



## SCHEDA INFORMATIVA E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER AMD genetic test 6

Approvata dalla Società Oftalmologica Italiana a Luglio 2012

### Che cos'è un test genetico?

Per test genetico si intende l'analisi del DNA individuale a scopo clinico. Tale analisi consente di evidenziare alterazioni correlate con patologie o disturbi ereditabili (mutazioni e polimorfismi). Questa definizione include gli screening prenatali, neonatali e dei portatori ed i test sulle famiglie a rischio. I risultati di queste indagini si possono applicare alla diagnosi ed alla prognosi di malattie ereditarie, alla predizione del rischio-malattia, ed all'identificazione dei portatori sani. Esistono tre tipologie principali di test genetico: i test diagnostici, che stabiliscono la presenza di patologie in atto, i test preclinici (o presintomatici), che rilevano alterazioni patologiche prima che si manifestino i sintomi della malattia, ed i test di suscettibilità per una (o del rischio di) malattia. A quest'ultimo gruppo appartengono tutti quei test che forniscono informazioni probabilistiche sulla predisposizione genetica e comprendono anche i Test genetici relativi alla DMLE.

### Modalità di prelievo per i TEST AMD

Il DNA sul quale si effettua il test genetico DMLE viene ottenuto tramite un comune tampone orale. L'operazione è molto semplice, rapida e del tutto indolore e consiste nell'utilizzo di uno spazzolino morbido monouso sterile che viene sfregato per pochi secondi contro la parete interna delle guance. Tale operazione consente di ottenere dalla **mucosa** orale piccole quantità di cellule contenenti il DNA del soggetto, che verrà estratto e sottoposto all'indagine genetica.

### Piccolo glossario di genetica

**DNA:** L'acido desossiribonucleico o deossiribonucleico (DNA) è un acido, presente quasi esclusivamente nel nucleo delle cellule, che contiene le informazioni necessarie alla sintesi delle molecole indispensabili (RNA e proteine) per lo sviluppo ed il corretto funzionamento della maggior parte degli organismi viventi. Dal punto di vista chimico, il DNA è una molecola lunghissima formata dalla ripetizione di quattro tipi di piccole molecole chiamate complessivamente nucleotidi (deossiribonucleotidi): adenina, timina, guanina e citosina. Il modo in cui queste piccole molecole sono ripetute lungo il DNA è detto sequenza dei nucleotidi, ed è critica per la formazione di RNA e proteine e, in definitiva, per il corretto compimento di tutti i processi alla base di una normale fisiologia.

**Geni:** i geni sono dei pezzi del DNA la cui sequenza codifica per RNA e/o proteine. Per semplificare, possiamo dire che sullo "stampo" di ogni gene viene sintetizzata una molecola di RNA messaggero e che questa a sua volta viene trasformata in proteina. La proteina avrà una sequenza di aminoacidi corrispondente alla sequenza di nucleotidi presente nel relativo gene.

**Polimorfismi e mutazioni:** si tratta di variazioni nella sequenza nucleotidica del DNA (e quindi nei geni) che comportano alterazioni funzionali negli RNA e/o nelle proteine corrispondenti. Se le variazioni sono tali da compromettere la funzione della proteina, si parla di mutazioni, eventi relativamente rari ed in genere causa di malattia. Quando, come molto più spesso avviene, le variazioni nucleotidiche causano solo cambiamenti nelle proprietà delle proteine corrispondenti, si parla di polimorfismi. Questi ultimi possono essere



fisiologicamente neutri (come quelli legati alle differenze nel colore di capelli e occhi). In altri casi, possono causare disturbi o patologie o contribuirvi combinandosi con fattori ambientali o legati allo stile di vita.

**Odds Ratio (OR):** si tratta di un indice utilizzato per definire il rapporto di associazione tra due fattori, per esempio tra un fattore di rischio e una malattia. Il calcolo dell'OR prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento (ad esempio, malattia) rispettivamente nei soggetti esposti e in quelli non esposti al fattore di rischio in studio. Se il valore dell'OR (all'interno degli intervalli di confidenza) comprende il valore di 1 il fattore di rischio è ininfluenza sulla comparsa della malattia. Se il valore dell'OR è maggiore di 1, il fattore di rischio è associato e può essere implicato nella comparsa della malattia; se il valore dell'OR è minore di 1 il fattore di rischio si trasforma in una caratteristica di inversa associazione e cioè di difesa contro la malattia.

