

BIOTECNOLOGIE AVANZATE

**BREVE GUIDA *alla***  
**DIAGNOSTICA MOLECOLARE**  
*delle* **MALATTIE GENETICHE,**  
**RARE *ed* ONCOLOGICHE**

© CEINGE-Biotecnologie avanzate Scarl

GUIDA A CURA di:  
**Prof. Pietro Forestieri**  
Presidente CEINGE-Biotecnologie avanzate

REDAZIONE e EDITING:  
**Dott.ssa Alessandra Buono**  
Ufficio stampa e Comunicazione CEINGE-Biotecnologie avanzate

GRAFICA:  
**Emanuela Buccelli**

FINITO DI STAMPARE:  
**Ottobre 2019**

---

Il contenuto pubblicato può essere soggetto a variazioni. Per verificare eventuali aggiornamenti, visitare il sito: [www.ceinge.unina.it](http://www.ceinge.unina.it)  
Inoltre, le informazioni contenute, pur fornite in buona fede e ritenute accurate, potrebbero contenere inesattezze o essere viziate da errori tipografici.

## Il messaggio del Presidente



Il CEINGE-Biotecnologie Avanzate è, oggi, una splendida realtà, di assoluta eccellenza nazionale ed internazionale.

Questo opuscolo divulgativo ha lo scopo di illustrare tutte le varie attività svolte, non solo a beneficio degli addetti ai lavori, prima di tutti i Medici di Medicina Generale, ma anche dei pazienti e dei Loro familiari.

Il CEINGE fu istituito nel 1984, operando dal 1988 al 2004 presso un laboratorio pilota, reso disponibile dall'Università di Napoli Federico II. L'edificio del Centro di ricerca CEINGE fu inaugurato il 16 aprile del 2004. La sede, sita

in via Gaetano Salvatore 486, si estende, oggi, su una superficie di oltre 8.500 mq ed ospita tutte le attività di ricerca e diagnostica indicate nell'opuscolo, oltre gli uffici, un open space per manifestazioni culturali di diversa natura ed una sala conferenza di 120 posti per gli abituali Seminari, Convegni e Congressi, nazionali ed internazionali.

L'uomo a cui si deve la creazione del CEINGE è il professor Francesco Salvatore, Maestro di vita e di scienza per i numerosissimi suoi allievi e ricercatore rigoroso che ha dato lustro all'Accademia, rappresentandone una punta di assoluta eccellenza. La Sua mente brillantissima ha sempre guardato ben oltre e molto più avanti. Solo così si sarebbe potuto immaginare, ideare, costruire e rafforzare un Centro di eccellenza, qual è divenuto, nel corso degli anni, il CEINGE. Solo un Visionario come Lui poteva fare tutto questo. È, però, anche Uomo del fare, con un impegno ed una dedizione costanti ed al di fuori del comune e solo questo ha permesso che la Sua idea, il Suo sogno diventasse realtà, una splendida realtà che lascia ai Suoi Allievi, alla Città, alla Regione ed alla Comunità Scientifica.

Il CEINGE da oltre 20 anni opera nel campo della biologia molecolare e delle biotecnologie avanzate applicate alla Salute dell'Uomo e continua ad ottenere risultati scientifici, di rilievo internazionale e con importanti risvolti sul futuro delle diagnosi e delle terapie per malattie spesso dalla prognosi infausta, grazie al lavoro quotidiano dei suoi ricercatori, in gran parte giovani e donne.

Il modello di laboratorio aperto, adottato sin dalla sua nascita, ha, infatti, consentito al CEINGE un intenso turnover e, quindi, anche la scelta di puntare su giovani ricercatori, scelta dimostratasi vincente e che, quindi, si continua a perseguire. Numerosissimi, infatti, sono i riconoscimenti nazionali ed internazionali conseguiti dalle nostre ricercatrici e dai nostri ricercatori.



Circa 200 persone, tra PI senior scientist, Junior PI, post doc, studenti PhD, borsisti SEMM, tecnici e personale tecnico-amministrativo ed ausiliario, sono impegnate in progetti di ricerca fondamentale ed applicata in diverse aree delle scienze biomediche, nonché nelle numerose piattaforme tecnologiche infrastrutturali e core-facilities costituite dalla Società per supportare la ricerca "in-house" ed "out-house". In particolare, nel campo della diagnostica molecolare (anche prenatale e neonatale attraverso programmi di screening) si occupa di alcune centinaia di malattie genetiche, ereditarie ed acquisite, cui sono collegate attività di sviluppo e di validazione di metodiche diagnostiche e di nuove opzioni terapeutiche, basate sulle biotecnologie più all'avanguardia. Offre assistenza non solo ai pazienti della Regione Campania ma anche a quelli provenienti da altre Regioni italiane e da altri Paesi. Per questo tipo di attività, unica per ampiezza e tipologia dei servizi offerti nel Mezzogiorno e riconosciuta come una delle principali in Italia, il CEINGE ha ottenuto numerosi e prestigiosi riconoscimenti.

Presso il CEINGE, infine, vi sono diverse facility, servizi di alta tecnologia a supporto della ricerca e della diagnostica avanzata, uniche a livello regionale e che sono competitive anche a livello nazionale ed internazionale. Il CEINGE ha investito sul capitale infrastrutturale e tecnologico, dotandosi di piattaforme di genomica e post-genomica, che mette a disposizione anche di gruppi di ricerca esterni e delle imprese, in special modo le PMI, con finalità di continuo aggiornamento secondo gli standard internazionali più elevati.

Per quanto concerne il trasferimento tecnologico, uno dei capisaldi della mission istituzionale del CEINGE è il trasferimento della conoscenza, scopo statutario che ha perseguito attraverso un'attività di incubazione di laboratori ed imprese nel settore della biologia avanzata e delle biotecnologie. Presso il CEINGE si sono insediate negli ultimi anni unità operative afferenti a Dipartimenti universitari di "Federico II", "Vanvitelli" e "Parthenope" di Napoli; Università degli Studi del Molise). Inoltre, Centri di ricerca pubblici (come l'Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzati - Traverso" - l'IGB del CNR, la Stazione Zoologica "Anton Dohrn") e enti privati, quali la Nuclear Laser Medicine s.r.l., Arterra BioScience, BIOGEM e Okairos srl - oggi Reithera srl, ancora presente al CEINGE.

Per quanto concerne la formazione avanzata, il CEINGE possiede una consolidata esperienza nello sviluppo del capitale umano e dell'alta formazione, grazie alla collaborazione con le Università italiane ed alcuni Istituti del CNR. È un centro di formazione di livello internazionale come sede napoletana della SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare). Ospita, infine, nei suoi laboratori specializzandi e tirocinanti universitari che hanno l'opportunità di formarsi sotto la guida di ricercatori di alto profilo scientifico, immersi in una realtà caratterizzata da biotecnologie di ultima generazione.

Il CEINGE si caratterizza per la interdisciplinarietà delle proprie ricerche, tenute assieme da un comune approccio biomolecolare, integrato dalla sempre più indispensabile componente informatica (ad esempio, l'integrazione con Dipartimenti di Ingegneria e di Fisica).

La scoperta del DNA, l'avvento delle nuove tecnologie del DNA ricombinante e, in epoca più recente, della Genomica e della Proteomica, hanno trasformato profondamente la ricerca scientifica nel campo delle Scienze per la Salute.

Lo sviluppo delle Biotecnologie ha determinato la possibilità di conseguire risultati di enorme importanza scientifica, nuovi target e prodotti per la diagnosi e la terapia di patologie, piante dalle innovative caratteristiche nutritive, tecnologie produttive sostenibili e, soprattutto, ha aperto nuovi scenari di conoscenza.

Queste nuove prospettive hanno provocato un aumento dell'interesse delle grandi imprese farmaceutiche, chimiche ed agroalimentari, le quali hanno investito ingenti risorse in ricerca e sviluppo, rendendo il settore delle biotecnologie uno dei comparti a più elevato potenziale economico e sociale.

Allo stesso tempo, l'incedere delle biotecnologie ha anche stimolato lo sviluppo di una nuova tipologia d'impresa che trova le sue radici nello sfruttamento dell'eccellenza della "proprietà intellettuale" dei ricercatori che la compongono e nel trasferimento delle conoscenze e delle innovazioni tecnologiche al settore produttivo.

La ricerca scientifica nel settore dell'Ingegneria Genetica e delle Biotecnologie avanzate ed il trasferimento delle conoscenze al settore produttivo, unitamente ad un'azione tendente a promuovere l'interazione con Istituti Universitari ed Enti di ricerca pubblici e privati ed allo sviluppo di attività di formazione nei settori di propria competenza, rappresentano i principali fini statutari del CEINGE.

L'attività scientifica è rivolta allo sviluppo ed all'attuazione della ricerca nel settore della biologia avanzata e delle sue applicazioni, con particolare riguardo alle biotecnologie applicate alla salute umana. Nello specifico, sono oggetto d'interesse le basi molecolari responsabili delle malattie genetiche ereditarie ed acquisite, con lo scopo di giungere all'individuazione delle linee di prevenzione, di diagnosi e di cura, muovendosi dalla conoscenza delle alterazioni legate alle patologie. Il nostro obiettivo è, come dice il nostro motto, "Listening to biomolecules to silence diseases" ("Ascoltare le biomolecole per mettere a tacere le malattie").

**Prof. Pietro Forestieri**

*Presidente del Consiglio di Amministrazione del CEINGE - Biotecnologie Avanzate*



## INTRODUZIONE

Il **CEINGE** opera da circa vent'anni nel campo della diagnostica molecolare delle malattie genetiche. Svolge attività di diagnostica molecolare (anche prenatale e neonatale attraverso programmi di screening) di patologie genetiche ereditarie ed acquisite, cui sono collegate attività di sviluppo e di validazione di metodologie diagnostiche, basate sulle biotecnologie più all'avanguardia. Offre assistenza ai pazienti provenienti dalla Regione Campania, ma anche a quelli provenienti da altre Regioni italiane e da altri Paesi.

Il **CEINGE** è:

- **Centro di Riferimento Regionale per la Biologia Molecolare Clinica, la Genetica di Laboratorio**
- **Centro di Riferimento Regionale per la Diagnostica delle Malattie Rare e delle Malattie Metaboliche**
- **Centro Unico Regionale Screening Neonatale della Campania**
- **Unità operativa del Centro Regionale di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica, di cui fanno parte l'AORN Santobono-Pausillipon-Centro Screening e il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Sezione Pediatrica dell'Università degli Studi Federico II**
- **Parte integrante della Rete Regionale dei Laboratori pubblici per la tipizzazione genetica dei Linfomi e delle Leucemie**

- Parte integrante del **Centro di Oncogenomica e Tumori Eredo-Familiari dell'AOU Federico II**
- Parte integrante della **Rete di Genetica medica clinica e di Laboratorio della Regione Campania** in qualità di laboratorio di riferimento per la genomica medica

Il CEINGE si struttura nei seguenti laboratori e servizi:	pag.
- Laboratorio Centralizzato di Diagnostica molecolare avanzata	6
- Emoglobinopatie. Diagnostica pre e Post Natale	18
- Tumori ereditari del colon retto	19
- Tumori mammella e ovaio (BRCA1, BRCA2)	22
- Tipizzazione genetica individuale	23
- CGH-Array	25
- Citometria clinica e sperimentale	26
- Genetica medica delle malattie dell'età evolutiva	27
- Ematologia Oncologica	28
- Screening neonatale della Fibrosi Cistica	29
- SNE e monitoraggio aminoacidi delle malattie metaboliche	31
- Malattie del Sistema Nervoso Centrale	33
- Laboratorio di Longevità in Buona Salute	35

## LABORATORIO CENTRALIZZATO DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE AVANZATA



Nel Laboratorio Centralizzato di Diagnostica molecolare avanzata del CEINGE si svolgono le indagini sia prenatali che postnatali di oltre 100 linee diagnostiche.

In particolare, le diagnosi molecolari prenatali vengono eseguite nell'ambito di consulenze multidisciplinari, che prevedono l'interazione con ginecologi e genetisti.

Per alcune malattie genetiche, come ad esempio le diarree congenite e alcuni errori congeniti del metabolismo, il CEINGE rappresenta, oggi, uno dei pochi Centri in grado di fornire diagnosi molecolare.

Il Laboratorio interagisce con Centri di diagnostica molecolare italiani ed internazionali al fine di inviare o ricevere, con modalità controllate, campioni biologici di pazienti portatori di malattie genetiche rare, cosiddette malattie "orfane", per le quali la diagnosi molecolare gioca un ruolo determinante.

Tra le peculiarità che rendono unica l'attività del Laboratorio è lo studio funzionale di mutazioni non note in letteratura e la continua interazione con i Centri clinici per fornire al paziente ed alle famiglie, nella maggior parte dei casi, una diagnosi clinica personalizzata. Per le patologie per le quali è disponibile una terapia (terapia genica, farmaci mutazione-specifici, etc.), anche se solo di supporto, la diagnosi molecolare è fondamentale perché consente l'arruolamento del paziente in specifici trial clinici.



