1	Malattia di Hirschsprung (HSCR)
EDA	Displasia ectodermica anidrotica legata all'X
EDN3	Sindrome di Shah-Waardenburg, Malattia di Hirschsprung
EDNRB	Sindrome di Shah-Waardenburg, Malattia di Hirschsprung
EGR2	Sindrome di Dejerine-Sottas, Neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, tipo 3
ERBB3	Sindrome da contratture multiple
ERCC2	Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica, tipo 2, Xeroderma pigmentoso
ERCC5	Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica, tipo 3, Xeroderma pigmentoso
ERCC6	Sindrome cerebro-oculo-facio-scheletrica, tipo 1, Sindrome di Cockayne, tipo B
ESCO2	Sindrome di Roberts (RBS)
ETFA	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD)
ETFB	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD)
ETFDH	Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD)
EVC1	Sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC)
EVC2	Sindrome di Ellis-Van Creveld (EVC)
FCYT	Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD)
FGFR2	Sindrome di Antley- Bixler senza anomalie genitali o disordini della steroidogenesi, Sindrome di Apert, Sindrome di Crouzon, Sindrome Jackson- Weiss, Sindrome di Pfeiffer, tipo 1, Sindrome di Pfeiffer, tipo 2, Sindrome di Pfeiffer, tipo 3
FGFR3	Acondroplasia, Sindrome CATSHL, Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans, Ipocondroplasia, Sindrome di Muenke, Displasia tanatofora, tipol-II
FKRP	Sindrome di Walker-Warburg (WWS), Distrofia muscolare congenita con deficit cognitivo, Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2K (LGMD2K)



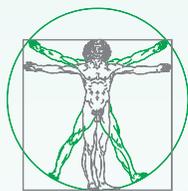
FKTN	Sindrome di Walker-Warburg (WWS), Distrofia muscolare congenita con deficit cognitivo, Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2K (LGMD2K)
FLNB	Sindrome da sinostosi spondilo-carpo-tarsale
FOXE1	Ipotiroidismo congenito-schisi palatina
FOXI1	Sindrome di Pendred (PDS)
FOXN1	Disgenesia timica cistica alinfoide
FOXP3	Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (IPEX)
FRAS1	Sindrome di Fraser, tipo 1
FREM2	Sindrome di Fraser, tipo 2
FRMPD4	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
FTSJ1	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
FUCA1	Fucosidosi
G6PD	Deficit glucosio 6 fosfato deidrogenasi
GALC	Malattia di Krabbe
GALK1	Deficit di galattochinasi
GALNS	Mucopolisaccaridosi, tipo 4A
GALT	Galattosemia tipo 1
GALT1	Disturbo congenito della glicosilazione, tipo II d
GATA4	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
GBA	Malattia di Gaucher, tipo 1
GCDH	Acidemia glutarica, tipo 1
GCH1	Iperfenilalaninemia da deficit di GTP cicloidrolasi
GDI1	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
GDNF	Hirschsprung disease (HSCR)
GFAP	Malattia di Alexander, tipo 1 e tipo 2
GJB2	Sordità ereditaria, tipo 1A
GJB6	Sordità ereditaria, tipo 1B
GLA	Malattia di Fabry
GLDC	Encefalopatia da glicina
GLI2	Oloprosencefalia alobare
GLI3	Sindrome di Pallister-Hall (PH), Sindrome Acrocallosa (ACS), Cefalopolisindattilia di Greig (GCPS), Polidattilia postassiale, tipo A
GNPAT	Condroplasia puntata rizomelica, tipo 2



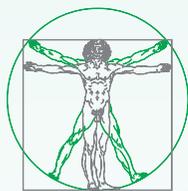
GRHPR	Iperossaluria primitiva (PH) tipo 2
GPR98	Sindrome di Usher, tipo 2
GUSB	Mucopolisaccharidosi, tipo VII (MPS VII)
HADHA	Deficit di LCHAD
HADHB	Deficit di TFP
HBA1	Talassemia
HBA2	Talassemia
HBB	Talassemia, Anemia falciforme
HDAC8	Sindrome di Cornelia de Lange, tipo 5
HESX1	Ipotiroidismo Congenito
HEXA	Malattia di Tay-Sachs
HEXB	Malattia di Sandhoff
HGD	Alcaptonuria
HGSNAT	Retinite Pigmentosa, Mucopolisaccaridosi tipo IIIC
HOGA1	Iperossaluria primitiva tipo 3 (PH3)
HPRT	Sindrome di Lesch-Nyhan (LNS), Sindrome di Kelley-Seegmiller (KSS)
HRAS	Sindrome di Costello
HSD17B3	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
IDS	Mucopolisaccaridosi, tipo 2
IDUA	Mucopolisaccaridosi, tipo 1H
IFT80	Sindrome di Jeune
IL1RAPL1	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
IL2RG	Immunodeficienza combinata grave T-B+ legata all'X, Sindrome di Omenn
IQSEC2	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
IRF6	Sindrome di Van der Woude (VWS)
IVD	Acidemia isovalerica (IVA)
IVD	Ipotiroidismo primitivo congenito
JAG1	Sindrome di Alagille
JAK3	SCID T-B+ da deficit di JAK3
KAT6B	Ipotiroidismo - dismorfismi - polidattilia postassiale - deficit cognitivo
KCNJ10	Sindrome di Pendred (PDS)
KRAS	Sindrome di Noonan/cancers



