

# bimbogenome per **autismo/ disabilità intellettiva**

bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva consiste nel sequenziamento e nell'analisi del genoma finalizzato alla diagnosi di questi disturbi

## Che cosa e perché

### I disturbi dello spettro autistico e la disabilità intellettiva

I **disturbi dello spettro autistico** e la **disabilità intellettiva** (disturbo dello sviluppo intellettuale) sono disturbi clinicamente e geneticamente eterogenei.

Circa l'**1-1,5%** dei bambini ha un **disturbo dello spettro autistico**, caratterizzato da deficit nell'interazione sociale, comunicazione alterata, comportamento ripetitivo e interessi e attività ristrette a partire dai primi anni di vita. I disturbi dello spettro autistico includono diverse condizioni clinicamente definite, tra cui il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato, la sindrome di Asperger ed il disturbo autistico (autismo "classico") sono i più comuni.

Circa l'**1-3%** delle persone ha una **disabilità intellettiva**, che è tipicamente associata ad un QI di 70 o inferiore e a deficit nel funzionamento adattivo, nella comunicazione e/o nelle abilità social, con un esordio prima dei 18 anni.

I disturbi dello spettro autistico e le disabilità intellettive possono **coesistere**; oltre la metà dei bambini con autismo ha anche una disabilità intellettiva. Ai bambini piccoli può anche essere diagnosticato un ritardo di sviluppo globale, definito come un ritardo significativo in due o più domini di sviluppo (movimento grossolano o fine, linguaggio parlato, cognitivo, sociale, personale ecc.) in bambini di età inferiore ai cinque anni. La prevalenza è stimata tra 1-3%, simile a quella della disabilità intellettiva.

I disturbi dello spettro autistico e la disabilità intellettiva hanno una **eziologia complessa**, in cui intervengono più fattori **genetici, epigenetici ed ambientali**. Circa il **30-40%** delle persone con disturbi dello spettro autistico e circa il **20%** degli individui con disabilità intellettiva hanno una **causa genetica identificabile**, spesso un'anomalia cromosomica.

Tuttavia, le cause genetiche dei disturbi dello spettro autistico e/o della disabilità intellettiva possono essere difficili da individuare nel singolo individuo, in quanto vi sono **molti geni** noti come causa di questi disturbi dello sviluppo neurologico. Spesso è necessario eseguire test di **più geni** (simultaneamente o in successione) per identificare una causa genetica. Inoltre, **nuovi geni** noti per causare i disturbi dello spettro autistico o disabilità intellettiva vengono scoperti regolarmente, rendendo difficile per i laboratori clinici mantenere aggiornati i tradizionali pannelli di test genetici.

Per questo, gli studi più recenti hanno indicato che rispetto ai test basati su ibridazione genomica comparativa mediante array (aCGH), ossia i classici "pannelli di geni", sin qui considerati come un valido test di primo livello per individui con disturbi dello spettro autistico o disabilità intellettiva, il **sequenziamento dell'intero esoma (WES)** o **dell'intero genoma (WGS)** ha un valore diagnostico notevolmente più elevato e diversi altri vantaggi.

## Il nostro test

**bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva** si basa sul **sequenziamento dell'intero esoma (WES)**, o **dell'intero genoma (WGS)** con metodica *Next Generation Sequencing (NGS)* ed **analisi bioinformatica mirata** di un elenco iniziale completo di **oltre 2.300 geni** attualmente associati a disturbi dello spettro autistico e/o disabilità intellettiva.

A differenza di ciò che accade con i classici "pannelli genetici", è possibile identificare **qualunque variazione** nei geni analizzati, e non solo mutazioni precedentemente note o specificatamente ricercate dal singolo pannello.

Inoltre, poiché viene sequenziato l'intero esoma (o l'intero genoma), i dati ottenuti vengono **conservati e periodicamente rianalizzati** eseguendo **nuove analisi bioinformatiche** per garantire la ricerca della presenza di varianti in **nuovi geni** associati con autismo/ disabilità intellettiva anche dopo l'esecuzione iniziale del test, senza bisogno di nuovi esami di laboratorio.