Il test genetico, infatti, è importante per:

- ottenere la diagnosi o confermare il sospetto diagnostico;
- formulare una diagnosi differenziale tra fenotipi sovrapposti;
- formulare una prognosi o avere indicazioni terapeutiche;
- identificare precocemente i portatori sani, i soggetti affetti che ancora non presentano le manifestazioni cliniche, coloro che possono beneficiare di una terapia
- fornire una consulenza genetica familiare più consapevole

### **ARTRITI AUTOIMMUNI: TIPIZZAZIONE MOLECOLARE DI LOCI HLA**

Le artriti autoimmuni sono patologie estremamente eterogenee per manifestazioni cliniche, età di insorgenza, associazione con altre patologie autoimmuni, severità e rapidità di evoluzione. Sono patologie poligeniche multifattoriali. Lo studio dei loci HLA associati a questo tipo di patologie risulta importante nella pratica clinica per una migliore caratterizzazione degli individui a rischio e per un corretto inquadramento clinico delle artriti autoimmuni.

### **CONDRODISPLASIA METAFISARIA TIPO SCHMID**

La condrodisplasia metafisaria tipo Schmid è una malattia rara, caratterizzata da moderata bassa statura con arti corti, coxa vara, gambe ricurve e andatura anomala.

La prevalenza non è nota. La malattia viene di solito diagnosticata nel secondo o nel terzo anno di vita. È trasmessa come carattere autosomico dominante ed è causata dalle mutazioni del gene COL10A, che codifica per la catena alfa1 del collagene X. La diagnosi si basa sul riscontro sulle radiografie delle lesioni metafisarie. L'ipocondroplasia e le sequele dei rachitismi si pongono come le principali diagnosi differenziali.

### **DEFICIT DI ALFA-1-ANTITRIPSINA**

Il deficit di Alfa-1-antitripsina (AATD) è una malattia genetica che si manifesta con enfisema polmonare, cirrosi epatica e raramente, con pannicolite. È caratterizzata da bassi livelli di AAT nel siero, il principale inibitore delle proteasi sieriche umane. L'AATD è causata da mutazioni nel gene SERPINA1 (14q32.1), che codifica per l'AAT, e si trasmette con modalità autosomica recessiva. La prevalenza nella popolazione dell'Europa Occidentale è circa 1/ 2500, ed è strettamente correlata alla discendenza scandinava nella popolazione. Le manifestazioni cliniche possono variare ampiamente tra i pazienti, dalle forme asintomatiche a quelle con malattie fulminanti del fegato o del polmone.

## DEFICIT DI ANTITROMBINA III

Il deficit di antitrombina è una malattia autosomica dominante rara, con una prevalenza dello 0,2% nella popolazione generale. I soggetti con difetto congenito di antitrombina III sviluppano frequentemente episodi di trombosi venosa e, con minore incidenza, arteriosa (infarto miocardico). La malattia è causata da mutazioni nel gene SERPINC1 che codifica per l'antitrombina III umana, che possono determinare una riduzione sia dell'attività, sia dei livelli di antitrombina con un quadro clinico di gravità variabile in relazione al grado di penetranza della mutazione.

## DIAGNOSI MOLECOLARE DI DIABETE MONOGENICO: ANALISI DEI GENI GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INSR

Il Diabete Monogenico (DM), che rappresenta circa il 6% delle forme di diabete in età pediatrica, è una forma di diabete, geneticamente e clinicamente molto eterogenea, dovuta a mutazioni in diversi geni coinvolti nel metabolismo del glucosio. Tra le diverse forme di DM descritte fino ad oggi, il MODY2, il MODY3, il MODY1 e il MODY5 rappresentano le forme più frequenti e presentano ciascuna caratteristiche differenti sia in termini di esordio che di evoluzione clinica della malattia, con possibilità terapeutiche specifiche. Spesso queste forme di DM non vengono riconosciute dai clinici, ma vengono confuse con le forme di diabete più frequenti (di tipo 1 o di tipo 2), sottoponendo così i pazienti ad incongrue o superflue terapie. Il test genetico, eseguito presso il CEINGE, rappresenta il gold standard per confermare la diagnosi ed è utile sia per caratterizzare correttamente gli individui affetti, così da poter predire il decorso della patologia ed individuare il miglior trattamento, sia per identificare i familiari a rischio, prima della comparsa clinica della malattia.

## DIARREE CONGENITE

Attualmente viene effettuata la diagnosi molecolare per un'ampia serie di diarree congenite: cloridrorrea congenita, malassorbimento glucosio-galattosio, deficit di saccarasi-isomaltasi, malattia da inclusione dei microvilli, sodiorrea, Shwachman-Diamond, congenital tufting enteropathy e malattia da ritenzione dei chilomicroni. Per la diagnosi molecolare di queste malattie è utilizzato il sequenziamento diretto dei rispettivi geni-malattia dopo amplificazione contestuale in PCR di tutti gli esoni. Le diarree congenite sono rarissime, per cui i laboratori del CEINGE rappresentano un riferimento di diagnostica molecolare europeo ed extraeuropeo.

## DISLIPIDEMIE FAMILIARI

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) è la più comune malattia genetica (1/250) con trasmissione autosomica dominante associata ad elevati livelli di coleste-

rolo LDL e malattia cardiovascolare prematura. La forma omozigote FH (HoFH) è più rara (1/300.000) e severa, caratterizzata da elevato rischio cardiovascolare già in età pediatrica. L'ipertrigliceridemia Severa (HTG) è una patologia genetica rara, a trasmissione autosomica recessiva associata ad elevati valori di trigliceridi ed a pancreatiti acute ricorrenti. La xantomatosi cerebrotendinosa (CTX) è una malattia autosomica recessiva congenita della sintesi degli acidi biliari associata a livelli di colesterolo normali o leggermente aumentati, cataratta giovanile, disabilità intellettiva e disfunzioni neurologiche. I test genetici eseguiti nei laboratori del CEINGE risultano sempre più utilizzati nella pratica clinica, in quanto permettono di confermare la diagnosi o il sospetto diagnostico, indirizzare il paziente verso terapie precoci e specifiche ed eseguire lo screening a cascata dei familiari per identificare precocemente i soggetti affetti che ancora non presentano le manifestazioni cliniche. Il laboratorio di biologia molecolare clinica può, inoltre, intervenire nella determinazione di indicatori genetici di rischio cardiovascolare. È, infine, in corso la messa a punto di un pannello di numerosi geni, analizzati con metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), per una più accurata diagnosi delle dislipidemie e per un più realistico calcolo di rischio di malattia cardiovascolare, dislipidemia poligenica e valutazione della risposta alle statine.

## EMOCROMATOSI

L'emocromatosi è una malattia metabolica genetica dovuta all'accumulo di notevoli quantità di ferro in diversi organi e tessuti quali: fegato, pancreas, cute, cuore ed alcune ghiandole endocrine. I sintomi associati all'emocromatosi sono affaticamento cronico, melanodermia e gravi danni tissutali a livello del fegato, del pancreas, delle articolazioni, delle ossa, delle ghiandole endocrine, del cuore.

La causa dell'emocromatosi ereditaria o primaria è genetica. La forma più comune è causata da una mutazione del gene HFE che codifica per una proteina che regola l'assorbimento del ferro alimentare. Esistono 5 forme di emocromatosi ereditaria con diverso esordio e dovute a mutazioni in geni differenti.

## EMOFILIA A E B

L'emofilia A è la forma più comune di emofilia ed è caratterizzata da emorragie spontanee o prolungate da deficit del fattore VIII della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1:6.000 maschi, viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore VIII della coagulazione. L'emofilia B è caratterizzata da emorragie spontanee e prolungate da deficit del fattore IX della coagulazione. La prevalenza è stimata in circa 1:30.000 maschi, viene trasmessa come carattere recessivo legato all'X ed è dovuta alle mutazioni del gene F9 (Xp27) che codifica per il fattore IX della coagulazione. La diagnosi molecolare di emofilia A e B prevede l'analisi nei pazienti affetti per identificare la mutazione responsabile di

malattia nella famiglia (per entrambe le malattie sono state descritte migliaia di mutazioni diverse, spesso nuove), e quindi l'analisi delle consanguinee per identificare le portatrici, ed infine la diagnosi prenatale su DNA da villi coriali nelle portatrici che lo richiedono previa consulenza multidisciplinare. Per l'Emofilia A, si effettua: a) l'analisi delle inversioni degli introni 22 ed 1 mediante long PCR e PCR, e, nei casi negativi, il sequenziamento diretto dell'intera regione codificante del gene. Per l'emofilia B viene effettuato il sequenziamento diretto del gene. Per entrambe le malattie la detection rate dell'analisi molecolare è vicina al 99%, in assoluto tra le più elevate attualmente disponibile in letteratura. Più di recente sono stati anche sviluppati metodi per l'analisi di grossi riarrangiamenti genici.

### FENILCHETONURIA

La Fenilchetonuria (PKU) è la più comune malattia del metabolismo degli amminoacidi, con una incidenza di 1: 10000. Ha una trasmissione autosomica recessiva e la frequenza dei carrier è di circa 1: 50. Il gene, denominato PAH, codifica per la Fenilalanina Idrossilasi. La normativa vigente impone lo screening per tutti i bambini nati sul territorio italiano. Lo screening si basa sul test di Guthrie e, in caso di positività, sulla determinazione dei livelli plasmatici di Fenilalanina. I portatori risultano del tutto asintomatici.



## FIBROSI CISTICA

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia monogenica, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene CFTR, e caratterizzata da alterazioni della proteina CFTR, la cui funzione principale è quella di regolare il flusso idroelettrolitico transmembrana. L'assenza di una proteina CFTR funzionale a livello delle membrane delle cellule epiteliali comporta la produzione di sudore ad alto contenuto di sali (che si associa al rischio di disidratazione iponatremica) e una secrezione mucosa fortemente viscosa (che causa stasi, ostruzione e infezioni bronchiali). La diagnosi molecolare di Fibrosi Cistica (FC) viene effettuata in caso di sospetto clinico di malattia o di forme atipiche di FC, oppure nei consanguinei dei pazienti per identificare i portatori (screening a cascata), oppure come diagnosi prenatale su DNA estratto da villi coriali o amniociti nelle coppie a rischio, in genere entrambi portatori di mutazioni. Ovviamente l'analisi è preceduta da consulenza multidisciplinare. Per la diagnosi molecolare si effettua l'analisi del gene CFTR su DNA estratto da sangue periferico attraverso: a) la ricerca delle mutazioni più frequenti mediante metodica del reverse dot blot; b) nei casi negativi, se esiste un sospetto clinico di CF o di forme atipiche (CFTR-related diseases), oppure sia richiesta una elevata detection rate dell'analisi molecolare (es: partner di un portatore sano) viene analizzata l'intera regione codificante del gene CFTR in sequenziamento diretto seguita dalla ricerca delle più frequenti macrodelezioni del gene CFTR mediante reverse dot blot. L'insieme di queste tecnologie permette di ottenere una detection rate di circa il 94%, tra le più elevate oggi disponibili a livello internazionale.

## INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO

La diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI - almeno 1 affetto ogni 20.000 persone) si esegue presso il CEINGE da oltre 20 anni, Centro di riferimento per la diagnosi molecolare di questa malattia metabolica in Italia, anche grazie alla costante collaborazione dell'Associazione Italiana dei pazienti fruttosemici (AIF) che ha sede proprio a Napoli. La diagnosi molecolare è fondamentale perché consente di definire la terapia dietetica appropriata che consente ai neonati di sopravvivere ed agli adulti di condurre una vita normale.

## IPOACUSIE

La più recente bibliografia in materia di epidemiologia delle ipoacusie descrive che il 30% dei pazienti con ipoacusia congenita ereditaria presenta una forma sindromica, mentre il 70% dei casi manifesta una forma isolata, non sindromica.

Il 75-85% delle forme isolate sono trasmesse con modalità autosomica recessiva. Le forme autosomiche dominanti costituiscono il 15-24% dei casi isolati, mentre le forme trasmesse come carattere legato al cromosoma X, cromosoma Y e mitocondriali contano tra 1-2% dei casi. Il gene gap-junction protein beta 2 (GJB2), che codifica la proteina

connessina 26 (Cx26), è coinvolto in due diverse forme di ipoacusia non sindromica: DFNB1 (autosomica recessiva) e DFNA3 (autosomica dominante). La forma DFNA3 è molto rara, mentre la forma DFNB1 è responsabile di circa il 50% dei casi di ipoacusia autosomica recessiva in Italia. Sono note anche forme a trasmissione digenica, nelle quali oltre al gene GJB2 risulta implicato il gene GJB6, che codifica per la connessina 30 (Cx30). Sono state identificate due delezioni, del (GJB6-D13S1830) e del (GJB6-D13S1854), localizzate a monte del gene GJB6, che ne alterano l'espressione.

