



Roma, 8-11 novembre 2018

Simposio Gestazionale 4 8 Novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Test genetici in endocrinologia: quando, come e dove eseguirli

Moderatori:

Paolo Beck Peccoz, Nadia Cremonini

Discussant:

Nadia Cremonini, Laura Fugazzola, Alberto Falchetti



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



A quale paziente fare un test

Nadia Cremonini

*Clinica Privata Villalba
Bologna*



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento (iscrizione a congressi) con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Eisai
- Ipsen
- Novartis



Roma, 8-11 novembre 2018

Perché questa sessione gestionale



ITALIAN CHAPTER



- Nel 2018 l'endocrinologo deve sempre più interfacciarsi con il genetista clinico, al fine di valutare quando sottoporre un paziente a test genetico germinale, e quale test eseguire:
 - questo consente diagnosi precise, screening delle malattie associate nel probando, diagnosi precoce nei parenti portatori della mutazione
- Sottolineeremo tale aspetto con alcuni esempi clinici
- È importante per l'endocrinologo conoscere i vari aspetti del counseling genetico e le sue implicazioni medico-legali, e conoscere i requisiti basilari di un laboratorio di genetica
- Al termine illustreremo alcuni centri di Genetica Medica che effettuano test genetici germinali per malattie endocrine neoplastiche e non neoplastiche



Roma, 8-11 novembre 2018

Federica, 38 aa



ITALIAN CHAPTER



- 1997- 18 aa: Operata di tiroidectomia totale + svuotamento comparti linfonodali centrale bilaterale e LC dx del collo per sospetto carcinoma midollare della tiroide lobo dx
- Istologia: carcinoma midollare del lobo destro della tiroide di diametro massimo 18 mm, intraparenchimale, alcuni focolai di iperplasia delle cellule C in entrambi i lobi tiroidei (pT1b, N0)



Roma, 8-11 novembre 2018

Federica, 38 aa



ITALIAN CHAPTER



Giunse alla nostra osservazione con esame istologico

AP Remota: negativa

A familiare:

- Madre di 45 aa abs
- **Padre di 48 aa con recente riscontro di ipertensione arteriosa e iperglicemia a digiuno**
- Nonno paterno di 72 aa DM2, **nonna paterna ipertesa, deceduta a 56 aa per causa imprecisata**
- Nonni materni abs
- Non familiarità per patologie tiroidee
- Esame clinico:
 - Normotipo, non alterazioni cutanee e mucose,
 - fc 70 b/min, PA 115/75 b/min



- Che esami avreste richiesto a Federica?
- Avreste valutato solo Federica?
- TSH, FT4, Calcitonina, CEA, Calcio, Fosforo, PTH, catecolamine e VMA urine 24 ore (oggi solo Metanefrine Plasmatiche o urinarie)
- Ricerca **mutazioni RET**:
 - **Mutazione esone 11 - Cys634Phe**



Roma, 8-11 novembre 2018

Quali pazienti sottoporre a ricerca di mutazione RET?



ITALIAN CHAPTER



- Tutti i pazienti con diagnosi citologica o istologica di carcinoma midollare tiroideo, anche se clinicamente sporadico
- Familiari di primo grado di pazienti MEN 2
- Pazienti con m. di Hirschsprung
- Pazienti con lichen cutaneo amiloidosico
- Pazienti trattati per feocromocitoma surrenalico, anche se monolaterale e monofocale, con fenotipo biochimico adrenergico



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

RET mutation ^a	Exon	MTC risk level ^b	Incidence of PHEO ^c	Incidence of HPTH ^c	CLA ^d	HD ^d
G533C	8	MOD	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+ / +++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+ / +++	+	N	Y
C618F/R/S	10	MOD	+ / +++	+	N	Y
C620F/R/S	10	MOD	+ / +++	+	N	Y
C630R/Y	11	MOD	+ / +++	+	N	N
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Y	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	-	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOD	+	+	Y	N
A883F	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

RISCHIO LG ATA 2015	Mutazioni	Sindrome
Altissimo	M918T	MEN 2B
Alto	C634	MEN2A
Alto	A883F	MEN 2B
Moderato	Le altre mutazioni	MEN2A

Wells SA et al, *Thyroid* 2015; 25:567



Roma, 8-11 novembre 2018

Classe di rischio: impatto su gestione dei pazienti



ITALIAN CHAPTER



RISCHIO ATA 2015	Tempo tiroidectomia	Inizio screening per MTC	Inizio screening per FEO e IPTH
Altissimo (M918T)	Entro 1° anno	Non applicabile	11 anni
Alto (C634/A883F)	<ul style="list-style-type: none">• 5 anni• o prima se rialzo Ct	3 anni	11 anni
Moderato (Le altre mutazioni)	<ul style="list-style-type: none">• Quando rialzo Ct o prima se screening a lungo termine non possibile	5 anni	16 anni



Roma, 8-11 novembre 2018

Federica – follow-up



ITALIAN CHAPTER



- **2005** - 26 aa: Feocromocitoma surrene sinistro (surrenectomia sinistra)
- **Oggi, 38 aa**
 - remissione completa di MTC
 - funzione e morfologia surrene destro residuo fisiologiche
 - funzione paratiroidea normale
- **Padre:** Mutazione RET esone 11 - Cys634Phe
- a 48 aa: diagnosi di MTC multifocale, bilaterale con N1 e di feocromocitoma surrenalico bilaterale; trattato con surrenectomia bilaterale in due tempi;
- a seguire tiroidectomia totale + CC e LC bilaterale:
 - MTC bilaterale (pT3, N1b)
- **Oggi, 69 aa**
 - non recidiva di MTC e di FEO; non IPTH



Alessandro, 47 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Anamnesi familiare: silente
 - Anamnesi patologica remota: a 43 aa episodio di FAP
 - **Febbraio 2015** – 44 aa, algie al rachide cervicale:
 - RMN rachide cervicale: non lesioni a livello di vertebre e midollo
 - **MA** rilievo di neoformazione angolo ponto-cerebellare dx, che interessa la rocca petrosa dx nella porzione postero-inferiore ed erosa sino al forame giugulare, policistica, ipointensa in T1 e iso-iperintensa in T2; ipervascolarizzata
 - esami successivi (TC, angiografia) in altra sede, portano a diagnosi di sospetto paraganglioma non funzionante (metanefrine e dopamina negative)
 - Neurochirurgo: non suscettibile di terapia chirurgica, FU ravvicinato
 - **Aprile 2015**: PET-DOPA: modestissima captazione a livello della lesione ponto-cerebellare
 - **Maggio 2015**: 68-Ga-DOTANOC-PET: focale iperaccumulo periferico nella lesione pontocerebellare dx (SUV 6.1)
- MA **ampia area di captazione corpo pancreas (SUV 35)**



Roma, 8-11 novembre 2018

Alessandro



ITALIAN CHAPTER



Giunge alla nostra osservazione

- **Pz asintomatico, obiettività negativa, non lesioni cutanee**
- **Cromogranina, IRI, C-peptide, gastrina, SNF, calcio, fosforo:** nella norma
- **RMN Addome:** lesione corpo pancreas di 4.3 cm, solida, disomogenea, con enhancement arterioso precoce; multiple cisti pancreas; cisti renali bilaterali, una complessa al rene sin, di 4 cm
- **Sospetto p-NEN non funzionante**
- **Rivalutazione neurochirurgica:** non escluso **emangioblastoma** seppure con caratteri radiologici atipici



pNEN:



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

quando pensare a una forma ereditaria

- Multifocalità, sede
- Età alla diagnosi
- Presenza di lesioni cutanee
- Coesistenza di altre patologie
- Storia personale o familiare di ipercalcemia/litiasi



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

- pNEN
 - ~ 90 % forme sporadiche
 - ~10 % associati a sindromi ereditarie:
 - **MEN 1**: 30-80%
 - NF ->70%
 - F: gastrinoma, insulinoma
 - **VHL**: NF 10-17%
 - **NF1** : < 10 %
 - **Sclerosi tuberosa**: < 1% (NF)
 - **VHL e MEN 1**:
pNEN più spesso multifocali e insorgenza ad età più giovane





Alessandro



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Riteniamo casuale l'associazione di PGL e pNEN, o l'associazione emangioblastoma – pNEN?
- Parliamo con il genetista del sospetto clinico di sindrome di von Hippel Lindau e inviamo Alessandro con la documentazione clinica



patologie	Alto Rischio	Basso Rischio
Tipo 1	EB SNC/retina, ca rene	FEO
Tipo 1 B	EB SNC/retina	FEO, ca rene
Tipo 2A	EB SNC/retina, FEO	Ca rene
Tipo 2B	EB SNC/retina, ca rene, FEO	
Tipo 2C	FEO	Assenti EB e ca rene

Altre patologie in VHL

- Neoplasie (compresi **pNEN**) e cisti del pancreas
- Tumori del sacco endolinfatico
- Cisti renali
- Paragangliomi (glomio carotideo)
- Nella donna tumori del legamento largo, nell'uomo cistoadenomi dell'epididimo



