AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

omnia

Metabolic

RELAZIONE TECNICA VERA OMNIA® METABOLIC

TEST DI SCREENING PRENATALE NON INVASIVO DI MALATTIE GENETICHE

Il **Vera OMNIA® Metabolic** è una espansione del **Vera Omnia®** in cui abbiamo aggiunto alcune tra le più frequenti malattie metaboliche.

Questo test permette di individuare mutazioni genetiche responsabili di oltre 100 patologie a trasmissione autosomica recessiva ad alta e bassa incidenza e patologie a trasmissione autosomica dominante (de novo).

Il test può essere eseguito come esame singolo o essere abbinato agli altri test prenatali non invasivi offerti dal centro AMES.

MALATTIE GENETICHE INDAGATE DAL VERA OMNIA® METABOLIC

Il test permette di individuare mutazioni associate a 26 geni responsabili di patologie autosomiche recessive:

- *6 patologie ad elevata incidenza nella popolazione italiana (Fibrosi Cistica, Sordità ereditaria, Beta Talassemia, Anemia falciforme e Fenilchetonuria).*

- *20 patologie ereditarie, autosomiche recessive, meno frequenti.*

I geni analizzati e le relative patologie sono riportate in tabella 1.

Tabella 1 Lista dei geni indagati con indicazione della patologia, autosomica recessiva, associata

GENE	Patologia
CFTR	Fibrosi cistica
GJB2	Sordità ereditaria tipo 1A
GJB6	Sordità ereditaria tipo 1B
HBB	Beta Talassemia
HBB	Anemia falciforme
PAH	Fenilchetonuria
GBA	Malattia di Gaucher
ALDH3A2	Sindrome di Sjögren-Larsson
HEXA	Malattia di Tay-Sachs
LIG4	Sindrome Dubowitz
NSUN2	Sindrome Dubowitz
PANK2	Sindrome di PKAN
SLC25A15	Sindrome della Tripla-H
SMPD1	Niemann-Pick tipo B
TAT	Tirosinemia tipo 2
GAA	Malattia da deposito di glicogeno da deficit di maltasi acida ad esordio infantile (Malattia di Pompe)
ARSB	Mucopolisaccaridosi tipo 6
GALNS	Mucopolisaccaridosi tipo 4A
GLB1	Gangliosidosi GM1 tipo 1
GNS	Sindrome di Sanfilippo tipo D (Mucopolisaccaridosi tipo 3)
GUSB	Mucopolisaccaridosi tipo 7
HGSNAT	Sindrome di Sanfilippo, tipo C (Mucopolisaccaridosi tipo 3C)
HYAL1	Deficit di ialuronidasi (Mucopolisaccaridosi tipo 9)
IDS	Mucopolisaccaridosi tipo 2
IDUA	Sindrome di Hurler-Scheie (Mucopolisaccaridosi tipo 1H/S)
NAGLU	Sindrome di Sanfilippo tipo B (Mucopolisaccaridosi tipo 3B)
SGSH	Sindrome di Sanfilippo tipo A (Mucopolisaccaridosi tipo 3A)

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

Il **Vera Omnia® Metabolic** è inoltre capace di rilevare mutazioni a carico di altri 36 geni associati a **oltre 75 malattie monogeniche autosomiche dominanti, generalmente non trasmesse dai genitori ma insorte de novo nel feto.**

I geni analizzati e le relative patologie sono riportate in tabella 2.

Tabella 2 Lista dei geni indagati per le patologie autosomiche dominanti analizzate