La mutazione del gene SLC26A4 (solute carrier family 26A member 4), che codifica per la proteina pendrina, è stata associata con due forme di ipoacusia autosomica recessiva, la sindrome di Pendred (PDS), i cui pazienti hanno disfunzioni tiroidee che a volte comportano la formazione di gozzo, e la forma non sindromica DFNB4. In entrambe le forme, l'ipoacusia neurosensoriale è generalmente da severa a profonda sin dalla nascita e può essere associata a malformazioni dell'orecchio interno, quali l'allargamento dell'acquedotto vestibolare (EVA) e la displasia di Mondini, che include l'ipoplasia cocleare. La sindrome di Pendred è responsabile di circa il 10% delle forme sindromiche di ipoacusia.

## MALATTIE CARDIACHE EREDITARIE

Le malattie cardiache ereditarie comprendono un ampio spettro di malattie (cardiomiopatie, canalopatie, malattie aritmiche in cuori strutturalmente normali) e rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiaca nei giovani. Circa il 3% della popolazione generale risulta affetto da una malattia cardiaca ereditaria.

L'uso di routine del test genico nella pratica clinica può essere utilizzato, quindi, per: confermare la diagnosi o il sospetto diagnostico; formulare una diagnosi differenziale tra fenotipi sovrapposti o tra forme ereditarie ed acquisite; formulare una prognosi o avere indicazioni terapeutiche (in alcuni casi) ed eseguire lo screening a cascata dei familiari per identificare precocemente i soggetti affetti che ancora non presentano le manifestazioni cliniche.

Attualmente sono noti circa 200 geni associati allo sviluppo di malattie cardiache ereditarie, che presso il CEINGE-Biotecnologie Avanzate possono essere analizzati con metodiche di sequenziamento di nuova generazione, ricorrendo a tre pannelli di geni (cardiomiopatie genetiche del miocardio, cardiopatie genetiche del miocardio inclusi i geni associati ad aumentato rischio di morte improvvisa, cardiopatie genetiche da difetti del ritmo).

## MALATTIE METABOLICHE E MALATTIE RARE EREDITARIE

Il CEINGE-Biotecnologie Avanzate è il Centro di Riferimento della Regione Campania per la Diagnostica delle Malattie Congenite del Metabolismo e delle Malattie Rare Ereditarie. I progressi della genetica molecolare negli ultimi decenni hanno rivelato le basi molecolari di molte malattie metaboliche e malattie rare ereditarie, rendendo possibile il

ricorso nella pratica clinica al test genetico, che può essere utilizzato per: confermare la diagnosi o il sospetto diagnostico; porre diagnosi differenziale tra fenotipi sovrapposti o tra forme ereditarie e acquisite di malattia; formulare una prognosi o avere indicazioni terapeutiche (in alcuni casi); eseguire lo screening a cascata dei familiari identificando i portatori asintomatici della malattia che non potrebbero essere diagnosticati con nessun altro strumento diagnostico ed eseguire diagnosi prenatale, nelle coppie a rischio. Attualmente circa quaranta malattie metaboliche sono oggetto di screening metabolico obbligatorio alla nascita e sono noti almeno 80 geni associati allo sviluppo di tali patologie.

### **MALATTIE NEUROMUSCOLARI, NEURODEGENERATIVE E NEUROLOGICHE**

Sotto il nome di distrofia muscolare rientrano diverse patologie neuromuscolari degenerative di origine genetica e, spesso, ereditaria che comportano un progressivo indebolimento e degenerazione dei muscoli. Sono patologie clinicamente e geneticamente eterogenee. Sono noti almeno 20 geni associati a queste patologie.

La distrofia muscolare di Duchenne/Becker (DMD/BMD) è la più grave e, purtroppo, anche la più frequente (1:5000 neonati maschi). La conoscenza della mutazione causativa consente ad alcuni pazienti l'accesso a terapie molecolari mutazione-specifiche.

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da degenerazione dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale cui consegue atrofia e debolezza dei muscoli del tronco e degli arti, molto spesso incompatibili con la vita. Colpisce una persona su 6.000-10.000. Anche per la SMA 5q sono attualmente disponibili terapie molecolari mutazione-specifiche.

La distrofia miotonica tipo 1 (MDY1, neuromuscolare; 1:8.000 nati) e la corea di Huntington (HD, neurodegenerativa; 1:5.000 nati) sono trasmesse con modalità autosomica dominante. Sono caratterizzate da ampia variabilità clinica. Sebbene simili come alterazione del DNA, i meccanismi patogenetico-molecolari che causano la degenerazione nella MDY1 e nella HD sono completamente diversi.

La sindrome dell'X-fragile (FXS) è trasmessa con modalità X-linked. Ha penetranza variabile e ne sono affetti 1:4.000 maschi e 1:6.000 femmine. È la forma più frequente di ritardo mentale su base ereditaria. La premutazione del gene FMR1 non è causa di FXS, ma è associata ad atassia degenerativa dell'adulto (FXTAS) e ad insufficienza ovarica precoce (FXPOI) nelle donne.

### **MALATTIE OFTALMOLOGICHE ISOLATE E SINDROMICHE**

Le malattie oftalmologiche ereditarie comprendono un ampio spettro di patologie che possono interessare solo l'occhio (forme isolate) o essere associate ad altri segni clinici (forme sindromiche). Le più frequenti sono le distrofie retiniche e/o maculari che interessano una persona su 400. Sono malattie degenerative che determinano un pro-

gressivo deficit visivo, spesso totale. Sono oltre 200 i geni associati a questa classe di patologie, caratterizzate anche da un'ampia eterogeneità clinica e modalità di trasmissione diverse. Lo studio molecolare è di particolare interesse in quanto sono stati avviati, o sono in procinto di esserlo, trials di terapia genica.

## MUCOPOLISACCARIDOSI

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo eterogeneo di malattie da accumulo lisosomiale, ognuna causata dalla carenza di un enzima coinvolto nella degradazione dei glicosaminoglicani (GAG). Le MPS sono trasmesse in maniera autosomica recessiva, eccetto la MPS II (sindrome di Hunter), una malattia X-linked recessiva e che colpisce quindi prevalentemente i pazienti maschi. Ci sono sette tipi di MPS: I, II, III, IV, VI, VII e IX; due tipi, la MPS III e la IV hanno dei sottotipi, quindi esistono basi genetiche differenti per lo stesso fenotipo clinico. Ciascun tipo di MPS presenta attività carente di uno specifico enzima lisosomiale che degrada specifici GAGs ed un'aumentata escrezione urinaria dei GAGs. Inoltre, le differenti carenze enzimatiche portano ad accumulo lisosomiale di dermatan solfato, eparan solfato, e cheratan solfato in vari tessuti risultando in complicanze multisistemiche. Il dosaggio quantitativo dei GAG urinari rappresenta il primo test di screening per le MPS ma, la diagnosi di mucopolisaccaridosi deve essere confermata mediante specifici tests enzimatici fluorogenici o cromogenici e/o mediante l'analisi dei rispettivi geni. Inoltre, l'analisi molecolare è essenziale per l'identificazione del portatore. La diagnosi prenatale può essere eseguita mediante saggio di attività enzimatica e/o analisi molecolare sul campione ottenuto dall'amniocentesi o da i villi coriali.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA DI TIPO 1

La neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1) è una sindrome tumorale ereditaria rara, caratterizzata in particolare da tumori delle paratiroidi, del pancreas endocrino e dell'ipofisi anteriore. La penetranza è estremamente alta e la frequenza nei due sessi è uguale. La prevalenza è circa 1/30.000 persone. Sono state descritte due forme, sporadica e familiare. La forma sporadica è caratterizzata dalla presenza, in un singolo paziente, di due dei tre principali tumori correlati alla MEN1 (adenomi delle paratiroidi, tumori entero-pancreatici e tumori ipofisari), mentre quella familiare consiste nella presenza di MEN1 in un soggetto e di uno dei caratteristici tumori endocrini in un consanguineo di primo grado. Inoltre, sono state descritte altre alterazioni endocrine e non, come i tumori della corteccia surrenalica, i carcinoidi dei bronchi, dell'intestino e del timo, i timomi, i lipomi, gli angiofibromi e i collagenomi. La trasmissione è autosomica dominante. Questa sindrome è causata dalle mutazioni inattivanti il gene soppressore tumorale MEN1.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA DI TIPO 2

Le Neoplasie Endocrine Multiple di tipo 2 (MEN2) sono delle rare sindromi ereditarie caratterizzate dall'insorgenza contemporanea di neoplasie benigne e/o maligne a carico di più ghiandole endocrine. Tre sono le manifestazioni cliniche della MEN2: MEN2A, MEN2B e FMTC. La neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2A) è caratterizzata da tumore midollare della tiroide, feocromocitoma e iperplasia o adenoma delle paratiroidi. In genere, la MEN2A esordisce con il tumore midollare della tiroide, seguito dal feocromocitoma nel 50% e dall'iperplasia delle paratiroidi nel 30% dei casi. La MEN 2B è, invece, caratterizzata da tumore della tiroide, feocromocitoma, neurogangliomatosi dell'intestino e un aspetto di tipo marfanoide. Il tumore midollare della tiroide familiare FMTC è caratterizzato da tumore midollare della tiroide, come manifestazione unica della patologia, che deve essere presente in almeno 4 membri della famiglia. Queste sindromi tumorali sono di natura ereditaria, trasmesse con un meccanismo di tipo autosomico dominante. Il tumore midollare della tiroide si può presentare anche come tumore sporadico in soggetti adulti di entrambi i sessi. Mutazioni puntiformi del proto-oncogene RET sono responsabili delle sindromi MEN e del FMTC.



## OSTEOGENESI IMPERFETTA DI TIPO I, II, III, IV

L'osteogenesi imperfetta (OI) comprende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da un aumento della fragilità scheletrica, una diminuzione della massa ossea ed una suscettibilità alle fratture ossee di gravità variabile. L'età di esordio dipende dalla gravità della malattia. In base alle caratteristiche cliniche e genetiche dei pazienti affetti, sono state identificate cinque forme di OI: la forma I è lieve, l'osteogenesi imperfetta di tipo II è letale, il tipo III è la forma severa, le forme IV e V sono moderate. La diagnosi si basa sui segni scheletrici ed extra-scheletrici, gli esami radiologici evidenziano osteoporosi e ossa simil-wormiane, la densitometria conferma la diminuzione della massa ossea. La diagnosi può essere sospettata in epoca prenatale mediante ultrasonografia e confermata in epoca postnatale. Nel 95% dei casi, l'OI è causata da mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2 (17q21.33 e 7q21.3) che codificano per le catene alfa1 e alfa2 del collagene di tipo I; la trasmissione è autosomica dominante. Sono state osservate forme autosomiche recessive di OI, dovute a mutazioni nei geni LEPRE1, CRTAP e PPIB.

## PANCREATITI

Mutazioni dei geni PRSS1, SPINK1 e CFTR sono state riscontrate in pazienti con pancreatite ereditaria o familiare ( trasmessa con carattere autosomico dominante e caratterizzata dalla presenza di più membri affetti da pancreatite ricorrente o cronica idiopatica nella famiglia). Queste mutazioni favoriscono l'attivazione precoce degli enzimi pancreatici, aumentando il rischio di sviluppo di pancreatite. Più raramente, mutazioni nei tre geni si riscontrano in pazienti con pancreatite ricorrente o cronica idiopatica in assenza di una chiara familiarità. Tuttavia, i geni potenzialmente correlati al rischio di sviluppo di pancreatite attualmente in studio sono numerosi, quindi l'assenza di mutazioni nei tre geni su indicati non esclude la presenza di una pancreatite ereditaria o familiare.

## PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA TROMBOFILIA

I principali polimorfismi genici oggi noti come fattori predisponenti allo sviluppo di trombofilie, vengono analizzati, mediante real time PCR quantitativa. Tra questi: il fattore V di Leiden e la mutazione R2 del fattore V; la mutazione G20210A del gene della protrombina; le mutazioni più frequenti nel gene MTHFR; le varianti geniche del beta fibrinogeno, del fattore XIII, del PAI-1 e dell' HPA.

## SINDROMI INDOTTE DA MUTAZIONI DEL GENE P63

Le Displasie Ectodermiche sono un gruppo eterogeneo di condizioni ereditarie, dovute a mutazioni nel gene che codifica la proteina p63, e caratterizzate da un disordine generalizzato dello sviluppo dell'epidermide e di almeno un annesso cutaneo. La strategia

analitica prevede il sequenziamento diretto di tutti gli esoni di tale gene. Per la diagnosi molecolare di questa patologia i laboratori del CEINGE rappresentano un riferimento nazionale.

### **STUDIO GENETICO DELL'INFERTILITÀ MASCHILE: ANALISI DELLE MICRODELEZIONI DEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA Y**

L'analisi delle microdelezioni del braccio lungo del cromosoma Y è oggi considerata un approccio diagnostico essenziale per lo studio dell'infertilità maschile.

