



**LA VERA RIVOLUZIONE
È INIZIATA.
NOI SIAMO PRONTI, E TU?**

VERA Revolution®

VERA Revolution® è l'ultimo prodotto realizzato dagli esperti del team multidisciplinare di ricerca e sviluppo del Centro AMES.

VERA Revolution®, primo ed unico nel suo genere, vanta il più alto numero di anomalie genetiche ad oggi rilevabili in epoca prenatale ed in modo non invasivo mediante un unico test. Le condizioni indagate, tra tutte quelle che sarebbe possibile riscontrare tramite sequenziamento dell'intero esoma o dell'intero genoma (Whole Exome Sequencing, WES o Whole Genome Sequencing, WGS), sono state accuratamente selezionate per incidenza elevata e concrete possibilità di intervento. Ciò restringe il campo solo ed esclusivamente a quelle patologie rispetto alle quali un'azione tempestiva ed un piano decisionale adeguato arrechino un vantaggio effettivo al successo riproduttivo della coppia e alla qualità della vita del nascituro, limitando i test invasivi ai casi strettamente necessari.

A chi è rivolto?

A tutte le coppie della popolazione generale in attesa e con età gestazionale superiore alla decima settimana di gravidanza, in gravidanze singole e gemellari, da concepimento spontaneo e PMA. Gran parte delle patologie genetiche identificabili dal VERA REVOLUTION, sono indipendenti dall'età materna e quindi il test può essere richiesto anche da donne con un'età al di sotto dei 35 anni.

Cosa comprende il test?

- **Vera plus:** è il test che si avvicina di più al risultato ottenibile con l'amniocentesi, in quanto permette di rilevare le aneuploidie a carico di tutti i cromosomi (cariotipo fetale) e le duplicazioni e/o delezioni segmentali o traslocazioni sbilanciate su tutto l'assetto cromosomico fetale, di dimensioni superiori alle 7 Mb
- **100 CNV:** una versione migliorata del Pannello Microdelezioni per la *detection* di circa 100 sindromi da microdelezione e microduplicazione (CNVs) con potere risolutivo ≤ 1 Mb
- **1000 Monogeniche:** una versione estesa del Vera OMNIA Metabolic® per la ricerca di mutazioni puntiformi (SNVs) in un pannello di 1069 geni, correlati a circa 1000 malattie monogeniche, a trasmissione autosomica recessiva, ad alta e bassa incidenza, patologie a trasmissione autosomica dominante, *de novo*, e patologie ad ereditarietà legata all'X, recessive o dominanti con sensibilità $\geq 99\%$.
- **Carrier Test:** analisi sulla mamma di patologie a trasmissione autosomica recessiva ad elevata incidenza, quali Sindrome dell'X-fragile, Atrofia muscolare spinale e Distrofia muscolare Duchenne-becker.

X-Fragile (FRAXA): malattia a trasmissione X-Linked, causata dall'espansione della ripetizione CGG all'interno del gene FMR1. La patologia è caratterizzata da ritardo mentale lieve-grave, che può associarsi a disturbi comportamentali e segni fisici caratteristici. La prevalenza è circa 1/4.000-1/5.000. La maggior parte dei maschi con X-fragile presenta un deficit cognitivo grave nell'età adulta.

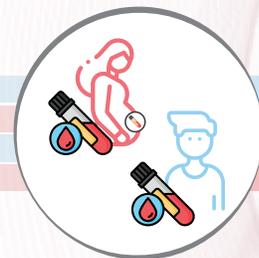
Atrofia Muscolare Spinale (SMA): malattia a trasmissione autosomica recessiva, causata dalla delezione in omozigosi del gene SMN1. Una persona su 35-50 è portatrice di atrofia muscolare spinale. La prevalenza è stimata attorno a 1/80.000. E' una grave forma infantile di atrofia muscolare spinale caratterizzata da progressiva debolezza muscolare e ipotonia. L'esordio avviene prima dei 6 mesi di vita. I pazienti non raggiungono mai la deambulazione e molti muoiono nei primi due anni di vita.

Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker (DMD/BMD): malattia recessiva legata all'X, dovuta a mutazioni del gene DMD. E' una malattia neuromuscolare caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare a progressione rapida, con degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD colpisce prevalentemente gli uomini con un'incidenza stimata in 1/3.300 nati maschi. L'esordio avviene nella prima infanzia. La perdita della deambulazione autonoma avviene tra i 6 e i 13 anni, la morte avviene all'inizio della vita adulta. La BMD ha una progressione più lenta e circa il 40% dei pazienti diventa dipendente dalla sedia a rotelle.

Cosa serve per i test e tempi di refertazione (TAT)

	MATERIALE BIOLOGICO	TAT
Vera plus	provetta Streck	3-4 giorni lavorativi*
100 CNV	provetta Streck	15-20 giorni lavorativi*
1000 Monogeniche	provetta Streck/provetta EDTA madre e padre	15-20 giorni lavorativi*
Carrier Test	provetta EDTA madre	10-15 giorni lavorativi*

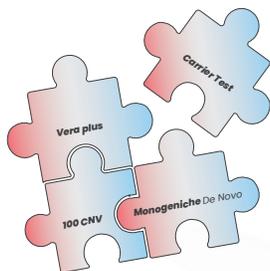
*dall'arrivo del prelievo in laboratorio



METODICHE UTILIZZATE

	Vera plus	Estrazione, isolamento e preparazione di librerie di cfDNA da plasma materno e shallow WGS (sWGS) per analisi del cariotipo fetale.
	100 CNV	Estrazione, isolamento e preparazione di librerie di cfDNA da plasma materno, sequenziamento targettizzato e ad elevata profondità di lettura per la ricerca di CNVs e nel feto.
	1000 Monogeniche	Estrazione, isolamento e preparazione di librerie sia di cfDNA da plasma materno che di gDNA da sangue intero paterno e materno; sequenziamento targettizzato e ad elevata profondità di lettura per la ricerca di SNVs nel feto, con analisi simultanea di queste ultime nei genitori.
	Carrier Test	Estrazione di gDNA materno seguita da MLPA e TP-PCR per l'analisi dello stato di portatore di FRAX-A, DMD e SMA nella madre

TEST SCOMPONIBILE



Vera P100	Vera Plus + 100CNV
Vera De Novo	Vera Plus + 100CNV + Monogeniche De Novo



Tra le patologie indagabili con il pannello CNV del **VERA REVOLUTION**, oltre alle 10 sindromi da Microdelezione (Di George, Cri-du-chat, Prader-Willi/Angelman, delezione 1p36, Wolf-Hirschhorn, Jacobsen, Langer-Giedion, Smith-Magenis, Brachidattilia-deficit cognitivo), troviamo anche:

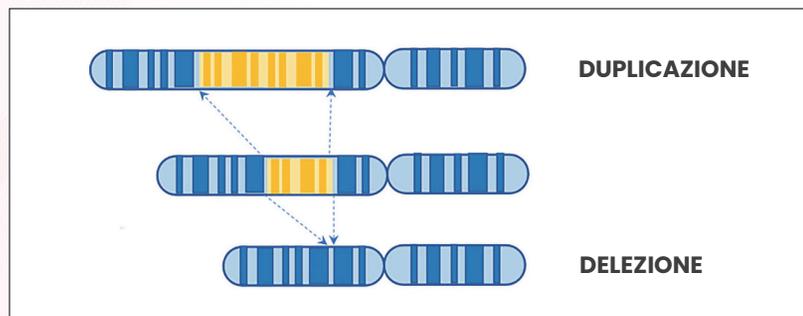
Sindrome di Glass: anche chiamata sindrome da microdelezione 2q32q33 è una malattia rara, caratterizzata da un fenotipo variabile con deficit cognitivo moderato-grave, ritardo del linguaggio significativo, difficoltà alimentari persistenti, ritardo della crescita e dismorfismi.

