

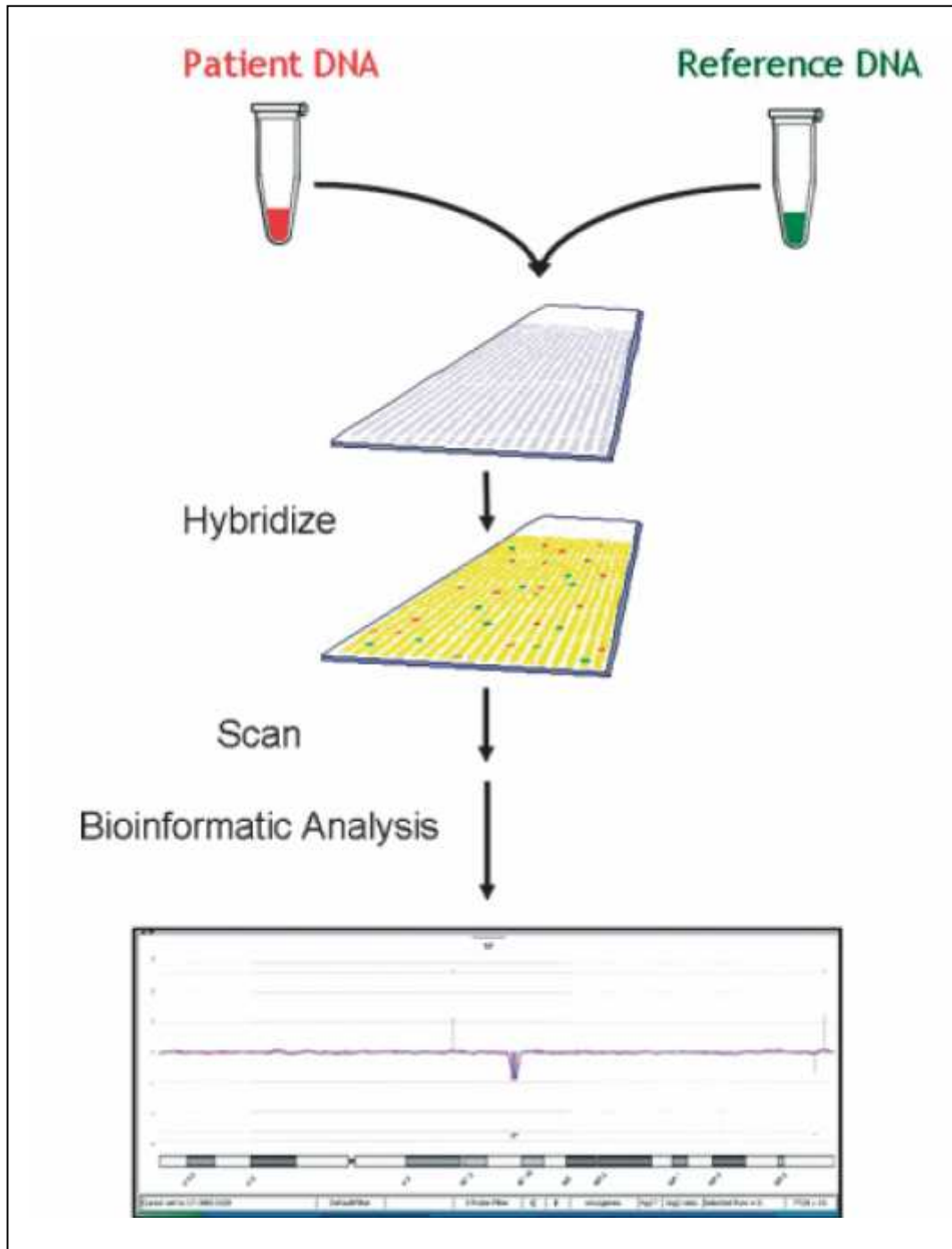


Array-CGH in diagnosi prenatale: lavori in corso per la costruzione dei criteri

*Francesca Mari,
Genetica Medica, Siena*

La diagnosi prenatale:
presente e futuro

Congresso
9 giugno 2009
Ospedali riuniti Valdichiana



L'array-CGH ha un potere di risoluzione di 100 volte superiore al cariotipo (100Kb versus 10 Mb)

Non siamo ancora in grado di interpretare correttamente tutti i riarrangiamenti genomici che vengono identificati