Nel braccio lungo del cromosoma Y (Yq) sono localizzati diversi geni che contribuiscono al corretto svolgimento della spermatogenesi. Delezioni in queste regioni determinano azoospermia (84.3%), grave oligozoospermia (14.1%) o moderata oligozoospermia (1.6%) Lo screening delle microdelezioni dell'Yq, eseguito presso il CEINGE, trova indicazione nei pazienti con azoospermia o oligozoospermia idiopatica o secondaria soprattutto quando devono sottoporsi a fecondazione assistita tramite ICSI (iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi direttamente nell'ovulo), poiché potrebbero trasmettere il difetto genetico ai figli maschi.



## EMOGLOBINOPATIE DIAGNOSTICA PRE E POST NATALE



Le emoglobinopatie comprendono un gruppo di disordini, generalmente a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzati da una ridotta sintesi di una o più catene globiniche (talassemie) o dalla sintesi di emoglobine strutturalmente anomale (varianti dell'emoglobina). Anche se con diversa incidenza in specifiche etnie, questo tipo di patologie costituisce, nel complesso, uno dei più comuni disordini monogenici nella popolazione mondiale. In particolare, nella Regione Campania circa il 3% della popolazione è portatore di un difetto talassemico.

La diagnosi molecolare di emoglobinopatia può essere utilizzata per confermare un sospetto diagnostico, per effettuare una diagnosi prenatale in coppie a rischio, per definire il genotipo di fenotipi complessi e/o atipici che possono derivare dalla combinazione di diversi difetti a carico dei geni globinici, per eseguire lo screening e l'identificazione precoce di coppie a rischio.

Le basi molecolari di questo gruppo di patologie sono estremamente eterogenee. Per la diagnosi post-natale o prenatale di emoglobinopatie presso il CEINGE-Biotecnologie Avanzate sono disponibili metodiche di sequenziamento genico e di Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) che vengono impiegate, rispettivamente, per la caratterizzazione di mutazioni puntiformi e di ampi riarrangiamenti genici.



## TUMORI EREDITARI DEL COLON RETTO



### TUMORI EREDITARI DEL COLON RETTO: POLIPOSIS FAMILIARI

Il cancro coloretale rappresenta il terzo tumore e la seconda causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo, con circa 800000 decessi stimati nel 2018.

Nell'ambito dei totali CRC l'80% è rappresentato dalle forme sporadiche, circa il 10% da quelle ereditarie, mentre circa il 20-30 % è rappresentato dalle forme familiari.

Nelle forme ereditarie l'alterazione di un singolo gene, trasmessa attraverso la linea germinale, provoca una marcata predisposizione familiare allo sviluppo del tumore coloretale. Tra queste, le sindromi poliposiche familiari sono un gruppo molto eterogeneo di patologie rare che, nel complesso, rendono conto di circa l'1 % di tutti i CRC. Le poliposi familiari si distinguono classicamente in poliposi adenomatose e poliposi amartomatose. Le prime sono caratterizzate dall'insorgenza di polipi adenomatosi del tratto gastrointestinale che, se non asportati in tempo, si trasformano certamente in carcinoma; le sindromi poliposiche amartomatose, invece, sono caratterizzate dall'insorgenza di polipi amartomatosi multipli del tratto gastrointestinale ed aumentato rischio di sviluppare tumori in altre sedi.

Di seguito sono riportate le principali sindromi ereditarie ed i geni le cui alterazioni ne causano l'insorgenza:

<b>Sindrome</b>	<b>Gene associato</b>
Poliposi adenomatosa familiare (FAP)	APC, AXIN-2
Poliposi MUTYH-associata (MAP)	MUTYH, NTHL1
Poliposi-"polimerase proofreading associate"	POLD1, POLE
Sindrome di Peutz-Jeghers (PJS)	STK11/LKB1
Sindrome poliposica infantile e giovanile (JPS)	SMAD4, BMPRIA
Sindromi tumorali amartomatose legate a PTEN (PHTS)	PTEN
Sindromi PHTS-simili	SDHB, SDHD, AKT, PI3KCA

Il ruolo nella pratica clinica dei test genetici per le sindromi poliposiche gastrointestinali familiari è quello di:

- caratterizzare al livello molecolare i soggetti affetti ed effettuare il test predittivo per i soggetti asintomatici appartenenti a famiglie a rischio;
- valutare il rischio per i discendenti;
- effettuare la diagnosi differenziale tra le varie sindromi dei tumori ereditari del colon retto, quando necessario.

Essa consente quindi di effettuare un corretto follow-up del paziente portatore di una variante patogenetica, prevenendo l'insorgenza del carcinoma o, alternativamente, di escludere dal programma di screening clinico i soggetti che, non essendo portatori della variante patogenetica identificata nel probando, non sono ad alto rischio di sviluppare la malattia, ma presentano un rischio di sviluppare un tumore del colon-retto pari a quello stimato per la popolazione generale. I test genetici per le sindromi poliposiche gastrointestinali familiari rappresentano quindi uno strumento essenziale per una corretta caratterizzazione ed un corretto follow-up del probando e per effettuare una diagnosi presintomatica dei soggetti appartenenti a famiglie a rischio.

## TUMORI EREDITARI DEL COLON RETTO NON POLIPOSICI

Il Laboratorio di "Tumori ereditari del Colon Retto non Poliposici" consta di due settori: la Consulenza oncogenetica "pre e post-" test dei tumori ereditari coloretali ed il laboratorio di diagnostica molecolare, operante all'interno del CEINGE.

Il tumore ereditario non poliposico del colon è noto anche come sindrome di Lynch, che è una malattia genetica con un'ereditarietà autosomica dominante e una penetranza del 80-90%. È caratterizzata da un elevato rischio (fino all'85%) di sviluppare tumori del colon-retto, nonché tumori in sedi extra-coliche, quali il cancro dell'endometrio (rischio fino al 60%), ovaio e stomaco (rischio fino al 12%), tumori cerebrali, sebacei, renali, uretere, vie biliari e piccolo intestino con un rischio complessivo di -15%. Di solito i tumori del colon-retto tipici della sindrome di Lynch mostrano un esordio precoce (-42 anni) rispetto ai tumori colonrettali sporadici (- 69 anni). Tale sindrome è associata a mutazioni germinali in uno dei geni (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, MLH3 e MSH3) che codificano per le proteine del complesso del MisMatch Repair (MMR). La presenza di una mutazione patogenetica in uno di questi geni MMR determina il malfunzionamento del sistema di riparazione MMR del DNA. I microsatelliti, proprio per la loro natura ripetitiva, possono essere considerati un bersaglio di un sistema MMR deficiente. Infatti, l'instabilità dei microsatelliti (MicroSatellite instability, MSI) è riscontrata in -90-95% dei tumori correlati alla sindrome di Lynch e può, quindi, essere considerata come un marcatore del mancato funzionamento del sistema di riparazione MMR. La "MSI" è presente anche nel 15% dei tumori colon-rettali sporadici e in questi casi non è dovuto a mutazioni germinali nei geni MMR ma alla perdita di funzione di MLH1 dovuta all'ipermetilazione del suo promotore; questa condizione è associata alla mutazione V600E del gene BRAF. Un numero cospicuo di soggetti con un fenotipo simile a quello della sindrome di Lynch (cosiddetto fenotipo Lynch-Like) non presentano mutazioni nei geni MMR ma in altri geni quali, EPCAM, PALB2, POLE, POLD1, etc.)

La diagnosi molecolare di Sindrome di Lynch e Sindrome di Lynch-Like può essere

utilizzata per confermare un sospetto diagnostico e per effettuare la diagnosi presintomatica negli individui a rischio, che dovranno, essere sottoposti allo specifico programma di sorveglianza endoscopica previsto per i soggetti portatori di una mutazione patogenetica. Tale diagnosi viene eseguita mediante lo screening di 25 geni analizzati in Next generation sequencing (NGS) per la caratterizzazione di mutazioni puntiformi e mediante Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) dei geni MMR, per identificare ampi riarrangiamenti genici. Infine, il test MSI e l'analisi della mutazione V600E del gene BRAF eseguito sul DNA estratto da tessuto tumorale, oltre al ruolo chiave che riveste nel porre il sospetto di sindrome di Lynch, ha anche una funzione molto importante nel suggerire l'eventuale approccio terapeutico a cui dovranno sottoporsi i soggetti che presentano un tumore colon-rettale (ereditario e/o sporadico) con alta Instabilità dei Microsatelliti.



## TUMORI MAMMELLA E OVAIO (BRCA1, BRCA2)



Il carcinoma della mammella rappresenta il tumore più frequente nel sesso femminile ed è una delle principali cause di mortalità per cancro nelle donne. Circa il 10% di tutti i tumori al seno sono di tipo eredo-familiare e possono essere associati a mutazioni germinali predisponenti che, generalmente, coinvolgono i geni BRCA1 e BRCA2. In presenza di mutazioni patogenetiche a carico dei geni BRCA (frequentemente associate alla sindrome Hereditary Breast/Ovarian Cancer - HBOC) si osserva un aumentato rischio non solo di sviluppare carcinoma della mammella ad insorgenza precoce, ma anche un aumento del rischio di tumore della mammella controlaterale, recidive, e sviluppo di altre neoplasie, tra cui in particolare il carcinoma dell'ovaio. Pertanto, l'identificazione accurata e precoce dei portatori di mutazioni è fondamentale per la pianificazione del percorso di prevenzione, diagnosi e terapia più adatto nell'ottica della medicina predittiva e di precisione.

Presso il CEINGE l'indagine molecolare per la ricerca di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 è attiva dal 2014 e si avvale di metodiche di next generation sequencing ed MLPA per l'identificazione rispettivamente di mutazioni puntiformi e di ampi riarrangiamenti genici.



## TIPIZZAZIONE GENETICA INDIVIDUALE



### TIPIZZAZIONE GENETICA INDIVIDUALE ATTRAVERSO LO STUDIO DI POLIMORFISMI STR AUTOSOMICI E SUL CROMOSOMA Y

La tipizzazione genetica individuale consiste nello studio della variabilità presente nei diversi individui a livello genetico. Essa trova varie applicazioni sia in campo medico che in quello medico-legale.

In campo medico viene utilizzata:

- 1) nel monitoraggio del trapianto di midollo osseo mediante la valutazione del chimerismo emopoietico dopo tipizzazione del donatore e del ricevente pre-trapianto al fine di valutare l'attecchimento del trapianto o la ripresa di malattia;
- 2) nella ricerca di contaminazioni materne in campioni fetali al fine di valutare l'idoneità del campione da utilizzare per indagini molecolari prenatali.

In campo medico-legale la tipizzazione genetica individuale viene utilizzata per:

- 1) accertamento/disconoscimento di paternità/maternità;
- 2) accertamento di appartenenza alla stessa linea parentale paterna;
- 3) attribuzione di un campione biologico contenente DNA ad un determinato individuo.

Il laboratorio di "TIPIZZAZIONE GENETICA INDIVIDUALE" del CEINGE esegue tutte le suddette indagini da più di 20 anni diventando un laboratorio di riferimento tanto per le applicazioni mediche (Ematologia AOU e Ospedali regionali, laboratorio diagnostica centralizzata ed emoglobinopatie per le indagini molecolari prenatali) che per quelle medico-legali (Tribunale e soggetti privati).

### MALATTIA CELIACA: TIPIZZAZIONE MOLECOLARE DI LOCI HLA

La malattia celiaca è una patologia immuno-mediata caratterizzata da alterazioni della mucosa intestinale indotte dall'ingestione, con la dieta, di glutine, in individui geneticamente suscettibili. La predisposizione genetica alla malattia è associata a geni del sistema maggiore d'istocompatibilità di classe II ed in particolare a specifici alleli codificanti le molecole DQ2 e DQ8.

Nell'iter diagnostico della malattia celiaca, in aggiunta ai test istologici ed immunologici, l'identificazione dei suddetti alleli, eseguita presso il CEINGE, trova spazio grazie al suo elevato valore predittivo negativo e può essere particolarmente utile nei seguenti casi:

- negli screening familiari dove c'è una maggiore frequenza di celiachia silente
- in pazienti con sospetto di malattia celiaca, ma con un quadro istologico/immunologico ambiguo;
- nelle forme di celiachia latente dove il quadro istologico è normale;
- in pazienti in cui non è possibile eseguire l'esame biptico.



## CGH-ARRAY



Il Laboratorio di Comparative Genomic Hybridization-array (CGH-array) si avvale di una metodologia di screening molecolare che permette di individuare alterazioni quantitative presenti nell'intero genoma con un singolo test. Il principale vantaggio risiede nell'elevata risoluzione rispetto alla citogenetica convenzionale e nella possibilità di identificare variazioni del numero di copie di regioni del DNA anche di piccole dimensioni.

Mediante una definizione accurata della regione genomica alterata è possibile definire i geni in essa contenuti e contribuire in maniera significativa alla comprensione delle relazioni tra le anomalie genetiche e le patologie dei pazienti esaminati. Per questa indagine impieghiamo diverse piattaforme analitiche ad elevata risoluzione al fine di identificare alterazioni genomiche in pazienti affetti da disordini neurologici e da altre anomalie cromosomiche.