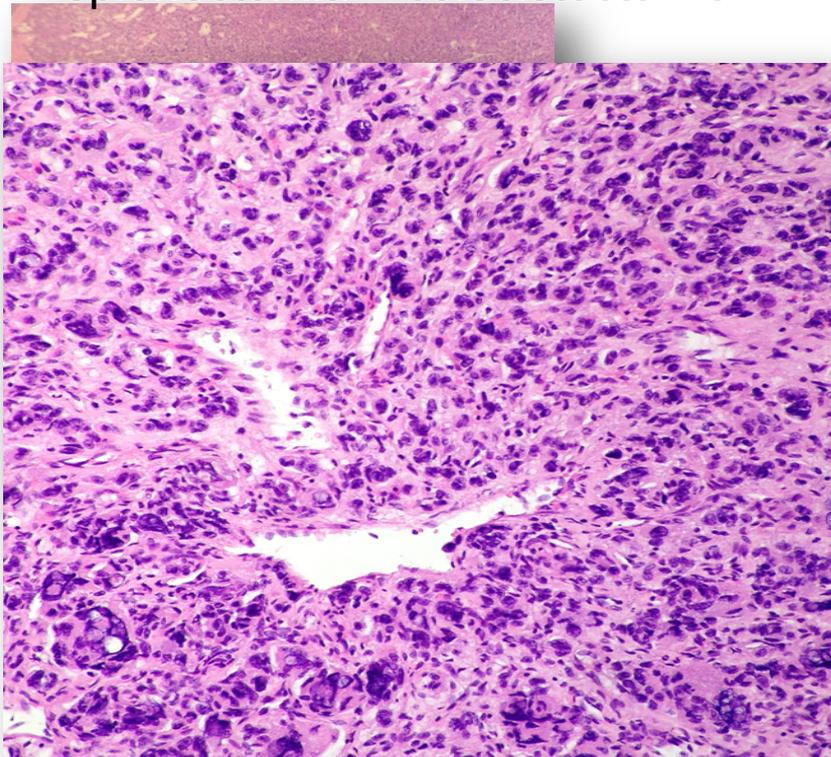
Alessandro -Luglio 2015



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Pancreasectomia totale
+ splenectomia + colecistectomia



NEN G2 (ki 67 18%, mitosi <2/10 campi)
variante pleomorfa,
cc neoplastiche positive x Cr, Syn, Citoch.
pT2,N0
numerosi Cistoadenomi sierosi corpo-coda

L'istologia avvalora il sospetto clinico di VHL



Alessandro - Genetica: **delezione esoni 2 e 3 del gene VHL**

Sottotipo VHL	Alto Rischio	Basso Rischio	Mutazioni VHL
Tipo 1	EB SNC/retina, ca rene	FEO	Delezioni, inserzioni, troncanti, Missense
Tipo 1 B	EB SNC/retina	FEO, ca rene	Delezioni contigue
Tipo 2A	EB SNC/retina, FEO	ca rene	Missense
Tipo 2B	EB SNC/retina, ca rene, FEO		Missense
Tipo 2C	FEO	Assenti EB e ca rene	Missense



Roma, 8-11 novembre 2018

E quando l'associazione di patologie è atipica?



ITALIAN CHAPTER



Maurizio 46 anni

- A 36 aa: rilievo di ipertensione arteriosa
- **2015** - 43 aa: surrenectomia sinistra per **s. di Conn** (adenoma di 3 cm)
- Successiva guarigione dell'iperaldosteronismo primitivo
- Persistenza di ipertensione arteriosa

- Familiarità per gozzo
- **2016** : esami successivi hanno permesso di diagnosticare:
- **sospetto Ca papillare del lobo destro tiroideo e iperparatiroidismo normocalcemico** da verosimile adenoma paratiroideo inferiore sinistro.



- **Maggio 2016:** tiroidectomia totale + Linf VI livello Dx + paratiroidectomia inferiore sinistra
- Istologia: **tessuto paratiroideo con aspetti di iperplasia**
- Tiroide in toto: al lobo dx due nodi di 0.7 e 0.8 cm, di asse maggiore, **Carcinoma papillare classico del lobo destro bifocale**
- 2/3 linfonodi (6 e 8 mm di diametro massimo) sede di metastasi intracapsulari di carcinoma papillare
- Stadiazione istopatologica
 - pT3m, N1a (sec TNM/AJCC 7° Ed)
 - pT1am, N1a (sec TNM/AJCC 8°Ed)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



S. Conn + iperparatiroidismo primitivo + carcinoma papillare della tiroide

- Associazione casuale?
- Possiamo considerare una MEN?
- Quale?

**TABLE 1.** MEN syndromes and their characteristic tumors and associated genetic abnormalities

Type (chromosome location)	Tumors (estimated penetrance)	Gene, most frequently mutated codons
MEN1 (11q13)	<u>Parathyroid adenoma (90%)</u> Enteropancreatic tumor (30–70%): gastrinoma (40%), insulinoma (10%), nonfunctioning and PPoma (20–55%), glucagonoma (<1%), VIPoma (<1%) Pituitary adenoma (30–40%): prolactinoma (20%), somatotropinoma (10%), corticotropinoma (<5%), nonfunctioning (<5%) <u>Associated tumors: adrenal cortical tumor (40%),</u> pheochromocytoma (<1%), bronchopulmonary NET (2%), thymic NET (2%), gastric NET (10%), lipomas (30%), angiofibromas (85%), collagenomas (70%), meningiomas (8%)	<i>MEN1</i> 83/84, 4-bp del (\approx 4%) 119, 3-bp del (\approx 3%) 209–211, 4-bp del (\approx 8%) 418, 3-bp del (\approx 4%) 514–516, del or ins (\approx 7%) Intron 4 ss, (\approx 10%)



Roma, 8-11 novembre 2018

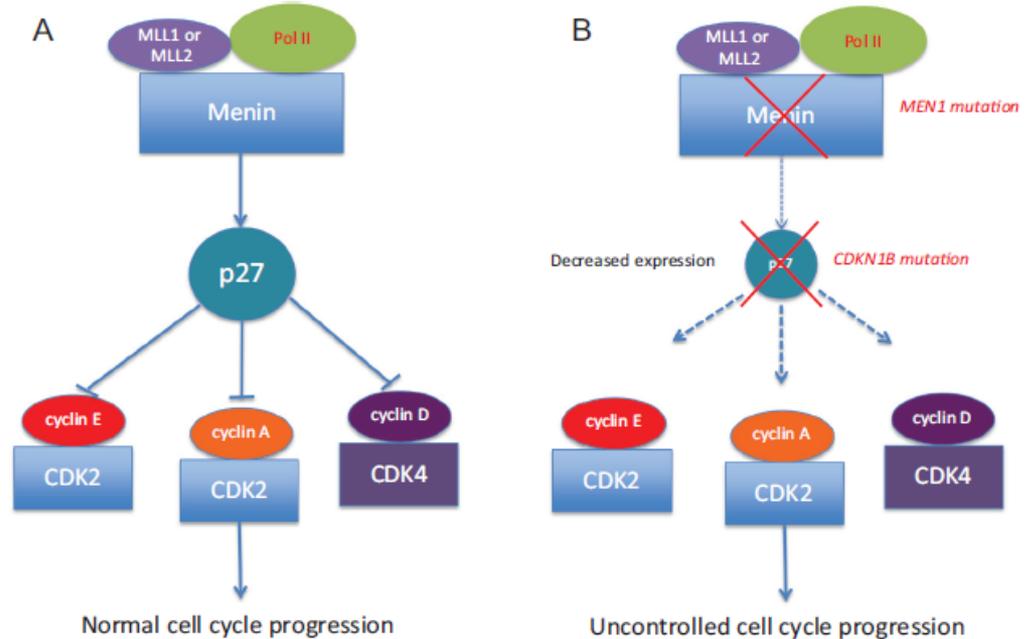
Maurizio



ITALIAN CHAPTER



- Ricerca mutazioni gene MEN1:
Negativa
- Funzione ipofisaria normale
- RMN ipofisi nella norma
- Gastrina, cromogranina: nella norma
- Ecografia addome: non lesioni pancreatiche



Alrezk R et al, End Rel Cancer 2017; 24: T195

È in corso ricerca di mutazione CDKN1B (MEN4)



MEN 4



MEN4 (12p13)

Parathyroid adenoma^a
Pituitary adenoma^a

Reproduction organ tumors (e.g. testicular cancer,
neuroendocrine cervical carcinoma)^a
?Adrenal + renal tumors^a

CDKN1B

No common mutations identified
to date

Table 2 Phenotypic spectrum across the MEN syndromes.

MEN type	Pituitary tumors	Acromegaly	CD	PHPT	MTC	PTC	PPGL	Adrenal tumors	Pancreatic NET	Lung/bronchial NET	Gastric NET	Thymic NET	Gastrinoma	Skin
MEN1	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+
MEN2A	+		+	+	+		+	+						+
MEN2B	+		+		+		+	+						+
MEN4	+	+	+*	+		**	***	+	+	+	+		+	

*A single case report of Cushing disease in a patient with MEN2B ([Kasturi et al. 2017](#)); **a single case report of metastatic PTC in a patient with MEN4 ([Molatore et al. 2010](#)) and ***not yet found in humans.