L'elenco dei geni inizialmente testati è stato sviluppato ricercando i geni associati all'autismo e/o alla disabilità intellettiva in più fonti, inclusi i database OMIM, HGMD e HPO. L'elenco dei geni viene sistematicamente aggiornato almeno semestralmente.

**bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva** comprende inoltre **un'analisi farmacogenomica specifica** per pazienti trattati o da trattare con uno o più farmaci necessari per affrontare segni e sintomi dei disturbi dello sviluppo neurologico, come **crisi epilettiche, ansia e/o deficit di attenzione** ed altro (quindi farmaci **stabilizzanti dell'umore, ansiolitici, antipsicotici, antidepressivi...**). L'analisi farmacogenomica rileva specifiche variazioni genetiche nei geni che codificano gli enzimi responsabili del metabolismo di molti farmaci. Queste informazioni sono **utilissime** per predire come un individuo risponderà ad un **particolare farmaco**. Mentre ci sono varianti "normali", la combinazione di diverse varianti genetiche in una persona può influire sulla loro risposta unica ai farmaci. In alcuni casi, un farmaco può essere controindicato, il che significa che deve essere evitato e deve essere considerato un farmaco alternativo. In altri casi, il dosaggio deve essere modificato.

## Le versioni del test

**bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva** è disponibile nella versione WES e WGS. Inoltre, in ciascuna di queste versioni può essere richiesto, anche successivamente, un approfondimento diagnostico analizzando e confrontando i geni dei genitori, nella così detta opzione TRIO.

### Differenze tra WES e WGS

Nella versione **WES (Whole Exome Sequencing)**, viene analizzato l'intero esoma umano. L'esoma è l'insieme di tutti i 22.000 geni umani. Tutte le mutazioni attualmente note come causa di malattia sono riferibili all'esoma. Scegliendo la versione WES, quindi, si ha la certezza di sequenziare ed analizzare tutti i geni che possono essere implicati nell'eziologia dell'autismo, della disabilità intellettiva e di molte altre malattie.

Nella versione **WGS (Whole Genome Sequencing)**, viene analizzato l'intero esoma umano, come nel WES, ed inoltre tutta la porzione **non codificante** del genoma, che costituisce circa il 97% del DNA. Al momento non è noto a cosa questo materiale genetico serva, e se possa essere considerato sede di mutazioni che possono avere un ruolo nell'origine di patologie, incluso autismo e disabilità intellettiva. Sequenziare questa parte del genoma potrebbe essere utile per sviluppi futuri, qualora divengano note mutazioni significative anche in questa parte del genoma.

## L'opzione TRIO

L'approccio TRIO include un'analisi, anche successiva a quella del soggetto affetto o probabilmente affetto, del genoma di **entrambi i genitori**. Si cerca cioè nel genoma dei genitori la presenza o l'assenza delle **stesse mutazioni** rinvenute nel soggetto affetto o probabilmente affetto.

Ciò aumenta la probabilità di identificare una **causa genetica certa** in quanto è possibile stabilire se le mutazioni trovate nel soggetto affetto erano già presenti o se sono mutazioni de novo, ossia insorte nel soggetto affetto o probabilmente affetto ma assenti nei genitori, e quindi molto più verosimilmente vera causa della patologia.

## I vantaggi della diagnosi genetica

Senza test genetici, può essere molto difficile per i genitori conoscere la vera causa dell'autismo o del ritardo dello sviluppo nel proprio bambino ed ottenere la **più completa ed efficace gestione medica**.

Una **diagnosi genetica di certezza** può **aiutare** i genitori in diversi modi:

- **certezza della diagnosi**, conferma molecolare o esclusione di una diagnosi clinica o di una sospetta diagnosi;
- più accurata **previsione della prognosi**, della gravità del disturbo e della sua evoluzione;
- miglioramento del processo decisionale per il **trattamento clinico** e la **gestione** del soggetto affetto, più informazioni per scegliere il **trattamento farmacologico**, le **terapie psicosociali**, la **psicoterapia**, le **terapie comportamentali**, la **dieta** ed i **supplementi**;
- possibilità di entrare a far parte di **clinical trials** per la valutazione di **nuove terapie farmacologiche**;
- valutazione della **co-morbilità**, ossia della presenza di condizioni apparentemente non correlate, come malattie cardiache o convulsioni, spesso riscontrate in concomitanza con autismo o ritardo dello sviluppo;
- possibilità di testare il **rischio di ricorrenza in parenti** a rischio per specifiche varianti note, precedentemente identificate in un familiare colpito, valutando la possibilità che un altro membro della famiglia possa avere la stessa condizione;
- **diagnosi prenatale** per varianti patogenetiche familiari note.

## Il nostro report

Il report che viene rilasciato per il soggetto affetto/ probabilmente affetto include l'analisi di **tutte le varianti geniche** riscontrate in geni che sono noti nella più recente letteratura medica ed in banche dati internazionali per essere **associati a disturbi dello spettro autistico e a disabilità intellettive**.

Vengono quindi riportate **tutte** le varianti riscontrate a carico degli **oltre 2.300 geni** attualmente associati a disturbi dello spettro autistico e/o disabilità intellettiva.

Vengono poi **specificate** le varianti patogenetiche/ probabilmente patogenetiche riscontrate a carico di geni responsabili del **fenotipo del paziente**; vengono inoltre segnalate anche **tutte** le varianti di **significato incerto**.

Inoltre, vengono testati tutti i geni correlati al metabolismo di **oltre 200 farmaci**, in particolare farmaci la cui assunzione è correlata al trattamento dei disturbi dello spettro autistico e disabilità intellettiva.

Poiché il test bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva analizza in ogni caso l'intero esoma o l'intero genoma, e quindi tutti i 22.000 geni umani, è possibile che il test possa rivelare una o più varianti patogenetiche per **patologie diverse**. Ad esempio, potrebbero essere identificate varianti patogenetiche in geni associati ad un aumentato rischio di cancro, anomalie cardiache o difetti metabolici. È possibile scegliere se si desidera che tali varianti **vengano riportate** o se si desidera ottenere solo il report relativo a autismo/ disabilità intellettiva. L'**American College of Medical Genetics (ACMG)** ha **raccomandato** che questi geni siano inclusi nei test di sequenziamento dell'esoma clinico a causa della loro **rilevanza** per la patologia umana.

Quando viene richiesta l'**opzione TRIO**, i risultati del test eseguito sul soggetto affetto/ probabilmente affetto vengono confrontati con il genoma dei genitori al fine di consentire una migliore interpretazione dei risultati nell'individuo interessato,

**Periodicamente**, i dati del report iniziale vengono **aggiornati** a seguito delle analisi bioinformatiche **periodiche** condotte sui dati salvati, parallelamente all'aumento di conoscenze ed alla scoperta di nuovi geni e varianti genetiche associate a malattia.

### **Per la tua famiglia e per gli altri**

Mediante il sequenziamento dell'intero esoma o dell'intero genoma del tuo bambino puoi contribuire non solo al benessere della tua famiglia, ma anche a quello di **altre famiglie affette da autismo**.

Scegliendo, infatti, di **condividere**, in **forma rigorosamente anonima**, le varianti rilevate, puoi contribuire a chiarire molti degli aspetti ancora oscuri su questo disturbo. Il nostro obiettivo, infatti, è quello di contribuire a creare, unitamente ad altri partner e provider, un **esteso database genomico** sull'autismo e la disabilità intellettiva.

Utilizzando **piattaforme di condivisione di dati genomici in cloud**, le informazioni ottenute, anonime, saranno rese disponibili ai **ricercatori di tutto il mondo**. Allo stesso modo, noi avremo accesso ai dati resi disponibili da altri gruppi di ricerca, istituzioni e aziende. In tal modo, contiamo di contribuire ad identificare **diversi sottotipi di autismo**, con possibilità di ricorrere a **trattamenti più personalizzati e più accurati**, ed una **migliore diagnostica**, più precoce, e di certezza, del disturbo.

Sarai sempre tu a scegliere se condividere i dati del tuo esame o se non farlo.

## Come funziona

### **Richiedi bimbogenome™**

Puoi richiedere bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva contattando la nostra assistenza clienti.

Scegli la **versione WES** o **WGS**, con o senza **opzione TRIO**.

La nostra assistenza clienti ti fornirà ogni informazione necessaria.

### **Raccogli il campione**

Utilizzando il kit che ti verrà spedito a domicilio, raccogli in modo semplice e sicuro un campione di saliva, che utilizzeremo per ottenere le cellule da cui estrarre il DNA.

Nel kit trovi anche tutta la modulistica (accordo per la fornitura del servizio, consenso informato, scheda anamnestica e scheda clinica) da compilare e allegare al campione.

Provvediamo poi, tramite un corriere, a ritirare il kit contenente il campione ed a trasferirlo presso i laboratori in cui viene realizzato l'esame del DNA.

### **In laboratorio**

Il personale del laboratorio provvede in primo luogo ad estrarre il DNA dalle cellule contenute nel campione di saliva.

Il DNA viene poi amplificato, in modo da ottenerne molte copie identiche.

Utilizzando la metodica del sequenziamento massivo parallelo, propria dell'innovativa tecnologia di next generation sequencing (NGS), il DNA viene completamente decodificato, sequenziando così l'intero esoma o l'intero genoma del tuo bambino.

A differenza di altri test, che sequenziano solo alcuni geni, bimbogenome per autismo/ disabilità intellettiva sequenzia infatti tutti i 22.000 geni umani (intero esoma) o tutti i 22.000 geni e tutte le porzioni non codificanti (intero genoma).

### **Analisi bioinformatica**

I dati così ottenuti vengono elaborati e "letti" mediante sofisticati algoritmi bioinformatici, in modo da rilevare tutte le varianti individuali e le anomalie oggi note associate a geni coinvolti nell'eziologia dell'autismo o della disabilità intellettiva.

Vengono poi individuate le varianti genetiche ritenute patogenetiche o probabilmente patogenetiche, correlate con l'insorgenza di patologie infantili, pediatriche o dell'età adulta.

Inoltre, vengono ricercate le varianti farmacogenetiche, ossia le varianti individuali DNA che non causano patologie ma possono essere correlate al modo in cui l'organismo del tuo bambino elabora determinati farmaci, in particolare quelli rilevanti nel trattamento dell'autismo/ disabilità intellettiva.

### **Report iniziale**

Le informazioni ottenute mediante gli algoritmi di analisi bioinformatica vengono elaborate da un team di genetisti, ed integrate con informazioni inerenti la storia clinica del bambino.

Viene così preparato un report iniziale, contenente una descrizione accurata delle varianti individuali, delle varianti patogenetiche e/o probabilmente patogenetiche e delle varianti farmacogenetiche.

Se è stata richiesta l'opzione TRIO, le mutazioni rilevate vengono ricercate nel genoma dei genitori, per stabilire se si tratta di mutazioni de novo o già presenti nel genoma dei genitori.

Il report rappresenta una interpretazione del genoma del bambino alla luce delle conoscenze attuali, mediante l'utilizzo dei database aggiornati praticamente ogni giorno.

I nostri genetisti sono a disposizione per aiutare te ed il tuo medico ad interpretare nella maniera più efficace il report, e per trarre il massimo dei benefici.

### **Aggiornamenti periodici**

La genomica è una scienza che evolve ogni giorno. quotidianamente vengono identificate nuove varianti geniche.

Per questo, periodicamente l'informazione genomica del tuo bambino, salvata su cloud e quindi sempre disponibile, viene "riletta": viene, cioè, nuovamente interpretata utilizzando sempre nuovi e più potenti strumenti di analisi bioinformatica e database delle varianti genomiche aggiornati con le acquisizioni più recenti. In tal modo, vengono elaborati e resi disponibili nuovi report, fornendo ulteriori informazioni a te ed al tuo medico.