La diagnostica CGH-Array è stata attivata nel dicembre 2012. Ad oggi sono state effettuate oltre 1000 indagini in pazienti con sospetti diagnostici di:

- disabilità mentale;
- ritardo psicomotorio;
- ritardo dello sviluppo;
- disturbi relazionali;
- deficit di attenzione e iperattività;
- disturbi dello spettro autistico;
- patologie con sospetta origine genetica.

In circa il 30% dei pazienti analizzati sono state identificate alterazioni cromosomiche con significato clinico incerto (da valutare con altre indagini); nel 10% dei pazienti analizzati sono state identificate alterazioni cromosomiche con significato patogenetico, associate o causative del quadro clinico del paziente.

Nell'ambito della diagnostica genomica, le prospettive future sono migliorare la caratterizzazione di pazienti con sindromi genetiche complesse e la diagnosi di patologie oncologiche, solide ed ematologiche. In aggiunta, per migliorare la caratterizzazione dei pazienti ed incrementare la sensibilità diagnostica ci proponiamo di integrare questa metodica con il sequenziamento mediante NGS di pannelli di geni coinvolti nelle patologie neurologiche descritte.



## CITOMETRIA CLINICA E SPERIMENTALE



Il Laboratorio di Citometria Clinica e Sperimentale è attivo al CEINGE dall'anno 2006 e svolge indagini per la diagnosi di varie patologie, tumorali e non (leucemie acute, malattie linfoproliferative croniche, linfomi, mieloma multiplo, emoglobinuria parossistica notturna, mielodisplasie; immunodeficienze pediatriche, AIDS, patologie disreattive, collagenopatie, citopenie autoimmuni; monitoraggio cellule staminali CD34+ nei trapianti autologhi ed allogenici), e per la valutazione del decorso clinico del paziente mediante il follow-up per la ricerca della malattia minima residua.

I campioni biologici che possono essere studiati con la tecnica della citometria a flusso sono costituiti prevalentemente da aspirato midollare e sangue periferico, liquido cefalorachidiano, pleurico, ascitico, lavaggio bronchiale, sospensioni di tessuto linfoide e frammenti biotici.

Il numero delle indagini citometriche svolte nel 2017 è stato di 6.947 e risulta in continua e progressiva crescita rispetto agli anni precedenti.

Il Laboratorio esegue diagnosi per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna, una patologia rara di anemia emolitica acquisita.

## GENETICA MEDICA DELLE MALATTIE DELL'ETÀ EVOLUTIVA



Il Laboratorio di Genetica Medica delle Malattie dell'Età Evolutiva consta di due settori: l'ambulatorio di Genetica Medica ed il laboratorio di diagnostica molecolare, operante all'interno del CEINGE.

La stima del numero di consulenze genetiche effettuate è di circa 600 per anno.

Sono attualmente attive 28 linee diagnostiche differenti, che coprono un'ampia gamma di condizioni patologiche (patologie del globulo rosso, iperbilirubinemie, sindromi nefrosiche congenite, diabete insipido nefrogenico, arteriopatia cerebrale, ecc.), e tre pannelli multigenici per la diagnosi di sindromi da predisposizione oncologica, ipogonadismi ipogonadotropi ed anemie ereditarie rare.

Le linee diagnostiche relative alle patologie del globulo rosso hanno una riconosciuta e documentata expertise nazionale ed internazionale. Nel corso degli anni sono stati condotti molteplici studi sulla patogenesi di tali anemie, arrivando ad identificare numerosi geni causativi di alcune di esse.

In qualità di Centro di Riferimento Nazionale ed Internazionale per le anemie rare, il laboratorio riceve richieste di diagnosi da tutto il mondo. La Genetica Medica delle Malattie dell'Età Evolutiva fa parte della rete europea di servizi di eccellenza (EuroBloodNet).



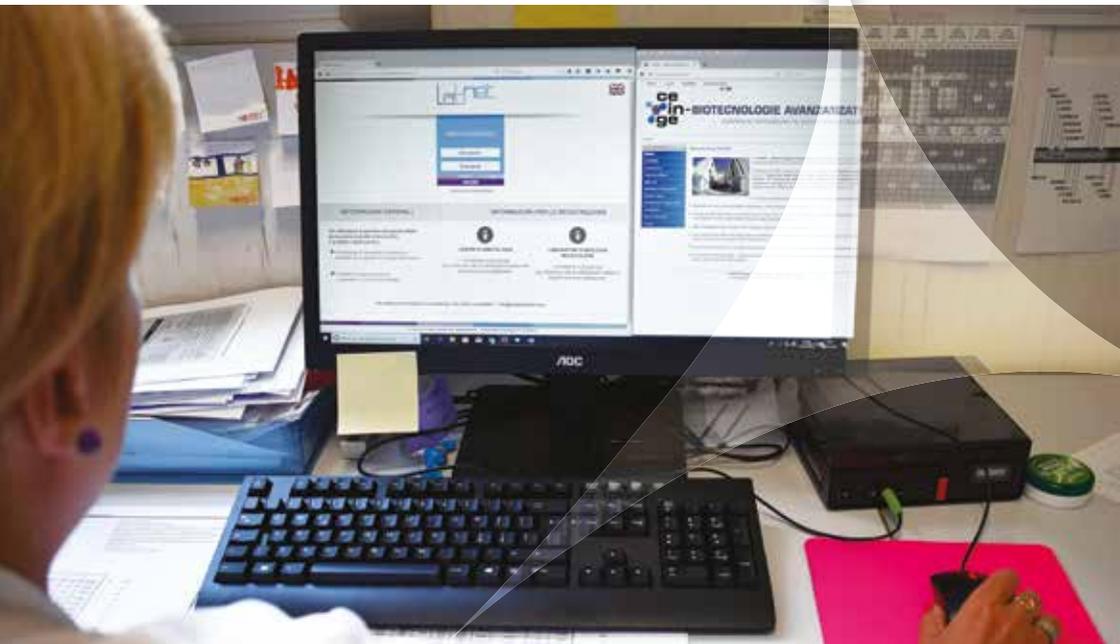
## EMATOLOGIA ONCOLOGICA



Il laboratorio di Ematologia Oncologica è coinvolto nella tipizzazione molecolare delle alterazioni genetiche delle neoplasie del sistema emopoietico, e nella comprensione dei meccanismi molecolari che sono alla base della trasformazione neoplastica delle cellule emopoietiche.

In particolare presso il settore di Ematologia Oncologica viene effettuata la tipizzazione genetica delle leucemie acute e croniche (linfatica acuta B dell'adulto, linfatica acuta B del bambino, linfatica acuta T, mieloide acuta, promielocitica acuta, mieloide cronica) e delle sindromi mieloproliferative Philadelphia negative (policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi idiopatica e sindrome ipereosinofila).

L'attività svolta presso il laboratorio, che rappresenta uno dei centri di riferimento italiani delle reti Labnet GIMEMA per la leucemia mieloide cronica (Labnet CML) e per la leucemia mieloide acuta (Labnet AML), riguarda inoltre lo sviluppo e la validazione dell'uso, in campo clinico, di nuovi protocolli e metodologie molecolari rivolti all'individuazione di pannelli di marcatori molecolari specifici delle neoplasie ematologiche, alla valutazione quantitativa dei suddetti marcatori in corso di terapia ed alla definizione di criteri per la stratificazione prognostica dei pazienti in categorie di rischio sulla base della cinetica di riduzione della massa neoplastica residua.



## SCREENING NEONATALE DELLA FIBROSI CISTICA



La Fibrosi Cistica è una patologia cronica che colpisce un bimbo ogni 2500-3000 neonati. È una delle malattie ereditarie più comuni nella nostra popolazione ed è causata dall'alterazione di una proteina che regola scambi salini con conseguente produzione di secrezioni molto dense e sudore ricco in sali. Nella sua forma classica gli apparati più colpiti sono quelli respiratorio e gastroenterico con conseguenti infezioni ripetute e scarso accrescimento.

Lo screening neonatale consente di diagnosticare precocemente la fibrosi cistica, ancora prima dell'insorgenza dei sintomi, e di prevenire alcune complicanze, garantendo, già dai primi mesi di vita del bambino, un andamento clinico migliore della malattia grazie a terapie mirate e tempestive.

Lo screening neonatale della Fibrosi Cistica è obbligatorio in tutte le regioni italiane e viene eseguito in Campania su tutti i nuovi nati - più di 50.000 l'anno (DGRC 2283/2006).

Presso tutti i punti nascita della Regione Campania viene effettuato, tra la seconda e la quarta giornata di vita, un prelievo di sangue periferico dal tallone dei neonati, non invasivo, raccolto su carta da filtro (Spot di Guthrie). Gli spot sono inviati al Centro Screening dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon per il dosaggio del Tripsinogeno immunoreattivo (IRT) - presente ad alte concentrazioni nel sangue dei neonati affetti da fibrosi cistica. Se i valori dell'IRT superano il cut-off (48 ng/mL) il neonato viene richiamato ad effettuare un secondo dosaggio dell'IRT tra la ventesima e la trentesima giornata di vita. Tutti gli spot i cui IRT superano il secondo cut-off (37 ng/mL) sono inviati al CEINGE per l'indagine molecolare.

Sul DNA estratto dal sangue dei cartoncini viene effettuata un'analisi di I livello per ricercare le 57 mutazioni causative di Fibrosi Cistica più diffuse nella nostra regione (circa 87% di Detection Rate). I neonati risultati affetti da Fibrosi Cistica classica (che presentano due mutazioni causative), sono presi in carico dalla Pediatria Specialistica della Federico II che li assisterà fino all'età di 18 anni.

I neonati portatori (che presentano una sola mutazione causativa) possono approfondire l'indagine molecolare sottoponendosi all'analisi di II e III livello (circa 94% Detection Rate). L'analisi di II livello prevede il sequenziamento totale del gene CFTR che codifica per la proteina alterata nella Fibrosi Cistica.

L'analisi di III livello prevede la ricerca delle macrodelezioni del gene CFTR causative dell'1-3% dei casi di Fibrosi Cistica .

Tutti i neonati analizzati al Ceinge, anche se negativi all'indagine, sono richiamati dalla Pediatria Specialistica della Federico II per effettuare il test del sudore (test clinico che dosa le concentrazioni saline nel sudore, gold standard per la diagnosi della Fibrosi Cistica).

Ai genitori dei neonati affetti e/o portatori è data la possibilità di ricercare le mutazioni trovate nei figli identificando il portatore sano di Fibrosi Cistica (tramite prelievo di sangue periferico).

La consapevolezza dello stato di portatore è utile non solo a livello personale, ma anche a livello familiare nell'aspettativa di future gravidanze (due portatori hanno una probabilità del 25% di procreare un bambino affetto da Fibrosi Cistica).



## SCREENING NEONATALE ESTESO (SNE) E MONITORAGGIO AMINOACIDI DELLE MALATTIE METABOLICHE



Ogni anno in Italia un neonato su 2.000 nasce con una malattia metabolica ereditaria. Sono malattie rare che non consentono a chi ne è affetto di trasformare in energia sostanze come proteine, zuccheri o grassi contenute negli alimenti o prodotti all'interno delle cellule. Ciò comporta un'alterazione dei meccanismi metabolici cellulari con importanti conseguenze per lo stato di salute del bambino.

La tempestiva diagnosi di una malattia metabolica ereditaria consente ai medici di poter adottare, sin dai primi giorni di vita, le terapie necessarie in grado di migliorare il decorso della malattia e di prevenirne le gravi complicanze.

Grazie allo screening neonatale esteso è possibile individuare al momento della nascita 38 malattie metaboliche ereditarie prima che queste possano manifestarsi, così da evitare al bambino danni irreversibili.

L'esame per lo screening neonatale esteso è rapido, sicuro e non invasivo. Presso tutti i Punti Nascita della Regione Campania, fra il secondo ed il terzo giorno di vita, vengono prelevate dal tallone del neonato alcune gocce di sangue ed assorbite su uno speciale cartoncino.

Il campione è inviato dal Punto Nascita al CEINGE dove viene eseguito il test di screening e la conferma diagnostica delle 38 patologie individuate dal Ministero della Salute.

Il risultato del test di screening è disponibile dopo pochi giorni dal prelievo. È possibile che nel primo mese di vita il neonato venga richiamato dal Centro Nascita per una ripetizione del test di screening.

La ripetizione del test di screening potrebbe essere associata ad una modalità di prelievo non idoneo e, quindi, un eventuale richiamo non significa necessariamente che il bambino è malato. Solo in caso di conferma diagnostica, il risultato può essere considerato positivo.

Se il risultato del test di screening è positivo, i genitori sono richiamati per la valutazione clinica del neonato dalla U.O.C. di Pediatria Generale dell'A.O.U. Federico II per eseguire ulteriori indagini di accertamento diagnostico. La conferma diagnostica viene eseguita presso il CEINGE.