CD, Cushing disease; MTC, medullary thyroid carcinoma; NET, neuroendocrine tumors; PHPT, primary hyperparathyroidism; PPGL, pheochromocytoma and paraganglioma; PTC, papillary thyroid carcinoma.

LG MEN1-Thakker RV et al, JCEM 2012; 97:2990
Alrezk R et al, End Rel Cancer 2017; 24: T195



Roma, 8-11 novembre 2018

A quale paziente fare un test genetico



ITALIAN CHAPTER



- Richiesta di un test genetico:
 - basata su clinica, età e anamnesi del/la paziente
 - anamnesi familiare accurata
- Fondamentale interfacciarsi con il/la genetista clinico/a



Associazione Medici Endocrinologi

17° Congresso Nazionale AME Joint Meeting with AACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

ROMA 8 - 11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Test genetici in endocrinologia: quando, come e dove eseguirli



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network

Endocrine Conditions
(Endo-ERN)



Endo-ERN

European Reference Network
on Rare Endocrine Conditions



Laura Fugazzola

Università degli Studi di Milano

*Head of the Center for the Diagnosis and
Treatment of Thyroid Cancer*

*Unità di Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Istituto Auxologico Italiano IRCCS*

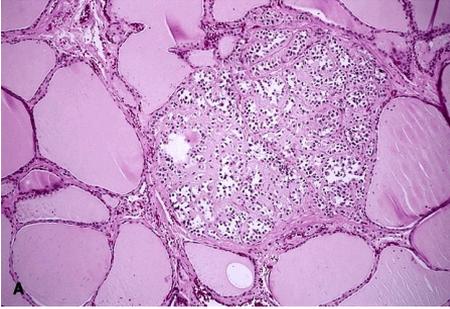


Alcune considerazioni iniziali

Il test genetico dovrebbe essere preceduto da una analisi accurata del fenotipo, per determinare la probabilità di identificare un difetto genetico e per scegliere i geni candidati. Questa valutazione iniziale è fondamentale per evitare di trovare varianti di significato non noto, che potremmo definire come «incidentalomi» del test genetico (**incidentalomi genetici**)

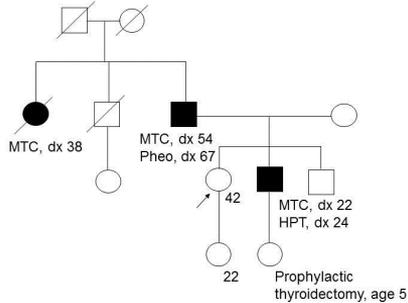
La decisione di eseguire un test genetico deve essere basata su:

- ❖ Probabilità di una malattia di avere una base genetica
- ❖ Possibilità di modificare atteggiamento clinico nel paziente o nella famiglia



Le mutazioni germinali di RET si ritrovano in solo il 6-10% dei pazienti con carcinoma midollare sporadico

MEN2A Pedigree



HPT = hyperparathyroidism; MTC = medullary thyroid cancer; Pheo = pheochromocytoma.

Il test va consigliato in tutti i casi perché permette di identificare l'eventuale mutazione di RET, di porre diagnosi di MEN2 e di analizzare tutti i familiari procedendo alla tiroidectomia profilattica nei soggetti con mutazione

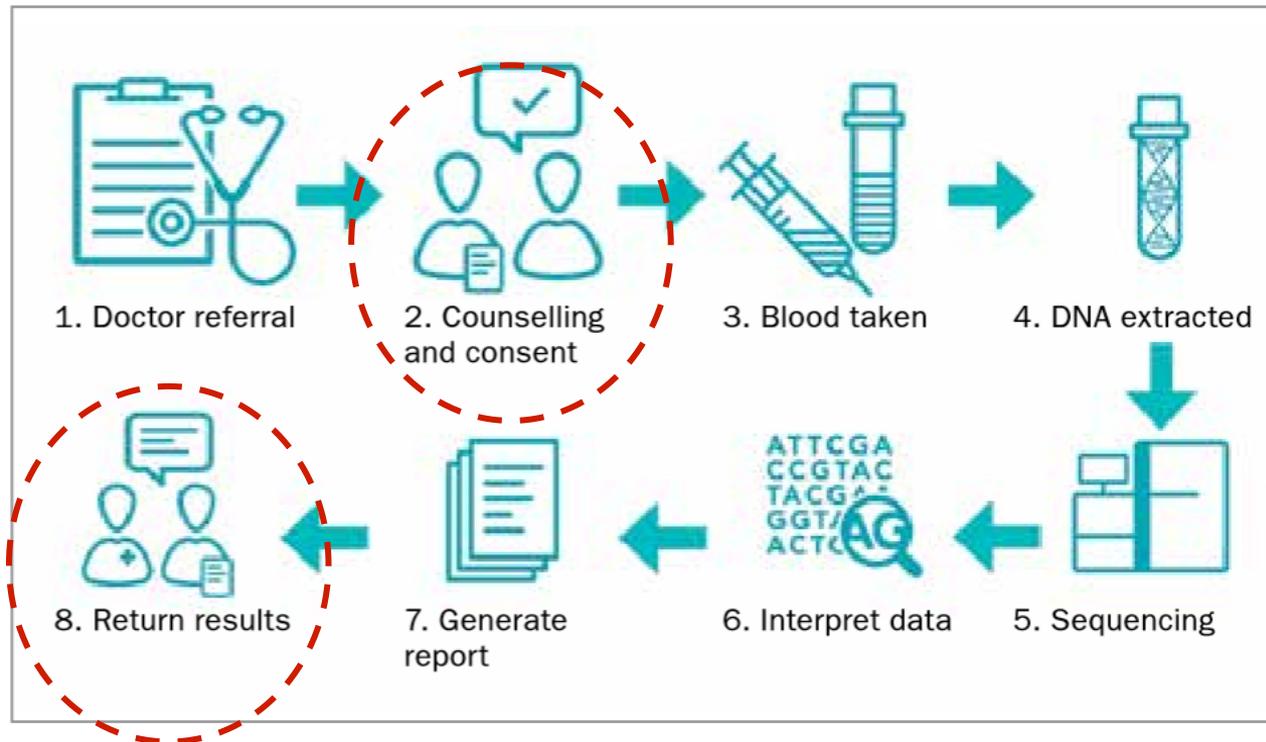
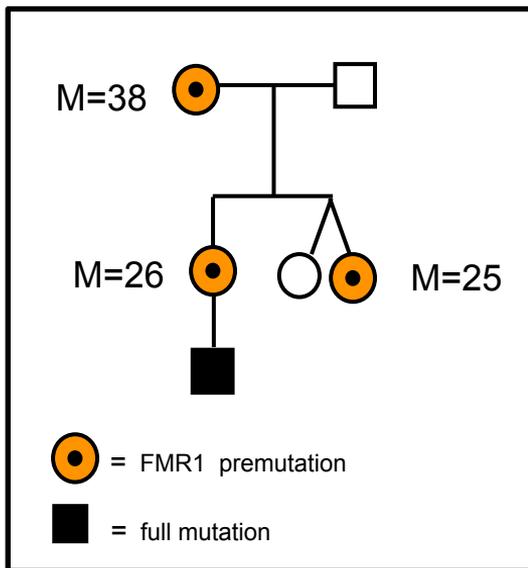


Figure. Typical genomic testing process.

Le malattie genetiche si associano ad una sensazione di paura, disperazione, inadeguatezza e devono essere gestite in maniera empatica e non autoritaria, sia prima che alla consegna del test

Counseling e consenso informato

Il counseling iniziale è volto a spiegare l'utilità del test genetico per quella determinata malattia



Il rilievo di una «premutazione» (55-199 CGG repeats) nel gene FMR1 in una donna con una insufficienza ovarica prematura:

- ❖ fornisce risposta eziologica
- ❖ permette lo screening dei familiari a rischio, consentendo l'eventuale pianificazione della gravidanza

Screening genetico: che raccomandazioni?

