



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

UNITA' OPERATIVA GENETICA MEDICA

LABORATORIO DI GENETICA MEDICA

Direttore: Prof. Antonio Percesepe

ATTIVITA' DIAGNOSTICHE (Nome, sigla malattia, ereditarietà, #OMIM)	Metodica, codice regionale prestazione	Tipologia esame Sensibilità¹, Detection Rate (DR)²	Tempi refertazione³
Neurofibromatosi tipo I (NF1), AD #162200 NF1 (Neurofibromatosis 1) *613113 Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni NF1 e SPRED1, Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) del gene NF1 e SPRED1 per i casi negativi al sequenziamento massivo parallelo. Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca mutazioni gene NF1 e SPRED1 Sensibilità: 98% DR: 94%	4 mesi
Neurofibromatosi tipo I (NF1), AD #162200 NF1 (Neurofibromatosis 1) *613113 Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA), 2 reazioni Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie geni NF1 e SPRED1 mediante MLPA Sensibilità: 70% DR: 5%	30 gg
Neurofibromatosi tipo 2 (NF2), AD #101000 NF2 (Neurofibromatosis 2) *607379 Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni NF2 e SMARCB1, Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) del gene NF2 per i casi negativi al sequenziamento massivo parallelo. Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca mutazioni geni NF2 e SMARCB1 Sensibilità: 98% DR: 75%	4 mesi
Neurofibromatosi tipo 2 (NF2), AD #101000 NF2 (Neurofibromatosis 2) *607379 Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA), 1 reazione Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie gene NF2 mediante MLPA Sensibilità: 70% DR: 5%	30 gg
Marfan syndrome (MS), AD, #154700 FBN1 (Fibrillin-1), *174797 and Familial Thoracic Aortic Aneurism and Dissection (hTAAD) Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, MYLK, ACTA2, COL3A1, TGFB2, TGFB3, MAT2A, MFAP5 E PRKG1, Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) dei geni FBN1 e TGFB2 per i casi negativi al sequenziamento massivo parallelo.	Ricerca mutazioni geni FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, MYLK, ACTA2, COL3A1, TGFB2, TGFB3, MAT2A, MFAP5 E PRKG1 Sensibilità: 98% DR: 20%	4 mesi

	Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)		
Marfan syndrome (MS), AD, #154700 FBN1 (Fibrillin-1), *174797 and Familial Thoracic Aortic Aneurism and Dissection (hTAAD) Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA), 2 reazioni Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie gene FBN1 e TGFB2 mediante MLPA Sensibilità: 70% DR: 5%	30 gg
Alport (ATS), XLD # 301050 COL4A5 *303630 AR;AD # 203780 COL4A4 120131 AR;AD # 104200 COL4A3 120070 e malattie renali a base genetica correlate Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni COL4A3, COL4A4, COL4A5, AGXT, AQP2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, AVPR2, BSND, CASR, CEP290, CLCN5, CLCNKB, CRB2, CTNS, CUBN, CYP24A1, DSTYK, EMP2, FN1, GRHPR, HNF1b, KANK2, KCNJ1, LAMB2, NPHS2, OCRL, PAX2, PHEX, PKHD1, SLC12A1, SLC12A3, SLC34A1, SLC4A1, SLC4A4, TTC21B, UMOD. Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) del gene COL4A3, COL4A4, COL4A5 per i casi negativi al sequenziamento massivo parallelo. Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca mutazioni geni COL4A3, COL4A4, COL4A5, AGXT, AQP2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, AVPR2, BSND, CASR, CEP290, CLCN5, CLCNKB, CRB2, CTNS, CUBN, CYP24A1, DSTYK, EMP2, FN1, GRHPR, HNF1b, KANK2, KCNJ1, LAMB2, NPHS2, OCRL, PAX2, PHEX, PKHD1, SLC12A1, SLC12A3, SLC34A1, SLC4A1, SLC4A4, TTC21B, UMOD Sensibilità: 99% DR: 82%	4 mesi
Alport (ATS), XLD # 301050 COL4A5 *303630 AR;AD # 203780 COL4A4 120131 AR;AD # 104200 COL4A3 120070 Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA), suddiviso in 2 reazioni Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie geni COL4A3, COL4A4, COL4A5 mediante MLPA Sensibilità: 99% DR: 10%	30 gg
Rene policistico dell'adulto tipo I (PKD1), AD # 173900 PKD1 *601313 Rene policistico dell'adulto tipo II (PKD2), AD # 613095 PKD2 *173910 Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni PKD1 e PKD2 Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) dei geni PKD1 PKD2 per i casi negativi al sequenziamento massivo parallelo.	Ricerca mutazioni geni PKD1 e PKD2 Sensibilità 98% DR: 83%	4 mesi

	Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA		
Rene policistico dell'adulto tipo I (PKD1), AD # 173900 PKD1 *601313 Rene policistico dell'adulto tipo II (PKD2), AD # 613095 PKD2 *173910 Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA), suddiviso in 2 reazioni Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie geni PKD1 e PKD2 mediante MLPA Sensibilità: 99% DR: 5%	30 gg
Febbre Mediterranea Familiare, (FMF). AR #249100 MEFV, *608107 Mevalonate kinase deficiency (MKD) AR, #260920 MVK (Mevalonate Kinase), *251170 TRAPS (Sindrome associata a mutazioni del recettore 1° del TNF-alfa), AD, #142680 TNFRSF1A, *191190 e Febbri Periodiche Ereditarie correlate Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni MEFV, MVK, NLRP3, NOD2, TNFRSF1A, CECR1, NLRC4, PSMB8, NLRP7, SERPING1, TNFRSF11A, PSTPIP1, CARD14, PLCG2, IL36RN, IL1RN, TMEM173, AP1S3. Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni geni MEFV, MVK, NLRP3, NOD2, TNFRSF1A, CECR1, NLRC4, PSMB8, NLRP7, SERPING1, TNFRSF11A, PSTPIP1, CARD14, PLCG2, IL36RN, IL1RN, TMEM173, AP1S3. Sensibilità: 98% DR: 53-68%	4 mesi
MLPA (delezioni/duplicazioni) ⁴ F8, #306700 F7 #227500 F9, #306900 VWF *613160 F11 #612416 Ricerca di delezioni/duplicazioni	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie dei geni F8/F7/F9/VWF/F11 mediante MLPA sensibilità: 98% DR: 5%	60 gg
Emofilia A Inversione introne 1 e 22⁴ F8, # 306700	Subcycling PCR e gel di agarosio Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi di mutazioni DNA (91.29.3)	Ricerca inversione Introne 22: sensibilità: 90% DR: 45% Introne 1: sensibilità: 98% DR: 2%	3 mesi
Deficit congenito di Fattore XI ⁴ F11, #612416	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene F11 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Analisi Genetica in deficit (o sospetto deficit) di FXI sensibilità: 99%	6 mesi
Emofilia A Duplicazione esone 13⁴ F8, +306700	PCR e gel di agarosio Include: estrazione DNA	Ricerca della duplicazione dell'esone 13	30 gg

	(91.36.5) e analisi di mutazioni DNA (91.29.3)	sensibilità: 98% DR: 33%	
EmofiliaA ricerca mutazione gene F8⁴ F8, #306700 1° livello	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene F8 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene F8 sensibilità: 99%	6 mesi
Deficit congenito di Fattore FVII⁴ F7, #227500	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene F7 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Analisi Genetica in deficit (o sospetto deficit) di FVII sensibilità: 99%	6 mesi
Emofilia B ricerca mutazione gene F9⁴ F9, #306900 1° livello	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene F9 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene F9 sensibilità: 99%	6 mesi
Malattia di von Willebrand ricerca mutazione gene VWF (*613160 Von Willebrand Factor)	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene VWF Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene VWF sensibilità: 98%	6 mesi
Deficit congenito di Fattore XIII (subunità A1, F13A1, *134570) (subunità B, F13B, *134580)	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante dei geni F13A1, F13B Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni geni F13A1, F13B sensibilità: 99%	6 mesi
Cromosoma Y, microdelezioni Regioni AFZa, AZFb e AZFc del cromosoma Y	PCR Multiplex Allele Specifica Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi di mutazioni DNA con sonde non radiomarcate (91.29.4)	Ricerca microdelezioni cromosoma Y Sensibilità: 99%	45 gg

