

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI FIBROSI CISTICA (50 MUTAZIONI E GENE COMPLETO), AL TRATTAMENTO DEI DATI SENSIBILI, GENETICI E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO

Gentilissimo/a Signore/a,

nel modulo di consenso informato che Le accludiamo troverà alcune informazioni sugli aspetti clinici, sull'analisi genetica di fibrosi cistica, sul trattamento dei dati sensibili, genetici e sulla conservazione del campione biologico.

Aspetti clinici

La fibrosi cistica è una malattia genetica, cronica, evolutiva e colpisce un neonato ogni 2500-2700 nati vivi. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica le secrezioni delle ghiandole esocrine, cioè i liquidi biologici come muco, sudore, saliva, sperma, i succhi gastrici, sono molto più dense e viscosi del normale. Le manifestazioni più frequenti sono a carico dell'apparato respiratorio (bronchite cronica), del pancreas (problemi digestivi), più raramente dell'intestino (ostruzione stercorale), del fegato (cirrosi) e dell'apparato riproduttivo (infertilità, soprattutto maschile). Le secrezioni anomale provocano un danno progressivo agli organi coinvolti.

La malattia si manifesta per lo più entro i primi anni di vita, talora più tardivamente, e può esprimersi con maggiore o minore gravità in individui diversi. Il trattamento è esclusivamente sintomatico e consiste nel posizionamento di un drenaggio bronchiale, nella somministrazione di antibiotici per le infezioni respiratorie, negli esami per valutare la funzionalità del pancreas, nella somministrazione di vitamine e integratori energetici per i problemi digestivi e nutrizionali. Il decorso e la prognosi della fibrosi cistica sono notevolmente migliorati negli ultimi decenni, soprattutto per i pazienti diagnosticati precocemente.

Aspetti genetici

La fibrosi cistica è una malattia monogenica che si trasmette con modalità autosomica recessiva, determinata da mutazioni, cioè alterazioni del DNA, che insorgono in un solo gene (monogenica), chiamato CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator); poichè in ciascuno di noi i geni sono presenti in duplice copia (uno di origine paterna e l'altro di origine materna) la malattia si definisce autosomica recessiva perché si manifesta solo negli individui in cui entrambe le copie del gene CFTR, sono alterate e non dipende dal sesso dell'individuo. Gli individui, invece, che possiedono una sola copia del gene alterato e una normale sono asintomatici e si definiscono portatori sani o eterozigoti per la mutazione. La frequenza dei portatori sani nella popolazione generale è di circa 1 su 25 individui.

Due genitori portatori sani (asintomatici) avranno una probabilità del 25% di avere figli affetti da fibrosi cistica. Dalla stessa unione i figli avranno una probabilità su due (50%) di nascere portatori sani, come i genitori.

Il gene CFTR produce una proteina che regola il trasporto di sali attraverso la membrana cellulare; una mutazione causa la produzione di una proteina anomala che non funzionando al meglio, altera la composizione salina delle secrezioni ghiandolari, che assumono una consistenza densa e viscosa.

L'unico modo per identificare i portatori sani è quello di effettuare un test sul DNA alla ricerca di mutazioni nel gene CFTR. L'analisi però è complicata dal fatto che esistono un migliaio di mutazioni. Generalmente, il test genetico di primo livello permette di identificare il 77-80% delle mutazioni, scelte fra le più frequenti nell'area geografica di interesse.

A seguito dell'analisi genetica per Fibrosi Cistica, sul DNA del paziente, si possono ottenere tre tipi di risultati:

- 1) presenza di una mutazione a livello di una copia del gene CFTR, mentre l'altra copia è normale. Si dice che il soggetto risulta eterozigote per quella mutazione, ovvero è un **portatore sano**, asintomatico;
- 2) presenza di mutazioni in entrambe le copie del gene CFTR. Si dice che il soggetto è eterozigote composto se le due sono mutazioni diverse o omozigote se le due mutazioni sono uguali ed è **affetto** da Fibrosi Cistica;
- 3) assenza di mutazioni del gene CFTR. Questo risultato **"negativo"** per le mutazioni ricercate significa che il soggetto ha una probabilità diminuita, di essere un portatore. Il test genetico non esclude in assoluto la probabilità di essere un portatore, perchè non è possibile escludere la presenza di un'altra delle numerosissime mutazioni del gene della fibrosi cistica.