In caso di conferma, la U.O.C. di Pediatria Generale dell'A.O.U. Federico II fornisce servizi

ed attività dedicate per una presa in carico globale del neonato con malattia metabolica ereditaria, inclusi assistenza clinica, monitoraggio costante e ricorso ad idonee strategie terapeutiche.

Il CEINGE ha completato la rete di tutti i Punti Nascita della Regione Campania ed esegue lo SNE per tutti i neonati della Campania. Ha, inoltre, realizzato un sistema informatico per la gestione del processo di screening nelle sue fasi preanalitica, analitica, post-analitica, comprendendo anche i risultati dei programmi di controllo di qualità interno. Con tale sistema oggi in Campania i Punti Nascita, le TIN, il laboratorio di screening neonatale ed i clinici sono in rete e sono in grado di seguire uniformemente l'intero iter dello screening, incluse le fasi di presa in carico del neonato positivo.



## MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE



### MALATTIE ONCOLOGICHE

I tumori cerebrali rappresentano la neoplasia più frequente nei bambini in età pediatrica e sono la seconda causa di morte legata ai tumori dopo le leucemie. I tumori della fossa cranica posteriore più comuni sono il medulloblastoma (MB), l'astrocitoma, l'ependimoma (EPN), il glioma cerebrale ed il Glioma Pontino Diffuso Intrinseco (DIPG). Per questo gruppo eterogeneo di tumori, l'unica terapia ad oggi in uso in clinica è caratterizzata da resezione chirurgica seguita da regimi di radio-chimioterapia.

Nonostante l'utilizzo di questo approccio terapeutico multimodale, la prognosi rimane infausta per i pazienti con tumore metastatico e recidivo. La diagnosi molecolare consiste nella valutazione dello "status" mutazionale di geni (oncogeni ed oncosoppressori) responsabili della progressione tumorale e della disseminazione metastatica di tali tumori e nella valutazione definitiva dei livelli di espressione di alcuni geni che costituiscono la "firma molecolare" per ogni sottotipo tumorale, aiutando con precisione a dare una definizione patologica molecolare della malattia.

Le indagini genetico/ molecolari del laboratorio di "Diagnostica delle malattie del Sistema Nervoso centrale" (CNS LAB) verranno effettuate utilizzando recenti tecnologie di analisi applicate alla Genetica Molecolare ed includono la amplificazione genica, seguita da Sequenziamento del DNA (metodo Sanger) e ed utilizzo di nuove tecnologie di Next-Generation-Sequencing (NGS) con approcci di Whole-Exome-Sequencing (WES) e Targeted Gene Panel (TPG) applicate a tessuti, biopsie liquide e sangue periferico di pazienti affetti da tumori cerebrali in età pediatrica e nell'adulto [(Medulloblastoma, Astrocitoma, Glioma, Ependimoma e del Glioma Pontino Intrinseco Diffuso (DIPG)]. Attraverso queste tecnologie verrà quindi definita la "firma genetica e diagnostica" di tali tumori cerebrali, lo stato mutazionale di geni noti con attività oncogeniche o oncosoppressive e verranno inoltre identificate mutazioni in nuovi geni responsabili della progressione tumorale e/o metastatica. Inoltre, la definizione diagnostica/ molecolare del sottogruppo del Medulloblastoma verrà eseguita utilizzando la tecnologia di Real-Time PCR da campioni di RNA estratto da tessuti biotici per valutare il livello di espressione genico di specifici marcatori.

Tali analisi saranno di grosso aiuto per definire lo stadio della malattia e programmare una terapia oncologica personalizzati e più efficiente.

## MALATTIE GENETICHE

Difetti che alterano la divisione mitotica o la dinamica dei microtubuli durante la formazione del fuso mitotico, sono causa di un vasto gruppo di malattie genetiche del neurosviluppo caratterizzate da malformazioni cerebrali, difetti motori e intellettivi, talvolta epilessia, difetti oculari di varia gravità e ritardo del neurosviluppo. Ciascuna patologia è causata da mutazioni in specifici loci genici in cui mappano geni i cui prodotti sono coinvolti in processi che regolano la divisione cellulare, la proliferazione e la migrazione durante lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale. La diagnosi molecolare che verrà effettuata dal laboratorio di "Diagnostica delle malattie del Sistema Nervoso Centrale" (CNS-LAB) consiste nella valutazione dello status mutazionale di 164 geni ad oggi noti come causativi di tali 71 patologie del neurosviluppo che originano nel sistema nervoso centrale. L'analisi verrà condotta mediante tecnologie di Next Generation Sequencing (NGS) con approccio di Whole Exome Sequencing (WES); ed in secondo livello, l'identificazione della mutazione nei soggetti portatori (es. genitori, fratelli del paziente affetto) mediante Sequenziamento del DNA (metodo Sanger). Utilizzeremo le stesse tecnologie descritte nella sezione Oncologica. Tali risultati diagnostici saranno molto utili per definire una corretta analisi genotipo/fenotipo, predire il rischio di generare altri figli affetti (analisi predittiva), e sarà di grosso aiuto per identificare un percorso terapeutico specifico laddove la malattia abbia già armi terapeutiche disponibili.





## LABORATORIO DI LONGEVITÀ IN BUONA SALUTE



È una piattaforma per la valutazione integrata, clinico-fisica-diagnostica, degli effetti dell'esercizio fisico o dell'allenamento sulla forma fisica cardiorespiratoria e muscolare e sull'espressione di marcatori clinico-molecolari correlati alla salute.

Si eseguono i seguenti test:

- ECG; test da sforzo cardiorespiratori per la valutazione della VO<sub>2</sub>max (ergospirometria); valutazione della stiffness aortica; valutazione della forma fisica, cardiorespiratoria e muscolare, in soggetti sani o con patologia in fase stabilizzata;
- valutazione della composizione corporea (BIA e DEXA);
- determinazione della densità minerale ossea (MOC);
- messa a punto di programmi di Attività Fisica Adattata per contrastare gli effetti della sedentarietà ed ipomobilità e migliorare lo stile di vita e la salute in soggetti con patologie croniche non trasmissibili, in fase stabilizzata, inclusi soggetti con cancro ed anziani;
- messa a punto di programmi AFA per il dimagrimento;
- analisi degli effetti dell'esercizio-terapia e della dieta sulla salute mediante valutazione dell'espressione di bio-marcatori nel siero o in altri fluidi/tessuti biologici mediante utilizzo della tecnologia NGS-array.

PMCA-CALIBRATION-ENG  
Cal. Date: 2/13/11  
Due Date: 2/11/11  
Serial No: 219629672

**AB** Applied Biosystems

Browse Last Accessed Run Methods (100)

Run Method	Copy	Last Used
ms	mscat	10/18-09-11
mscat	mscat	10/18-09-11

Start Run New View Edit Copy

Touch a run method to select it, then touch any of the buttons to perform an action. Touch a column title to sort the table.

Veri...  
... Cycle

ELENCO INDAGINI GENETICHE E MOLECOLARI  
ESEGUITE PRESSO IL CEINGE  
(aggiornamento ottobre 2019)

## ELENCO INDAGINI GENETICHE E MOLECOLARI ESEGUITE PRESSO IL CEINGE (aggiornamento ottobre 2019)

### ARTRITI AUTOIMMUNI: TIPIZZAZIONE MOLECOLARE DI LOCI HLA:

- Artrite Reumatoide (LOCI HLA DI CLASSE II: DR)
- Malattia di Behcet (LOCI HLA DI CLASSE I:B)
- Spondiloartriti sieronegative (LOCI HLA DI CLASSE I: B, C)
  - Artrite Psoriasica
  - Artrite Reattiva
  - Enteroartriti
  - Spondilite Anchilosante
  - Spondiloartriti Indifferenziate

### CARDIOMIOPATIE:

- Cardiomiopatia Aritmogena Ventricolo Destro (ARVC) [gene Placofilina 2 (PKP2), Desmoplachina (DSP), Desmogleina 2 (DSG2), Desmocollina 2 (DSC2), Placoglobina (JUP)]
- Cardiomiopatia Dilatativa (geni LAMINA A/C, SCN5A, MYH7, MYBPC3, TNNT2)
- Cardiomiopatia Ipertrofica (geni MYH7, MYBPC3, TNNT2, ACTC, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3)
- Cardiomiopatia Ipertrofica di tipo "non compatto" (geni GJA1, GJA3, GJA5, GJA7)
- Displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (geni PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP)
- Fibrillazione striale familiare (FAF, geni KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, SCN5A, LMNA/C, GJA5)
- Sindrome del nodo del seno (SND, gene SCN5A)
- Sindrome del QT corto (KCNQ1, KCNH2, KCNJ2)
- Sindrome del QT Lungo (Sindrome di Jervell e Lange-Nielsen, Sindrome di Andersen, geni SCN5A, KCNH2, KCNQ1, KCNE1, KCNE2)
- Sindrome di Brugada (SCN5A)
- Sindrome di Timothy (CACNA1C)
- Tachicardia ventricolare polimorfica catecolaminergica (CPVT, gene RYR2)

### DIARREE CONGENITE:

- Cloridorrea (gene SLC26A3)\*
- Deficit di Sucrasi Isomaltasi (gene SI)\*
- Diarrea Congenita da Perdita di Sodio (CSD, gene SPINT2)\*
- Displasia Epiteliale Intestinale (IED, gene EpCAM)\*
- Intolleranza alle proteine con lisinuria (gene SLC7A7)\*
- Malassorbimento Glucosio-Galattosio (gene SLC5A1)\*
- Malattia da Ritenzione dei Chilomicroni (CRD, gene SAR1B)\*
- Malattia della Inclusioni Microvillari (MVID, gene MYO5b)\*

### EMATOLOGIA ONCOLOGICA:

#### Indagini molecolari

- **Tipizzazione genetica leucemia linfatica acuta B del bambino** (Traslocazione t(9;22)
  - Riarrangiamento BCR/ABL; Traslocazione t(1;19) - Riarrangiamento E2A/PBX1;
  - raslocazione t(12;21) - Riarrangiamento TEL/AML1; Traslocazione t(4;11) - Riarrangiamento MLL/AF4; Traslocazione t(11;19) - Riarrangiamento MLL/ENL)

- **Tipizzazione genetica leucemia linfatica acuta B dell'adulto** (Traslocazione t(9;22) - Riarrangiamento BCR/ABL; Traslocazione t(1;19) - Riarrangiamento E2A/PBX1; Traslocazione t(4;11) - Riarrangiamento MLL/AF4; Traslocazione t(11;19) - Riarrangiamento MLL/ENL)
- **Tipizzazione genetica leucemia linfatica acuta T** (Traslocazione t(9;22) - Riarrangiamento BCR/ABL; Traslocazione t(4;11) - Riarrangiamento NUP98/ RAP1; Delezione dell(1p32) - Riarrangiamento SIL/TAL)
- **Tipizzazione genetica leucemia mieloide acuta** (Traslocazione t(8;21) - Riarrangiamento AML1/ETO; Inversione inv(16) - Riarrangiamento CBFβ/MYH11; Traslocazione t(9;22) - Riarrangiamento BCR/ABL; Traslocazione t(6;9) - Riarrangiamento DEK/CAN; Traslocazione t(6;11) - Riarrangiamento MLL / AF6; Traslocazione t(9;11) - Riarrangiamento MLL/AF9; Traslocazione t(11;17) - Riarrangiamento MLL/MSF; Traslocazione t(11;11) - MLL self fusion; Mutazioni gene FLT3 (ITD e D835)-Mutazioni geneNPM)
- **Tipizzazione genetica leucemia mieloide cronica** (Traslocazione t(9;22) - Riarrangiamento BCR/ABL; Ricerca mutazioni puntiformi del sito catalitico BCR/ABL)
- **Tipizzazione genetica malattia mieloproliferativa e Sindrome Ipereosinofila** (raslocazioni t(5;12) - Riarrangiamento TEL/PDGFRα; Delezione 4q12 - Riarrangiamento FIP1L1/PDGFRα, Traslocazioni t(8;22) - Riarrangiamento BCR/FGFR1; Ricerca mutazione (V617F) sul gene JAK-2)
- **Tipizzazione genetica leucemia promielocitica acuta** (Traslocazione t(15;17) - Riarrangiamento PML/RAR; Mutazioni gene FLT3 -ITD e D835)

#### Analisi citometriche

- Caratterizzazione del mieloma multiplo
- Caratterizzazione prognostica delle gammopatie monoclonali
- Diagnosi dell'Emoglobinuria Parossistica Notturna
- Diagnosi delle leucemie acute linfoidi
- Diagnosi delle leucemie acute mieloidi
- Diagnosi delle leucemie ibride
- Diagnosi delle leucemie linfatiche croniche
- Diagnosi delle leucemie mieloidi croniche in crisi blastica linfoide
- Diagnosi delle leucemie mieloidi croniche in crisi blastica mieloide
- Diagnosi delle sindromi mielodisplastiche
- Diagnosi e stadiazione dei linfomi non-Hodgkin
- Malattia minima residua dei linfomi non-Hodgkin
- Malattia minima residua del mieloma multiplo
- Malattia minima residua delle leucemie acute linfoidi
- Malattia minima residua delle leucemie acute mieloidi
- Malattia minima residua delle leucemie ibride
- Malattia minima residua delle leucemie linfatiche croniche
- Malattia minima residua delle leucemie mieloidi croniche in crisi blastica linfoide
- Malattia minima residua delle leucemie mieloidi croniche in crisi blastica mieloide
- Sottopopolazioni linfocitarie