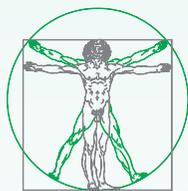
LAMA2	Distrofia muscolare congenita tipo 1A (MCD1A)
LCT	Deficit congenito di lattasi
LEPRE1	Osteogenesi Imperfetta, tipo VIII
LHCGR	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
LHX3	Ipotiroidismo
LHX4	Ipotiroidismo
LIG4	Sindrome di Dubowitz (DS)
LIFR	Sindrome di Stuve-Wiedemann (SWS)
LRAT	Retinite Pigmentosa
LRP5	Malattia di Van Buchem, Vitropatia essudativa, tipo 4, Retinopatia del prematuro
MAMLD1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
MAP2K1	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS), tipo 3
MAP2K2	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS), tipo 4
MAP3K1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
MCOLN1	Mucopolipidosi tipo 4 (ML4)
MECP2	Sindrome di Rett
MED12	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
MFSD8	Ceroidolipofuscinosi neuronali tardo-infantili (LINCL)
MKKS	Sindrome di McKusick-Kaufman
MTTP	Abetalipoproteinemia
MUT	Deficit completo/parziale di metilmalonil-CoA mutasi
MYO7A	Sordità genetica non sindromica, Sindrome di Usher, tipo 1B
NAGA	Deficit di NAGA, tipo 1
NAGLU	Mucopolisaccaridosi, tipo 3B
NIPAL4	Ittiosi lamellare
NIPBL	Sindrome di Cornelia de Lange, tipo 1
NME8	Discinesia ciliare primitiva, tipo 8
NPC1	Malattia di Niemann-Pick tipo C1
NPC2	Malattia di Niemann-Pick tipo C2
NPHP1	Sindrome di Joubert con difetti renali, Sindrome di Senior-Loken (SLSN), Nefronoftisi giovanile
NPHS1	Sindrome nefrosica
NPHS2	Sindrome nefrosica



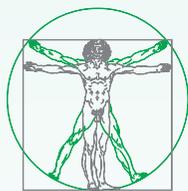
NR3C1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
NR5A1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
NRAS	Sindrome di Noonan 6/cancers
NSD1	Sindrome di Sotos, tipo 1
NSUN2	Sindrome di Dubowitz (DS)
OAT	Deficit di ornitina aminotransferasi
OCRL1	Sindrome di Lowe
OFD1	Retinite pigmentosa, Sindrome Simpson-Golabi-Behmel, tipo 2
OTC	Deficit di Ornitina carbamoiltransferasi
OTOF	Sordità genetica non sindromica
PAH	Fenilchetonuria
PANK2	Sindrome di PKAN
PAK3	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
PAX3	Ipoplasia della tiroide
PAX8	Ipoplasia della tiroide
PC	Deficit di Piruvato Carbossilasi
PCDH15	Sindrome di Usher, tipo 1F
PEX1	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX10	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX12	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX13	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX2	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX26	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX3	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX5	Zellweger syndrome (ZS), Adrenoleucodistrofia neonatale (NALD), Condrodisplasia puntata rizomelica, tipo 5
PEX6	Zellweger syndrome (ZS), adrenoleucodistrofia neonatale (NALD)
PEX7	Zellweger syndrome (ZS, Condroplasia puntata rizomelica, tipo 1
PKHD1	Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD)
PKLR	Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi
PLP1	Malattia di Pelizaeus-Merzbacher, Paraplegia Spastica, X-linked
PNPO	Deficit di piridossamina 5'-fosfato ossidasi
PMP22	Sindrome di Dejerine-Sottas



