



PACINOTTI
Una scuola per il futuro

Innovazione ed orientamento nella "Scuola che cambia"

LE NUOVE FRONTIERE DELLA GENETICA UMANA

Evento trasmesso anche in diretta streaming Europa, su Instagram e nel profilo ufficiale evento su Facebook

**Auditorium Istituto Pacinotti,
Via Lago Trasimeno Taranto
26 Maggio 2018**



SATAGROUP
Gruppo Nazionale Pediatri CSI

Quota Iscrizione: € 20,00

Destinatari:
GGI partecipanti nella professione Medica (Chirurgia (tutte le discipline), Biologia (CSL), MED (tutti) - Docenti ed Allievi

PROGRAMMA

9.00 Saluto dell'Autore - **Vito Di Giuseppe LEOPARDO** Dirigente scolastico Istituto Pacinotti

9.15 - 9.45 Conferimento di Premiazione degli alunni a tutto*
Introduzione ai lavori - **Mattia GENTILE** - **Graciella CALIO**

9.45 - 10.15 Letture Magistrali "Scienze Mediche e Mediche delle Scuole all'Università" - **Di Giuseppe NIVELLO**

10.15 - 10.45 La Genetica Medica in Puglia e la situazione a Taranto: La Riorganizzazione della Rete dei Laboratori - **Mattia GENTILE**

Sezione 1
ONCOGENOMICA MOLECOLARE
Moderatori: **Paolo MINZA** - **Sebastiano PISCARINI**

11.00 - 11.30 Diagnostica molecolare in oncematologia - **Angelo CELLAMARE**

11.30 - 11.40 Immunoterapia in oncematologia: nuove prospettive molecolari - **Giuseppe PIGNA**

11.40 - 12.00 La Profilassi genetica nei tumori - **Marcus DANOTTI**

Sezione 2
GENETICA CHIRURGICALE
Moderatori: **Marcus DANOTTI** - **Rossella MOSCONARO**

12.00 - 12.30 Letture Magistrali: I fattori di rischio cardiovascolari (SCV) - Perché fissare il cordo delimita e quali sono i fattori che ne facilitano il deterioramento? - **Antonio E. AMICI**

12.30 - 12.45 La screening delle varianti genetiche per la valutazione dei fattori RCV - **Sebastiano CALIO**

Sezione 3
ATTUALITA' E PROSPETTIVE IN DIAGNOSTICA PRENATALE
Moderatori: **Rossella MOSCONARO** - **Ennio STOLA**

13.40 - 13.50 L'analisi del DNA fetale nel plasma materno: caratteristiche e applicazioni nella diagnosi prenatale non invasiva - **Luigi Antonio GRECO**

13.50 - 14.00 Discussione guidata da esperti - **Mattia GENTILE**

14.00 - 14.45 Test di verifica apprendimento con Digistar e conclusioni

Crediti assegnati:
10
secondo i criteri della CNCFM
ID EVENTO: 224872

Obiettivo Nazionale:
Educazione Continua in Medicina:
Linee Guida, protocolli e procedure (2)

FACULTY

Antonio Francesco AMICI Medico, Specialista in Cardiologia e Farmacologia clinica - Direttore della U.O.C. AGI LE Day Capertina e Salina - Consigliere Direttivo Nazionale A.N.M.C.D.

Graciella CALIO Biologa - Responsabile Sanitaria Centro LE - Roma

Sebastiano CARRO Dirigente Biologia Genetica AGI LE - U.O.C. Patologia Clinica "N. Pacci" Lecce

Angelo CELLAMARE Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia Clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica

Marcus DANOTTI Prof. Ordinario Direttore della Scuola di Specializzazione in Cardiologia Facoltà Medica e Chirurgia Università di Bari

Mattia GENTILE Medico Genetista, Direttore dell'U.O.C. di Genetica Medica AGI Bari

Luigi Antonio GRECO Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia Clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica

Vito Di Giuseppe LEOPARDO Dirigente scolastico Istituto Pacinotti Taranto

Rossella MOSCONARO Oncologa - Responsabile dell'U.O.C. Diagnosi Prenatale AGI TA

Paolo MINZA Medico Oncematologo Direttore dell'U.O.C. di Ematologia AGI TA

Rossella MOSCONARO Direttore Dipartimento Farmacologia AGI TA

Di Giuseppe NIVELLO Rettore dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Vicepresidente della CSI

Cristina NIZZI Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia Clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica

Giuseppe PIGNA Medico Oncematologo Dipartimento Oncematologia AGI TA

Sebastiano PISCARINI Medico Oncologo Direttore del Dipartimento Oncematologia AGI TA

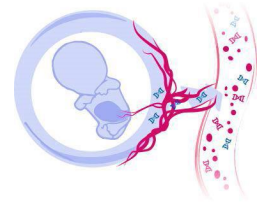
Marcus DANOTTI Farmacista - National Sales Manager Roche Foundation Medicine

L'analisi del DNA fetale nel plasma materno: caratteristiche e applicazioni nella diagnosi prenatale non invasiva

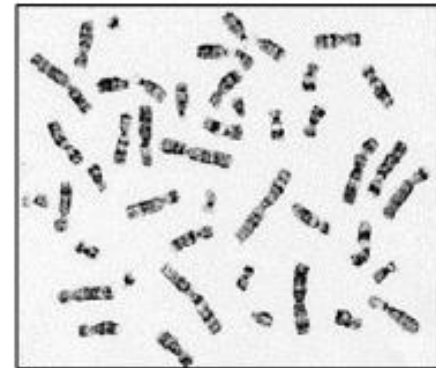
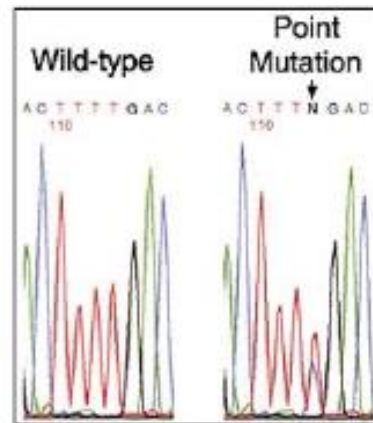


Luigi Antonio Greco

DIAGNOSI PRENATALE



Insieme di tecniche strumentali e di laboratorio finalizzate alla identificazione di patologie prima della nascita

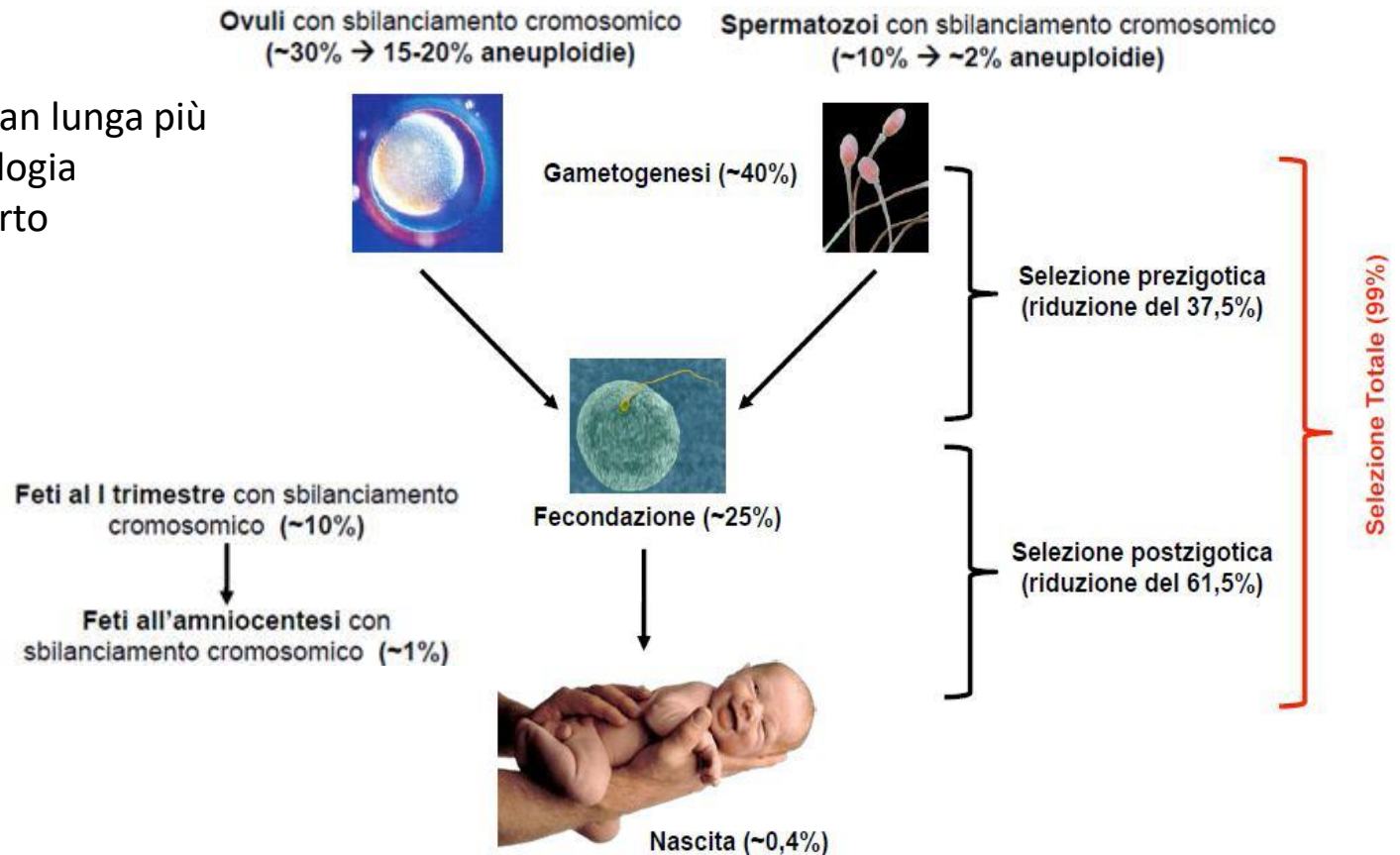


La ricerca delle anomalie cromosomiche fetali rappresenta il principale motivo di accesso alla diagnosi genetica prenatale

Patologia cromosomica

Le patologie cromosomiche, singolarmente rare, hanno un peso importante in termini di incidenza alla nascita e prevalenza nella popolazione generale

La conseguenza di gran lunga più frequente della patologia cromosomica è l'aborto



L'epoca prenatale è quindi il teatro in cui la patologia cromosomica svolge il ruolo di primo attore

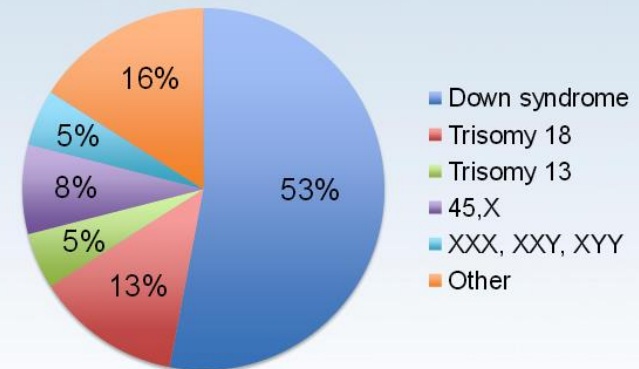
Incidenza delle anomalie cromosomiche

Tipo di anomalia	Incidenza
Aneuploidie degli autosomi	1 / 700
Trisomia 21	1 / 830
Trisomia 18	1 / 7.500
Trisomia 13	1 / 22.700
altre aneuploidie	1 / 34.000
Crom. sessuali in MASCHI	1 / 360
47,XXY	1 / 1.000
47,XYY	1 / 1.000
altre aneuploidie X o Y	1 / 2.350
Crom. sessuali in FEMMINE	1 / 580
45,X	1 / 4.000
47,XXX	1 / 900
altre aneuploidie X	1 / 2.700
Anomalie strutturali (autosomi, X e Y)	1 / 375
Bilanciate (Non Robertsoniane)	1 / 885
Bilanciate (Robertsoniane)	1 / 1.100
Sbilanciate (Non Robertsoniane)	1 / 1.800
Sbilanciate (Robertsoniane)	1 / 13.600

Milunski A. (ed) *Genetic disorders and the fetus*

Prevalence of Aneuploidy

Overall (live birth, IUFD, termination):	1 in 228 (0.4%)
---	------------------------



Test genetici prenatali - tecniche invasive

La diagnosi prenatale delle anomalie cromosomiche si esegue tradizionalmente su campioni fetali prelevati nel I e II trimestre di gravidanza attraverso procedure di prelievo invasive

CVS



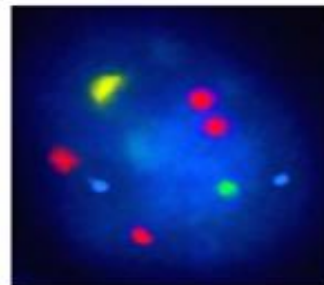
Dolori crampiformi, perdita ematica, infezione