#### FARMACOGENETICA:

- Anticoagulanti (geni CYP2C9, VKORC1, CYP4F2)

#### MALATTIE CONGENITE DEL METABOLISMO:

##### Indagini in gascromatografia/spettrometria di massa

- **Acidurie Organiche** (Propionico aciduria; Metilmalonico aciduria; Isovalerico aciduria; Glutarico aciduria tipo I; Deficit di Olocarbossilasi sintetasi; Deficit di Biotinidasi; Deficit di idrossi metil-glutaril-CoA liasi; 3-Metilglutaconico aciduria; Deficit di 3-metilcrotonil CoA carbossilasi; Deficit di β-chetotilasi; Deficit 2-metilbutiril CoA deidrogenasi; Deficit 2-metil-3-idrossibutiril CoA deidrogenasi)

- **Aminoacidopatie - difetti del ciclo dell'urea** (Fenilchetonuria e Iperfenilalaninemie; Iperglicinemia non chetonica; Argininemia; Tirosinemia; Ipermetioninemia; Malattie delle urine a sciroppo d'acero (MSUD); Iperammoniemia, iperornitinemia, omocitrullinemia (Sindrome HHH); Atrofia girata della corioide e della retina; Omocistinuria; Deficit di argininsuccinico sintetasi; Deficit di argininsuccinico liasi; Deficit di Arginasi; Citrullinemia tipo II (Deficit di citrina)
- **Difetti della  $\beta$ -Ossidazione** (Deficit dell'Acil-CoA deidrogenasi a catena corta -SCAD; Deficit dell'Acil-CoA deidrogenasi a catena media -MCAD; Deficit dell'Acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga -VLCAD; Deficit dell'Acil-CoA deidrogenasi idrossilate a catena lunga -LCHAD; Deficit Proteina Trifunzionale -TFP; Deficit multiplo di acil CoA deidrogenasi -MAD; Deficit del trasportatore di carnitina; Deficit di carnitina palmitoil transferasi I -CPTI; Deficit di carnitina palmitoil transferasi II -CPTII; Deficit di carnitina-acilcarnitina translocasi)

### Indagini molecolari

- Acidemia Isovalerica (gene IVD)\*
- Aciduria 4-idrossibutirrica (SSADHD) (gene ALDH5A1)
- Aciduria metilmalonica (geni MMAA, MMAB, MUT)\*
- Aciduria metilmalonica con omocistinuria (gene MMACHC)\*
- Aciduria propionica (geni PCCA, PCCB)\*
- Deficit di 2-metilbutiril CoA deidrogenasi (geni ACADSB)\*
- Deficit di 3-idrossi-3-Metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasi 2 (gene HMGCS2)
- Deficit di 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (gene HADHA)\*
- Deficit di 3-idrossiacilCoA deidrogenasi (gene HADH)
- Deficit di 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi (geni MCCC1, MCCC2)\*
- Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta (gene ACADS)\*
- Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena lunga (gene ACADL)\*
- Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (gene MCADD)\*
- Deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (gene ACADVL)\*
- Deficit di beta-chetotilasi (gene ACAT1)\*
- Deficit di carnitina-palmitoiltransferasi II (gene CPT2)\*
- Deficit di cistationina beta-sintasi (gene CBS)
- Deficit di fruttosio 1,6 bifosfatasi (gene FBP1)\*
- Deficit di glutammato formimminotransferasi (gene FTCD)\*
- Deficit di glutatione sintetasi (gene GSS)\*
- Deficit di isobutiril-CoA deidrogenasi (gene ACAD8)\*
- Deficit di metil-sterol-monossigenasi (SC4MOL) (gene MSMO1)
- Deficit di metilentetraidrofolato reductasi (gene MTHFR)\*
- Deficit di ornitina transcarbamilasi (gene OTC)\*
- Deficit di piridossamina 5'-fosfato ossidasi (gene PNPO)\*
- Deficit di proteina trifunzionale (gene HADHA, HADHB)\*
- Deficit di succinato CoQ reductasi (gene SDHA, SDHAF1)\*
- Deficit multiplo di acil-CoA deidrogenasi (geni ETFA, ETFB, ETFDH)\*
- Deficit primitivo di carnitina (gene SLC22A5)\*
- Desmosterolosi (gene DHCR24)\*
- Discondrosteosi di Leri-Weill (DLW) (gene SHOX)
- Encefalopatia etilmalonica (gene ETHE1)\*
- Fenilchetonuria (gene PAH)\*
- Gangliosidosi GM1 (gene GLB1)
- Glicogenosi 1a (GSD 1a) (gene G6PC)
- Glicogenosi 1b (GSD 1b) (gene G6PT1, anche noto come SLC37A4)
- Glicogenosi 6b (GSD VIb) (gene PYGL)
- Glicogenosi IX (gene PHKA2)
- Iperglicinemia non chetotica (geni GLDC, GCST, GCSH)\*

- Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD) (geni BCKDHA, BCKDHB e DBT)
- Siallidosi (gene NEU1)\*
- Sindrome di Smith-Lemli-Opitz - SLOS (gene DHCR7)\*
- Sindrome HHH (Iperornitinemia-Iperammoniemia-Omocitrullinuria) (gene SLC25A15)
- Tirosinemia tipo III (gene HPD)\*

#### **MALATTIE NEUROMUSCOLARI:**

- Atrofia Muscolare Spinale (gene SMN1)\*
- Corea di Huntington (gene HTT)\*
- Distrofia Miotonica (Sindrome di Steinert, gene DMPK)\*
- Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker (gene DMD)\*
- Ipertermia Maligna e Central Core Disease (gene RYR-1)

#### **MALATTIE OFTALMOLOGICHE ED AUDIOLOGICHE:**

- Aniridia (gene PAX6)\*
- Atrofia Girata della coroide e della retina (gene OAT)
- Coroideremia (gene REP-1)\*
- Degenerazione maculare di Stargardt (gene ABCA4)\*
- Degenerazione maculare senile (gene CFH)
- Distrofia maculare di Sorsby (gene TIMP3)\*
- Distrofia maculare vitelliforme di BEST (gene VMD2)\*
- Ipoacusia neurosensoriale (geni GJB2, GJB6, mt-RNR1/mt-RNR2)\*
- Retiniti pigmentose (geni RHO, RP1, RDS, CRX)\*
- Retinoschisi X-linked (gene RS1)
- Sindrome di Bardet e Biedl (geni BBS1, BBS2, BBS10)\*
- Sindrome di Pendred (gene SLC26A4)\*
- Sindrome di Usher di tipo 2 (USH2A)\*

#### **MISCELLANEA:**

- Acondroplasia ed Ipocondroplasia (gene FGFR3)\*
- Adenocarcinoma gastrico (gene TP53BP1)
- Anemia di Fanconi (gene BRIP1)
- Anemia di Fanconi (gene FANCA)
- Anemia di Fanconi (gene FANCB)
- Anemia di Fanconi (gene FANCC)
- Anemia di Fanconi (gene FANCD2)
- Anemia di Fanconi (gene FANCE)
- Anemia di Fanconi (gene FANCF)
- Anemia di Fanconi (gene FANCG)
- Anemia di Fanconi (gene FANCI)
- Anemia di Fanconi (gene FANCL)
- Anemia di Fanconi (gene FANCM)
- Anemia di Fanconi (gene RAD51C)
- Anemia di Fanconi (gene SLX4)
- Anemia di Fanconi (gene UBE2T)
- Anemia di Fanconi (gene XRCC1)
- Anemia di Fanconi (gene XRCC2)
- Anemia di Fanconi (gene XRCC5)
- Anemia di Fanconi - Xeroderma pigmentoso (gene ERCC4)
- Anemia emolitica da deficit di Piruvato chinasi (gene PKLR)

- Astrocitoma pilocitico (gene BRAF)
- Atassia-telangectasia (gene ATM)
- Cancro ereditario della mammella (gene PPM1D)
- Cancro ereditario della mammella (gene RAD54L)
- Cancro ereditario della mammella - sindrome di Cowden (gene KLLN)
- Cancro ereditario della mammella - Rhabdomyosarcoma embrionale (gene SLC22A18)
- Caratterizzazione del difetto molecolare responsabile di patologia mitocondriale per mutazioni nel genoma mitocondriale (MT-DNA)
- Carcinoma a cellule squamose dell'esofago - sindrome di Lynch (gene TGFBR2)
- Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (gene ADH1B)
- Carcinoma della mammella (gene TGFBR1)
- Carcinoma della mammella (gene UFSF2)
- Carcinoma familiare del pancreas (gene CDKN2A)
- Carcinoma familiare del pancreas (gene PALLD)
- Carcinoma familiare del pancreas (gene SMAD4)
- Carcinoma follicolare o papillare familiare della tiroide (gene HAMP2)
- Carcinoma midollare familiare della tiroide (gene NTRK1)
- Carcinoma renale ereditario a cellule chiare (gene FHIT)
- Carcinoma renale ereditario a cellule chiare (gene FLCN)
- Carcinoma renale ereditario (gene MET)
- Carcinoma renale papillare a cellule chiare (gene MTF)
- Complesso xeroderma pigmentoso-sindrome di Cockayne (gene ERCC3)
- Condrosplasia Metafisaria di Schmid (SMCD, gene COL10A1)\*
- Deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina
- Diabete insipido, forma autosomica (gene AQP2)\*
- Diabete insipido, forma X-linked (gene AVPR2)\*
- Diabete mitocondriale (MIDD, mtDNA)
- Diabete MODY 1 (gene HNF4 alfa)
- Diabete MODY 2 (gene GCK)
- Diabete MODY 3 (gene HNF1 $\alpha$ )
- Diabete MODY 5 (gene HNF1 beta)
- Diagnosi Biochimica di Mucopolisaccaridosi di tipo I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI, VII\*
- Diagnosi di anemie ereditarie rare mediante pannello multigenico\*\*
- Diagnosi di sindromi da predisposizione oncologica mediante pannello multigenico\*\*
- Diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo mediante pannello multigenico\*\*
- Diagnosi Molecolare di Mucopolisaccaridosi di tipo I, II, IIIA, IIIB, IVA, VI (geni IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GALNS, ARSB)\*
- Displasia alveolo-capillare congenita (gene ACD)
- Discinesia Ciliare Primitiva -PCD- e Sindrome di Kartagener -KS (geni DNAI1, DNAH5)\*
- Discheratosi congenita (CTC1)
- Discheratosi congenita (gene DKC1)
- Discheratosi congenita (gene NHP2)
- Discheratosi congenita (gene NOP10)
- Discheratosi congenita (gene PARN)
- Discheratosi congenita (gene RTEL1)
- Discheratosi congenita (gene TERT)
- Discheratosi congenita (gene TINF2)
- Discheratosi congenita (gene USB1)
- Discheratosi congenita (gene WRAP53)
- Displasie ectodermiche dovute a mutazioni nel gene TP63 (EEC3, AEC, RHS, LMS, ADULT, SHFM4, NSCL)\*
- Emocromatosi familiare (geni HFE, TFR2, FPN1)
- Encondromatosi (gene PTH1R)

- ERCC5 (gene ERCC5)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene EPAS1)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene FH)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene MAX)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene MDH2)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene SDHA)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene SDHAF2)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene SDHB)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene SDHC)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene SDHD)
- Feocromocitoma - paraganglioma, ereditario (gene TMEM127)
- Fibrosi Cistica (gene CFTR)\*
- Gliosarcoma (gene LZTR1)
- Gliosarcoma - Melanoma ereditario (gene MGMT)
- Infertilità maschile: microdelezioni del cromosoma Y (regioni AZFa, b e c)
- Intolleranza Ereditaria al Fruttosio (gene ALDOB)
- Ittiosi Congenita Autosomica Recessiva (gene TGM1)\*
- Ittiosi recessiva legata all'X (gene STS)\*
- Li-Fraumeni (gene TP53)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene GATA1)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPL5)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPL11)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPL15)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPL26)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPL35A)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS7)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS10)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS17)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS19)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS24)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS26)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS28)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene RPS29)
- Malattia di Blackfan-Diamond (gene TSR2)
- Malattia di Fabry (gene  $\alpha$ -GAL)\*
- Malattia di Rendu-Osler-Weber (o Teleangectasia Emorragica Ereditaria) (geni ACVRL1 e ENG)
- Melanoma familiare (gene CDK4)
- Melanoma familiare (gene CDKN2D)
- Melanoma familiare (gene MC1R)
- Melanoma familiare (gene POT1)
- Melanoma familiare (gene TERF2IP)
- Meningiomi multipli familiari (gene SUFU)
- Miopatia - acidosi lattica - anemia sideroblastica (geni PUS1 e YARS2)
- Osteogenesi Imperfetta forma dominante (geni COL1A1, COL1A2)\*
- Osteogenesi imperfetta forma recessiva (geni LEPRE1, CRTAP, PBIB, FKBP10, SERPINF1, PLOD1)\*
- Osteosarcoma (gene RECQL4)
- Osteosarcoma - Li-Fraumeni (gene CHEK2)
- Osteocondromi multipli (gene EXT1)
- Osteocondromi multipli (gene EXT2)
- Neoplasia endocrina multipla, tipo 1 (gene CDKN1A)
- Neoplasia endocrina multipla, tipo 1 (gene CDKN2C)
- Neoplasia endocrina multipla, tipo 1 (gene MEN1)