58th Annual Meeting

Philadelphia, Pennsylvania November 11–15, 2008

Lupski e Baudet
Baylor, Houston, USA

ARRAY-CGH

AGILENT 44K

RISOLUZIONE 100Kb

Diagnosi prenatale tramite array-CGH
in 309 casi

Detection rate: 18%

-11% CNV non patogenetica

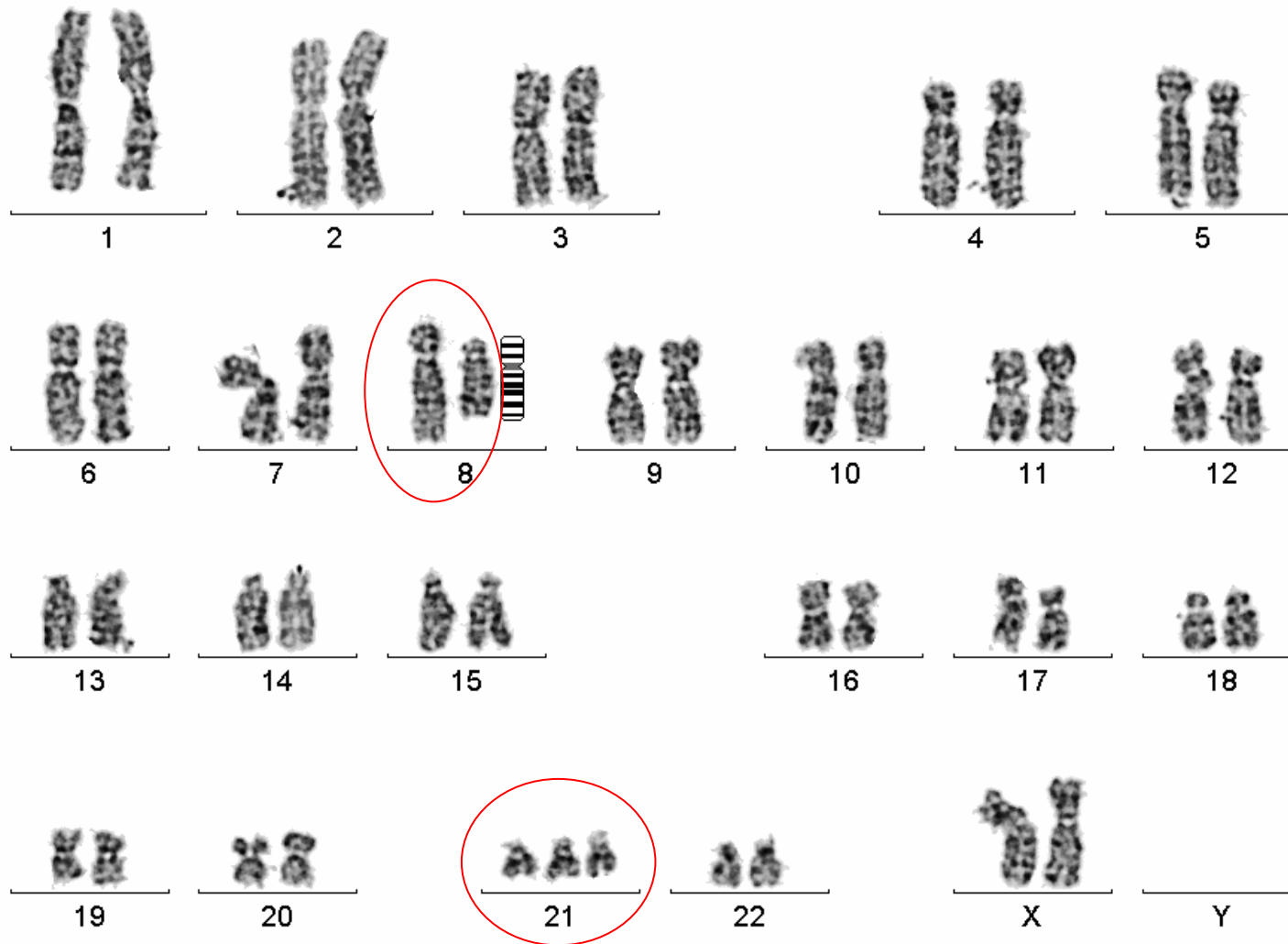
- 6% CNV patogenetica

-1% CNV dubbia → % simile al cariotipo

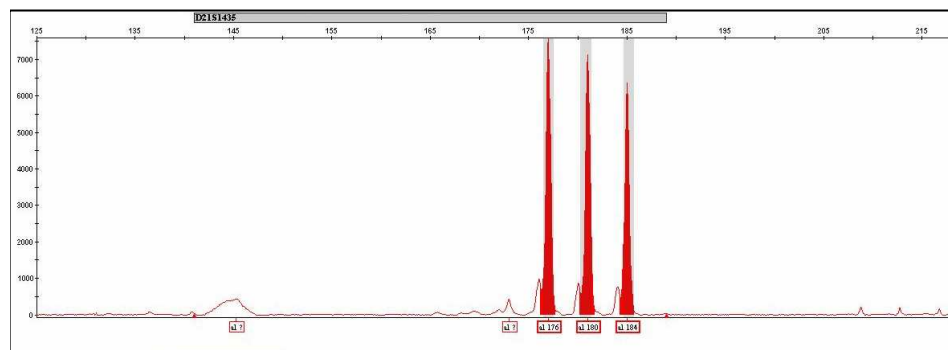
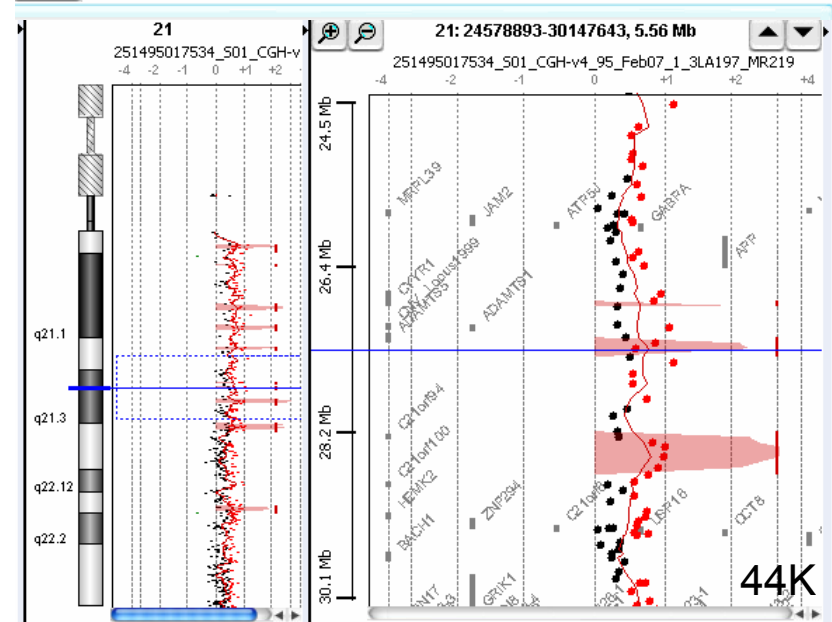