Fibrosi Cistica (FC), AR #219700 Cystic Fibrosis CFTR *602421 1° livello Test mirato	PCR Multiplex Allele Specifica Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi di mutazioni DNA con sonde non radiomarcate (91.29.4)	PCR Multiplex Allele Specifica ricerca 70 mutazioni ricorrenti nel gene CFTR Sensibilità: 99% DR: 95%	45 gg
Fibrosi Cistica (FC), AR #219700 Cystic Fibrosis CFTR *602421 2° livello Test completo	Sequenziamento massivo parallelo di tutta la regione codificante del gene CFTR Include: estrazione DNA (91.36.5) e sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene CFTR Sensibilità: 99% DR: 98%	2 mesi
Fibrosi Cistica (FC), AR #219700 Cystic Fibrosis CFTR *602421 3° livello	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie gene CFTR mediante MLPA Sensibilità: 98% DR: 2%	30 gg
Fattore II della coagulazione F2 (Coagulation Factor 2), *176930	PCR Real-Time di uno SNP rs1799963 Include: analisi di mutazioni DNA con sonde non radiomarcate (91.29.4)	Ricerca mutazione Fattore II della coagulazione Sensibilità: 98%	14 gg
Fattore V della coagulazione F5 (Coagulation Factor 5), *612309	PCR Real-Time di uno SNP rs6025 Include: analisi di mutazioni DNA con sonde non radiomarcate (91.29.4)	Ricerca mutazione Fattore V della coagulazione Sensibilità: 98%	14 gg
Emocromatosi tipo I (HFE), AR # 235200 Hemochromatosis	PCR Real time di tre SNPs: rs1800562 rs1799945 Include: analisi di mutazioni DNA con sonde non radiomarcate (91.29.4)	Ricerca mutazioni ricorrenti gene HFE Sensibilità: 98%	20 gg
Ricerca di presenza/assenza di mutazione specifica (casi familiari)	Ricerca di mutazione familiare (test mirato) mediante PCR e sequenziamento diretto (1 amplicone) Include: estrazione DNA (91.36.5) e sequenziamento (91.30.3)	sensibilità: 98%	30 gg
Ricerca di riarrangiamenti genici in familiari di soggetto con riarrangiamento noto (test mirato)	Ricerca di riarrangiamenti, inserzioni, delezioni, identificate in caso di familiarità Include: estrazione DNA (91.36.5) e real-time PCR (91.29.4) MLPA	sensibilità: 98%	30 gg
Esclusione contaminazione	PCR e analisi di 15 VNTR per	Esclusione di	7 gg

materna	tre soggetti indipendentemente dal cromosoma analizzato Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi polimorfismi VNTR (91.30.2)	contaminazione materna x 8 marcatori x3 soggetti sensibilità: 98%	
Disomie Uniparentali	PCR e analisi di 20 VNTR per tre soggetti indipendentemente dal cromosoma analizzato Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi polimorfismi VNTR (91.30.2)	esclusione disomia x 8 marcatori x3 soggetti Sensibilità 95%	7 gg
Analisi aploipica indiretta	PCR e analisi di 15 VNTR per tre soggetti indipendentemente dal cromosoma analizzato Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi di polimorfismi (91.30.2)	Analisi aploipica indiretta x8 marcatori sensibilità: 98%	7 gg