- Neoplasia endocrina multipla, tipo 1 - Melanoma familiare (gene CDKN2B)
- Neoplasia endocrina multipla, tipo 2 (gene RET)
- Neoplasia endocrina multipla, tipo 4 (gene CDKN1B)
- Neurofibromatosi tipo 1 (gene NF1)
- Neurofibromatosi tipo 2 (gene NF2)
- Pancreatiti familiari (geni PRSS1 e SPINK1)\*
- Pituitary adenoma predisposition (gene AIP)
- Poliposi adenomatosa associata all'attività di "correzione delle bozze" della polimerasi (gene POLD1)
- Poliposi adenomatosa associata all'attività di "correzione delle bozze" della polimerasi (gene POLE)
- Poliposi familiare del Colon attenuata (gene MSH3)
- Poliposi familiare del colon (gene APC)
- Poliposi familiare del colon (gene MUTYH)
- Poliposi infantile e giovanile (gene BMP1A)
- Predisposizione al cancro esofageo (gene ALDH2)
- Predisposizione al Neuroblastoma (gene ALK)
- Predisposizione al Neuroblastoma (gene BARD1)
- Progeria di tipo 1 (Hutchinson-Gilford, gene LAMINA A)\*
- Retinoblastoma familiare (gene RB1)
- Sclerosi tuberosa (gene TSC1)
- Sclerosi tuberosa (gene TSC2)
- Sindrome adreno-genitale (deficit di 21-OH, gene CYP21)\*
- Sindrome CADASIL (gene NOTCH3)
- Sindrome cheratoderma palmoplantare-carcinoma esofageo (gene RHBDF2)
- Sindrome da insulina resistenza tipo A (insR)
- Sindrome da predisposizione ai tumori legata a BAP1 (gene BAP1)
- Sindrome da suscettibilità familiare al blastoma pleuropolmonare (gene DICER1)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio - anemia di Fanconi (gene PALB2)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (gene BRCA1)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (gene BRCA2)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (gene GATA2)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (gene NBN)
- Sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (gene RAD50)
- Sindrome di Alexander per mutazioni del gene GFAP
- Sindrome di Bloom (gene BLM)
- Sindrome di Bloom (gene PRKAR1B)
- Sindrome di Canavan (gene ASPA)
- Sindrome di Cowden (gene AKT1)
- Sindrome di Cowden (gene PTEN)
- Sindrome di Cowden - sindrome di Lynch (gene PIK3CA)
- Sindrome di Denys-Drash
- Sindrome di Frasier
- Sindrome di Gorlin (gene PTCH1)
- Sindrome di Gorlin (gene PTCH2)
- Sindrome di Kallman ed ipogonadismi ereditari (geni PROK2, PROKR2, KAL1)
- Sindrome di Larsen (gene FLNB - regioni hot-spot)
- Sindrome di Lesch-Nyhan (gene HPRT)\*
- Sindrome di Li Fraumeni
- Sindrome di Li-Fraumeni (gene MDM2)
- Sindrome di Lynch - Carcinoma familiare del pancreas (gene KRAS)
- Sindrome di Lynch (gene EPCAM)

- Sindrome di Lynch (gene FAN1)
- Sindrome di Lynch (gene MLH1)
- Sindrome di Lynch (gene MLH3)
- Sindrome di Lynch (gene MSH2)
- Sindrome di Lynch (gene MSH6)
- Sindrome di Lynch (gene PMS1)
- Sindrome di Lynch (gene PMS2)
- Sindrome di Lynch (gene POLB)
- Sindrome di Muenke (gene FGFR3 - mutazione più frequente p.P250R)
- Sindrome di Mulibrey (gene TRIM37)
- Sindrome di Peutz-Jeghers (gene STK11)
- Sindrome di Shwachman-Diamond (gene SBDS)
- Sindrome di Swachman-Diamond (gene SBDS)\*
- Sindrome di Von Hippel Lindau (gene VHL)
- Sindrome nefrosica congenita (geni NPHS1, NPHS2)\*
- Sindrome nefrosica da mutazioni nel gene WT1
- Sindrome pianistica familiare con predisposizione alla leucemia mieloide acuta (gene RUNX1)
- Stomatocitosi ereditaria deidratata (gene KCNN4)
- Suscettibilità a varie forme di neoplasia (gene WRN)
- Suscettibilità al melanoma (gene TYR)
- Suscettibilità al nefroblastoma
- Tumore delle paratiroidi (gene CDC73)
- Tumore di Wilms (gene WT1)
- Tumore gastrico diffuso ereditario (gene CDH1)
- Tumore gastrico diffuso ereditario (gene CTNNA1)
- Tumore gastrico diffuso ereditario (gene MAP3K6)
- Tumore rabdoide familiare (gene SMARCB1)
- Xeroderma pigmentoso (gene DDB2)
- Xeroderma pigmentoso (gene ERCC2)
- Xeroderma pigmentoso (gene XPA)
- Xeroderma pigmentoso (gene XPC)
- X-Fragile (FRAX-A) o Sindrome di Martin-Bell (gene FMR1)\*\*

### NEOPLASIE EREDITARIE:

- Cancro Ereditario del Colon non Poliposico (HNPCC, geni MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, MLH3)
- Carcinoma midollare tiroideo familiare (FMTC, gene RET)
- Carcinoma midollare tiroideo sporadico (MTCS, gene RET)
- Neoplasia Endocrina Multipla 1 (MEN1)\*
- Neoplasia Endocrina Multipla 2 (tipo A e B, gene RET)\*
- Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon (FAP, geni APC e MUTHY)
- Poliposi Amartomatose Familiari (Sindrome di Peutz-Jeghers, Sindrome da alterazione del gene PTEN)
- Sindrome di Von Hippel-Lindau (gene VHL)
- Tumori della Mammella e dell'ovaio (geni BRCA1 e 2)

### PATOLOGIE DEL GLOBULO ROSSO:

#### Emoglobinopatie

- Talassemia con Trombocitopenia X-linked (XLTT, gene GATA1 - alterazioni qualitative/ quantitative)
- $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta\beta$  Talassemia\*

## Malattie Ematologiche

- Anemia diseritropoietica con trombocitopenia X-linked (XDAT, gene GATA1)\*
- Anemia sideroblastica (geni ALAS2, ATP4A, ABCB7, GLRX5, SLC25A38)\*
- Anemie Microcitiche da alterato metabolismo del Ferro (Deficit DMT1, gene SLC11A2)\*
- Anemie Microcitiche da alterato metabolismo del Ferro (gene TMPRSS6)
- CDAI Anemia Diseritropoietica di tipo I (geni CDAN1, C15orf41)\*
- CDAIL Anemia Diseritropoietica di tipo II (gene SEC23B)\*
- CDAIV Anemia Diseritropoietica di tipo IV (gene KLF1)\*
- Deficit di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (gene G6PD)
- Ellissocitosi
- Policitemia secondaria Autosomica Dominante (gene PHD2)
- Policitemia secondaria Autosomica Recessiva (gene VHL)
- Pseudoiperkaliemia familiare (gene ABCB6)
- Sferocitosi ereditaria
- Sitosterolemia (geni ABCG5, ABCG8)
- Stomatocitosi ereditaria (gene PIEZO1)\*

## Itteri Ereditari

- Sindrome di Crigler Najjar di tipo I e II (gene UGT1A1)\*
- Sindrome di Gilbert (gene UGTA1)

## PATOLOGIE DELLA COAGULAZIONE:

### Predisposizione Trombofilica

- $\beta$  Fibrinogeno (-455G/A)
- Antigene piastrinico umano (HPA 1A/1B)
- Deficit di antitrombina III (gene SERPINC1)
- Fattore V Leiden (G1691A)
- Fattore V R2 (p.H1299R)
- Fattore XIII (G163T, p.V34L)
- Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI 1 4G/5G)
- Metilentetraidrolatoreduccasi (MTHFR, A1298C)
- Metilentetraidrolatoreduccasi (MTHFR, C677T)
- Protrombina (G20210A)

### Emofilie

- Emofilia A (gene F8C)\*
- Emofilia B (gene F9)\*

### Piastrinopenia ereditaria (variante Bolzano, gene per la GP Ib alfa)

## PREDISPOSIZIONE A MALATTIE CARDIOVASCOLARI E DISLIPIDEMIE FAMILIARI:

- Ipercolesterolemia Familiare (geni LDLR, APOB, PCSK9)
- Ipertrigliceridemia Familiare (geni LPL, APOA5, APOC2)
- Ricerca di varianti polimorfiche nei geni APOE ed ACE

## TIPIZZAZIONE GENETICA PER LO STUDIO DELL'INDIVIDUALITÀ BIOLOGICA:

- Genetica del Diabete 1 (Tipizzazione Loci HLA associati)
- Genetica della celiachia (Tipizzazione Loci HLA associati)
- Tipizzazione DNA (Loci STR autosomici, STR Cromosoma Y)

\* = Indagine eseguita anche in epoca prenatale

\*\* = Patologie incluse nei pannelli multigenici





## MODALITÀ DI ACCESSO ALLE PRESTAZIONI CEINGE

I pazienti hanno accesso alle prestazioni erogate dal CEINGE attraverso due canali:

- Strutture di Diagnosi e Cura: si fanno carico della prescrizione delle opportune indagini per pazienti in regime di ricovero, sia ordinario che Day-Hospital, i cui campioni biologici vengono inviati al CEINGE, a cura della struttura stessa, corredati della corretta documentazione tecnico-amministrativa. Alla conclusione dell'indagine il referto sarà restituito alla struttura richiedente ed inserito nel fascicolo sanitario dell'assistito.
- Ambulatorio di Medicina di Laboratorio del DAIMElab (AOU Federico II): i pazienti non in regime di ricovero, dopo aver seguito specifici percorsi assistenziali ed aver ottenuto le opportune consulenze genetiche o specialistiche, potranno accedere alle prestazioni recandosi presso l'Ambulatorio di Medicina di Laboratorio del DAIMElab (AOU Federico II) muniti di apposite impegnative compilate dal medico di medicina generale su suggerimento del genetista o del competente specialista. Presso l'Ambulatorio potranno pagare, se dovuta, la compartecipazione alla spesa sanitaria, effettuare i prelievi di campione biologico e ritirare il referto alla conclusione dell'indagine.



## MODALITÀ DI ACCESSO ALLA CONSULENZA GENETICA

I pazienti con sospetta patologia rara e i loro familiari, in conformità con il decreto regionale del “Piano Regionale Malattie Rare e Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro” (DR n.48 del 27/10/2017) e con le indicazioni del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare afferente all’Istituto Superiore di Sanità, possono richiedere una consulenza e una visita genetica. La consulenza genetica è necessaria al fine di inquadrare più precisamente il sospetto clinico e indirizzare il test genetico più appropriato, in conformità con il “decreto Lorenzin” (GU n. 15 del 20/01/2016).

### IL SERVIZIO DI GENETICA MEDICA È RIVOLTO A:

- pazienti pediatrici e adulti con sospetta patologia rara
- familiari di soggetti affetti
- coppie in procinto di gravidanza, in corso di gravidanze a rischio, o con problematiche di fertilità/poliabortività
- pazienti con sospetta predisposizione oncologica ereditaria

### LE PRESTAZIONI FORNITE DA MEDICI SPECIALISTI IN GENETICA MEDICA, POSSONO ESSERE PRENOTATE

- al numero 081 3737898 (dal lunedì al venerdì, dalle 15:00 alle 17:00)
- all’indirizzo mail [genetica.unina@gmail.com](mailto:genetica.unina@gmail.com) (comunicando il proprio nome, cognome e numero di telefono)



Per informazioni sulle prenotazioni per la consulenza  
genetica e l'accesso alle prestazioni diagnostiche  
Servizio Accettazione Centralizzata:

Tel: +39 081 7462436 (ore 9.00 - 13.30) - 3169 (ore 11.00 - 13.30)  
+39 081 3737781-727 (ore 14.30 - 17.30)

Mail: [accettazione@ceinge.unina.it](mailto:accettazione@ceinge.unina.it)

[www.ceinge.unina.it](http://www.ceinge.unina.it)