Lo screening deve essere volontario e
la privacy deve essere assicurata

Lo screening va eseguito solo dopo ottenimento del
consenso informato

I consulenti genetici hanno l'obbligo di assicurarsi di poter fornire
oltre al dato genetico anche informazioni adeguate sul suo
significato e sulle opzioni terapeutiche

Il laboratorio che esegue l'analisi genetica deve essere sottoposto
ad analisi di qualità e le metodiche implementate quando possibile

Tutti dovrebbero avere le stesse possibilità di accedere
all'analisi genetica

Il consenso informato

- ❖ Da firmare prima di procedere all'analisi genetica
- ❖ L'analisi genetica potrebbe non rivelare la causa genetica, nonostante la malattia sia chiaramente su base ereditaria
- ❖ A seconda del consenso utilizzato, il paziente può scegliere l'opzione di sapere solo se sono presenti mutazioni rilevanti per la sua particolare malattia o tutti i dati derivati dall'analisi, tra cui varianti di significato non noto o alterazioni genetiche non relate alla malattia in questione
- ❖ Alcuni consensi danno la possibilità di scegliere di sapere solo i risultati per i quali sono disponibili efficaci azioni di prevenzione, diagnosi precoce o terapia
- ❖ Richiesta al paziente di conservare il suo materiale biologico sia in forma di sangue, tessuto o in forma di acidi nucleici e/o proteine

Il referto



È il prodotto finale del test di laboratorio e spesso viene allegato alla cartella clinica

Deve essere scritto in un linguaggio chiaro, cercando di evitare il gergo medico oppure definendo il significato dei termini utilizzati

Deve riportare gli elementi essenziali del test eseguito, i risultati e la loro interpretazione, le referenze scientifiche di supporto, la metodologia utilizzata, la qualifica del personale addetto

Chi sono i consulenti genetici?



Negli USA sono generalmente laureati, hanno certificazione adeguata (Master Degree in Genetic Counseling, 66%)

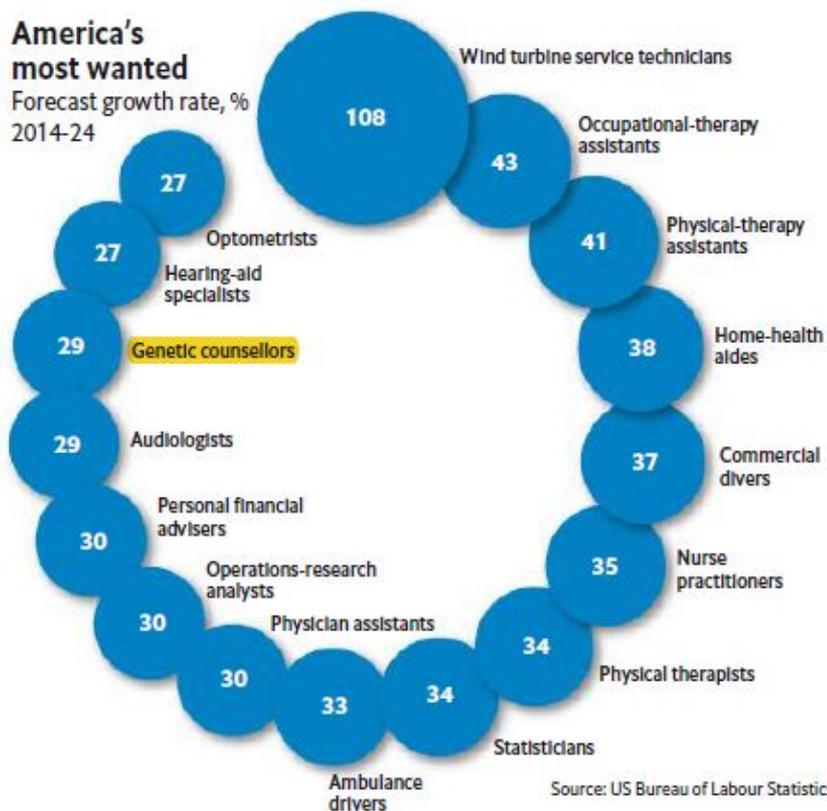
Sono prevalentemente donne (>95%), bianche (97%), < 35 anni (58%)

Hanno espresso volontà di informare e sostenere pazienti con malattie genetiche

Lavorano in Ospedali pubblici e privati (universitari nel 41% dei casi), in Centri per infertilità, in Compagnie farmaceutiche, in programmi governativi

America's most wanted

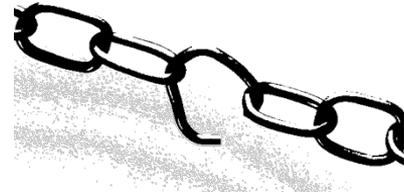
Forecast growth rate, %
2014-24



Source: US Bureau of Labour Statistics

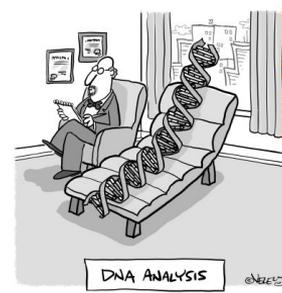
Graphic source: The Economist, The World in 2017 issue, 2017

Chi fa il counselling?



- ❖ I test genetici che valutano più di un gene malattia sono più complessi, anche perché aumenta il rischio di risultati «incidental». Per questo il counselling dovrebbe essere fatto in questi casi da genetisti medici o da consulenti certificati.
- ❖ I test genetici che valutano un singolo gene o mutazioni note, possono rientrare nella normale pratica clinica e il counselling può essere fatto anche da un medico non specialista in genetica. Per quanto concerne le patologie endocrine, lo specialista endocrinologo risulta nella maggior parte dei casi il migliore «erogatore» del counselling

Il ruolo dei consulenti genetici



Indicare quando i test genetici sono utili

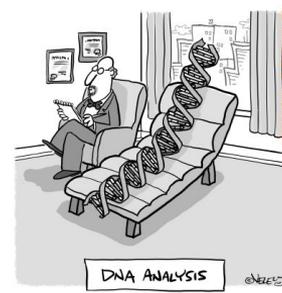
- prenatali in famiglie con malattie ereditarie o per fattori di rischio
- alla nascita (alcuni necessari, altri facoltativi)
- durante la vita adulta per identificare le basi genetiche di una malattia o nel caso di malattie ereditarie

Capire ed essere in grado di «usare» la genetica

- disegnare alberi genealogici, calcolare probabilità di malattia
- analizzare i risultati dei test genetici spiegandone il significato



Il ruolo dei consulenti genetici



Informare i pazienti e i familiari dell'impatto della genetica su di loro

- informare le coppie sul rischio di avere prole affetta
- informare le famiglie sulle implicazioni del test genetico
- inviare le famiglie al supporto psicologico/sociale
- valutare e spiegare i possibili rischi
- informare sulle possibili terapie

Saper valutare lo stress collegato alla comunicazione della presenza di una mutazione con conseguenze cliniche importanti per le quali non sono disponibili terapie

Testing molecolare

Sanger sequencing

Analisi di un singolo gene

Malattie causate da poche mutazioni in un unico gene

Analisi target dell'esone 16 di RET per mutazione M918T in paziente con fenotipo MEN2B

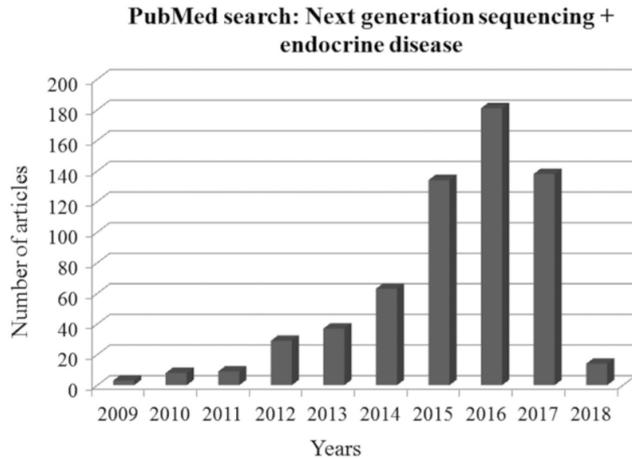
Analisi target nei familiari

NGS

Analisi in parallelo di molti geni in modo cost-effective

Malattie con cause genetiche multiple (sindromi neoplastiche, disordini differenziamento, ipopituitarismo congenito, ipotiroidismo congenito)

Analisi genetica di paziente con fenotipo MEN1 (tutto il gene è coinvolto, anche mutazioni di CDKN1B che danno MEN4, mutazioni in AIP che danno FIPA)



Persani et al., 2018

Next-Gen Sequencing Technologies



Roche GS-FLX



Life Technologies SOLiD



Illumina HiSeq



Life Technologies Ion Torrent

La tecnologia NGS **aumenta la precisione diagnostica** delle malattie endocrine e non. Genera anche nuove informazioni, migliora la conoscenza delle relazioni genotipo-fenotipo e aiuta allo sviluppo di linee guida di screening guidate dal genotipo e di registri, anche perchè un numero sempre maggiore di famiglie vengono identificate

Table 1 Principal applications, advantages and limitations of the three different next-generation sequencing (NGS) strategies.