Aborto : 2-3%

Trimester - Test	Sensitivity	Specificity
1 st - Villocentesis	99.25% ¹	98.65% ¹
2 nd - Amniocentesis	99.4% ²	99.5% ²

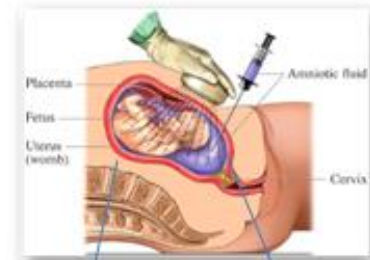


Citogenetica



Citogenetica molecolare

AF



Contrazioni, perdita ematica e di liquido, infezione

Aborto : 0.5%



Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study

M. BAKKER¹, E. BIRNIE^{1,2}, P. ROBLES DE MEDINA³, K. M. SOLLIE¹, E. PAJKRT³
and C. M. BILARDO¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Fetal Medicine Unit, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ²Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Fetal Medicine Unit, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

RESULTS: Variables significantly associated with a higher rate of fetal loss were, for CVS, repeat attempts during the procedure, use of TC cannula instead of biopsy forceps, gestational age at procedure ≥ 13 weeks and a pregnancy after assisted reproductive techniques, and, for amniocentesis, if indication was fetal anomaly or family history of anomalies and repeat attempts during the procedure. In women aged ≥ 36 years who did not undergo an invasive procedure, spontaneous fetal loss rate (FLR) after first-trimester combined test was 1.40%, whereas after CVS, FLR was 2.76% and 2.43% for a TC and TA approach, respectively. The additional risk of fetal loss with TC-CVS was therefore 1.36% (1 : 74), which varied according to the instrument used (0.27% for forceps and 3.12% for cannula), and with TA-CVS was 1.03% (1 : 97). In women aged ≥ 36 years who underwent a 20-week anomaly scan only, spontaneous FLR was 0.63%. In women who underwent amniocentesis solely because of advanced maternal age, FLR was 1.11%. The additional risk of fetal loss with amniocentesis was 0.48% (1 : 208).

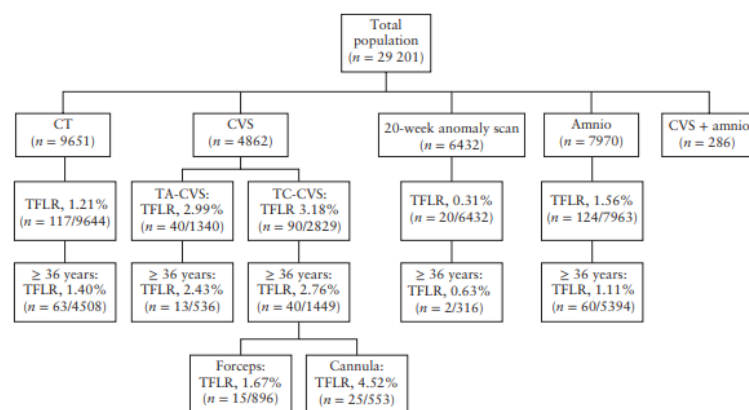


Figure 1 Flowchart of total fetal loss rate (TFLR), with no adjustment for background risk, in a total cohort of 29 201 women with singleton pregnancy according to prenatal examination received. Amnio, amniocentesis; CT, combined test; CVS, chorionic villus sampling; TA, transabdominal; TC, transcervical.

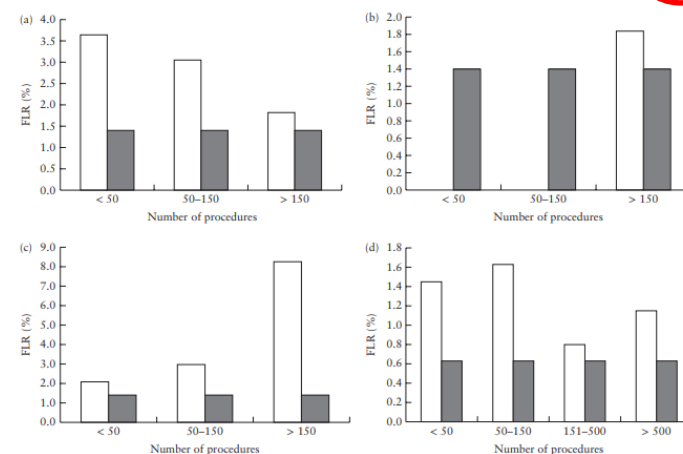


Figure 2 Total fetal loss rate (FLR) (□), after: (a) transabdominal chorionic villus sampling (CVS); (b) transcervical CVS with forceps; (c) transcervical CVS with cannula; and (d) amniocentesis, according to level of operator experience compared with background risk of spontaneous FLR (■). Operator experience: Level 1, < 50 procedures; Level 2, 50–150 procedures; Level 3, > 150 procedures for CVS and 151–500 for amniocentesis; Level 4, > 500 procedures.



Principali indicazioni alla diagnosi prenatale invasiva

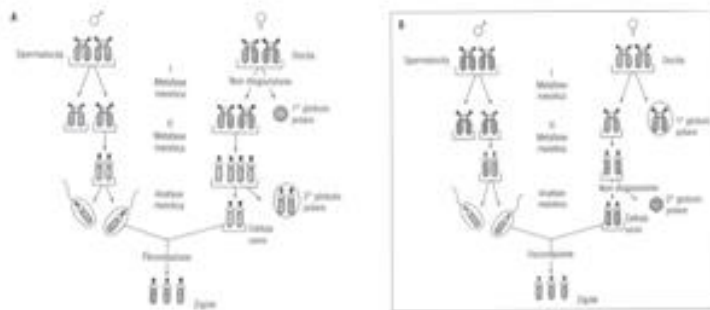
Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 10 settembre 1998

"Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità."

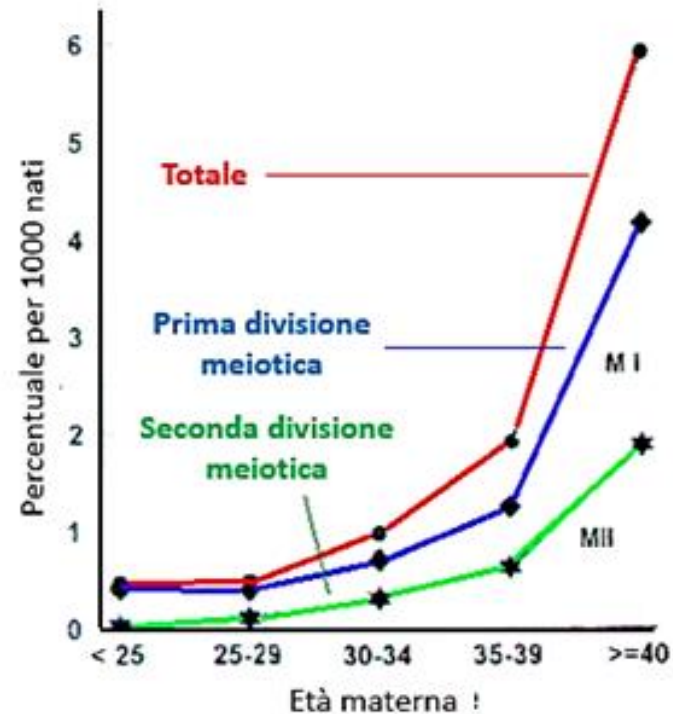
(pubblicato in G.U. 20 ottobre 1998, n. 245)

- età materna avanzata (≥ 35 anni)
- precedente figlio affetto da aneuploidia
- genitore con riarrangiamento strutturale non associato ad effetto fenotipico
- genitore con aneuploidie dei cromosomi sessuali compatibili con la fertilità
- malformazioni evidenziate ecograficamente
- rischio per aneuploide $\geq 1/250$ dopo screening ecografico o biochimico

Età materna & aneuploidie



Aneuploidy	% Maternal non-disjunction	% Paternal non-disjunction
+13	85	15
+18	90	10
+21	95	5
45,X	33	67
47,XXX	95	5
47,XXY	55	45
47,XYY	0	100



L'utilizzo dell'indicazione **età materna avanzata** per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva ha portato ad un progressivo **incremento del numero di procedure invasive eseguite**, con **aumento** relativo di **perdite fetali** e dei **costi** per la gestione del numero crescente di esami effettuati

Da alcuni decenni sono state portate avanti diverse linee di ricerca finalizzate allo **sviluppo di procedure non invasive con l'intento di ridurre i rischi per il feto e di anticipare i tempi della diagnosi prenatale**



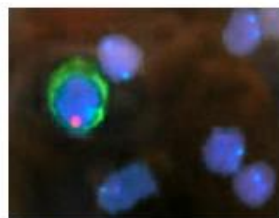
Analisi del globulo polare



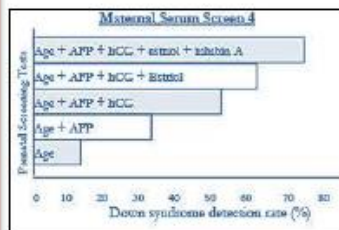
Diagnosi preimpianto



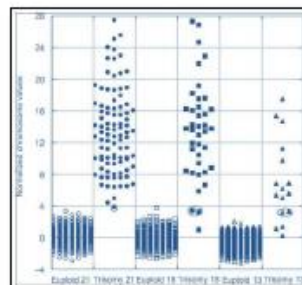
Tecniche non invasive



Cellule fetali circolanti



Screening biochimico

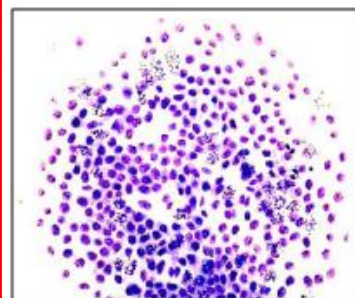


NIPT

Tecniche invasive



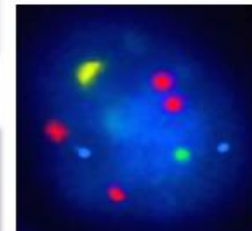
Villi coriali



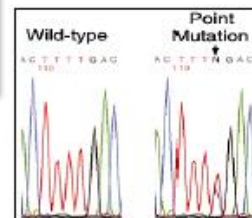
Amniociti



Citogenetica



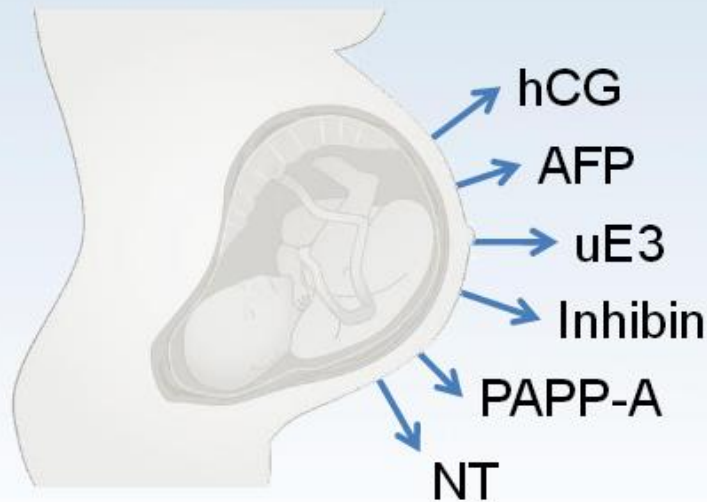
Citogenetica molecolare



Genetica molecolare

Pregnancy Risk Screens

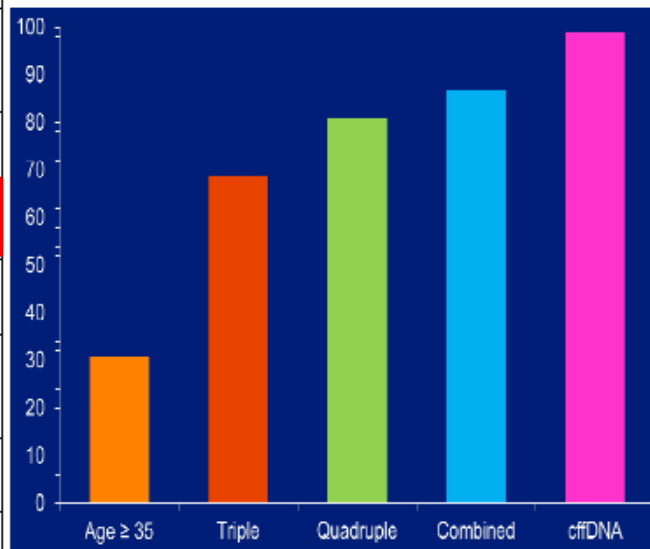
Estimate Risks Based Largely on Phenotypic Factors



Evoluzione dello screening per le aneuploidie

Limiti

	Modalità di screening	Sensibilità %	FPR
Anni '70	Età materna	30%	5 %
Anni '80	Età materna + Quadri test (α FP – β hCG – UE3 – Inibina)	50-70%	5 %
Anni '90	Età materna + NT (11-14 w)	75%	5 %
Anni '90	Età materna+ NT + β hCG e PAPP-A (11-14w)	90%	5 %
2001	Età materna + NT+ osso nasale + β hCG e PAPP-A (11-14w)	93%	2,5%
2006	Età materna+NT+ Rigurgito tricuspidale+ β hCG e PAPP-A (11-14w)	95%	2,5%
2009	Età materna+NT+ Dotto venoso + β hCG e PAPP-A (11-14w)	95%	2,5%
2015	Cell free fetal DNA	99,2%	0,09%