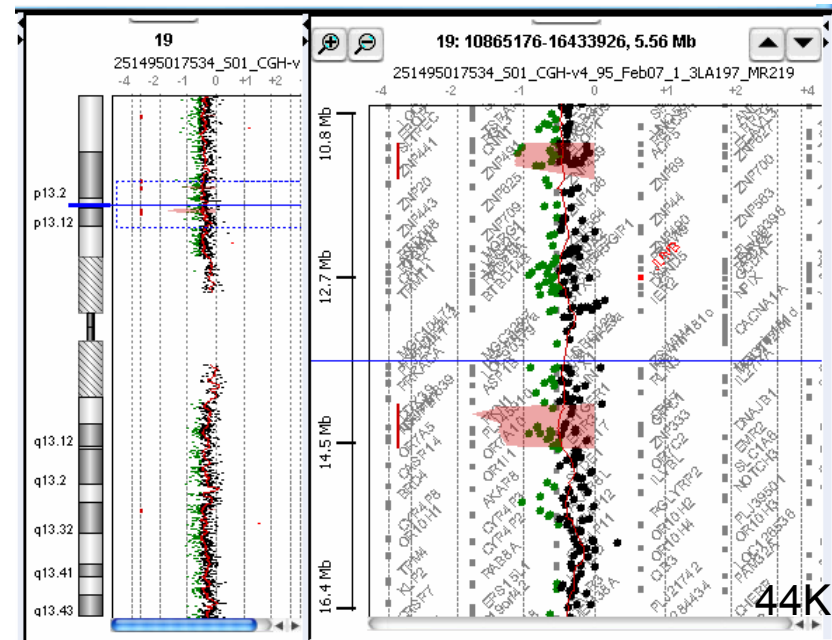
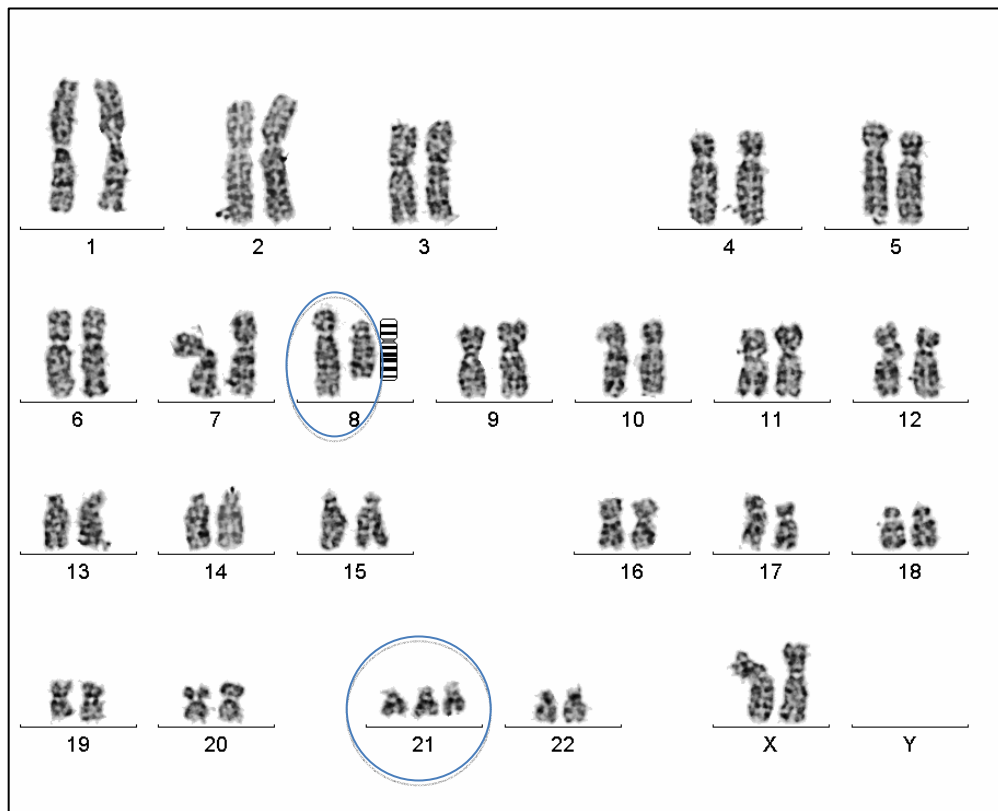
CAMPIONE	SEX	S.G.	ECOGR.	QF-PCR	CARIOTIPO FETALE	ARRAY-CGH
LA197	F	15+3	normale	trisomia 21	Tris.21 + tras.8p8q (73%)	tris.21 + monos.19 (50%)