NGS strategy	Principal application	Advantages	Limitations
Whole genome sequencing (WGS)	Studies of population genomics	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of SNVs, indels, SV and CNVs in coding and non-coding regions • PCR amplification not required, reducing the potential of GC bias • More consistent and uniform coverage compared to WES or Targeted NGS • A lower average read depth is required to achieve the same coverage as WES • No impact by sequencing read length • Performance unaffected by capturing or amplification procedures • Specific protocols of enrichment are not required • Complete information on the genetic variability of each sample 	<ul style="list-style-type: none"> • High cost • Low number of samples • Huge amount of genetic variants identified • Greater effort in the data interpretation • Limited applications in routine diagnostics
Whole exome sequencing (WES)	Identification of new causative genes	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of SNVs, indels, SV and CNVs in coding regions • Reduction of the cost in comparison with WGS • Reduced number of identified genetic variants with a reduction of resources needed for their storage and interpretation • Increased number of samples analysed • More suitable than WGS for clinical applications 	<ul style="list-style-type: none"> • Assessment of genetic variability only in exons • Heterogeneous coverage influenced by library preparation procedures • High risk of genetic incidental findings
Targeted NGS	Analysis of known causative genes	<ul style="list-style-type: none"> • Most suitable for clinical applications • Higher coverage and sequencing depth than WES • Customizable for different samples types, e.g. formalin-fixed paraffin-embedded tissues, cell free or circulating tumoural DNA, degraded samples • Highest number of samples • Reduced computational and storage resources • Lower testing costs than WGS and WES • Genetic variability is determined only for selected genes thus reducing the risk of incidental findings 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetic analysis restricted to selected regions • Variable and heterogeneous coverage • Problematic design of probes • Biases of library preparation: false-positive variants due to PCR duplicates or false negative results due to allelic drop out • Difficult identification of CNVs

It can capture all possible mutations

Cost effective

Cost effective

Come interpretare il risultato di un test genetico

Risultato	Interpretazione
Positivo	Identificata una variante genetica che si sa essere la causa o che molto probabilmente è la causa di una condizione genetica
Negativo	Non identificate varianti genetiche che sono considerate la causa di una condizione genetica
Variante di significato incerto	Identificata una variante genetica, ma non è chiaro se essa sia patogenetica o meno; in qualche caso l'analisi dei membri della famiglia potrebbe chiarire la natura della variante
Incidentale	Identificata una variante genetica in un gene apparentemente non correlato alla patologia del paziente; la variante ha significato clinico ed indica che il paziente ha una malattia genetica non diagnosticata o è a rischio di svilupparla; la variante ha significato clinico ed indica che l'individuo porta una variante recessiva ed è a rischio di avere discendenza con malattia genetica

Variante di significato non noto



Nel caso di variante di significato non noto avvisare il paziente che:

- ❖ la variante non spiega la malattia al momento
- ❖ sono necessarie ulteriori indagini, tra cui studi di segregazione e quindi i membri della famiglia verranno analizzati solo a questo scopo, non per fare diagnosi genetica predittiva
- ❖ è necessario proseguire con le analisi cliniche in tutti i familiari per tutta la vita, perché la variante trovata non spiega la malattia

Uno dei «problemi» principali che derivano dall'**analisi NGS** è il rilievo incidentale di varianti genetiche in geni non associati alla patologia in analisi, ma associati a patologie occulte

Problemi etici

Ci sono pazienti che pur volendo conoscere le basi genetiche della loro malattia, non vogliono avere dati che facciano prevedere lo sviluppo di future patologie

Il consenso informato per analisi NGS deve quindi prevedere la possibilità di rifiutarsi di conoscere risultati off-target

Tuttavia, alcuni **dati incidentali** che possono per esempio includere mutazioni in geni sicuramente associate allo sviluppo di neoplasie aggressive pongono grossi problemi etici, in quanto il paziente potrebbe essere trattato in maniera profilattica e guarito

**ACMG recommendations for reporting of incidental findings
in clinical exome and genome sequencing**

Constitutional mutations found in the genes on the minimum list (Table to be updated annually) **should be reported by the laboratory to the ordering clinician**, regardless of the indication for which the clinical sequencing was ordered

The Working Group recommends that laboratories seek and report only the types of variants within these genes that we have delineated (**only variants that have been previously reported and are a recognized cause of the disorder** or variants that are previously unreported but are of the type that is expected to cause the disorder)

It is the **responsibility of the ordering clinician/team** to provide comprehensive pre- and posttest counseling to the patient

Clinicians should alert patients to the possibility that clinical sequencing may generate incidental findings that could require further evaluation

Ci **sono vantaggi e svantaggi** relativamente alla
esecuzione di un test genetico

Il test genetico dovrebbe essere eseguito solo
dopo avere considerato
tutti i benefici, i costi e le implicazioni

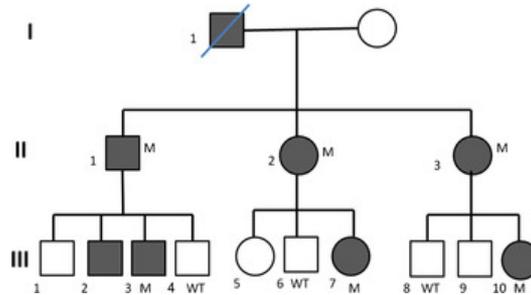
*Il test genetico ha molte importanti applicazioni,
anche se alcune di queste possono essere meritevoli
di considerazioni etiche*

*Tra queste l'uso dei test genetici per confermare
la paternità senza il consenso informato
di tutti gli individui coinvolti
e la selezione del sesso del feto*

Vantaggi dello screening genetico

Risultati positivi: intervento profilattico, come per es. mastectomia ed ovariectomia per carriers di BRACA1 e BRACA2

Risultati negativi: possibilità di evitare procedure diagnostiche, come per es. nei non-carriers di mutazioni in *MEN1*



Svantaggi dello screening genetico



Restrizioni legate ad occupazioni per le quali si richiede una elevata prestanza fisica o per alcune professioni particolari come il servizio militare



Discriminazioni sul lavoro

Nel caso di mancanza di terapia efficace: importante stress psicologico



Ricevere un risultato positivo da un test genetico può avere un impatto sulla possibilità di ottenere una assicurazione sulla vita o altre polizze basate sul rischio o simili

Parlamento Europeo «in merito all'analisi genomica nel campo delle assicurazioni»:



19. stabilisce che le assicurazioni non hanno alcun diritto di chiedere, prima o dopo la stipulazione di un contratto assicurativo, l'esecuzione di analisi genetiche, né la comunicazione dei risultati relativi ad analisi genetiche già effettuate e che le analisi genetiche non devono diventare una condizione preliminare nella stipulazione di un contratto assicurativo;

20. ritiene che gli assicuratori non possano pretendere di essere informati sui dati genetici a conoscenza dell'assicurato; in merito all'analisi genomica nei procedimenti penali:

21. chiede che le analisi genetiche possano essere richieste nei procedimenti penali solo in via eccezionale e – esclusivamente su decisione del giudice – in settori specificamente delimitati; in tale contesto si può ricorrere solo a quelle parti di un'analisi genomica che siano importanti nella fattispecie e non consentano di trarre conclusioni sulle informazioni genetiche nel loro insieme

Sotto l'aspetto legislativo lo scenario europeo si presenta alquanto eterogeneo, alcuni Paesi hanno emanato leggi ad hoc adottando disposizioni specifiche e vietando agli assicuratori sia di richiedere ai clienti di sottoporsi ad indagini genetiche prima della stipula del contratto, sia l'esito di test genetici già effettuati



Altri Stati non hanno messo in atto alcun intervento legislativo continuando ad applicare, anche nell'ambito delle informazioni genetiche, la disciplina sulla protezione dei dati sensibili. La mancanza di una normativa specifica viene in parte compensata dalla presenza di Codici etici e deontologici o Linee Guida nazionali ed internazionali volte ad orientare la condotta dell'operatore che si accinge ad eseguire indagini genetiche richieste da enti di diversa natura (datori di lavoro, compagnie assicurative, ecc...).

Per ovviare alla eterogeneità il Consiglio d'Europa ha approvato, sotto forma di raccomandazione, un testo volto a proibire alle compagnie di assicurazione di utilizzare e richiedere test genetici per determinare premi o indennizzi assicurativi

Disciplina di protezione legale diretta a
preservare fortemente la riservatezza
delle informazioni genetiche



L'autorizzazione generale del Garante per la protezione dei dati personali n. 2/1999 relativa al trattamento dei dati sensibili da parte di banche, assicurazioni, ecc...
non permette il trattamento di dati genetici da parte di soggetti che esercitano attività assicurative; la tutela delle informazioni genetiche è parte dei diritti fondamentali della persona e il sistema pubblico non può utilizzarle per limitare la libertà e l'uguaglianza

Sempre sul versante assicurativo, il Codice Civile italiano al capo XX riconosce alle imprese assicuratrici la possibilità di disporre delle sole informazioni sullo stato di salute attuale del contraente, il quale è tenuto a fornire al riguardo le notizie di cui è a conoscenza, con esclusione delle informazioni genetiche di carattere predittivo

Codice di Deontologia Medica, in base al quale: "il medico non deve eseguire test genetici o predittivi a fini assicurativi od occupazionali se non a seguito di espressa e consapevole manifestazione di volontà da parte del cittadino interessato che è l'unico destinatario dell'informazione"

Conclusioni

Ci sono vantaggi e svantaggi relativamente alla esecuzione di un test genetico

Il test genetico dovrebbe essere eseguito solo dopo avere considerato tutti i benefici, i costi e le implicazioni