Cicero S, Lancet 2001, UOG 2004 – Nicolaides K, AJOG 2004
Falcon O, UOG 2006 – Maiz N, UOG 2009 – Gil M, UOG 2015

L'introduzione dei vari test biochimici e del test combinato ha consentito di prevedere un **nuovo criterio di accesso alla diagnosi invasiva**, permettendo di raggiungere **sensibilità più elevate rispetto all'utilizzo del criterio della sola età materna** ma con **tassi di falsi positivi di circa il 5%**



Alla luce di quanto enunciato nel D.P.C.M. del 12 gennaio 2017 “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza “Allegato 10 C” **CONDIZIONI DI ACCESSO ALLA DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA, IN ESCLUSIONE DALLA QUOTA DI PARTECIPAZIONE AL COSTO**”,

le condizioni per le quali è previsto l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva sono:

Per le indagini citogenetiche:

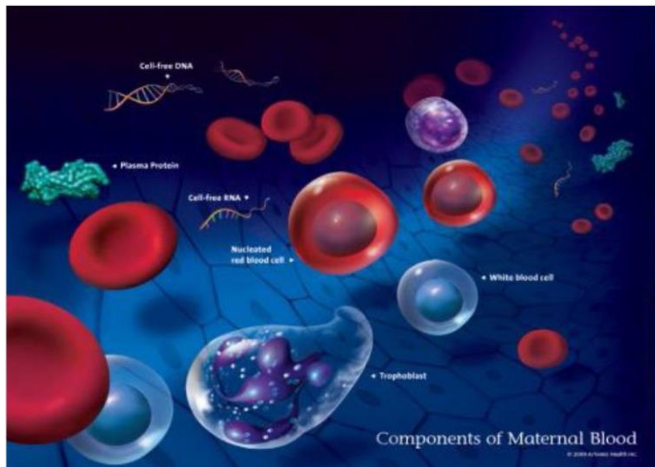
- ***probabilità di trisomia 21, o di altre anomalie cromosomiche $\geq 1/300$ al momento del test per la valutazione del rischio nel primo trimestre (o $\geq 1/250$ in caso di test nel secondo trimestre)*** calcolata secondo i metodi indicati dalle Regioni tra quelli basati sulla età materna in combinazione con altri parametri ecografici fetali e/o di laboratorio.

Tale calcolo dovrà essere effettuato utilizzando specifici protocolli nell'ambito di programmi che garantiscano uniformità di accesso in tutto il territorio regionale, ***in Centri individuati dalle singole Regioni e sottoposti a verifica continua della qualità.***

- ***genitori con precedente figlio affetto da patologia cromosomica***
- ***genitore portatore di riarrangiamento strutturale bilanciato dei cromosomi***
- ***genitore con aneuploidia cromosomica omogenea o in mosaico***
- ***anomalie fetali/della gravidanza evidenziate mediante ecografia.***

cellule fetali intatte nel circolo ematico materno

- *1 in una popolazione di un miliardo di cellule*
- *Isolamento delle cellule fetali con metodi meccanici o chimici*



Nonostante l'impegno profuso per anni **non è stato possibile sviluppare**, sulle cellule fetali, **un approccio diagnostico trasferibile alla pratica clinica**, a causa delle difficoltà di isolamento e analisi delle cellule stesse

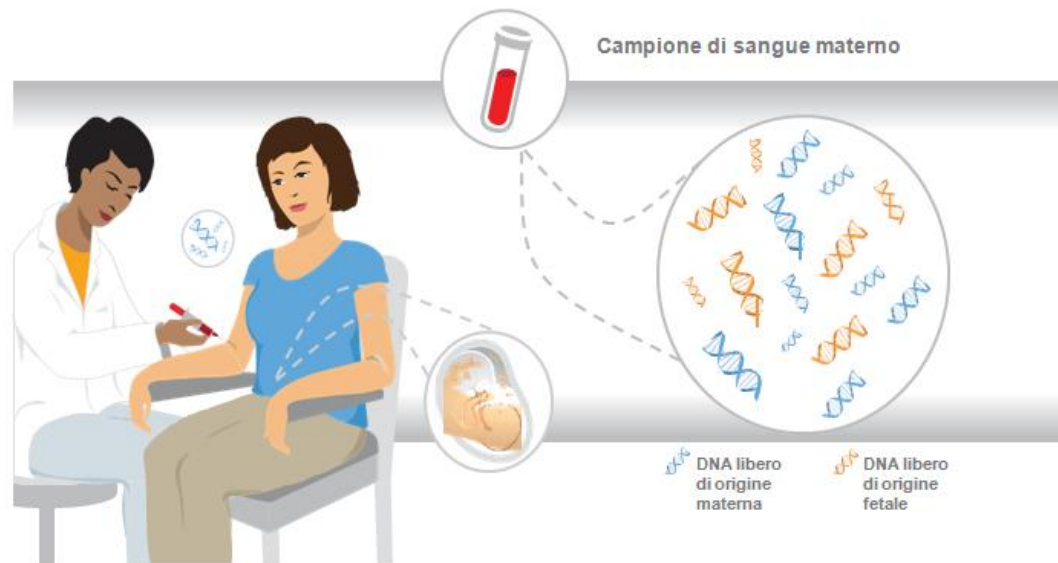
Early report

Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum

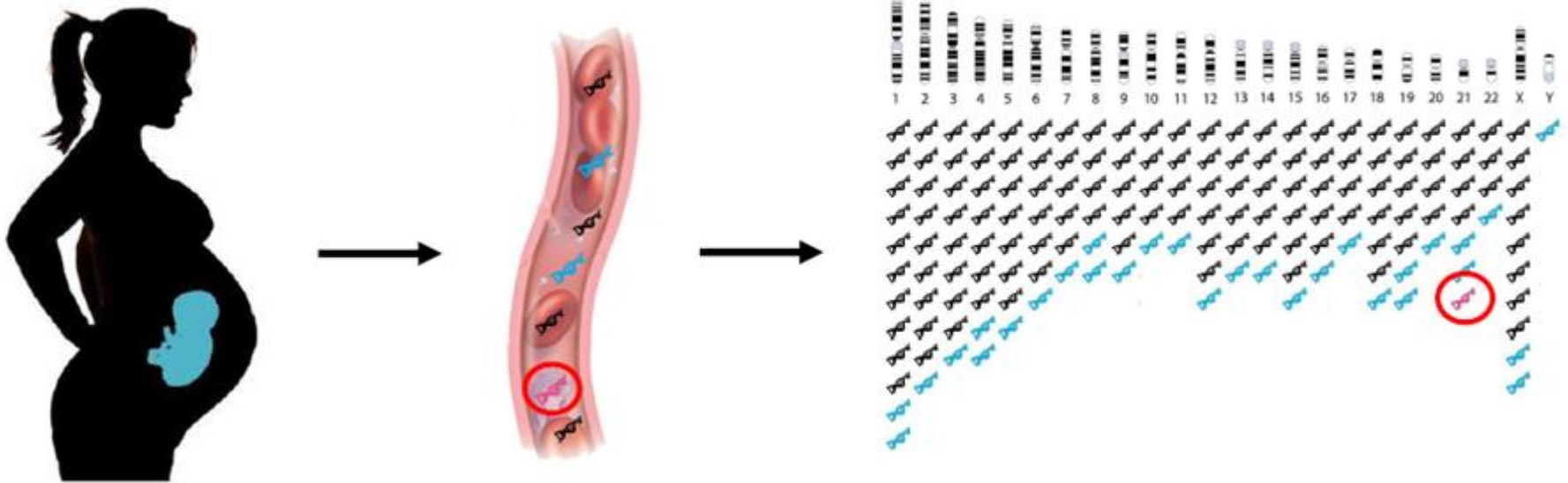
Y M Dennis Lo, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W G Redman, James S Wainscoat

Vol 350 • August 16, 1997

- ❖ YM Dennis Lo descrive per la prima volta la determinazione del sesso fetale attraverso l'analisi del cfDNA (cell-free DNA) estratto da plasma materno, in un gruppo di donne in gravidanza con feto di sesso maschile



La presenza di DNA libero di origine fetale (**cffDNA, cell-free fetal DNA**) può essere utilizzata come test per la diagnosi prenatale non invasiva

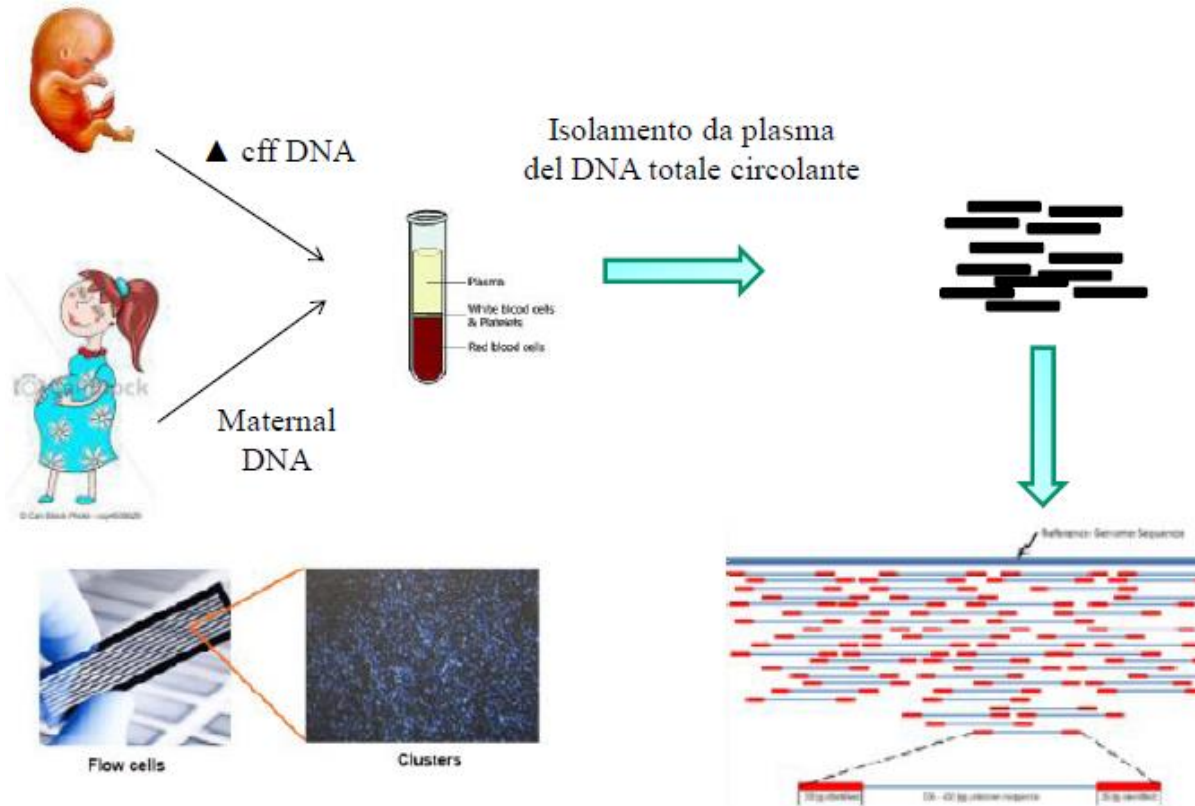


NON INVASIVE PRENATAL ...



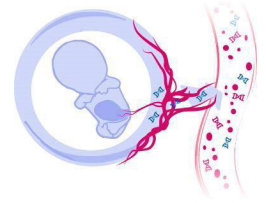
La cattura del DNA fetale

Le tecniche di sequenziamento di ultima generazione
(Next Generation Sequencing, NGS)
consentono di quantificare e analizzare i frammenti di DNA circolante



Il DNA totale circolante (materno e fetale) viene sequenziato e il n. delle sequenze è quantitativamente comparata con il numero di sequenze “atteso” per quel cromosoma in un campione euploide

3 METODI PER L'ANALISI DEL cfDNA



Sequenziamento massivo parallelo (MPS)

Sequenziamento di tutti i frammenti di cfDNA estratti e conteggio del numero di frammenti ottenuti per ciascun cromosoma.

Il materiale in eccedenza da un cromosoma indica che il feto può essere portatore di una copia in più di quel cromosoma



Sequenziamento di regioni target

Sequenziamento focalizzando l'analisi su specifici frammenti di DNA (13,18,21,X,Y).