47,XX,+21,t(8p;8q)

Traslocazione (8p;8q) nel 73% delle metafasi analizzate (32/44)



Il cariotipo ha perso una monosomia del 19 a mosaico 50%



LA197

JM Friedman.

Dept. Medical Genetics, Vancouver,
Canada

Prenat Diagn 2009:20-28

“.....Using AGH as a prenatal test for fetal genomic imbalance offers the promise of detecting pathogenic gain or loss of genomic material *more quickly and much more efficiently*. than current methods.....
1. *The pregnancy is known to be at especially high risk of having a pathogenic CNV.*
2. *AGH is being offered in the context of a clinical trial.*.....

Further research is needed to define the clinical utility of fetal AGH testing, the appropriate indications for testing, and the best technology to use for this purpose.”



S09.1

Molecular karyotyping: From postnatal to preimplantation genetic diagnosis?

J. Vermeesch. Department of Human Genetics, Leuven, Belgium.

“.....The technology has, more recently, been applied in a prenatal diagnostic setting. I will illustrate *how the technology helps prenatal diagnosis, but also demonstrate the potential risks* of using this technology.....”

Da mesi (anni) viene fatta diagnosi
prenatale mediante a-CGH

sia da laboratori pubblici che privati

con le più varie indicazioni

S.I.G.U. 2008 Genova

Censimento delle Strutture di Genetica Medica in Italia, anno 2007

Prof. Dallapiccola: "...Un cenno a parte merita l'introduzione e l'applicazione diagnostica, in alcuni laboratori, delle nuove piattaforme tecnologiche. In particolare, nel 2007 sono state eseguite..... **ben 393 diagnosi prenatali citogenetiche basate su array-CGH** all'uso di queste tecniche nella diagnosi prenatale..... richiedono **estrema prudenza interpretativa**, dato che molte variazioni evidenziate non si associano a quadri clinici patologici. La popolarità che stanno assumendo questi test sottolinea l'eccessiva disinvoltura con la quale la traslazionale tecnologica invade il mercato della salute, raccomanda **l'avvio di studi dedicati da parte delle Società Scientifiche** e sottolinea la necessità di una maggiore vigilanza da parte degli organi di controllo.

E' applicabile come diagnostica?

Se si, quale tecnica?

Se si, a quale condizioni?

- malformazioni ecografiche, ...
- per particolari risultati ottenuti al cariotipo

Necessità di marchio CE ?

Studio prospettico nazionale multicentrico

Questa analisi non sostituirà, ma integrerà l'analisi cromosomica standard

In collaborazione con
il gruppo di *Genetica Clinica* della *SIGU*

*Consenso informato all'uso dell'analisi array-CGH
per la caratterizzazione di patologie fetali/della
gravidanza*

INDICAZIONI

- riarrangiamenti cromosomici de novo apparentemente bilanciati
- piccoli cromosomi marcatori soprannumerari
- translucenza nucale >4mm in presenza di un cariotipo standard normale;
- associazione, in varia combinazione, tra più marcatori ecografici minori (cisti dei plessi coroidei, iperecogenicità intestinale, pielectasia renale, arteria ombelicale unica, foci cardiaci ipoerecogeni);

*Consenso informato all'uso dell'analisi array-CGH
per la caratterizzazione di patologie fetali/della
gravidanza*

INDICAZIONI

- alterazioni del volume del liquido amniotico e/o ritardo dell'accrescimento fetale in associazione con marcatori ecografici minori;
- cardiopatie congenite;
- ernia diaframmatica;
- anomalie del sistema nervoso centrale (esclusa anencefalia).

Il risultato dell'analisi sarà disponibile entro 10 giorni dall'estrazione del DNA dalle cellule fetali e sarà consegnato ai genitori nel corso di una consulenza genetica. Il risultato farà riferimento unicamente ai dati attualmente confermati e livello internazionale e non terrà pertanto conto delle variazioni che al momento non hanno un preciso significato patogenetico. Il risultato potrà contribuire a definire l'origine della patologia riscontrata e permetterà di precisare l'eventuale rischio di ricorrenza.

I sottoscritti:

..... madre

..... padre

residenti in vian

essendo stati compiutamente informati sugli obiettivi dello studio finalizzato a definire l'utilità della tecnica a-CGH nella caratterizzazione di alcuni difetti fetali, danno il proprio consenso all'analisi sulle cellule fetali prelevate nella attuale gravidanza e autorizzano il prelievo di un loro campione ematico da utilizzare, se necessario, nell'analisi comparativa. I campioni saranno archiviati nella banca biologica dell'Istituto fino al completamento dello studio.

.....

Il medico che ha fornito la consulenza genetica

Luogo/data

Consulenza genetica

Panel di esperti

Il “panel di esperti”

- valuterà l'utilizzo di una piattaforma comune
- discute decidendo se fare/non fare l'array in ogni determinato caso
- decide il referto

Tramite questo “progetto multicentrico” verrà raccolto un numero significativo di casi e verranno chiariti i criteri di accesso e i problemi di interpretazione dei risultati