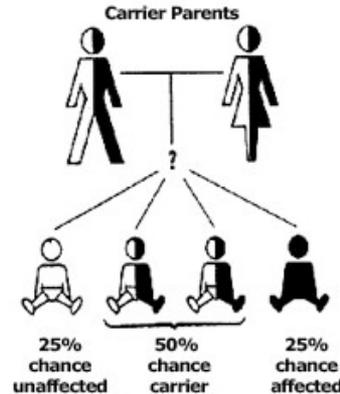
In alcuni casi il risultato di un test genetico andrebbe discusso con un team pluri-specialistico



Conclusioni

I consulenti genetici dovrebbero avere avuto un training adeguato e dovrebbero essere in grado di fornire informazioni relative alla ereditarietà, al rischio di malattia, ai test disponibili, alle opzioni terapeutiche

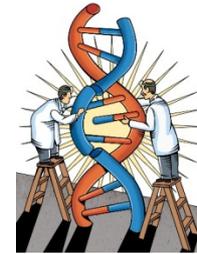
Dovrebbero essere in grado di gestire in maniera differente pazienti con una alterazione genetica che potrebbe portare ad una malattia e famiglie con un disordine genetico noto



Prospettive future

Negli ultimi 10 anni i test genetici sono diventati più accessibili con risultati disponibili in tempi più rapidi

È prevedibile che aumenteranno le nostre conoscenze sul genotipo fenotipo di molte patologie e che altri geni malattia verranno individuati

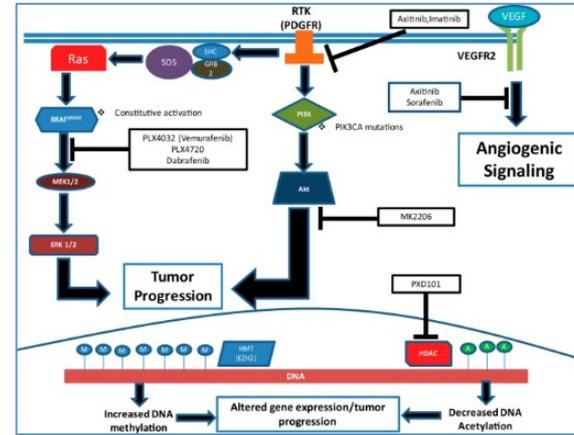


I test genetici, verranno sempre più utilizzati nella medicina preventiva, analizzando individui sani ma a rischio di sviluppare malattie genetiche

In Italia il counseling viene fatto dai medici,
potremmo estendere ad assistenti sociali ed infermieri ?

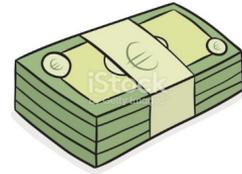
Prospettive future

Verranno implementati test genetici su DNA o RNA estratto da tessuti tumorali, al fine di individuare farmaci diretti contro una determinata alterazione genetica



È prevedibile infine che nel futuro i dati genetici dei pazienti diventeranno più accessibili e diventeranno di uso comune per indirizzare il miglior atteggiamento diagnostico terapeutico

Gli importati avanzamenti tecnologici degli ultimi anni stanno portando ad una progressiva riduzione dei costi di sequenziamento e questo si tradurrà in un aumento nel numero di analisi genetiche, anche per quanto riguarda le patologie endocrine



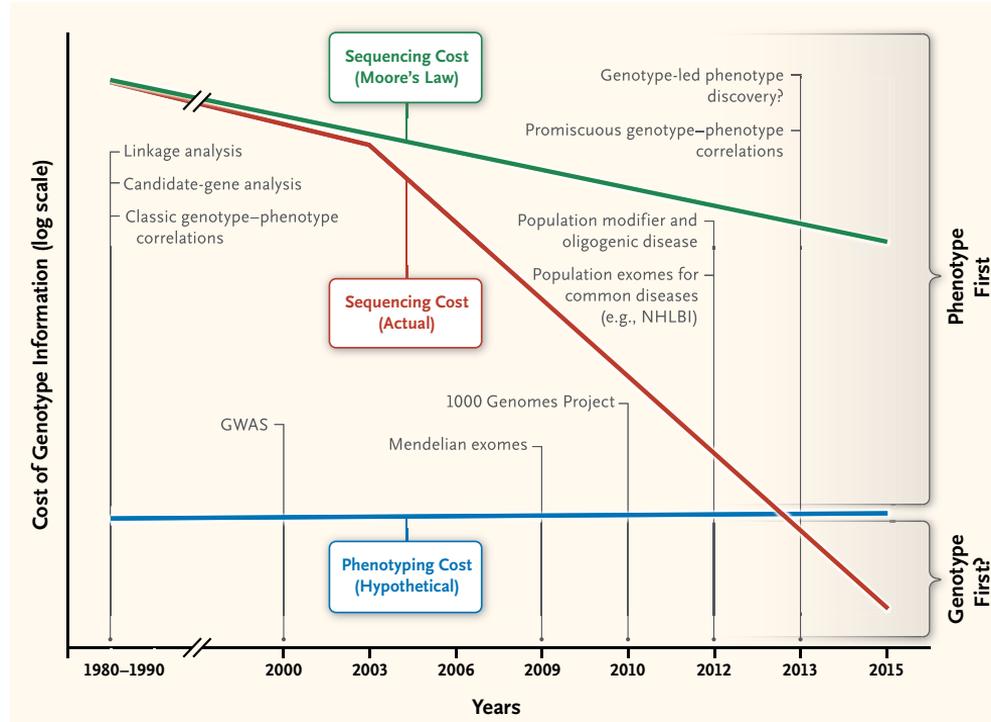
Nel nostro laboratorio, il costo della WES si è ridotto da 1000 euro/campione nel 2015 a 500 euro/campione nel 2018

I costi vanno considerati nel contesto del possibile cambiamento che possono determinare nell'approccio diagnostico terapeutico di un paziente e dei suoi familiari

Genotype–Phenotype Correlation — Promiscuity in the Era of Next-Generation Sequencing

NEJM 2014

James T. Lu, Ph.D., Philippe M. Campeau, M.D., and Brendan H. Lee, M.D., Ph.D.



laura.fugazzola@unimi.it



<https://www.orpha.net>



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Test genetici per mutazioni germinale in endocrinologia:dove eseguirli?

Centri di Genetica Medica



Lombardia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto
Laboratorio Ricerche endocrino-metaboliche Istituto Auxologico Italiano IRCCS MILANO		Prof. Luca PERSANI	Tel: 02-619112738 Sig.ra Veronica LICCIARDELLO v.licciardello@auxologico.it Dr.ssa Fabiana GUIZZARDI fabiana.guizzardi@gmail.com Dr Marco BONOMI m.bonomi@unimi.it

Geni analizzati /Patologie



FGD/Aladdin syndrome

AAAS	
MC2R	MKRN3
MRAP	NROB1
NR5A1	
POMC	
NNT	

Congenital Hypothyroidism

DUOX2	PAX8
DUOXA2	SLC26A4
FOXE1	SLC5A5
GLIS3	TG
IYD	TPO
JAG1	TSHR
NKX2-1	
NKX2-5	

Primary Ovarian Insufficiency

BMP15	POLG
FIGLA	HSD17B4
FOXL2	FXN
GDF9	STAG3
NOBOX	FMR1
NR5A1	SYCE1
FSHR	
LHR	

Central Hypothyroidism

IGSF1	
TBL1X	
TRH	
TRHR	
TSHB	

Leydig Hypoplasia

LHCGR	
-------	--

Hypogonadotropic Hypogonadism

CHD7	LEP	NROB1
DUSP6	LEPR	FSHB
FEZF1	NSMF	LHB
FGF17	PROK2	
FGF8	PROKR2	
FGFR1	SEMA3A	
FLRT3	SEMA3E	
GNRH1	SEMA7A	
GNRH2	SOX10	
GNRHR	SOX2	
HS6ST1	SPRY4	
IL17RD	TAC3	
KAL1	TACR3	
KISS1	WDR11	
KISS1R	TBX3	

Combined Pituitary Hormone Defects

HESX1	IGSF1
LHX3	SOX2
LHX4	
POU1F1	
PROP1	

MEN 1-4/FPP/FIPA/CARNEY

AIP	GPR101	FXN
BRAF	PRKAR1A	
CDC73	RET	
CDKN1B	SDHA	
GNAS	SDHAF2	
HRAS	SDHB	
MEN1	SDHC	
NF1	SDHD	
VHL	TMEM127	
MAX	EPAS1	

Short stature

GH1	ACAN
GH2	SHOX
GHR	
GHRH	
GHRHR	

Precocious puberty

MKRN3	FSHR
GNRH1	LHCGR
GNRH2	TAC3
GNRHR	TACR3
KISS1	
KISS1R	

Thyroid Hormone action defects

THRA	DIO1	SLC16A2
THRB	DIO2	SECISBP2
DSD		
AR	NR5A1	

Alagille syndrome

JAG1	
NOTCH2	



Piemonte



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Geni analizzati (Patologia)
SC. Genetica Medica AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Molinette TORINO	Corso Bramante TORINO	Prof. ssa Barbara PASINI	Tel: 011-6336771/4056 genetica_medica@molinette.piemonte.it	MEN1 (MEN1) RET (MEN2) CDKN1B (MEN 4) VHL (S. von Hippel Lindau) SDH B-C-D (S.PPGL 1-3-4) SDHAF2 (S.PPGL 2) TNEM 127 MAX CYP21A2 (deficit 21OHLasi) CYP17A1 (deficit 17αOHLasi) HSD3B2 (deficit 3βolo) SRY (disgenesia gonadica) Test metilazione (S. Prader-Willi) TP53 (S. Li-Fraumeni)