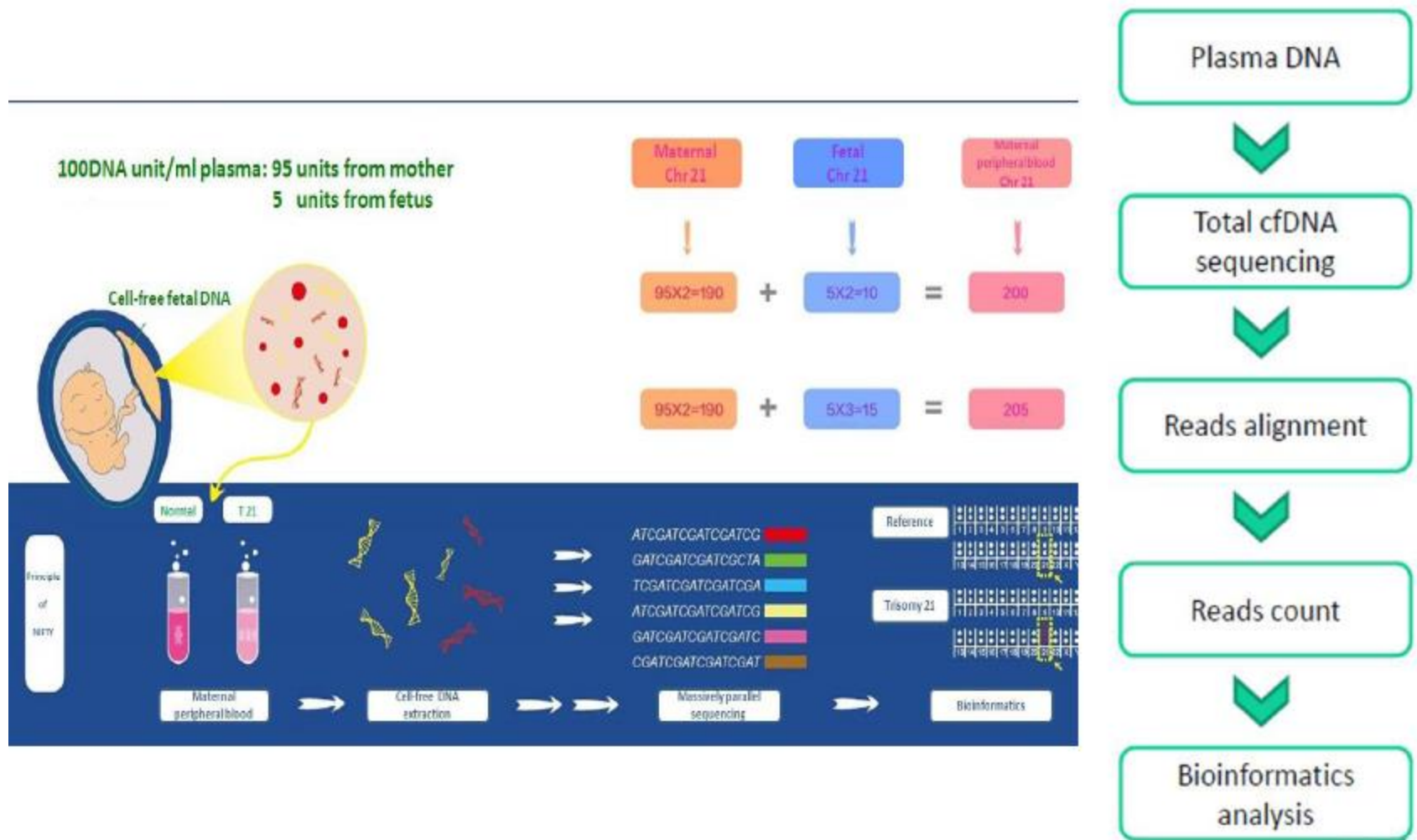
Più efficiente del MRS e meno costoso



Sequenziamento basato sui polimorfismi a singolo nucleotide (SNP)

Valutazione dell'alterazione di singola base che si differenzia tra madre e feto genotipizzando il DNA materno estratto dal buffy coat e il genotipo materno-fetale estratto dal plasma

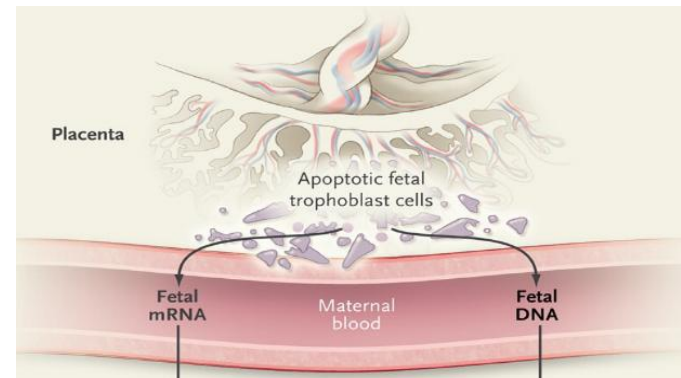
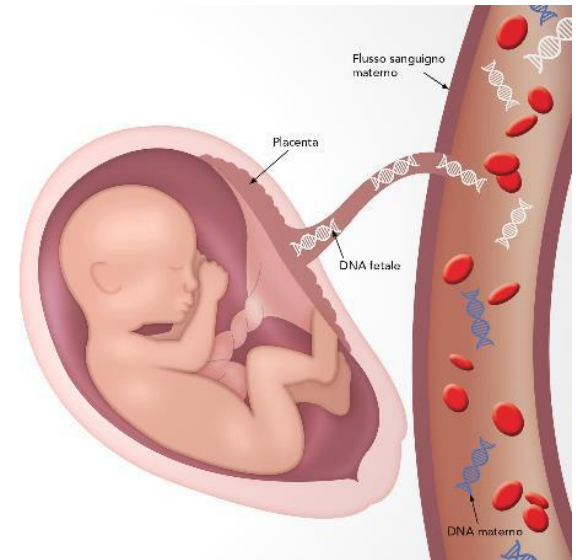
l'applicazione di algoritmi dedicati



TEST DI SCREENING PRENATALE DELLE PIU' COMUNI ANEUPLOIDIE FETALI

cfDNA - CARATTERISTICHE

- Rappresenta circa il 10% (3-20%) del DNA extracellulare totale nel plasma materno.
E' presente sotto forma di frammenti di dimensioni ridotte rispetto a quelli che costituiscono la frazione materna
- La placenta ed in particolare le cellule del sinciziotrofoblasto in apoptosi ne sono la fonte principale
- Identificabile con accuratezza dopo la 7^a settimana
- La concentrazione tende ad aumentare progressivamente nel corso della gravidanza e può variare in presenza di aneuploidie fetali (diminuisce in trisomie 13 e 18, aumenta nella trisomia 21)
- L'emivita è breve (circa 16 minuti), non dosabile 2 ore dopo il parto



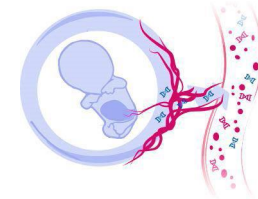
Lo et al, Am J Hum Genet 1998;62(4):768-75

Chan et al, Clin Chem 2004;50(1):88-92

Birch et al, Clin Chem 2005;51(2):312-20

Lo et al, Am J Hum Genet 1999;64(1):218-24

Screening prenatale non invasivo nella pratica clinica



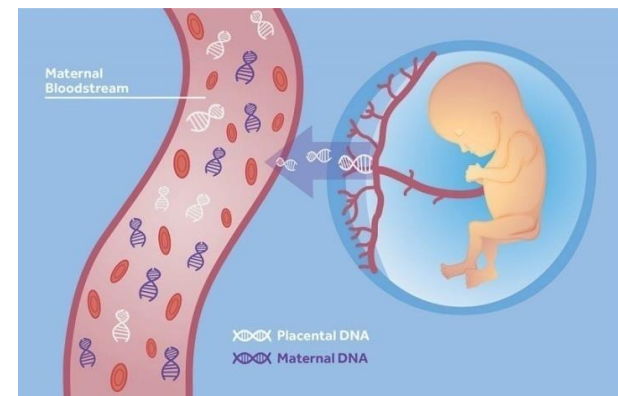
Il trasferimento del test NIPT nella pratica clinica ed il suo ruolo nella diagnosi delle anomalie cromosomiche ha suscitato un profondo dibattito alimentato dallo **sviluppo di decine di trials clinici per definirne l'attendibilità**

Clinical Validity and Use

Study	Subjects	Reference
NEXT – General pregnancy, 1 st trimester	18,955	<i>Manuscript submitted</i>
NICE - Cohort validation study	3,228	Norton M et al., AJOG 2012
General pregnancy population, 1st trimester	2,049	Nicolaides et al, AJOG 2012
Trisomy 13	1,949	Ashoor et al., Ultra Obstet Gyn 2013
Kypros Nicolaides clinical implementation	1,005	Mar Gil et al, Ultra Obstet Gyn 2013
EU-NITE - European study	520	Verweij et al., Prenat Diagn, 2013
High-risk population, 1st trimester	400	Ashoor et al., AJOG 2012
FORTE	338	Sparks et al., AJOG 2012
DANSR	298	Sparks et al., Prenat Diagn 2012
Ob/Gyn real world experience	289	Fairbrother et al., Prenat Diagn 2013
Twins study	275	Mar Gil et al., Fetal Diagn Ther 2013
Sex chromosome aneuploidies, study 1	177	Nicolaides et al., Fetal Diagn Ther 2013
Sex chromosome aneuploidies, study 2	432	Hooks et al., Prenat Diagn 2014

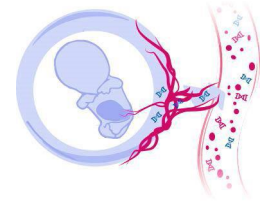
Fetal Fraction

Maternal weight effects - commercial data	22,000	Wang et al., Prenat Diagn 2013
Consistent in high and low-risk women	3,007	Brar et al, J Mat Fet Neonat Med 2013
Maternal weight and fetal factors, study 2	1,949	Ashoor et al. Ultras Obstet Gyn 2013
Maternal weight and fetal factors, study 1	400	Ashoor et al., Fetal Diagn Ther 2012
Fetal fraction in twins	70	Struble et al., Fetal Diagn Ther 2013

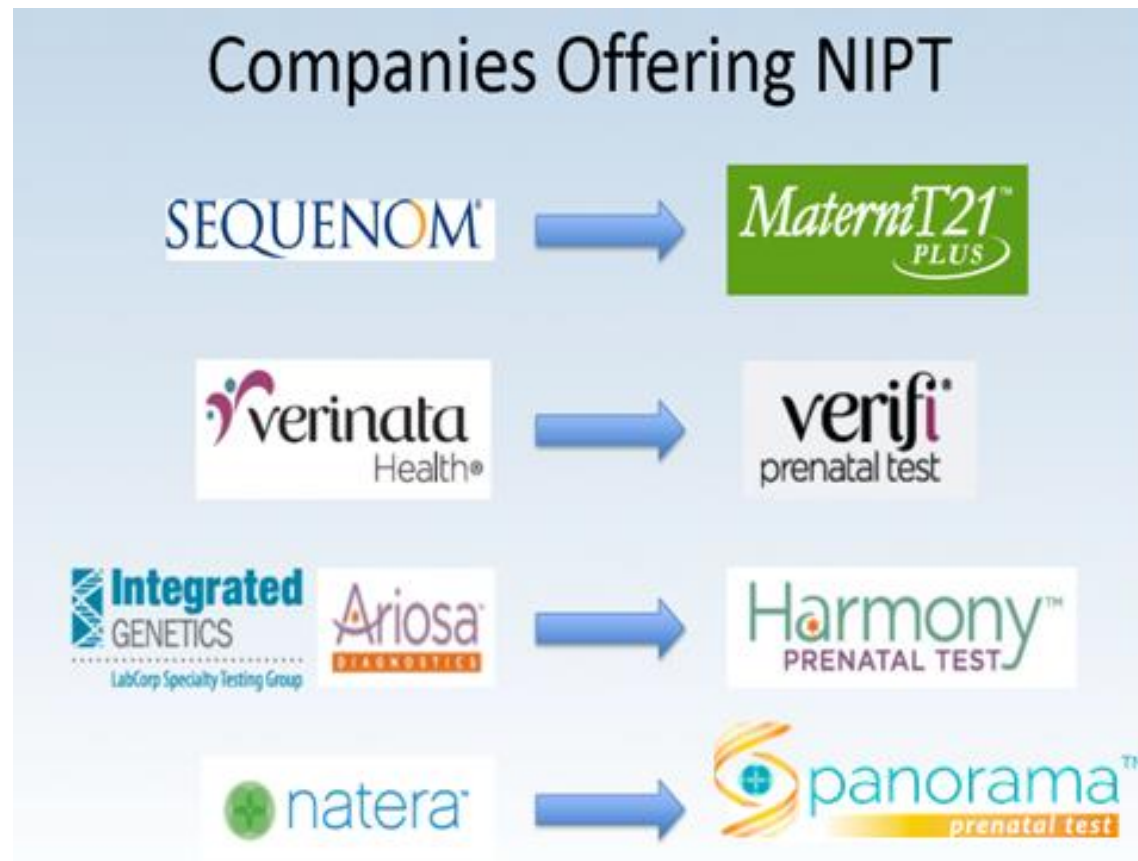


NIPT RAPPRESENTA UN METODO ACCURATO PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI ANEUPLODIE FETALI A CARICO DEI CROMOSOMI 21, 13, 18 E PUO' ESSERE ESEGUITO A PARTIRE DALLA 10^a SETTIMANA DI GESTAZIONE