ASXL1	Sindrome di Bohring-Opitz
BRAF	Sindrome cardio-facio-cutanea
CBL	Sindrome Noonan-simile con leucemia mielomonocitica giovanile
CDKL5	Encefalopatia epilettica infantile precoce
CHD7	Sindrome CHARGE
COL1A1	Sindrome di Ehlers - Danlos, Osteogenesi imperfetta tipo I, Osteogenesi imperfetta tipo II, Osteogenesi imperfetta tipo III, Osteogenesi imperfetta tipo IV, Malattia di Caffey, Dermatofibrosarcoma di Darier-Ferrand
COL1A2	Sindrome di Ehlers - Danlos forma cardiaco - valvolare, Osteogenesi imperfetta tipo I, Osteogenesi imperfetta tipo II, Sindrome di Ehlers - Danlos tipo artrocalasico, Osteogenesi imperfetta tipo III, Osteogenesi imperfetta tipo IV, Osteogenesi imperfetta con aumento della massa ossea
COL2A1	Acondrogenosi tipo 2, Diplasia di Kniest, Dis-spondiloencondromatosi, Displasia epifisaria multipla tipo Beighton, Displasia platispondilica tipo Torrance, Displasia spondiloepifisaria con accorciamento dei metatarsi, Displasia spondiloepifisaria congenita, Displasia spondiloepifisaria tipo Stanescu,Displasia spondiloepimetafisaria congenita tipo Strudwick, Displasia spondilometafisaria tipo Schmidt, Displasia spondilometafisaria tipo frattura angolata, Displasia spondiloperiferica-ulna corta, Distacco regmatogeno della retina autosomico dominante, Ipocondrogenesi, Malattia di Legg-Calvé-Perthes, Necrosi avascolare della testa femorale forma familiare, Osteoartrite a esordio precoce con lieve displasia spondiloepifisaria da mutazioni di COL2A1, Sindrome di Stickler tipo 1, Sindrome di Stickler tipo 3
FGFR2	Sindrome di Antley - Bixler senza anomalie genitali o disordini della steroidognesi, Sindrome di Apert, Malattia di Crouzon, Sindrome di Jackson - Weiss, Sindrome di Pfeiffer tipo 1, Sindrome di Pfeiffer tipo 2, Sindrome di Pfeiffer tipo 3, Cutis gyrata - acanthosis nigricans - craniosinostosi, Displasia con incurvamento delle ossa correlata a FGFR2, Sindrome da scafocefalia familiare, tipo McGillivray, Sindrome di Saethre-Chotzen, Sindrome lacrimo-auriculo-dento-digitale.
FGFR3	Acondroplasia, Acondroplasia grave - ritardo dello sviluppo - acanthosis nigricans, Camptodattilia - bassa statura - scoliosi - perdita dell'udito, Craniosinostosi bicoronale non sindromica, Displasia tanatafora tipo I, Displasia tanatafora tipo II, Gliobastoma a cellule giganti, Gliosarcoma, Ipocondroplasia, Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans, Sindrome di Muenke, Sindrome di Saethre-Chotzen, Sindrome lacrimo-auriculo-dento-digitale.
HDAC8	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 5, Sindrome di Wilson-Turner
HRAS	Sindrome di Costello
JAG1	Sindrome di Alagille
KRAS	Sindrome di Noonan /cancers
MAP2K1	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS)
MAP2K2	Sindrome Cardio facio cutanea (CFS)
MECP2	Sindrome di Rett
NIPBL	Sindrome di Cornelia de Lange tipo 1
NRAS	Sindrome di Noonan 6/cancers
NSD1	Sindrome di Sotos tipo1
PTPN11	Sindrome di Noonan 1, Sindrome di LEOPARD, Leucemia mielomonocitica giovanile (JMML)
RAD21	Sindrome di Cornelia de Lange
RAF1	Sindrome di Noonan 5, Sindrome di LEOPARD 2
RIT1	Sindrome di Noonan 8
RPS6KA3	Sindrome di Coffin-Lowry
SETBP1	Sindrome di Schinzel - Giedion

NUMERO VERDE 800 586 368

omnia Metabolic

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

SHOC2	Sindrome Noonan simile con capelli caduchi SHOC2 in fase anagen
SIX3	Oloprosencefalia
SMC1A	Sindrome di Cornelia de Lange
SMC3	Sindrome di Cornelia de Lange
SOS1	Sindrome di Noonan 4
SOS2	Sindrome di Noonan
SYNGAP1	Encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata a SYNGAP1
TSC1	Sclerosi tuberosa complessa
TSC2	Sclerosi tuberosa complessa
GLA	Malattia di Fabry