Oloprosencefalia (HPE): malformazione cerebrale complessa da separazione incompleta del prosencefalo tra il 18° e il 28° giorno di amenorrea, che colpisce sia il prosencefalo che il viso, esitando in quadri neurologici e difetti facciali di gravità variabile. La prevalenza è di 1/10.000 nati vivi e morti. Nell'HPE non cromosomica e non sindromica sono implicati sia mutazioni geniche che riarrangiamenti cromosomici in parte evidenziabili dal VERA REVOLUTION.

Sindrome di Dandy-Walker: è una malformazione congenita che si manifesta durante lo sviluppo embrionale e colpisce il cervelletto (la parte posteriore del cervello che regola il movimento) e il quarto ventricolo. I principali sintomi si manifestano durante il primo anno di età e comunque entro l'infanzia e comprendono ritardo dello sviluppo, problemi di equilibrio e di coordinazione, scarso tono muscolare, progressivo aumento della circonferenza cranica e tutte quelle problematiche legate all'idrocefalo (vomito, irritabilità, convulsioni).

Sindrome di WAGR/WAGRO: WAGR è l'acronimo che definisce la sindrome "tumore di Wilms - Aniridia - Anomalie Genitourinarie - Ritardo mentale", quando la sindrome include anche l'obesità ad esordio adolescenziale si parla di Sindrome di WAGRO. La prevalenza della Sindrome WAGR varia da 1:500.000 a 1:1.000.000. La sindrome di WAGR/WAGRO è causata dalla delezione del braccio corto del cromosoma 11. La gravità delle manifestazioni cliniche della patologia dipende dalle dimensioni della delezione e dal numero e tipo dei geni che questa include. Il rischio di sviluppare glaucoma è molto elevato. Le anomalie del tratto Genito-urinario sono più frequentemente identificate nei maschi (l'anomalia più comune è il criptoorchidismo). Inoltre, in entrambi i tipi, WAGR e WAGRO, può essere presente ritardo mentale e/o disturbi comportamentali.

Sindrome di Potocki-Shaffer: è caratterizzata da esostosi multiple, forami parietali, fontanella anteriore ampia e, occasionalmente, deficit cognitivo e lievi dismorfismi cranio-facciali. La sindrome è causata da una delezione di geni contigui sul braccio corto del cromosoma 11p11.2.



L'elenco di tutte le patologie indagate è disponibile scansionando il QRCode.



Il **VERA REVOLUTION** nasce dall'esigenza di creare un test capace, senza rischi per il feto, di informare coppie e ginecologi sui rischi di patologie sia maggiormente ricorrenti in gravidanza e con segni ecografici precoci (NT aumentata) che di patologie non valutabili ecograficamente se non in epoca tardiva (ritardo di crescita fetale, intestino iperecogeno, difetti cardiaci, problematiche scheletriche), così come di tutte quelle patologie che possono presentarsi in epoca neonatale o nella prima infanzia con riduzione della qualità della vita (malattie metaboliche, disabilità intellettive)

Alcune delle patologie o dei gruppi di patologie indagabili con il **VERA REVOLUTION** sono:

Malattie metaboliche: sono un gruppo eterogeneo di patologie rare causate da un deficit specifico di una delle vie metaboliche. Tra le patologie più note ci sono diabete, gotta, ipercolesterolemia, malattia di Gaucher, fenilchetonuria, omocistinuria, glicogenosi, galattosemia, leucinosi, aciduria metilmalonica, mucopolisaccaridosi, leucodistrofia, deficit del piruvato.

Ittiosi: Le ittiosi sono un gruppo di malattie genetiche caratterizzate dalla forte tendenza alla desquamazione cutanea generalizzata. Clinicamente i bambini con ittiosi presentano secchezza e continua desquamazione cutanea. Si tratta di un gruppo di malattie complesse e dalle diverse forme, sia per l'espressività clinica che per i meccanismi fisiopatologici.