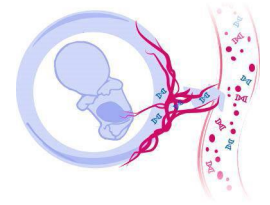
Screening prenatale non invasivo nella pratica clinica



NIPT ha avuto una evoluzione incontenibile, anche in virtù della presenza di interessi commerciali



NIPT history



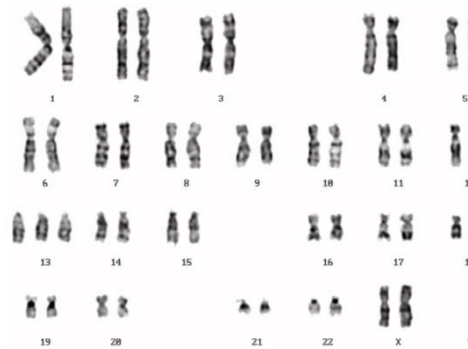
- **1997** : Lo et al.: cff DNA in maternal circulation
- **2001** : Fetal Rh(D) genotype
- **2006** : Sexing fetus for :
 1. X-linked genetic disorders
 2. Sexing (China)
- **2011** : Detection trisomy 21/18/13
- **2012** : > 100.000 NIPTs in USA and China
- **2014** : > 500.000 NIPTs in USA, Europe and China
- **2015** : > 1.000.000 NIPTs in USA, Europe and China



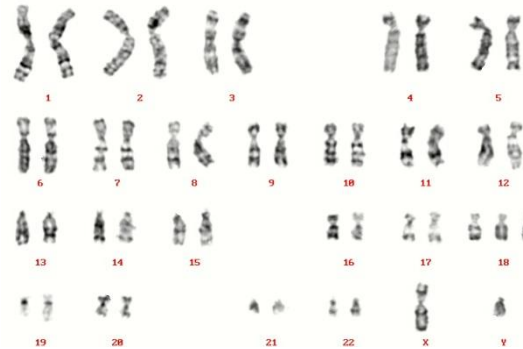
Aneuploidie autosomiche screenate da NIPT



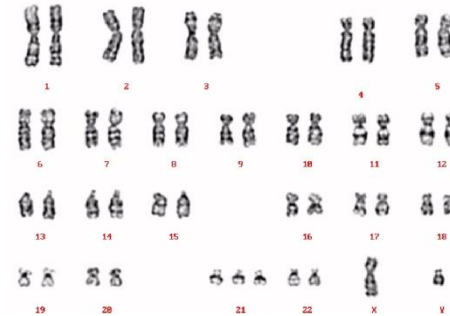
Sindrome di Patau (1963)



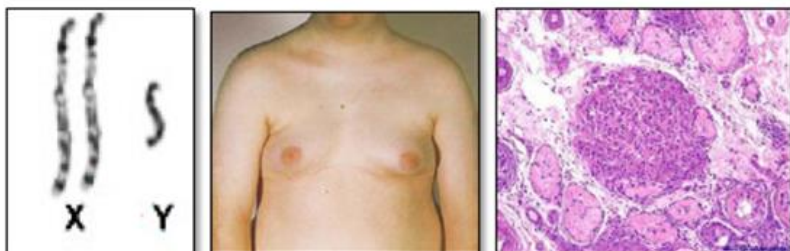
Sindrome di Edwards (1963)



Sindrome di Down (1959)



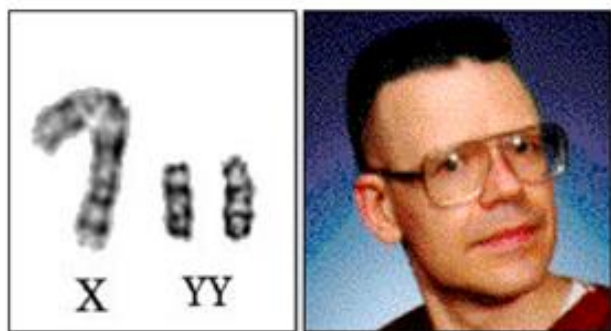
Aneuploidie dei cromosomi sessuali screenate da NIPT



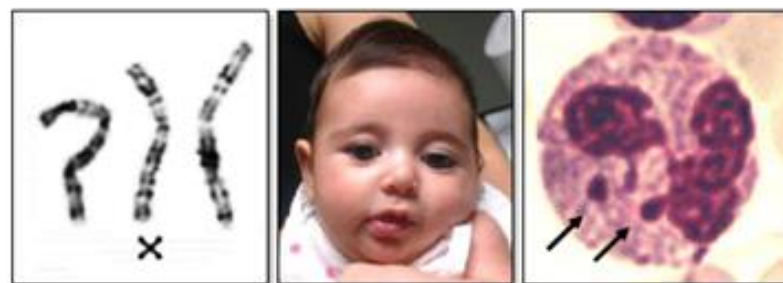
Sindrome di Klinefelter



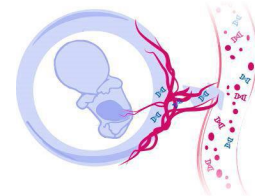
Sindrome di Turner



Maschio-YY

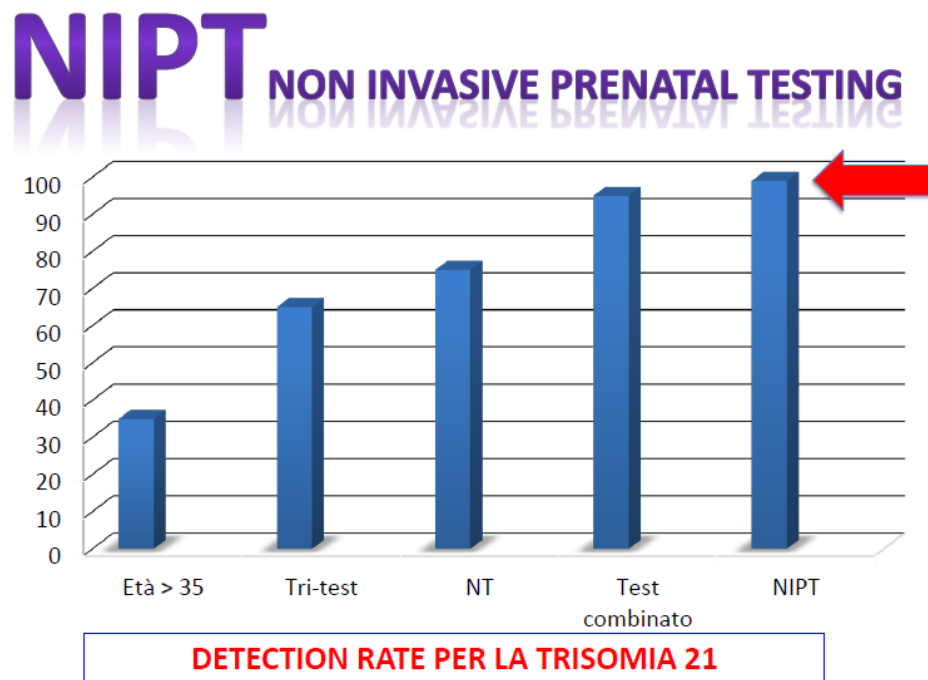


Triplo-X



PER LO SCREENING DELLA TRISOMIA 21 (T21) IL TEST PRESENTA L'ATTENDIBILITA' MAGGIORE IN DONNE A RISCHIO AUMENTATO

età materna maggiore di 35 anni, segni ecografici che depongono per un rischio aumentato di aneuploidie, BI-test positivo, precedenti gravidanze con feto trisomico, traslocazioni bilanciate nei genitori che predispongono a T13 e T21)



Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis.

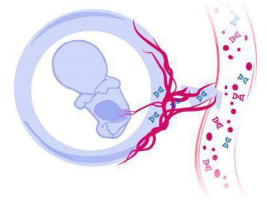
Gil MM^{1,2,3}, Accurti V¹, Santacruz B², Plana MN⁴, Nicolaides KH¹.

- **T21 – DR 99.7%** (95% CI, 99.1-99.9%); **FPR 0.04%** (95% CI, 0.02-0.07%)
- **T18 – DR 97.9%** (95% CI, 94.9-99.1%); **FPR 0.04%** (95% CI, 0.03-0.07%)
- **T13 – DR 99.0%** (95% CI, 65.8-100%); **FPR 0.04%** (95% CI, 0.02-0.07%)

Monosomia X - DR 95.8% (95% CI, 70.3-99.5%); **FPR 0.14%** (95% CI, 0.05-0.38%)

La specificità del NIPT nello screening delle aneuploidie dei cromosomi sessuali è inferiore rispetto a quella riportata per gli autosomi.

(Metanalisi di 35 studi rilevanti pubblicati tra gennaio 2011 e dicembre 2016)

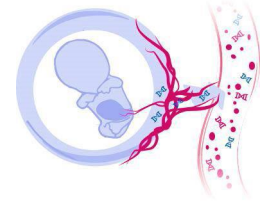


NELLA POPOLAZIONE A BASSO RISCHIO RECENTI EVIDENZE PERMETTONO DI ASSERIRE CON RAGIONEVOLE CERTEZZA CHE I VALORI DI SENSIBILITA' E SPECIFICITA' DEL TEST SONO PRESSOCHE' SOVRAPPONIBILI A QUELLI DELLA POPOLAZIONE A RISCHIO AUMENTATO.

In tale popolazione, però, **a causa della più bassa incidenza delle trisomie 21, 18, 13**, che rappresentano una percentuale minore di tutte le anomalie riscontrate, **il valore predittivo positivo (VPP) risulta inferiore.**

Gli screening convenzionali, eseguiti con test combinati biochimici ed ecografici, hanno in questo ambito maggiore potere diagnostico.

NIPT e gravidanze gemellari



La performance del test per T21 sembrerebbe non differire da quelle delle gravidanze singole; per le altre trisomie le performance non sono note.

Il risultato del test è unico per entrambi i gemelli e quindi non è possibile distinguere la condizione del singolo feto con il rischio di una percentuale di falsi negativi (FNR)



- T21 – SENSIBILITA' 95%
- T18 – SENSIBILITA' 86%
- T13 – SENSIBILITA' 100%

I dati numerici delle T18 e 13 sono comunque troppo limitati per raggiungere un valore verosimile di sensibilità

Non sono stati ottenuti FPR per nessuna delle tre trisomie

NIPT - RACCOMANDAZIONI

Con la diffusione di questo tipo di test, diverse Società Scientifiche si sono espresse con raccomandazioni per il suo impiego



Linee-Guida

Screening prenatale non invasivo basato sul DNA
(Non Invasive Prenatal Testing – NIPT)

LINEE GUIDA SIEOG
Edizione 2015



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

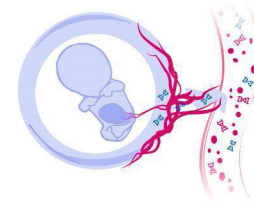


SIGU

Società Italiana di Genetica Umana
Italian Society of Human Genetics

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO
SULL'IMPIEGO DI INDAGINI
PRENATALI NON INVASIVE**

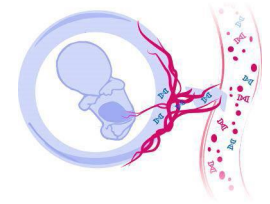
AGGIORNAMENTO 2016



- ❑ NON E' UN TEST DIAGNOSTICO (*un risultato negativo non assicura assenza di patologia*), ma come test di screening presenta sensibilità e specificità elevate.

Il ruolo del test è quello di aumentare il potere predittivo degli screening prenatali convenzionali (ecografici e biochimici) nella popolazione a rischio aumentato di aneuploidie e quindi si colloca come test di screening avanzato per la valutazione del rischio di trisomia 21, 18 e 13.

In questo contesto concorre nel ridurre il ricorso alla diagnosi prenatale invasiva.



- ❑ Un test positivo necessita di conferma diagnostica con approccio invasivo, preferenzialmente attraverso prelievo di liquido amniotico.

La presenza di **falsi positivi e negativi** è dovuta principalmente a **mosaicismi fetoplacentari** o a gravidanze gemellari in cui uno dei due gemelli sia stato riassorbito nelle prime settimane di gestazione (**vanishing twins**), **malattie tumorali materne** o a condizioni di **mosaicismo cromosomico nella madre**

RISULTATI DISCORDANTI

MATERNAL CHR. ABNORMALITY

Table 2. Contribution of an abnormal ChrX maternal karyotype in a prospective study of 187 discordant SCAs.