Tumori mammella/ovaio, predisposizione geni BRCA1 e BRCA2⁵ *113705 *600185	Sequenziamento massivo parallelo di tutti gli esoni codificanti, le giunzioni introniche (+/-20 bp) e il numero di copie degli esoni dei geni: BRCA1 e BRCA2. Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni geni BRCA1 e BRCA2 Sensibilità: ca. 99% DR: 15%	6 mesi e 4-5 settimane nelle pazienti pre-chirurgiche.
Tumori mammella/ovaio, predisposizione gene BRCA1⁵ *113705	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie gene BRCA1 mediante MLPA Sensibilità: 70% DR: 5%	30 gg
Tumori mammella/ovaio, predisposizione gene BRCA2⁵ *600185	Multiplex Ligation Probe-Dependent Amplification (MLPA) Include: estrazione DNA (91.36.5) e analisi semiquantitativa di DNA mediante MLPA (91.29.9)	Ricerca variazione numero di copie gene BRCA2 mediante MLPA Sensibilità: 70% DR: 5%	30 gg
Pannello genico per Tumore ereditario della mammella e/o ovaio⁵ *113705 *600185	Sequenziamento massivo parallelo di tutti gli esoni codificanti, le giunzioni introniche (+/-20 bp) e il numero di copie degli esoni dei geni: BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, RAD 50, RAD51C, RAD51D, NBN	Ricerca mutazioni geni BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, RAD 50, RAD51C, RAD51D, NBN Sensibilità: ca. 99% DR: 5-15%	6 mesi e 4-5 settimane nelle pazienti pre-chirurgiche.
Lynch Syndrome⁵ # 120435	Sequenziamento massivo parallelo di tutti gli esoni codificanti, le giunzioni introniche (+/-20 bp) e il numero di copie degli esoni dei geni:	Ricerca mutazioni gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM Sensibilità: ca. 99%	6 mesi

	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	DR: 15%	
Peutz-Jeghers Syndrome ⁵ # 175200 # 602216	Sequenziamento massivo parallelo di tutti gli esoni codificanti, le giunzioni introniche (+/-20 bp) e il numero di copie degli esoni del gene STK11 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene STK11 Sensibilità: ca. 99% DR: 15%	6 mesi
Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) ⁵ # 192090	Sequenziamento massivo parallelo di tutti gli esoni codificanti, le giunzioni introniche (+/-20 bp) e il numero di copie degli esoni del gene CDH1 Include: estrazione DNA (91.36.5) sequenziamento (91.30.3)	Ricerca mutazioni gene CDH1 Sensibilità: ca. 99% DR: 15%	6 mesi

¹ Sensibilità: espressa come percentuale di casi in cui il test genetico utilizzato rileva la presenza di mutazione sul totale degli eventi mutazionali noti per il gene analizzato (ad esempio nel caso dell'analisi del gene CFTR, una sensibilità del 85% significa che il test può evidenziare mutazioni solo in questa percentuale determinata statisticamente perchè è in grado di rilevare solo le mutazioni più frequenti, ma non è disegnato per scoprire centinaia di altre possibili mutazioni molto più rare).

NB: tranne che per i casi meglio studiati, la stima della sensibilità è necessariamente approssimativa e per alcuni geni impossibile perchè i dati non sono sufficienti.

² Detection Rate (DR): rappresenta la frazione di casi in cui ci si attende una mutazione nel gene in esame sul totale dei pazienti con fenotipo compatibile e/o indicazione al test per il gene stesso.

NB: tranne che per le malattie meglio studiate, la stima della Detection Rate è necessariamente approssimativa.

³ Tempi di Risposta: è indicato il tempo medio tra la data di accettazione del campione presso il laboratorio e l'invio del referto. Per cause di forza maggiore (es. indisponibilità del personale tecnico) i tempi effettivi necessari per la refertazione possono discostarsi dai tempi indicati.

⁴ Esami genetici eseguiti presso il Laboratorio di Genetica Medica da personale del Centro Emofilia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

⁵ Esami genetici eseguiti presso il Laboratorio di Genetica Medica da personale dell'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.