Piemonte



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Geni analizzati (Patologia)
Counseling genetico AOU San Luigi ORBASSANO TORINO	Regione Gonzole 14 ORBASSANO (TO)	Dott. ssa Daniela GIACHINO	Tel: 011-9026205 genmed- dscb@unito.it	Counseling genetico Prelievo per test codificati ed invio in altra sede
Laboratorio Onco- logia Molecolare Fondazione Edo ed Elvio Tempia c/o Osped. Degli Infermi BIELLA	v. Dei Ponderanesi 2 PONDERANO (BI)	Dott.ssa Maria SCATOLINI	Tel: 015-115153143	RET (MEN2) Analisi pannelli di geni o intero genoma in NGS, previa richiesta/convenzione con ospedale richiedente



Piemonte



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Geni analizzati (Patologia)
Genetica- Biologia Molecolare AO S.Croce e Carle CUNEO	v. A. Carle 5 Fraz CONFRERIA (CN)	Dott. ssa Silvana UNGARI	Tel: 0171-611311	Counseling genetico Prelievo per test codificati ed invio in altra sede



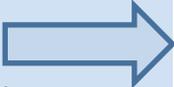
Piemonte



ITALIAN CHAPTER

Roma 8-11 novembre 2018

Sede	Responsabile	Geni analizzati (Patologia)
<p>AOU Maggiore della Carità di Novara</p> <p>Laboratorio di Analisi Cliniche (1)</p> <p>Settore di genetica- Biologia Molecolare (2)</p> <p>NOVARA</p>	<p>1-Direttore Prof. Umberto DIANZANI</p> <p>2- Prof.ssa Mara GIORDANO</p>	<p>HNF1B (Nefropatia con cisti renali multiple bilaterali e diabete)</p> <p>SHOX1 (Displasia mesomelica di Langer, Discondrosteosi di Leri-Weill, Bassa Statura SHOX-correlata)</p> <p>GH1 (Deficit isolato dell'ormone della crescita)</p> <p>GHRHR (Deficit isolato dell'ormone della crescita)</p> <p>HESX1 (Deficit isolato e combinato dell'ormone della crescita)</p> <p>PROP1 (Deficit combinato dell'ormone della crescita)</p> <p>PIT1 (Deficit combinato dell'ormone della crescita)</p> <p>LHX3 (Deficit combinato dell'ormone della crescita)</p> <p>LHX4 (Deficit combinato dell'ormone della crescita)</p> <p>GLI2 (Ipopituitarismo)</p> <p>FGFR3 (Acondroplasia)</p> <p>NPR2 (Bassa Statura)</p> <p>THRA (Resistenza periferica agli ormoni tiroidei)</p> <p>THRB (Sindrome di Refetoff)</p> <p>TSHR (Ipotiroidismo)</p> <p>FMR1 per Sindrome dell'X Fragile (Ritardo mentale)</p>





Piemonte



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

NGS - PANNELLO DI 69 GENI COINVOLTI IN BASSA STATURA/IPOPITUITARISMO/RASopatie/Sindrome di Noonan

A2ML1	FGF8	GLI3	KAT6B	NF1	PROK2	SLC26A2
ACAN	FGFR1	GNAS	KDM6A	NPPC	PROKR2	SOS1
ANKRD11	FGFR3	HDAC6	KRAS	NPR2	PROP1	SOS2
BRAF	FLNB	HESX1	LHX3	NRAS	PTPN11	SOX2
CBL	GH1	HMGA2	LHX4	OTX2	RAF1	SOX3
CHD7	GHR	HRAS	LIG4	PCNT	RIT1	SOX9
COL2A1	GHRH	IGF1	LZTR1	PDE3A	SHH	SPRED1
COMP	GHRHR	IGF1R	MATN3	PDE4D	SHOC2	STAT5B
CUL7	GHSR	IGFALS	MEK1	POC1A	SHOX	TRIM37
FGD1	GLI2	IHH	MEK2	POU1F1	SHP2	





Roma, 8-11 novembre 2018

Piemonte



ITALIAN CHAPTER



NGS - PANNELLO DI GENI COINVOLTI NELL'OBESITA' GENETICA (in progress)

ALMS1	BBS9	FLOT1	LEP	MKKS	PCK1	SNRPD2	TTC8
ARL6	BBS10	G6PC	LEPR	MKRN3	PCSK1	SNRPN	TUB
BBS1	BBS12	GNAS	LZTFL1	MKS1	PHF6	SPG11	WDPCP
BBS2	BDNF	IRS1	MAGEL2	MRAP2	POMC	TBX3	KSR2
BBS4	CCDC28B	IRS2	MC3R	NDN	PRKAR1A	THRB	CPE
BBS5	CEP290	IRS4	MC4R	NTRK2	PTEN	TMEM67	CRHR1
BBS7	CRHR2	KIDINS220	MCHR1	PAX6	SIM1	TRIM32	MYT1L



Veneto



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto
1 – AMB – Unità Tumori Ereditari e Endocrinologia Oncologica (UTE)	1 – v. Giustiniani 2, PADOVA	1 – Drssa S.ZOVATO	1 – Tel: 049-8215503 segreteria.cfc@iov.veneto.it
2– LAB- DME-CTC IOV – IRCCS	2 - Corso Stati Uniti 4 PADOVA	2 – Dr G. BARBON	2- Tel: 049-8215994 segreteria.labute@iov.veneto.it
PADOVA			

Geni analizzati /Patologie





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Geni Analizzati	Patologia
<u>Livello:</u> AIP, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, MEN1, <u>Il livello:</u> PRKACA, PRKAR1A	Acromegalia familiare/ Adenoma ipofisario
<u>Livello:</u> TP53, MEN1 <u>Il livello:</u> PRKAR1A, ATRX	Carcinoma del surrene
<u>Livello:</u> RET <u>Il livello:</u> ESR2	Carcinoma midollare della tiroide
<u>Livello:</u> MET	Carcinoma papillare renale ereditario
<u>Livello:</u> TSC1, TSC2, FLCN	Carcinoma renale (angiomiolipomi)
<u>Livello:</u> VHL (e BRK1), SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, PTEN, MET, FH, FLCN, CDC73 <u>Il livello:</u> BAP1, PBMR1, RET, TMEM127, SDHAF1, SDHAF3, SDHAF4	Carcinoma renale (tutte le istologie tranne angiomiolipomi)
<u>Livello:</u> PRKAR1A, PDE11A, PDE8B <u>Il livello:</u> PRKACA	Complesso di Carney - Cushing familiare
<u>Livello:</u> FH, MAX, NF1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL (e BRK1) <u>Il livello:</u> ATRX, DNMT3A, EGLN1, EGLN2, EPAS1, FGFR1, H3F3A, KIF1B, KMT2D, MDH2, MEN1, MERTK, MET, SDHAF1, SDHAF3, SDHAF4, SLC25A11, TP53	Feocromocitoma/ Paraganglioma
<u>Livello:</u> CASR, AP2S1, GNA11 <u>Il livello:</u> MEN1, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, CDC73, RET	Iperparatiroidismo (Ipercalcemia Ipoalciurica familiare)



Roma, 8-11 novembre 2018



ALIAN CHAPTER

<u>L livello:</u> CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, MEN1, RET	Iperparatiroidismo primitivo
<u>Il livello:</u> AIP, CASR, AP2S1, GCM2, GNA11	
<u>L livello:</u> ARMC5, PRKAR1A	Iperplasia surrenalica macronodulare bilaterale primaria
<u>Il livello:</u> MEN1, FH, PDE11A, PDE8B, PRKACA	
<u>L livello:</u> FH	Leiomiomatosi e cancro del rene ereditari
<u>L livello:</u> PTEN	Malattia di Cowden
<u>L livello:</u> RET	Malattia di Hirschsprung
<u>L livello:</u> VHL (e BRK1)	Malattia di Von Hippel Lindau
<u>L livello:</u> MEN1, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C	Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 e 4
<u>L livello:</u> RET	Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2
<u>L livello:</u> SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD	
<u>Il livello:</u> DNMT3A, FH, MAX, SDHAF1, SDHAF3, SDHAF4, TMEM127, VHL (e BRK1)	Paraganglioma della testa e del collo
<u>L livello:</u> FLCN	Sindrome di Birt-Hogg-Dubè
<u>L livello:</u> TP53	Sindrome di Li Fraumeni
<u>L livello:</u> CDC73	Sindrome iperparatiroidismo - tumore della mandibola
<u>L livello:</u> TSC1, TSC2	Sclerosi Tuberosa