Medical Genetics University of Siena

- Consulenza genetica
- Diagnosi prenatale
- Array-CGH





Array-CGH in diagnosi prenatale: lavori in corso per la costruzione dei criteri

*Francesca Mari,
Genetica Medica, Siena*

La diagnosi prenatale:
presente e futuro

Congresso
9 giugno 2009
Ospedali riuniti Valdichiana

46,XX

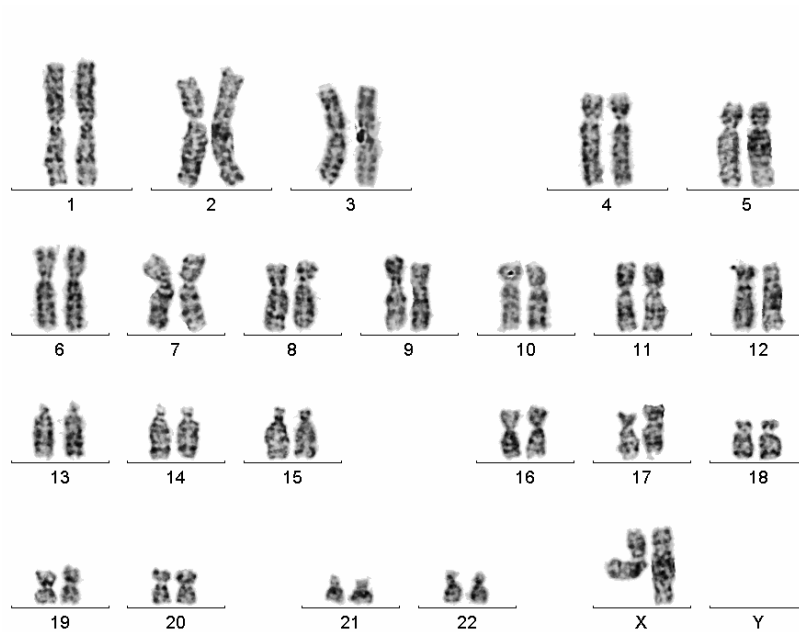
Amniocentesi alla 20^a s.g. per IUGR e anomalie cerebrali (ipoplasia del verme)

QF-PCR femmina normale

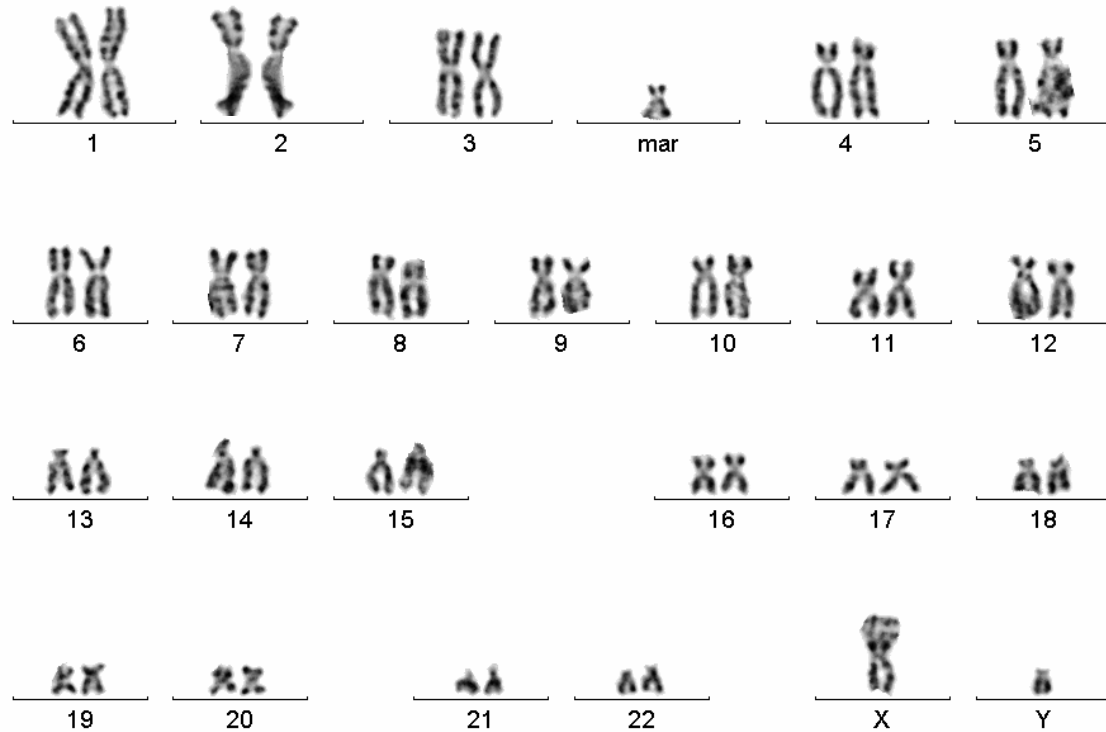
Array-CGH normale

RMN fetale: possibile lissencefalia

Analisi molecolare *LIS1* normale



46,XY[16]/47,XY,+mar[4]



Array-CGH normale :

basso grado di mosaicismo ?!