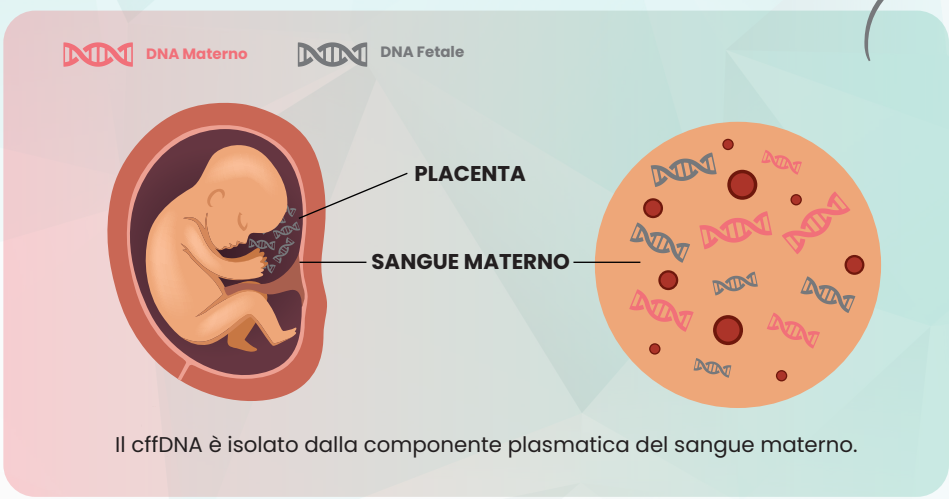
Le patologie indagate dal **Vera Omnia® Metabolic** nella maggior parte dei casi, non sono rilevabili dalle ecografie del primo trimestre (alcune sono rilevabili ecograficamente solamente nel secondo e/o nel terzo trimestre).

Inoltre, a differenza dei NIPT tradizionali, il **VERA Omnia® Metabolic** identifica malattie genetiche che non hanno alcuna correlazione con l'età materna.

Il **Vera Omnia® Metabolic** è altresì in grado di identificare alcune patologie associate ad età paterna avanzata (come ad esempio l'Acondroplasia, la sindrome di Pfeiffer, la sindrome di Apert, quella di Crouzon e l'Osteogenesi Imperfetta), 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 **Vera Omnia® Metabolic** possono insorgere in modo casuale nel feto (le cosiddette mutazioni de novo), pertanto non sano rilevabili dai i test di screening pre-concezionali, che permettono di valutare lo stato di portatore per patologie autosomiche recessive nei genitori.

La presenza di mutazioni in uno dei geni investigati dal **Vera Omnia® Metabolic** può essere causa nel bambino di displasie scheletriche, difetti cardiaci, anomalie congenite multiple, autismo, epilessia e/o deficit intellettivo.



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

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

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

INDICAZIONI AL TEST

Il Vera Omnia® Metabolic 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).

NUMERO VERDE 800 586 368

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

RISULTATI OTTENIBILI CON IL VERA OMNIA® Metabolic

"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/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.

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.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

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: ClinVar (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.

Il **Vera Omnia® Metabolic** 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.

AMES Group
NUMERO VERDE 800 586 368
omnia Metabolic
AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

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 10/15 giorni lavorativi.

I tempi di refertazione, tuttavia, potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti dell'esame o dubbi interpretativi.

Il Vera Omnia® Metabolic come integrazione al VERA TEST®

Il **Vera Omnia® Fetal Advance** 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 al **Vera Omnia® Metabolic** il VERA PLUS® con microdelezioni, in grado di individuare aneuploidie e anomalie strutturali cromosomiche su tutto il cariotipo fetale.

ALTERNATIVE DIAGNOSTICHE PRENATALI

Il **Vera Omnia® Metabolic** 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 11a 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 16a e la 18a settimana di gravidanza e comporta un rischio di aborto inferiore all'1%.

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

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, Willemsen 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, Gili

AMES Group
NUMERO VERDE 800 586 368
omnia Metabolic

AMES Group Centro Polidiagnostico Strumentale
GENETICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA
Via Padre Carmine Fico, n. 24 | Cap. 80013 Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax 081 5224316 pbx - 081 8420923 - 081 5227785 - 081 5227636
genetica@centroames.it - marketing@centroames.it

AMES Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA

www.centroames.it

www.veraprenataltest.it

Illumina
Propel Certified ™

2018-19
NextSeq ®

ORGANIZZAZIONE
CON SISTEMA DI
GESTIONE PER LA
QUALITÀ
CERTIFICATO

CSQ
ISO 9001

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

Certified Partner
Società Italiana di Genetica Umana
Certificato
SIGUCERT