Veneto



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
AOU Padova UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica PADOVA	v. Giustiniani 3 PADOVA	Prof. Maurizio CLEMENTI	Tel: 049-8213513 Fax: 049-8217619 ambulatorio.genetica@ aopd.veneto.it	GNAS (S.Cushing da iperplasia macronod. surreni) HESX1 (Deficit GH e anomalie ipofisi, Deficit combinato hh ipofisi 5) CDH23 (Adenoma ipofisi, tipi multipli) POU1F1 (Deficit combinato hh ipofisi 1) PROP1(Deficit combinato hh ipofisi2) LHX 3-4 (Deficit combinato hh ipofisi 3-4) THRβ (Resist. hh tiroideo, ipofisaria selettiva Pannello Ipogonadismo/ / S.Kallmann
ANOS1_(KAL1), CHD7, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FLRT3, FSHB, GATA4, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, KISS1, KISS1R, LHB, NSMF, PROK2, PROKR2, SEMA3A, SPRY4, TAC3, TACR3, WDR11				





Roma, 8-11 novembre 2018

Veneto



ITALIAN CHAPTER



Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
AOU Padova Centro Crioconservazione Gameti maschili PADOVA	v. Modena 9 PADOVA	Prof. Carlo FORESTA	Tel: 049-8218398	Microdelezioni cromosoma Y Gene Recettore androgeni INLS3 LGR8 Gene Promot e Recettore FSH NR5A1 (Testicolopatie/Infertilità maschile/Criptorchidismo)
AO Padova -Clinica Medica 3 Univ. Padova – Dip. Medicina (DIMED) PADOVA	Lab. Endocrino- Metabolico v.Ospedale Civile 105 PADOVA	Prof. Roberto VETTOR 049-8212648	Laboratorio Tel: 049-8213032 Fax:049-8218550 gabriella.milan@unipd.it catia.pilon@unipd.it marnie.granzotto@unipd.it	Seq CDS gene ALMS1 (S. Almström) MC4R, OB, OBR (Obesità) MEN 1 (MEN1) Gene chimerico 11 β OHlasi/ aldosterone sintetasi (Iperaldosteronismo primitivo)



Veneto



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
AO Padova UOC Endocrinologia Università Padova - Dip. Medicina (DIMED) PADOVA	Lab. Endocrinologia v.Ospedale Civile 105 PADOVA	Prof. Ssa Carla SCARONI Prof.ssa Caterina MIAN	Tel: 049-8213011 Tel: 049-8214266 carla.scaroni@unipd.it caterina.mian@unipd.it	MEN1, AIP , PRKAR1, RET, TSHR, THRB, DIO2, CDC73, TERT, CASR, ARMC5
AO Verona Laboratorio Biologia Molecolare c/o Anatomia Patologica Policlinico GB Rossi VERONA	P.Le LA Scuro VERONA	Prof. Aldo SCARPA	Tel: 045-8127458 aldo.scarpa@univr.it	MEN 1 MEN 2 MEN 4 VHL



Friuli Venezia Giulia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano AVIANO PORDENONE	V. Gallini AVIANO (PN)	Dr.ssa A. VIEL	0434-659435	RET (MEN2)



Emilia Romagna



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
UO Genetica Medica AOUs Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi BOLOGNA	v. Massarenti, 9 BOLOGNA	Direttore Prof. Marco SERI Consulenza genetica oncologica: Dott. ssa Daniela TURCHETTI Laboratorio: Dott. Cesare ROSSI	Segreteria UO: Tel: 051-2143694 daniela.turchetti@unibo.it cesare.rossi@unibo.it	MEN1 (MEN1) RET (MEN2) VHL (S. von Hippel Lindau) PTEN (S. di Cowden) SDH B-D (S.PPGL 1-4) (x Feo/PGL in corso di validazione pannello NGS) PRKR1B (Carney Complex) DICER1 (S. DICER1)
Endocrinologia Ospedale Sant'Anna CONA FERRARA	v. Aldo Moro, 8 CONA (FE)	Prof.ssa Maria Chiara ZATELLI	Tel: 0532-236682 ztlmch@unife.it	MEN1 (MEN1) RET (MEN2) CDKN1B (MEN 4) AIP (adenomi ipofisari familiari)



Toscana



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
Dip. Scienze Mediche, Sperimentali e Cliniche M. Serio Laboratorio Endocrinologia «Cubo», AOU Careggi - FIRENZE	v.le Pieraccini 6 FIRENZE	Prof. Mario MAGGI	Dr. Tonino ERCOLINO Lab: Tel: 055-2758241 Cell: 3298081725 ercolinot@aou-careggi.toscana.it tonino.ercolino@unifi.it	Pannello NGS per suscettibilità Feocromocitoma / Paraganglioma: SDH A-B-C-D-AF2, VHL, MAX, TNEM127, RET, EPAS1, FH, EGLN1, KIF1B β VHL (S. von Hippel Lindau) RET (MEN2) Test MLPA per ricerca riarrangiamenti genomici nei geni SDH A-B-C-D-AF2, VHL



Toscana



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
<p>Centro Riferimento Regionale su Tumori Endocrini Ereditari</p> <p>Dip Medicina Interna</p> <p>AOU Careggi</p> <p>FIRENZE</p>	<p>v.le Pieraccini 6</p> <p>FIRENZE</p>	<p>Prof. Ssa Maria Luisa BRANDI</p>		<p>CAS, MEN1, RET, GNAS1, COL1A1, LRP5, TNSALP, AIRE, PTH, PTH1R, FGF23, PHEX, GALNT3, SOST, HRPT2, TNFS7F11A, GNA11, CDKN1B, KLOTHO</p>
<p>Dip Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche (M.Serio)</p> <p>Unità Medicina Genetica – Osp Pediatrico Meyer</p> <p>FIRENZE</p>	<p>v. Pieraccini 24</p> <p>FIRENZE</p>	<p>Prof.ssa Sabrina GIGLIO</p>	<p>Tel 055-5662942</p> <p>Fax 055-5662849</p> <p>sgiglio@meyer.it</p> <p>sabrinarita.giglio@unifi.it</p>	<p>Centro riferimento per analisi esoma</p> <p>Pubertà precoce, amenorrea primaria e secondaria, bassa statura, displasie scheletriche, ipogonadismi ipogonadotropi, DM monofattoriale MODY (tutti i tipi), obesità genetiche</p>



Toscana



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Test genetici (Patologia)
Az Ospedaliera Universitaria Senese UOC Endocrinologia SIENA	v.le Bracci 1 SIENA	Prof.ssa Maria Grazia CASTAGNA	Tel 0577-585243 Fax 0577-586187 Silvia Cantara cantara@unisi.it	MC4R, LEP, LEPR, FTO, BDNF, POMC (Pannello Obesità) RET (MEN2)
Az Ospedaliera Universitaria Senese UOC Medicina Molecolare e Genetica SIENA	v. Le Bracci 1 SIENA	Prof. Vincenzo SORRENTINO	Tel/Fax 055-586264 Dr Alfredo ORRICO a.orrico@ao-siena.toscana.it vincenzo.sorrentino@unisi.it	RET (MEN2) Pannello NGS per menopausa precoce



Roma, 8-11 novembre 2018

Marche



ITALIAN CHAPTER



Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Geni analizzati (Patologia)
Clinica Endocrinologia Univpm ANCONA	V Conca ANCONA	Prof. Giancarlo BALERCIA	Tel: 071-5963738 g.balercia@univpm.it	Microdelezioni cromosoma Y
ASCOLI PICENO		Dr. PIANESE	Tel: 073-6358309	MODY2 MODY3



Puglia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Sede	Indirizzo	Responsabile	Contatto	Geni analizzati (Patologia)
Genetica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza SAN GIOVANNI ROTONDO FOGGIA	v.Le Cappuccini SAN GIOVANNI ROTONDO (FG)	Dr Vito GUARNIERI	Tel:0882-416347	MEN1 (MEN1) RET (MEN2) CDKN1B (MEN 4) VHL (S. von Hippel Lindau) CDC73 (IPTH con tumore mascella) SDH A-B-C-D, SDHAF2, MAX, NF1, VHL, TNEM,RET (Feocromocitoma/Paraganglioma) AIP (acromegalia familiare) FH (leiomiomatosi e tumore a cc renali) CYP21A2 (deficit 21OHlasi) CYP17A1 (deficit 17αOHlasi) HSD3B2 (deficit 3βolo) GALNT3,FGF23,KI (Calcinosi tumorale iperfosfatemica) SAMD9 (Calcinosi tumorale normofosfatemica)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Paolo Beck Peccoz, Laura Fugazzola,
Alberto Falchetti, Nadia Cremonini

Grazie per la partecipazione