Clinical	NIPT findings	NIPT ChrX gain	NIPT ChrX loss	Total
NIPT follow up	Abnormal NIPT for SCA, n	63	124	187
	Normal maternal karyotype, n	57	114	171
	Altered maternal karyotype, n	6	10	16
	Maternal mosaicism rate	9.52%	8.06%	8.56%

FETAL PLACENTAL MOSAICISM

PLACENTA AND BABY
PLACENTA ONLY
BABY ONLY

VANISHING TWIN

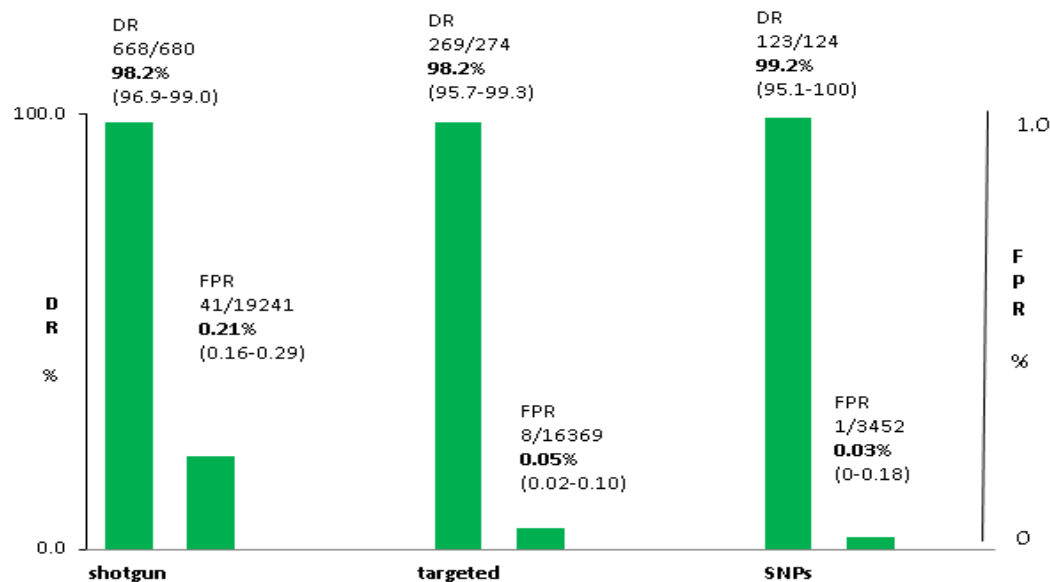
False Positive Rates for Autosomes 21, 18, 13¹

Review

Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell Free DNA in Maternal Plasma: Recent Developments and Future Prospects

Peter Benn

Department of Genetics and Developmental Biology, Human Genetics Laboratory, University of
Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-3808, USA;
E-Mail: benn@nso1.uhc.edu; Tel.: +1-860-679-3614



¹Based on cumulative data from 6 trials for shotgun, 6 trials for targeted, and 2 trials for SNP based methods.

Noninvasive prenatal screening for fetal common sex chromosome aneuploidies from maternal blood

Bin Zhang, Bei-Yi Lu, Bin Yu, Fang-Xiu Zheng, Qin Zhou, Ying-Ping Chen and Xiao-Qing Zhang

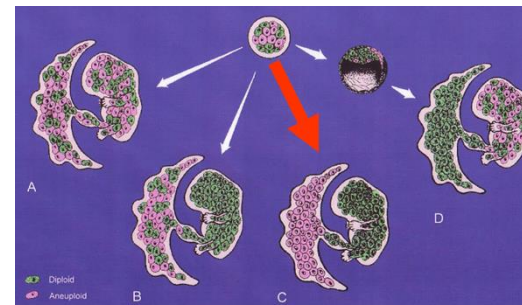
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the pregnant women ($n = 10\,275$) enrolled in a study that investigated the use of noninvasive prenatal testing (NIPT) for screening for fetal sex chromosome aneuploidies.

Characteristic	n (%)
Chinese	10 275 (100.00)
Singleton pregnancy	10 275 (100.00)
Gestational age at NIPT	
13–27 weeks	10 275 (100.00)
Routine prenatal screening results	
High risk	2591 (25.22)
Intermediate risk	2010 (19.56)
Low risk	1517 (14.76)
Maternal age, years	
<35	6690 (65.11)
≥35	3585 (34.89)

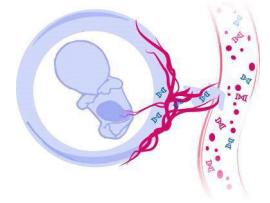
Table 2. Comparison of the positive noninvasive prenatal testing (NIPT) results for fetal sex chromosome aneuploidies (SCA) compared with karyotyping in pregnant women ($n = 57$) enrolled in a study that investigated the use of NIPT for screening for fetal SCAs.

NIPT positive SCA	Karyotype validated ^a				Without karyotype validated
	n	True positive	False positive	Positive predictive value (%)	
45,X	27	5	12	5/17 (29.41)	10
47,XXY	12	7	2	7/9 (77.78)	3
47,XXX	8	5	0	5/5 (100.00)	3
47,XYY	3	1	0	1/1 (100.00)	2
ChrX-(Y)	7	0	1	—	6
Total	57	18	15	18/33 (54.54)	24

^aTests included amniocentesis ($n = 30$), cordocentesis ($n = 2$) and neonatal karyotyping ($n = 1$).



La monosomia del cromosoma X è l'aneuploidia maggiormente presente nei mosaicismi feto-placentari



- ❑ Un risultato indicativo di una “bassa probabilità di trisomia” deve essere considerato, di massima, rassicurante per la donna, in considerazione dell’elevata specificità del test e del suo elevato valore predittivo negativo

Anche in caso di esito negativo, però, rimane un rischio residuo seppur molto basso, che il risultato rappresenti un falso negativo

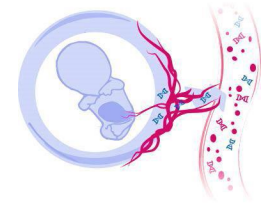
Hindawi Publishing Corporation
Case Reports in Genetics
Volume 2014, Article ID 823504, 3 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/823504>

Case Report

A Case of False Negative NIPT for Down Syndrome-Lessons Learned

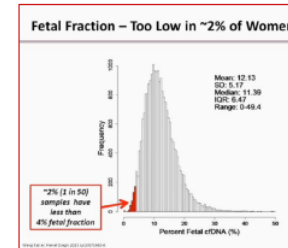
Meagan Smith, Kimberly M. Lewis, Alexandria Holmes, and Jeannie Visootsak

NIPT raccomandazioni



□ Dipende dalla frazione fetale

FRAZIONE FETALE

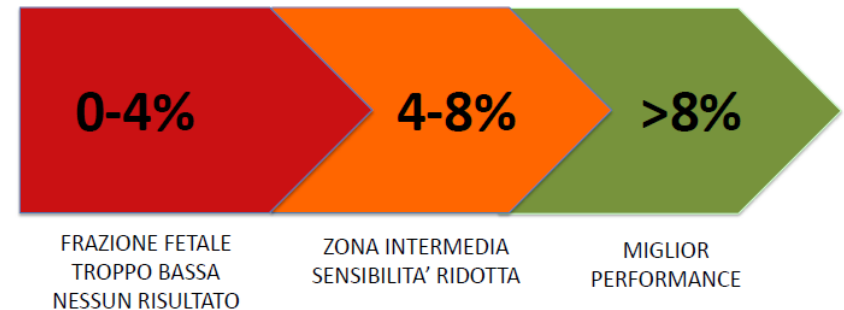


La frazione fetale bassa ha più probabilità di dare un risultato falsamente negativo

Test Results			
CHROMOSOMES	RESULT	PROBABILITY	RECOMMENDATION
Trisomy 21 (T21)	Low Risk	Low Risk (1:10,000 (0.01%))	Review results with patient
Trisomy 13 (T13)	Low Risk	Low Risk (1:10,000 (0.01%))	Review results with patient
Fetal Sex	Male Fetus	Chromosomal Status (99%)	Review results with patient
21,22 Anomalies	Not	Not	Not

Fetal cfDNA Percentage: 10.4%

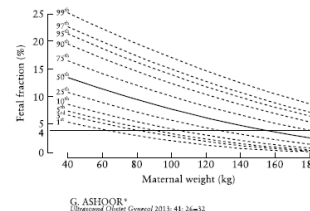
Essenziale per assicurare una buona accuratezza del test



E' influenzata da

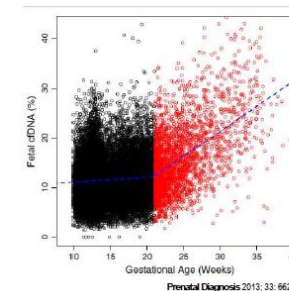
- BMI materno
- EG
- Tipo di aneuploidia

Fetal Fraction e BMI

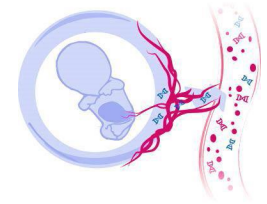


- La FF diminuisce con l'aumentare del BMI materno a causa dell'elevato turnover degli adipociti che determina un aumento del DNA circolante materno

Fetal Fraction e EG



- Tra 10 - 21 sg il DNA fetale aumenta dello 0,1% ogni settimana
- Oltre la 21° sg aumenta dell'1% ogni settimana



❑ Limitato alla valutazione di alcune aneuploidie

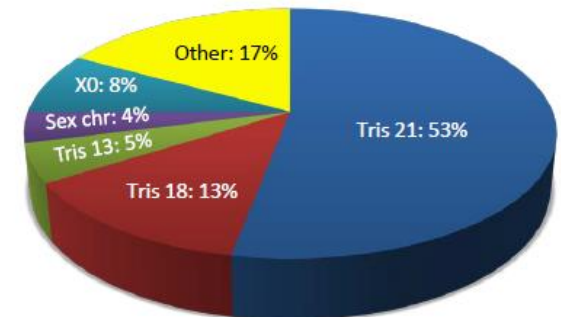
- La stima del rischio è limitata a specifiche aneuploidie fetali. I dati emersi dalle analisi citogenetiche eseguite su amniociti indicano che queste aneuploidie incidono tra il 50 e il 75% di tutte le patologie cromosomiche, in rapporto all'età materna

- NIPT non è in grado di identificare la presenza di traslocazioni sbilanciate, delezioni e duplicazioni

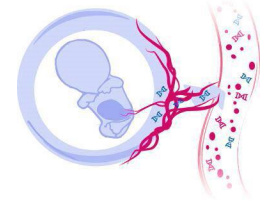
Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe

Diana Wellesley¹, Helen Dolk², Patricia A Boyd³, Ruth Greenlees³, Martin Haessler⁴, Vera Nelen⁵, Ester Garne⁶, Babak Khoshnood⁷, Berenice Doray⁸, Anke Rissmann⁹, Carmel Mullaney¹⁰, Elisa Calzolari¹¹, Marian Bakker¹², Joaquin Salvador¹³, Marie-Claude Addor¹⁴, Elizabeth Draper¹⁵, Judith Rankin¹⁶ and David Tucker¹⁷

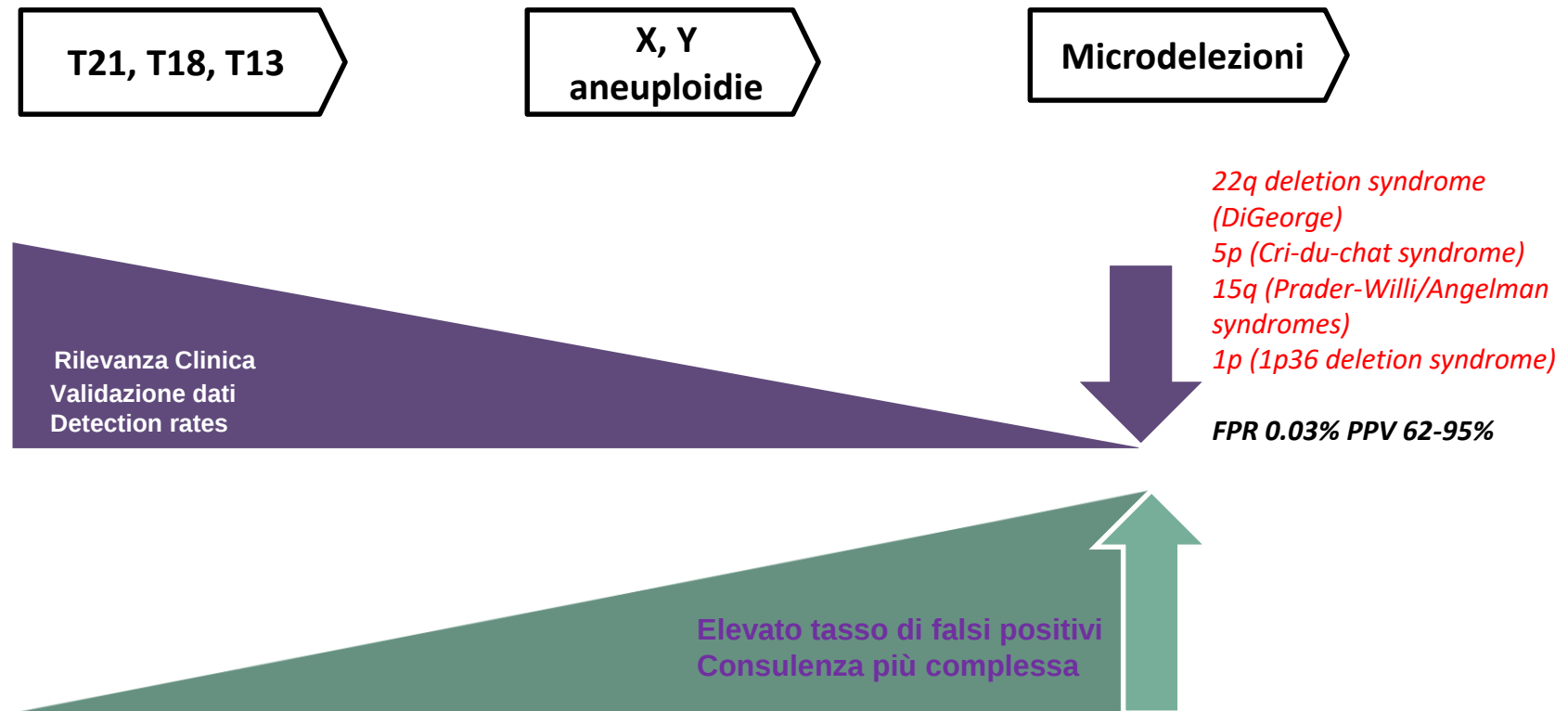
deletions	3.13/0000
triploidies	1.26/0000
u traslocations	0.94/0000
other trisomies	0.86/0000
duplications	0.70/0000
markers	0.43/0000



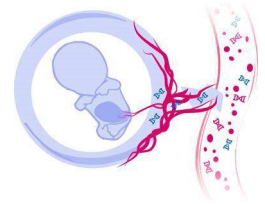
Solo T21/T13/T18 ???