Osteogenesi Imperfetta: L'osteogenesi imperfetta comprende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da un aumento della fragilità scheletrica, una diminuzione della massa ossea e una suscettibilità alle fratture ossee di gravità variabile.

Agenesia Del Corpo Calloso: L'agenesia del corpo calloso è una rara anomalia congenita in cui vi è un'assenza parziale o completa del corpo calloso, l'area del cervello che collega i due emisferi cerebrali. I primi sintomi dell'agenesia sono di solito convulsioni, seguite da problemi di alimentazione e ritardi nel mantenere la testa eretta da seduti, in piedi e camminando. Possono esserci alterazioni nello sviluppo mentale e fisico, nella coordinazione occhio-mano e nella memoria visiva e uditiva. Può verificarsi anche l'idrocefalo.

CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract): Le malformazioni del tratto urinario comprendono una serie di anomalie morfologiche e/o funzionali del rene e delle vie urinarie, che sono la principale causa di insufficienza renale nei bambini.

Charcot Marie Tooth: è la più diffusa patologia neurologica ereditaria del sistema nervoso periferico, con un'incidenza di 1 caso ogni 2.500 persone. La sintomatologia tipica della malattia comprende ridotta sensibilità al calore, al tatto o al dolore, debolezza e atrofia dei muscoli delle mani, dei piedi o dell'estremità inferiore delle gambe, ridotta capacità di movimento di mani e gambe, andatura anomala e difficoltà di deambulazione.

Cornelia De Lange e correlate: La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una malattia multisistemica a espressività variabile, caratterizzata da dismorfismi facciali caratteristici, ritardo mentale variabile, importante ritardo della crescita a esordio prenatale (secondo trimestre), anomalie delle mani e dei piedi (oligodattilia, a volte grave amputazione e brachimetacarpi costante del primo metacarpo) e altri difetti (cardiaci, renali, ecc.).



Disgenesia Gonadica: La disgenesia gonadica completa tipo 46,XY (CGD 46,XY) è una malattia dello sviluppo sessuale (DSD) che si associa ad anomalie dello sviluppo gonadico con genitali femminili esterni e interni, in presenza di un cariotipo 46,XY.

Ipoplasia Pontocerebellare: Le ipoplasie pontocerebellari sono difetti congeniti della morfogenesi del cervello che comprendono diverse eziologie. I bambini colpiti mostrano un ridotto tono muscolare, ritardo dello sviluppo e del linguaggio, difficoltà nella deambulazione e nel mantenimento dell'equilibrio, convulsioni, ritardo mentale, movimenti anomali degli occhi.

Sindrome di Sotos: La sindrome di Sotos è una malattia multisistemica rara di origine genetica, caratterizzata da facies caratteristica, iperaccrescimento del corpo nelle prime fasi di vita associato a macrocefalia e disabilità intellettiva da lieve a grave. Si stima che la frequenza sia compresa tra 1:10.000 e 1:50.000 nati vivi.

Retinite pigmentosa: distrofia retinica ereditaria, causata dalla perdita dei fotorecettori e caratterizzata da depositi retinici di pigmento visibili all'esame del fondo dell'occhio. La prevalenza della RP non sindromica è circa 1/4.000. La forma più comune è la distrofia tipo bastoncelli-coni, che insorge con cecità notturna, seguita dalla perdita progressiva della vista diurna, del campo visivo periferico, che può portare a cecità dopo diverse decadi.

Discinesia ciliare primitiva: una malattia respiratoria primitiva rara, con una frequenza di circa un malato ogni 15000/16000 nati vivi, caratterizzata dall'interessamento cronico delle vie aeree superiori e inferiori causata da alterazioni della struttura e della funzione di alcune componenti della mucosa respiratoria dette "ciglia". Circa la metà dei pazienti presenta anche un'anomalia della lateralità di un organo (situs inverso totale o situs ambiguus/eterotassia).