E' importante però ricordare che:

- la probabilità di essere un portatore di fibrosi cistica è maggiore per un soggetto che sia parente di un malato o di un portatore.

In questo caso è necessario prima identificare la mutazione del malato o del portatore presente in famiglia (mutazione "familiare") e poi ricercarla nel parente. Se il parente risulta non avere nel suo DNA la mutazione familiare, la sua probabilità di essere portatore diventa estremamente bassa.

- la probabilità di essere portatore di fibrosi cistica è minore nel soggetto che non è parente di un malato o di un portatore. In questo caso, chi si sottopone alla ricerca delle più frequenti mutazioni del gene della fibrosi cistica risulta negativo, ha una probabilità di essere portatore ancora più bassa, anche se non zero.

In diagnosi prenatale, nel caso in cui l'analisi evidenziasse lo stato di portatore in uno o entrambi i genitori, ricorrono le condizioni di rischio aumentato e quindi di eseguire l'indagine anche sul feto analizzando il DNA estratto da villi coriali o coltura di amniociti. Se l'esame è condotto su villi coriali, è opportuno procedere anche con l'esclusione di contaminazione da DNA materno, per cui è richiesto un campione materno di sangue periferico in EDTA o tampone buccale.

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI FIBROSI CISTICA (50 MUTAZIONI E GENE COMPLETO), AL TRATTAMENTO DEI DATI SENSIBILI, GENETICI E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO

Polimorfismo IVS8-poly-T

In una regione del gene CFTR, chiamata introne 8, si trova una breve sequenza costituita dalla successione della base azotata timina (T) definita poly-T. Il numero di T regola il processo di maturazione di RNA messaggero e quindi la produzione di proteina CFTR ed è soggetto a variabilità individuale, per cui si parla di polimorfismo. La T può essere ripetuta 5, 7 o 9 volte. Da studi effettuati, si è potuto stabilire che il poly-T 5T è associato ad una ridotta quantità di proteina. La presenza del poly-T 5T e di una mutazione del gene CFTR può essere causa di forme atipiche di fibrosi cistica, ad esempio nei maschi agenesia mono o bilaterale dei vasi deferenti (CAVD) e conseguente sterilità.

Il risultato dell'analisi di I livello (50 mutazioni) è disponibile dopo circa 10 giorni lavorativi dal prelievo. In diagnosi prenatale, qualora fosse necessario estendere la ricerca delle mutazioni al DNA fetale, attraverso il sequenziamento dell'intera regione codificante del gene, i tempi di risposta potrebbero allungarsi, pertanto è possibile che il risultato dell'indagine prenatale, su liquido amniotico, non sia disponibile nei tempi previsti per l'applicazione della legge 194/78 (interruzione terapeutica della gravidanza).

Sequenziamento del gene completo

Il sequenziamento dell'intera regione codificante del gene CFTR permette di identificare il 98% delle mutazioni. Il risultato dell'analisi è disponibile dopo 30 giorni lavorativi.

Gli studi sul DNA non sono esenti da possibilità di errore diagnostico. Tali errori possono derivare da limiti di sensibilità delle metodiche applicate, tracce di contaminazione nelle reazioni di amplificazione (PCR), rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi e, in diagnosi prenatale, contaminazione materna dei campioni fetali.

Trattamento dei dati personali, sensibili, genetici e conservazione del campione biologico

Nel rispetto dell'art. 13 del D.lgs. 196/2003 e conformemente alle disposizioni di cui all'autorizzazione generale dell'Autorità Garante per la protezione dei dati personali del 12 dicembre 2013, desideriamo informarla che i suoi dati personali, sensibili, genetici verranno trattati dal Laboratorio di Genetica Medica Tecnobios Prenatale Eurogenlab con modalità cartacee ed informatizzate, nel rispetto delle misure minime di sicurezza ai sensi del Disciplinary Tecnico in materia di misure minime di sicurezza, allegato B del Codice della Privacy, come meglio specificato nel Documento Programmatico della Sicurezza (D.P.S.)

I dati saranno conservati per un periodo secondo le normative vigenti dalla data di sottoscrizione della dichiarazione di consenso da parte sua, ovvero per il più lungo termine consentito dalla legislazione in tale momento vigente.