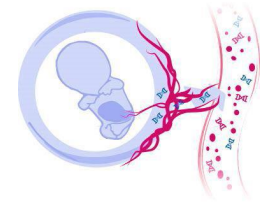
E' STATO PROPOSTO DI AMPLIARE IL TEST ALLE PIU' FREQUENTI MICRODELEZIONI MA QUESTI TEST NON SONO STATI ANCORA VALIDATI IN TRIALS CLINICI, IL VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP) RISULTA ESTREMAMENTE BASSO E LA LORO UTILITA' CLINICA NON E' COMPROVATA.



LO SCREENING DELLE MICRODELEZIONI SU cfDNA AL MOMENTO NON E' RACCOMANDATO
(Società Italiana di Genetica Umana-SIGU 2016, Society for Materna-Fetal Medicine- SMFM 2015)



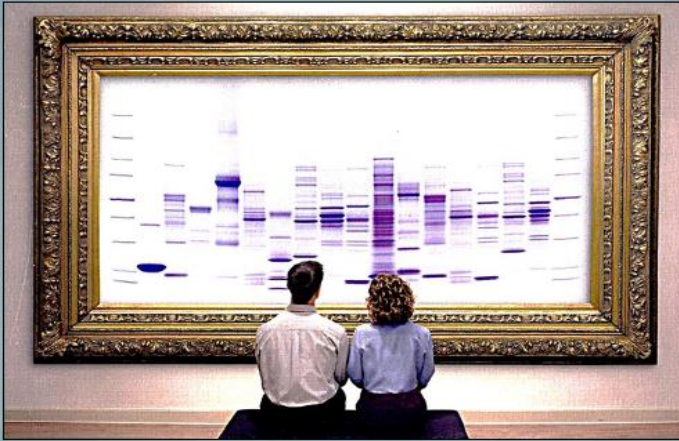
- ❑ Il test NIPT non sostituisce la DPI (con amniocentesi o villocentesi) che deve rimanere una opzione percorribile
- ❑ In caso di anomalie ecografiche fetali resta indicata la DPI per lo studio del cariotipo fetale, *integrato eventualmente da altre tecniche (array-CGH per sbilanciamenti submicroscopici patogenetici-circa 6%)*



- ☐ E' necessario che le donne che intendano sottoporsi al NIPT ricevano preliminarmente un *Counselling* appropriato

La semplicità di accesso, attraverso un prelievo venoso, rende il test molto popolare ed un uso improprio o un abuso molto probabile.

Il test deve quindi essere SEMPRE accompagnato da consulenza genetica durante la quale i limiti ed i benefici dell'esame devono essere chiaramente esposti. In particolare, la consulenza genetica risulta di grande ausili nei casi in cui l'attitudine della coppia sia orientata verso un rifiuto dell'indagine invasiva.



"I test genetici sono analisi finalizzate ad individuare la presenza, l'assenza o la mutazione di un particolare cromosoma, di un gene, del prodotto di un gene o di un metabolita, indicative di una specifica modificazione genetica".

UK Human Genetic Commission (2009)

Una analisi genetica deve essere integrata in una consulenza genetica e non essere solo un test di laboratorio

test genetico

*"Il test genetico deve essere considerato un servizio integrato, nel senso che deve essere sempre preceduto e seguito da una informazione specifica (consulenza genetica collegata al test genetico)" svolta esclusivamente dal medico o biologo specialisti in Genetica Medica **

**Conferenza Stato-Regioni, 15 luglio 2004, Linee-Guida per le Attività di Genetica Medica (G.U. n, 2024 -2004)-
Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici -15 dicembre 2016 (G.U. n. 303 del 29 dicembre 2016)-
DPCM 12 gennaio 2017-Definizione e aggiornamenti dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)
(G.U. n. 65 del 18 marzo 2017)*

Processo di comunicazione

*aspettative
storia familiare
dubbi
sentimenti
richieste*



*"educazione"
Probabilità di eredo-
familiarità
rischio individuale
opzioni preventive*

bidirezionale

mettere il paziente in condizione di compiere scelte informate e consapevoli

Modello di Consenso Informato per gravidanza singola

Gentile Signora,

Il Test Prenatale Non Invasivo (NIPT) può essere eseguito sia nelle gravidanze naturali, sia in quelle avviate con la procreazione medicalmente assistita. Nel secondo caso lei è tenuta a precisare la tecnica applicata.

Il NIPT richiede il prelievo di 10-20 ml di sangue materno.

Nel 2% dei casi la ragione di DNA fetale (FF) nel plasma materno non è sufficiente per l'analisi.

Il test, finalizzato alla diagnosi di alcune patologie numeriche dei cromosomi, è stato validato attraverso alcuni studi internazionali che hanno arruolato larghi campioni di gravidanze.

L'identificazione di una trisomia (presenza di un cromosoma in più) attraverso il test si basa sull'analisi del DNA libero presente nel plasma materno (cfDNA), che contiene una quota di DNA di origine materna ed una quota di DNA proveniente dalla placenta del feto (cffDNA). Il test può fornire anche informazioni sul sesso del feto (presenza/assenza del cromosoma Y). Nel caso in cui il test suggerisca la presenza di una anomalia cromosomica, l'interpretazione del risultato viene demandata alla consulenza genetica e ad eventuali successivi approfondimenti diagnostici sui campioni fetali acquisiti con tecniche invasive (villocentesi, amniocentesi), per i quali sarà fornita una informazione specifica, ai fini del consenso.

Al momento, le indagini prenatali basate sull'analisi del DNA fetale presente nel plasma materno permettono di effettuare:

1) TEST PER LE TRISOMIE AUTOSOMICHE.

Questo test valuta la possibilità di identificare la presenza di feti con trisomia dei cromosomi 21, 18, 13 (T21, T18, T13), a partire dalla X settimana; tali trisomie assommano al 50-70% di tutte le aneuploidie autosomiche. Il termine "trisomia" identifica una anomalia cromosomica che consiste nella presenza di tre, anziché di due, copie di un cromosoma.

- La trisomia 21 (T21) è l'aneuploidia (anomalia numerica dei cromosomi) più comune: consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 21 e si associa alla sindrome di Down.
- La trisomia 18 (T18): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 18 e si associa alla sindrome di Edwards.
- La trisomia 13 (T13): consiste nella presenza di una copia in più di un cromosoma 13 e si associa alla sindrome di Patau.

Il test analizza direttamente il DNA libero nel sangue materno, integrando nei risultati la frazione fetale DNA (cffDNA), l'età materna (o della donatrice nel caso di ovodonazione), l'età gestazionale, a partire dai dati forniti attraverso il modulo di richiesta del test.

L'informativa e il consenso informato devono esplicitare i limiti del test insieme ai valori di incidenza del falso positivo e negativo e di VPP (valore predittivo positivo) e VPN (valore predittivo negativo)

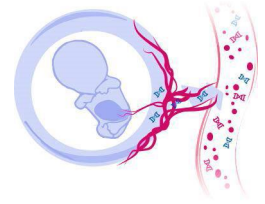
L'eccellente performance del NIPT ed in particolare il VPN molto alto



Drastica riduzione degli esami invasivi e conseguente riduzione delle perdite fetali ad essi correlati

Diversi studi hanno analizzato possibili modelli di implementazione del NIPT tra gli esami proposti in gravidanza, valutandone i rapporti costi-beneficio

NIPS in Italia -*Impatto economico e sociale*



- Attualmente il test è offerto principalmente da strutture private collegate ad aziende commerciali
- Il test può interessare fino a 50000 donne all'anno
- Il costo, a carico dell'utente, è di 350-900 euro
- Molte pazienti lamentano l'inadeguatezza della consulenza pre- e post-test, della comunicazione dei limiti del test e del consenso informato
- Attualmente non è un esame inserito nei LEA

Le Linee Guida del Ministero della Salute sul NIPT (2015) esprimono la necessita' che

“a livello centrale (Ministero della Salute, SSN) e regionale (SSR), venga presa in considerazione la sua introduzione come test di prima o di seconda scelta, per il monitoraggio delle principali aneuploidie autosomiche”.

“Le caratteristiche del test raccomandano che esso venga eseguito presso un numero ristretto di laboratori a livello nazionale, certificati, dotati di personale con competenza specifica nelle tecniche di NGS e che partecipino a programmi di controllo della qualità (Linee Guida del Ministero della Salute, 2015); in modo da poter contenere i costi dell'analisi che diventerebbero competitivi rispetto a quelli attualmente coperti dai programmi di diagnosi prenatale invasiva”.

Gemelli 
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
 Università Cattolica del Sacro Cuore

**PRESENTAZIONE DEL PERCORSO PRENATALE:
 IL TEST NON INVASIVO SUL DNA CIRCOLANTE**

venerdì 24 marzo 2017 ore 12.30

G-TEST TOR VERGATA 2016



ASLBA

—

AZIENDA SANITARIA LOCALE DELLA PROVINCIA DI BARI

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

N.	1470
Del	5 AGO. 2015

Oggetto: Approvazione del Progetto Regionale "Screening molecolare prenatale non invasivo: validazione clinica e modelli di implementazione" e dell'annessa scheda finanziaria.

Progetto: **SCREENING MOLECOLARE PRENATALE NON INVASIVO: VALIDAZIONE CLINICA E MODELLI DI IMPLEMENTAZIONE** - Dr. Mattia GENTILE

PROPOSTA PROGETTO REGIONALE

SCREENING MOLECOLARE PRENATALE NON INVASIVO: VALIDAZIONE CLINICA E MODELLI DI IMPLEMENTAZIONE

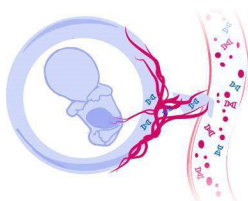
ENTE PROPONENTE: **ASL BARI** - Direttore Generale Dr. Vito MONTANARO

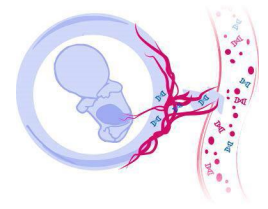
SOGGETTI:

UOC LABORATORIO GENETICA MEDICA - Direttore Dr. Mattia GENTILE

UOC MEDICINA FETALE E DIAGNOSI PRENATALE - Direttore Dr. Paolo VOLPE

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Gestione della Patologia fetale





Come inserire il NIPT nella pratica clinica ?

Nelle donne ad alto rischio



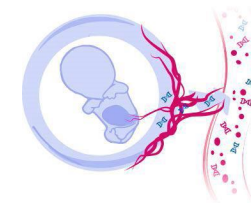
Nella popolazione generale

Come test di 1° scelta

Dopo test di screening convenzionali

The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis.

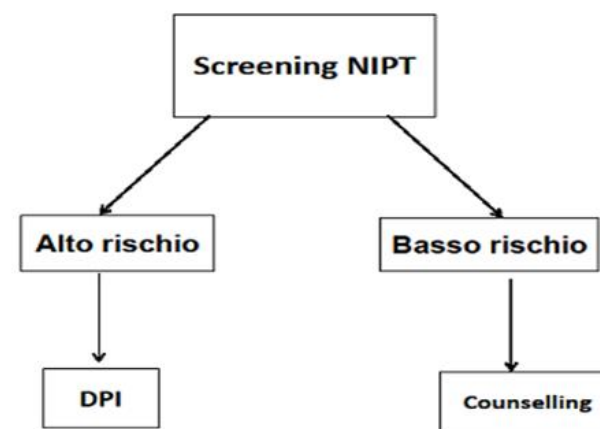
Beulen L¹, Grutters JP², Faas BH³, Feenstra I³, van Vugt JM⁴, Bekker MN⁴.