Sindrome di Noonan: caratterizzata da bassa statura, dismorfismi facciali tipici e difetti cardiaci congeniti. L'incidenza è stimata tra 1/1.000 e 1/2.500 nati vivi. I principali segni facciali sono l'ipertelorismo con rime palpebrali rivolte verso il basso, ptosi e orecchie a basso impianto retrorotate con elice ispessito. I difetti cardiaci più comunemente sono la stenosi polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica.

Patologie associate ad NT aumentata: La Traslucenza nucale (NT) è una piccola raccolta di liquido localizzata nella parte posteriore della nuca del feto, visibile e misurabile durante un'ecografia tra l'11° e la 13° settimana gestazionale. Un aumento dello spessore della translucenza nucale si associa ad un aumentato rischio di anomalie cromosomiche (come la sindrome di Down). Quando lo spessore è molto aumentato si deve considerare anche un maggiore rischio di patologie malformative, ad esempio cardiache, spesso rilevabili solo più avanti nel corso della gravidanza. Per questo Il Vera Revolution prevede lo studio di circa 100 geni associati a patologie che possono manifestarsi in epoca prenatale con una NT aumentata.



L'elenco di tutte le patologie indagate è disponibile scansionando il QRCode.

Limiti del test

VERA Revolution® è un test di screening. In quanto tale, non esclude a priori la possibile necessità di ricorso alle alternative diagnostiche ed invasive come villocentesi ed amniocentesi, che si presenta qualora:

- la frazione fetale risulti <4% o la concomitanza di condizioni materne impedisca un'accurata analisi del cffDNA;
- entrambi i membri della coppia risultino portatori di una stessa condizione genetica o la madre risulti portatrice di una condizione genetica X-linked e aspetti un maschio;
- i membri della coppia desiderino indagare una o più condizioni assenti fra quelle incluse nel test;

Obiettivi del test



- Ridurre il rischio di avere un figlio affetto da una malattia X-linked recessiva o dominante;
- Offrire alla coppia la possibilità di agire tempestivamente con terapie e/o interventi chirurgici (ove possibili) per salvaguardare la salute del proprio bambino.

Uno degli aspetti più pionieristici di VERA Revolution® è rappresentato dalla nuova pipeline analitica, basata su algoritmi bioinformatici sviluppati in-house presso i laboratori del Settore di Genetica Medica e Biologia Molecolare del Centro AMES.

Essa permette, grazie ad un unico sequenziamento NGS, la ricerca di anomalie genetiche correlate a circa 100 sindromi da microdelezione/microduplicazione e circa 1000 malattie monogeniche.

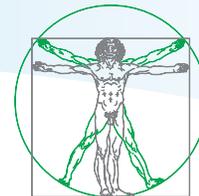
L'interpretazione dei risultati ottenuti è affidata a personale esperto e altamente specializzato in NGS data analysis.



...What's **Next?**

"Tutti sanno che una cosa è impossibile da realizzare, finché arriva uno sprovveduto che non lo sa e la inventa."

Albert Einstein



AMES
Group
GENERICA MEDICA - MICROBIOLOGIA - PATOLOGIA CLINICA

SEDE LEGALE ED OPERATIVA MILANO

Via Mazzini, 3/A 20063
Cernusco sul Naviglio - (MI)
Tel.: 02 4651 1885

SEDE OPERATIVA NAPOLI

Via Padre Carmine Fico, 24
80013 - Casalnuovo di Napoli (NA)
Tel. e Fax: 081 5224316 pbx

SEDE OPERATIVA AVELLINO

Via Brigata Avellino, 30
83100 - Avellino (AV)
Tel.: 0825 784184

SEDE LOGISTICA PIEMONTE

Via Torino, 57
10036 - Settimo Torinese (TO)



informazioni@centroames.it



www.centroames.it