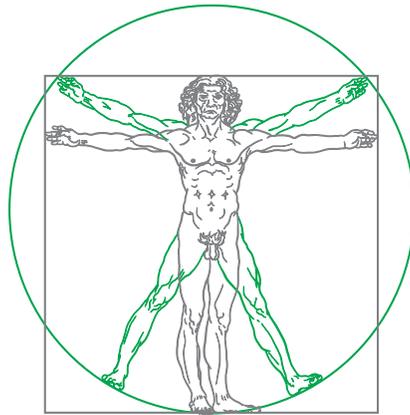
POLG	Sindrome di Alpers
POMT1	Sindrome di Walker-Warburg (WWS), Distrofia muscolare congenita con deficit cognitivo, Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2K (LGMD2K)
POMT2	Sindrome di Walker-Warburg (WWS), Distrofia muscolare congenita con deficit cognitivo, Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2K (LGMD2K)
POLR1C	Sindrome di Treacher-Collins
POR	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
POU1F1	Ipotiroidismo
PPIB	Osteogenesi Imperfetta, tipo IX
PPT1	Ceroidolipofuscinosi neuronale, tipo3
PQBP1	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
PROP1	Ipotiroidismo
PRX	Sindrome di Dejerine-Sottas
PTCHD1	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
PTPN11	Sindrome di Noonan 1/Sindrome di Leopard/cancers, Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML)
RAB23	Sindrome di Carpenter
RAB39B	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
RAD21	Sindrome di Cornelia de Lange
RAF1	Sindrome di Noonan 5/Sindrome di Leopard 2
RHO	Retinite Pigmentosa
RP1	Retinite Pigmentosa
RPGR	Retinite Pigmentosa
RPGRIP1L	Sindrome di Joubert con difetto renale
RPS6KA3	Sindrome di Coffin-Lowry
RSP01	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
SCN1A	Sindrome di Dravet (SD), Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)
SCN4A	Sindrome miastenica congenita postsinaptica
SCNN1A	Pseudoipoadosteronismo autosomico recessivo, tipo 1
SCNN1B	Pseudoipoadosteronismo autosomico recessivo, tipo 1
SCNN1G	Pseudoipoadosteronismo autosomico recessivo, tipo 1
SECISBP2	Ipotiroidismo Congenito
SETBP1	Sindrome di Shinzel-Giedions
SFTPB	Sindrome da distress respiratorio del bambino



SGSH	Mucopolisaccaridosi tipo III (MPS III)
SHH	Oloprosencefalia, tipo 3
SHOC2	Sindrome di Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen
SIX3	Oloprosencefalia
SIX6	Anoftalmia, microftalmia
SLC22A5	Deficit primitivo sistemico di carnitina (SPCD)
SLC25A15	Sindrome della Tripla-H
SLC26A2	Acondrogenesi, tipo 1B
SLC26A4	Sindrome di Pendred (PDS)
SLC2A1	Sindrome da deficit di GLUT1
SLC5A5	Ipotiroidismo primario congenito
SLC16A2	Ipotiroidismo primario congenito
SLC6A19	Aminoaciduria, tipo Hartnup
SMARCA4	Sindrome di Coffin-Siris
SMARCB1	Sindrome di Coffin-Siris
SMC1A	Sindrome di Cornelia de Lange, tipo 2
SMC3	Sindrome di Cornelia de Lange, tipo 3
SMPD1	Niemann-Pick
SOS1	Sindrome di Noonan 4
SOX3	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
SOX9	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
SPATA7	Amaurosi congenita di Leber (LCA), tipo 3, Retinite Pigmentosa
SRD5A2	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
SRY	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
ST3GAL3	Encefalopatia epilettica infantile
SYP	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
TAT	Tirosinemia, tipo II
TCF12	Brachicefalia isolata, Plagiocefalia sinostotica isolata (SP)
TCOF1	Sindrome di Treacher-Collins
TG	Ipotiroidismo congenito
TGM1	Ittiosi lamellare
THRA	Ipotiroidismo



THRB	Ipotiroidismo
TMEM67	Sindrome di Joubert, Sindrome di Meckel
TMIE	Sordità genetica non sindromica
TNXB	Sindrome di Ehlers-Danlos
TPO	Ipotiroidismo primitivo congenito
TPP1	Ceroidolipofuscinosi neuronale
TRHR	Ipotiroidismo
TRIP11	Acondrogenesi, tipo 1A
TSHB	Ipotiroidismo
TSHR	Ipoplasia tiroide
TSPAN7	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
TTC7A	Atresia intestinale multipla
TULP1	Retinite Pigmentosa
TWIST	Brachicefalia isolata, Plagiocefalia sinostotica isolata (SP), Sindrome di Saethre-Chotzen (SCS)
UBR1	Ipotiroidismo
UPF3B	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
USH1C	Sindrome di Usher, tipo 1, Sordità genetica non sindromica
USH1G	Sindrome di Usher, tipo 1
USH2A	Sindrome di Usher, tipo 2, Retinite Pigmentosa
USP9X	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
VDR	Rachitismo ereditario resistente alla vitamina D
VPS13B	Sindrome di Cohen
ZNF711	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
ZNF41	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
ZNF81	Ritardo mentale non sindromico legato all'X
WT1	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)
WVOX	Disordini dello sviluppo sessuale (DSD)



AMES
Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA