



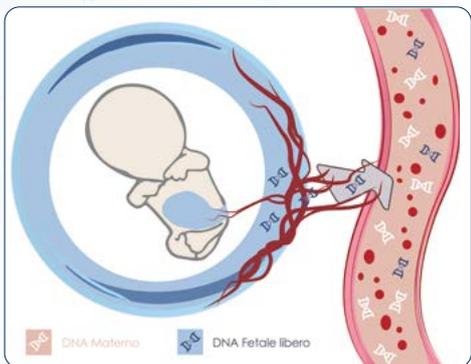
OMNIPT

Screening Prenatale su DNA Libero

110 malattie cromosomiche con interpretazione clinica

27 malattie monogeniche ad insorgenza "de novo"

BIOSCIENCE GENOMICS è uno spin off accademico dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e di Bioscience Institute Spa, in collaborazione con BGI Europe.



DNA FETALE LIBERO

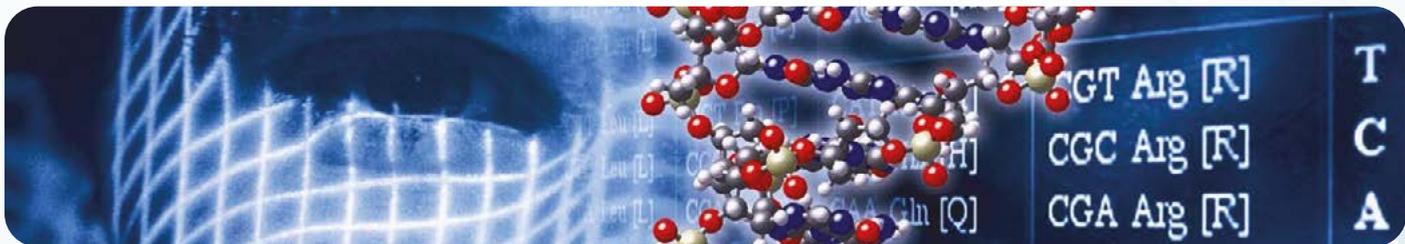
Sequenziando l'intero genoma con le tecnologie di nuova generazione (Massively Parallel Sequencing) è possibile analizzare il DNA fetale libero contenuto nel plasma materno e individuare precocemente eventuali anomalie fetali associate ad un ampio numero di sindromi genetiche.

LA TECNOLOGIA FA LA DIFFERENZA

A differenza dei metodi di "sequenziamento mirato" impiegati per alcuni test NIPT di vecchia generazione, o di altre soluzioni economiche prive di adeguata validazione clinica, la metodologia OMNIPT, attraverso l'analisi dell'intero genoma ed evolute analisi bioinformatiche, fornisce risultati altamente accurati e una gamma più ampia di anomalie rilevabili: trisomie, aneuploidie dei cromosomi sessuali, sindromi da delezione/duplicazione a carico dell'intero corredo cromosomico e malattie monogeniche.

SCREENING PRENATALE ALLARGATO

OMNIPT è un test prenatale allargato che consente la rilevazione di **137 malattie genetiche** non legate ad una trasmissione ereditaria e che, per loro caratteristiche, sono imprevedibili quanto gravi. Si tratta di malattie la cui comparsa è dovuta ad un errore al momento della meiosi, ad un'aberrazione cromosomica oppure ad una variante che compare per la prima volta ("de novo") in un membro della famiglia. OMNIPT si esegue su un campione di sangue periferico materno, prelevato dopo la 10^a settimana di gestazione (entro la 24^a). In pochi giorni il DNA viene estratto dal plasma, sequenziato e analizzato mediante specifici algoritmi di calcolo.



LO SCREENING PRENATALE PER LE MALATTIE CROMOSOMICHE

Le malattie cromosomiche sono causate da un'anomalia nel numero, oppure nella struttura, di uno o più cromosomi. La Sindrome di Down, ad esempio, è causata dalla presenza di un cromosoma 21 in più rispetto alla normale coppia; queste malattie hanno manifestazioni fenotipiche diverse in funzione del cromosoma coinvolto e della dimensione dell'anomalia.

OMNIPT è il più completo e accurato test di screening prenatale su DNA libero per la valutazione delle anomalie cromosomiche.

Il test è in grado non solo di rilevare **110 anomalie cromosomiche fetali**, ma anche di fornire la relativa interpretazione clinica.

La procedura di analisi prevede il sequenziamento di milioni di frammenti di DNA e il successivo confronto con valori di riferimento per ottenere un risultato estremamente accurato. Un'eventuale anomalia potrà essere rilevata, anche se costituita da microscopici difetti nella struttura dei cromosomi analizzati.



Anomalia	Sensibilità	Specificità	VPN
T21	99,17% ¹	99,95% ¹	>99,99% ¹
T18	98,24% ¹	99,95% ¹	>99,99% ¹
T13	>99,99% ¹	99,96% ¹	>99,99% ¹
Delezioni Duplicazioni	>90% ²	ND	ND
Sesso fetale	99,53% ³	99,20% ³	ND
Anomalia	Detection Rate	VPP	VPN
XYY	>99,9% ⁴	50,00% ⁴	>99,9% ⁴
XXY	>99,9% ⁴	42,86% ⁴	>99,9% ⁴
XXX	>99,9% ⁴	70,00% ⁴	>99,9% ⁴
XO	>99,9% ⁴	40,00% ⁴	>99,9% ⁴
RAA ⁵	>99,9% ⁴	ND	ND

1. Zhang et al., Non-Invasive Prenatal Testing For Trisomy 21, 18 and 13 - Clinical Experience from 146,958 Pregnancies. *Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2015
2. Analisi interne mostrano una sensibilità maggiore del 90% nella rilevazione di sindromi da delezione/duplicazione maggiori di 3Mb con frazione fetale $\geq 9,5\%$
3. Pan X, et al. Noninvasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application X-linked disorder counseling. *J.Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Dec.
4. Jiang et al. Noninvasive Fetal Trisomy test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Medical Genomics.* 2012 5:57
5. Rare Autosomal Aneuploidies (aneuploidie autosomiche rare)

MALATTIE CROMOSOMICHE RILEVABILI CON OMNIPT

T21 Sindrome di Down
T18 Sindrome di Edwards
T13 Sindrome di Patau

XO Sindrome di Turner
XYY Sindrome di Jacobs
XXX Sindrome Tripla X
XXY Sindrome di Klinefelter

-RAA* - Trisomia 4 Trisomia 8 Trisomia 12 Trisomia 17
Trisomia 1 Trisomia 5 Trisomia 9 Trisomia 14 Trisomia 19
Trisomia 2 Trisomia 6 Trisomia 10 Trisomia 15 Trisomia 20
Trisomia 3 Trisomia 7 Trisomia 11 Trisomia 16 Trisomia 22

Sindrome da delezione 1p36
Sindrome da delezione 1p32-p31
Sindrome da delezione 1p31
Sindrome da delezione 1q41-q42
Sindrome da delezione 2p12-p11.2
Sindrome da duplicazione 2q31.1
Sindrome da delezione 2q33.1
Sindrome da delezione 2p16.1-p15
Oloprosencefalia 6
Sindrome da duplicazione 2q35
Malformazione SHFM tipo 5
Sindrome di Dandy-Walker
Sindrome da delezione 3q13.31
Sindrome da duplicazione 3q29
Sindrome da delezione 3q29
Sindrome da delezione 3pter-p25
Sindrome da triplicazione 4q32.1-q32.2
Sindrome di Wolf-Hirschhorn
Sindrome da delezione 4q21
Sindrome di Cri du Chat
Sindrome da delezione 5q12
Sindrome da delezione 5q14.3
Sindrome da delezione 6pter-p24
Cordoma
Sindrome da delezione 6q24-q25
Sindrome da delezione 6q11-q14
Monosomia 7q
Sindrome da delezione 7q11.23

Sindrome da duplicazione 7q11.23
Sindrome da delezione 8p23.1
Sindrome da duplicazione 8p23.1
Sindrome da duplicazione 8q22.1
Sindrome da delezione 8q22.1
Sindrome di Langer-Giedion
Sindrome da delezione 8q12.1-q21.2
Monosomia 9p
Sindrome di DiGeorge tipo 2
Sindrome da delezione 10q22.3-q23.2
Sindrome da delezione 10q26
Sindrome di Potocki-Shaffer
Sindrome WAGR
Sindrome di Jacobsen
Sindrome WAGRO
Sindrome da microdelezione 12q14
Sindrome da delezione 13q14
Sindrome di Fris
Sindrome da delezione 14q11-q22
Sindrome di Levy-Shanske
Monosomia distale 15q
Sindrome di Prader-Will
Sindrome di Angelman
Ernia diaframmatica congenita
Sindrome da delezione 15q14
Sindrome da duplicazione 15q11-q13
Sindrome da delezione 15q25
Sindrome da delezione 16q22

Sindrome da delezione 16p
Sindrome da delezione 16p13.3
Sindrome da delezione 16p12.2-p11.2
Sindrome da microdup. 16p11.2-p12.2
Sindrome da duplicazione 17p13.3
Sindrome da delezione 17p13.3
Sindrome di Potocki-Lupski
Sindrome di Smith-Magenis
Sindrome da delezione 17q23.1-q23.2
Sindrome da duplicazione 17q21.31
Sindrome da duplicazione 17q12
Sindrome da delezione 17q12
Sindrome Yuan-Harel-Lupski
Sindrome di De Grouchy
Monosomia 18q
Sindrome da delezione 19q13.11
Oloprosencefalia 1
Sindrome di DiGeorge
Sindrome da duplicazione 22q11.2
Sindrome da delezione 22q11.2
Sindrome dell'occhio di gatto
Sindrome da delezione Xp11.3
Sindrome da del. telomerica Xq22.3
Sindrome da delezione Xq28
Sindrome da dup. Xp11.23-p11.22
Sindrome da delezione Xp21
Sindrome da duplicazione Xq27.3-q28
Sindrome da delezione Xq21

* Aneuploidie autosomiche rare

LO SCREENING PRENATALE PER LE MALATTIE MONOGENICHE

Le malattie monogeniche autosomiche dominanti "de novo" sono causate da alterazioni (mutazioni) che riguardano un singolo gene e che compaiono per la prima volta nella famiglia; si caratterizzano per un esordio precoce nell'individuo e si manifestano sempre, quando è presente la mutazione (penetranza completa).

Hanno complessivamente un'incidenza di 1/1500 e rappresentano circa il 53% di tutte le malattie causate da una mutazione in un singolo gene; nel 74% dei casi in cui una malattia monogenica sfugge alla diagnosi, la mutazione da cui scaturisce è di nuova insorgenza (de novo).

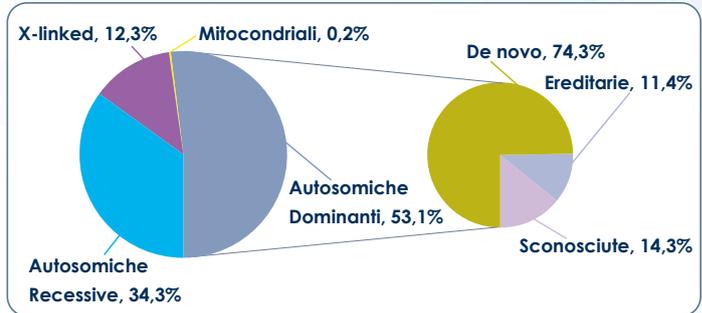
Ciò è dovuto sia al fatto che i genitori sono sani e, quindi, non presentano un rischio più alto rispetto alla popolazione generale, sia alla carenza di strumenti di screening precoce per queste anomalie. Un esame ecografico può evidenziare alcune alterazioni, ma solo in una fase avanzata della gravidanza.

Nella maggior parte dei casi il fenotipo associato a queste malattie è grave e la prognosi infausta, dal momento che non esistono farmaci o terapie efficaci.

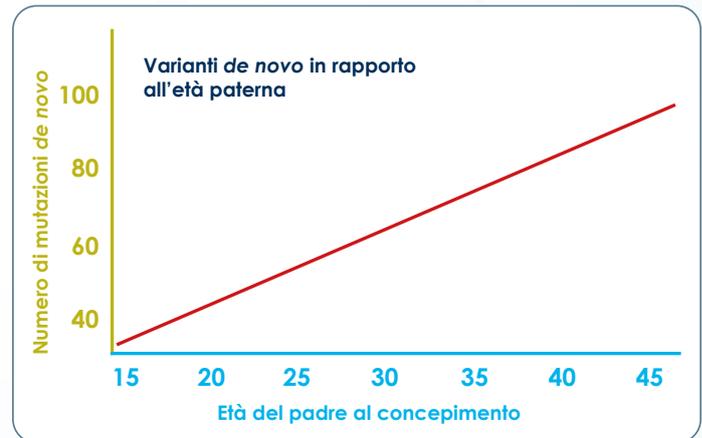
OMNIPT può rilevare fino a **27 malattie monogeniche** autosomiche dominanti ad insorgenza "de novo" in 18 differenti geni, con una sensibilità ed una specificità maggiore del 99%.

È stato osservato che l'incidenza delle mutazioni de novo aumenta con l'aumentare dell'età dei genitori, soprattutto quando questa è ascrivibile al padre.

- Kong A, Frigge M L, Masson G, et al. Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk[J]. Nature, 2012, 488(7412):471-475.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>



Yang, Y. et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing[J]. JAMA, 2014, 312(18):1870-1879.



MALATTIE MONOGENICHE “DE NOVO” RILEVABILI CON OMNIPT



De novo

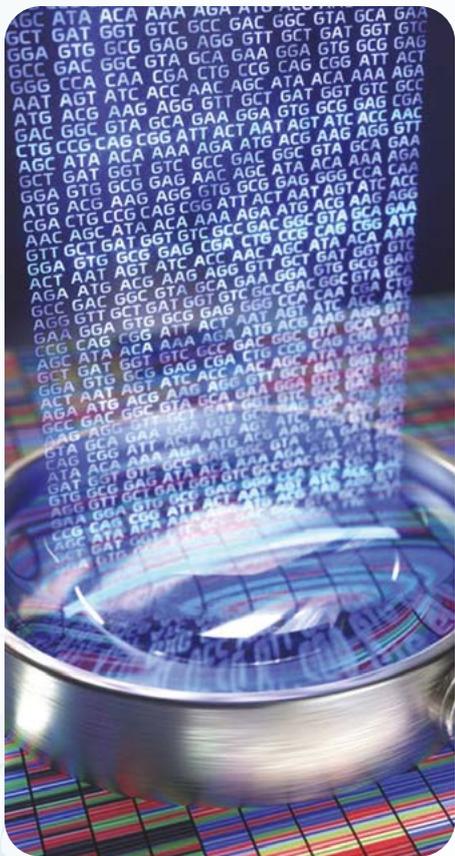
La madre o il padre hanno una mutazione in una singola cellula germinale e la trasmettono al figlio.

Oppure una mutazione si verifica nello zigote (uovo fecondato) durante le primissime divisioni cellulari.

GENE	MALATTIE SCHELETRICHE
COL1A1	Osteogenesi imperfetta tipo 1 Osteogenesi imperfetta tipo 2 Osteogenesi imperfetta tipo 3 Osteogenesi imperfetta tipo 4
COL1A2	Osteogenesi imperfetta tipo 1 Osteogenesi imperfetta tipo 2 Osteogenesi imperfetta tipo 3 Osteogenesi imperfetta tipo 4
FGFR3	Acondroplasia Displasia tanatoforica tipo 1 Displasia tanatoforica tipo 2 Sindrome di Crouzon con acanthosis nigricans
SOX9	Displasia campomelica Displasia campomelica acampomelica Displasia campomelica con inversione sessuale

GENE	MALATTIE SINDROMICHE
BRAF	Sindrome Cardio-facio-cutanea tipo 1
KRAS	Sindrome Cardio-facio-cutanea tipo 2
MAP2K1	Sindrome Cardio-facio-cutanea tipo 3
MAP2K2	Sindrome Cardio-facio-cutanea tipo 4
HRAS	Sindrome di Costello
CHD7	Sindrome di Charge
TSC1	Sclerosi tuberosa tipo 1
TSC2	Sclerosi tuberosa tipo 2
COL2A1	Sindrome di Stickler tipo 1
COL11A1	Sindrome di Stickler tipo 2
STAT3	Sindrome da Iperimmunoglobulinemia E
LMNA	Sindrome di Hutchinson-Gilford

GENE	CRANIOSINOSTOSI
FGFR1	Sindrome di Pfeiffer
FGFR2	Sindrome di Crouzon Sindrome di Apert Sindrome di Jackson-Weiss Sindrome di Pfeiffer



INDICAZIONI*

- Tutte le gravidanze singole (anche da fecondazione assistita omologa)

VANTAGGI

- Si basa su un semplice prelievo di sangue materno
- Si esegue dopo la 10^a settimana di gestazione (entro la 24^a)
- Può rilevare 110 malattie cromosomiche con relativa interpretazione clinica
- Può rilevare 27 malattie monogeniche con relativa interpretazione clinica
- Prevede un indennizzo in caso di mancata rilevazione**
- Prevede un rimborso spese** per eventuale approfondimento diagnostico e/o consulenza genetica

AFFIDABILITÀ

- Unico test al mondo in grado di rilevare 110 malattie cromosomiche e 27 monogeniche con relativa interpretazione clinica
- Uno studio clinico su oltre 146.958 donne lo rende di gran lunga il più validato tra i test su DNA fetale per le trisomie
- Più di 5 milioni di test eseguiti in tutto il mondo
- Sensibilità maggiore del 99% per le Trisomie 21, 18 e 13
- Sensibilità maggiore del 90% per la rilevazione di delezioni e duplicazioni, anche sub-microscopiche (fino a 3Mb)
- Sensibilità e specificità maggiore del 99% per le malattie monogeniche

* La metodica prevede criteri d'esclusione che è opportuno verificare attentamente con un professionista qualificato prima di sottoporsi al test.

** La polizza assicurativa, gli indennizzi e i rimborsi sono soggetti a limitazioni. Per maggiori dettagli è possibile contattare il numero verde prima di sottoporsi al test.

STUDI DI VALIDAZIONE E BIBLIOGRAFIA

1. Zhang H, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146.958 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol.2015 Jan 19.
2. Chen S, et al. A method for noninvasive detection of large fetal deletions/duplications by low coverage massively parallel sequencing. Prenat Diagn. 2013.
3. Liu et al. Performance evaluation of NIPT in detection of chromosomal copy number variants using low coverage whole genome sequencing of plasma DNA. Plos One, 2016.
4. Pan X, et al. Noninvasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application X-linked disorder counseling. J.Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Dec.
5. Jiang et al. Noninvasive fetal Trisomy test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal and sex chromosomal aneuploidies. BMC Medical Genomics, 2012.
6. Yang, Y. et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing[J]. JAMA, 2014, 312(18):1870-1879
7. Kong A , Frigge M L , Masson G , et al. Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk[J]. Nature, 2012, 488(7412):471-475.
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>

| AZIENDA CERTIFICATA |
| UNI EN ISO 9001:2015 |



www.bioinst.com - info@bioinst.com

ROMA
Università di Roma Tor Vergata
Via Ricerca Scientifica, 1 Roma

MILANO
Ospedale San Raffaele DIBIT 1
Via Olgettina, 58 Milano

Disclaimer

*Le caratteristiche e le condizioni dei servizi descritti nella presente brochure hanno scopo puramente illustrativo e possono subire modifiche.
Per avere informazioni aggiornate e dettagliate è possibile contattare il servizio clienti ai recapiti sopra indicati, prima di sottoporsi al test.*