Il campione biologico potrà essere conservato, nel caso in cui lei presti il suo consenso al loro utilizzo, per finalità di ricerca medico/scientifica e/o per attività volte al miglioramento della qualità dei risultati delle analisi di laboratorio.

I campioni in funzione della loro tipologia saranno conservati nella Biobanca Genetica a norma del D.Lgs n. 191, 6 Novembre 2007.

Il trattamento dei suoi dati personali, sensibili, genetici e dei campioni biologici, è effettuato con un livello di sicurezza assai elevato. Sono implementate tutte le misure di tutela indicate dalla normativa sulla protezione dei dati personali.

In particolare, i suoi dati genetici e i campioni biologici, conformemente alle disposizioni di legge, sono trattati con tecniche di cifratura e/o codici identificativi che permettono di identificarla solo in caso di necessità e sono trattati esclusivamente all'interno di locali protetti in quanto muniti di serratura e selezionati a favore dei soli soggetti specificamente autorizzati.

Tali dati non saranno diffusi e non saranno oggetto di comunicazione, salvo che la comunicazione non sia indispensabile per il perseguimento delle finalità sopra indicate.

Nel caso in cui il risultato delle analisi effettuate possano essere pubblicati o presentati a congressi scientifici, ciò avverrà garantendo il suo assoluto anonimato.

Il consenso al trattamento dei dati per le finalità di ricerca medico/scientifica e di didattica e alla conservazione dei campioni biologici è **facoltativo** ed un suo eventuale rifiuto non pregiudica in alcun modo le cure o le prestazioni sanitarie cui si ha diritto.

Revoca del consenso

In qualunque momento lei potrà, ai sensi dell'art. 7 del D.lgs. 196/2003, esercitare i diritti riconosciuti all'interessato e potrà in qualsiasi momento revocare i consensi prestati, senza che ciò le comporti alcuno svantaggio o pregiudizio.

INFORMATIVA E CONSENSO ALLA DIAGNOSI MOLECOLARE DI FIBROSI CISTICA (50 MUTAZIONI E GENE COMPLETO), AL TRATTAMENTO DEI DATI SENSIBILI, GENETICI E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO

Letta l'informativa, il/la sottoscritto/a Sig.re/ra _____
nato/a a _____ (Prov _____) il ___/___/_____
residente a _____ (Prov _____) in via _____ n° _____ CAP _____

A nome proprio

In qualità di: genitore coniuge tutore **in caso di minore o di persona non in grado di esprimere il proprio consenso, compilare anche la parte sottostante** (nel caso di un minore, il consenso deve essere manifestato da chi esercita legalmente la potestà ovvero nel caso di un soggetto incapace di agire da chi esercita la curatela o la tutela)

Nome e Cognome _____

nato/a a _____ (Prov _____) il ___/___/_____
residente a _____ (Prov _____) in via _____ n° _____ CAP _____

richiede che
venga eseguita su _____ (specificare il tessuto)

- l'analisi genetica di I livello (50 mutazioni)
 il sequenziamento dell'intera regione codificante il gene CFTR

dichiaro di essere consapevole dei limiti diagnostici legati alla tecnica e inoltre

dà il proprio consenso NON dà il proprio consenso
affinché i suoi dati personali, sensibili e genetici siano trattati per finalità di ricerca medico-scientifica

dà il proprio consenso NON dà il proprio consenso
affinché i suoi campioni biologici siano conservati e trattati per finalità di ricerca medico-scientifica e/o per attività volte al miglioramento della qualità dei risultati delle analisi di laboratorio

dà il proprio consenso NON dà il proprio consenso
affinché i suoi dati personali, sensibili e genetici, e/o i risultati delle analisi sui campioni biologici siano comunicati a:

- me medesimo
 familiare (Cognome e nome _____)
 medico di famiglia (Cognome e nome _____)

dà il proprio consenso NON dà il proprio consenso
affinché i suoi campioni biologici anonimizzati ed i relativi dati genetici siano condivisi con altri centri in attività di collaborazione.

richiede NON richiede
di essere informato in merito ad eventuali nuovi risultati o possibilità diagnostiche derivanti dai suddetti studi o ricerche.

Data: ___/___/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____ Firma di chi ha raccolto il consenso _____

REVOCA DEL CONSENSO

REVOCO il consenso sopra espresso

Data: ___/___/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____ Firma di chi ha raccolto il consenso _____