- **Limitatamente alla T21** viene valutato l'impatto economico dell'introduzione dei NIPT nel programma sanitario nazionale Olandese e viene suggerito **che la scelta più efficace sarebbe l'applicazione di tale test come metodo principale di screening**
- Utilizzando il test da solo, il **tasso di rilevazione della T21** poteva aumentare di **oltre il 50%**
- Impiegato come test di screening secondario opzionale, a supporto dello screening combinato del primo trimestre, il tasso di rilevazione della T21 poteva aumentare solo del 36%
- L'impiego come test di screening primario **farebbe lievitare il costo** del programma nazionale Olandese di screening **del 157%**, mentre l'uso di NIPT come test secondario facoltativo farebbe aumentare i costi solo del 21%
- **L'uso di NIPT come test di screening principale è perciò vincolato ad un significativo abbattimento dei costi della tecnica**

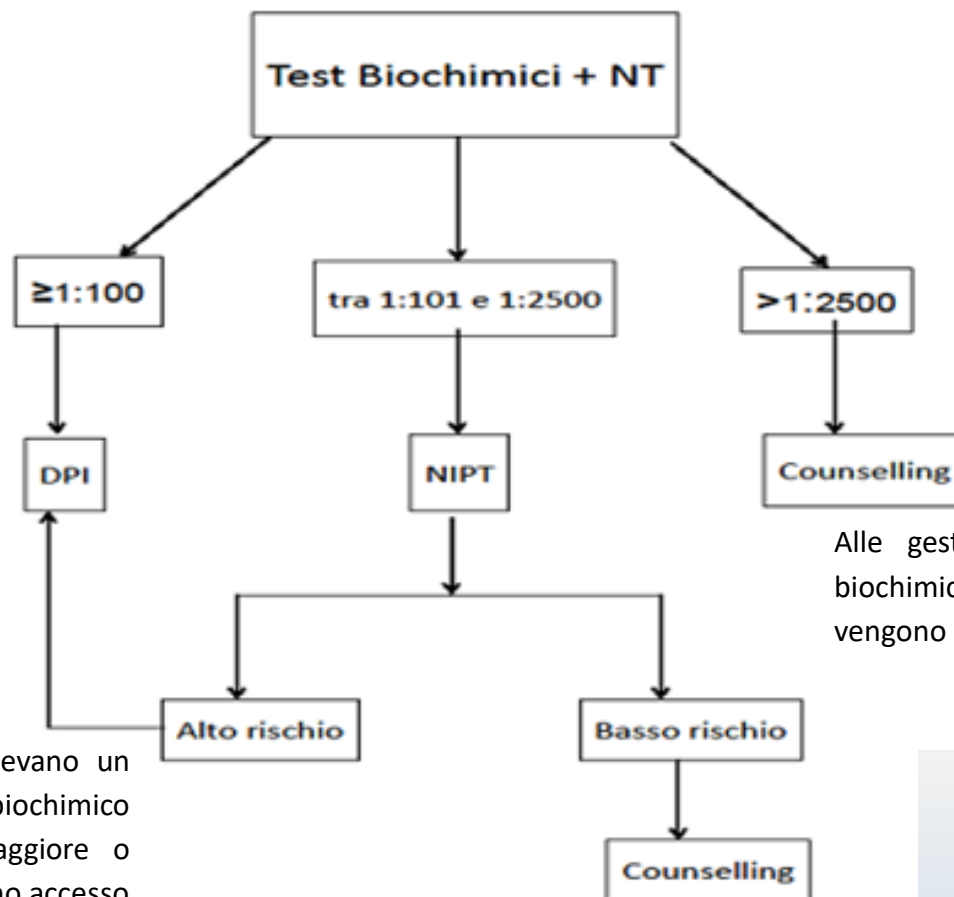
Popolazione generale

I° Trimestre



Popolazione
generale

I° Trimestre



Le gestanti che ricevano un risultato del test biochimico con un rischio maggiore o uguale ai 1/100 hanno accesso diretto alla diagnosi prenatale invasiva.

Le gestanti il cui rischio dopo test biochimico risulti compreso tra 1/101 ed 1/2.500 viene offerta la possibilità di accedere alla NIPT/NIPS e se questo dà un risultato ad alto rischio la donna potrà accedere alla diagnosi prenatale invasiva con la spesa a completo carico del SSN.

Caratteristiche:

- RIDUZIONE FALSI NEGATIVI per T21, T18, T13
- RIDUZIONE FALSI POSITIVI
- RIDUZIONE DIAGNOSI INVASIVE
- RIDUZIONE ABORTI SPONTANEI legati alle procedure di prelievo
- COSTI DA VALUTARE rispetto ai costi dei programmi attuati al momento nelle varie regioni.

Alle gestanti il cui rischio dopo test biochimico risulti più basso di 1:2.500 non vengono offerti ulteriori indagini.

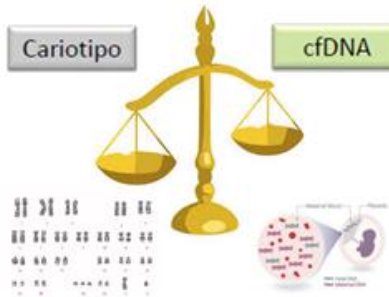
OBIETTIVO COMUNE

**RIDURRE IL RICORSO ALLE
TECNICHE INVASIVE
SELEZIONANDO PIU'
ACCURATAMENTE LE DONNE A
RISCHIO**

CONCLUSIONI



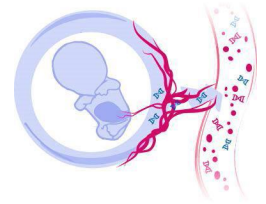
Vantaggi:
Valuta anche altre anomalie cromosomiche
Limiti:
Rischio di perdita della gravidanza



Vantaggi:
Riduce i falsi positivi Aumenta DR per tris 21
Limiti:
Mancata diagnosi di alcune anomalie cromosomiche

Lo studio del cfDNA, se utilizzato come test di screening per il rischio di trisomia 21, 18, 13, rappresenta un approccio sicuro ed efficace ed un miglioramento nel percorso della gravidanza fisiologica

Si presuppone che in un futuro prossimo, una tecnologia in continua evoluzione, contribuirà ad aumentarne ancora di più la capacità predittiva e, di conseguenza, potrebbero cambiare le indicazioni alla sua esecuzione.



CONCLUSIONI

Lo screening prenatale da cell-free fetal DNA nel sangue materno, in quanto erogato prevalentemente dal settore privato, e perciò a totale carico dell'utente, introduce un aspetto di discriminazione nel trattamento sanitario.

Si auspica pertanto che tale discriminazione possa a breve essere corretta attraverso l'inserimento di tale screening, **CON LE DOVUTE LIMITAZIONI**, tra i test offerti dal Sistema Sanitario Nazionale.



Pacinotti
Una scuola per il futuro

Innovazione ed orientamento nella "Scuola che cambia"

LE NUOVE FRONTIERE DELLA GENETICA UMANA

Evento trasmesso anche in diretta streaming Europa, su Instagram e nel profilo ufficiale evento su Facebook

**Auditorium Istituto Pacinotti,
Via Lago Trasimeno Taranto
26 Maggio 2018**



PROGRAMMA

- 9.00** Saluto della Autorità - Vito Giuseppe LEOPARDO Dirigente scolastico Istituto Pacinotti
- 9.15 - 9.45** Conferimento di Premiazione degli alunni a tutto*
Introduzione ai lavori - **Mattia GENTILE - Graziella CALIO**
- 9.45 - 10.15** Lettere Magistrali "Scienze Mediche e Medicina delle Scuole all'Università" - Giuseppe NIVELLO
- 10.15 - 10.45** La Genetica Medica in Puglia e la situazione a Taranto: La Riorganizzazione della Rete dei Laboratori - **Mattia GENTILE**
- Sezione 1**
ONCOGENOMICA MOLECOLARE
Moderatori: **Paolo MANTA - Salvatore PISCICANI**
- 11.00 - 11.30** Diagnostica molecolare in oncematologia - **Angelo CELLAMARE**
- 11.30 - 11.40** Immunoterapia in oncematologia: nuove prospettive molecolari - **Simone PIGNA**
- 11.40 - 12.00** La Profilassi genetica nei tumori - **Marcia ZANOTTI**
- Sezione 2**
GENETICA CHIRURGICALE
Moderatori: **Marcia ZANOTTI - Rosanna MOSCONARO**
- 12.00 - 12.30** Lettere Magistrali: I fattori di rischio cardiovascolari (SCV) - Perché fissare il cordo delimita e quali sono i fattori che ne facilitano il deterioramento? - **Antonio E. AMICI**
- 12.30 - 12.45** La screening delle varianti genetiche per la valutazione dei fattori RCV - **Salvatore CALIO**
- Sezione 3**
ATTUALITÀ E PROSPETTIVE IN DIAGNOSTICA PRENATALE
Moderatori: **Rosanna MOSCONARO - Emilio STOLA**
- 13.40 - 13.50** L'analisi del DNA fetale nel plasma materno: caratteristiche e applicazioni nella diagnosi prenatale non invasiva - **Luigi Antonio GRECO**
- 13.50 - 14.00** Discussione guidata da esperti - **Mattia GENTILE**
- 14.00 - 14.40** Test di verifica apprendimento con Digistar e conclusioni

Crediti assegnati:

10

secondo i criteri della CNCFM

ID EVENTO: 224872

Obiettivo Nazionale

Educazione Continua in Medicina:

Linee Guida, protocolli e procedure (2)

Quota Iscrizione: € 20,00

Destinatari:

GA) partecipanti nella professione Medica (Chirurgo (tutte le discipline), Biologo (CSL) - MED (tutti) - Docenti ed Allievi

Segreteria organizzativa e Provider ECM:

Domènica La Gioia - Satagroup srl
Elenca Nazionale Provider Standard n° 404
domenica.laioia@satagroup.it
Tel e Fax 099 4000 463 - Mobile: 348 348 1340

Presidente del Corso:

Mattia GENTILE - Medico chirurgo, Genetista

Resp. Scientifici:

Angelo CELLAMARE - Luigi Antonio GRECO
Cristina NUZZI

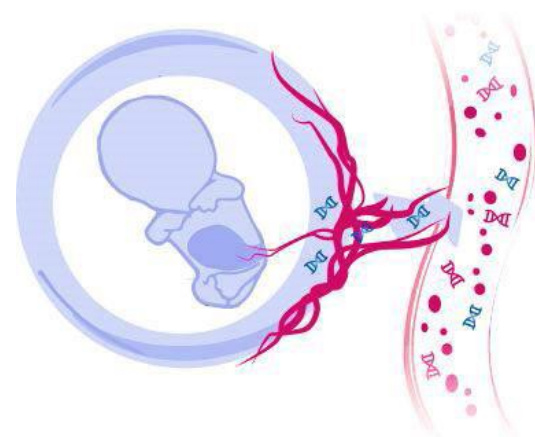
FACULTY

- Antonio Francesco AMICI** Medico, Specialista in Cardiologia e Farmacologia clinica - Direttore della U.O.C. AGI LE Day Capertea e Salento - Consigliere Direttivo Nazionale A.N.M.C.D.
- Graziella CALIO** Biologa - Responsabile Sanitaria Centro LE - Roma
- Salvatore CARRO** Dirigente Biologia Genetica AGI LE - U.O.C. Patologia Clinica "N. Pacci" Lecce
- Angelo CELLAMARE** Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica
- Marcia ZANOTTI** Prof. Ordinario Direttore della Scuola di Specializzazione in Cardiologia Facoltà Medica e Chirurgia Università di Bari
- Mattia GENTILE** Medico Genetista, Direttore dell'U.O.C. di Genetica Medica AGI Bari
- Luigi Antonio GRECO** Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica
- Vito Giuseppe LEOPARDO** Dirigente scolastico Istituto Pacinotti Taranto
- Rosanna MOSCONARO** Oncologa - Responsabile dell'U.O.C. Diagnostica Prenatale AGI TA
- Paolo MANTA** Medico Oncematologo Direttore dell'U.O.C. di Ematologia AGI TA
- Rosanna MOSCONARO** Direttore Dipartimento Farmaceutico AGI TA
- Giuseppe NIVELLO** Rettore dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Vicepresidente della CNCF
- Cristina NUZZI** Dirigente Biologia Genetica AGI TA - U.O.C. Patologia clinica P.O. Centrale Lab. di Genetica
- Simone PIGNA** Medico Oncematologo Dipartimento Oncematologia AGI TA
- Salvatore PISCICANI** Medico Oncologo Direttore del Dipartimento Oncematologia AGI TA
- Marcia ZANOTTI** Farmacista - National Sales Manager Roche Foundation Medicine

Si ringraziano le Organizzazioni che hanno contribuito al successo dell'iniziativa in modalità non confondente:



Grazie per l'attenzione



Luigi Antonio Greco