### Il test genetico AMDgenetic<sub>test6</sub>

Il test AMDgenetic<sub>test6</sub> valuta 7 polimorfismi in 5 geni e permette di stimare il rischio genetico di DMLE avanzata. Il test si effettua mediante il prelievo di materiale biologico da mucosa orale per mezzo di spazzolini per brushing citologico, monouso sterili.

Il test AMDgenetic<sub>test6</sub> si basa sulle più recenti pubblicazioni scientifiche in materia di Genetica della Degenerazione Maculare. I principali studi sull'argomento che risultano in letteratura sono i seguenti:

1. Zanke, B., et al., *A genetic approach to stratification of risk for age-related macular degeneration*. Can J Ophthalmol, 2010. **45**(1): p. 22-7.
2. Yu, Y., et al., *Prospective Assessment of Genetic Effects on Progression to Different Stages of Age-related Macular Degeneration Using Multi-state Markov Models*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012.
3. Swaroop, A., et al., *Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2009. **10**: p. 19-43.
4. Sobrin, L., et al., *ARMS2/HTRA1 locus can confer differential susceptibility to the advanced subtypes of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(2): p. 345-52 e3.
5. Seddon, J.M., et al., *Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors*. Ophthalmology, 2011. **118**(11): p. 2203-11.
6. Raychaudhuri, S., et al., *A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration*. Nat Genet, 2011. **43**(12): p. 1232-6.
7. Piermarocchi, S., et al., *The prevalence of age-related macular degeneration in Italy (PAMDI) study: report 1*. Ophthalmic Epidemiol, 2011. **18**(3): p. 129-36.
8. Mares, J.A., et al., *Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(4): p. 470-80.
9. Klein, M.L., et al., *Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(12): p. 1543-50.
10. Hageman, G.S., et al., *Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration*. Hum Genomics, 2011. **5**(5): p. 420-40.
11. Francis, P.J. and M.L. Klein, *Update on the role of genetics in the onset of age-related macular degeneration*. Clin Ophthalmol, 2011. **5**: p. 1127-33.

Sulla base della corrente letteratura, il test AMDgenetic<sub>test6</sub> analizza i polimorfismi che, tra quelli correlati alla Degenerazione Maculare, risultano avere OR più rilevanti in senso predisponente o protettivo, fornendo nel loro insieme una sensibilità superiore al 80% ed una specificità superiore al 60%. I polimorfismi analizzati sono i seguenti:



**ARMS2** (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) è un locus genetico strettamente associato con il rischio di sviluppare la DMLE. Il polimorfismo analizzato, identificato con il codice rs10490924, ove presente nelle varianti TT e GT è correlato ad un elevato rischio di sviluppare DMLE in forma avanzata.

**CFH** (Complement Factor H) è un gene che contiene le informazioni per la produzione della proteina del complemento H. Tale proteina è coinvolta in specifici processi immunologici ed infiammatori. I polimorfismi analizzati nel test, identificati con i codici rs1061170, rs1410996 ed rs403846 ove presenti nelle varianti CC o CT, CC o CT e GA o AA rispettivamente, sono correlate ad un maggiore rischio di sviluppare DMLE in forma avanzata.

**C3** (complement component 3) è un gene che contiene le informazioni necessarie per la produzione della proteina del complemento 3. Anch'essa, come il CFH, è implicata nei processi immunologici ed infiammatori. Il polimorfismo analizzato nel test, identificato con il codice rs2230199, ove presente nelle varianti GG o GC è correlato ad un maggiore rischio di sviluppare DMLE in forma avanzata.

**CFB** (Complement factor B) è un gene che contiene le informazioni necessarie per la produzione della proteina del complemento B. Anch'essa è implicata nei processi immunologici ed infiammatori. Il polimorfismo analizzato nel test, identificato con il codice rs641153, ove presente nelle varianti GA ed AA è associato ad una riduzione del rischio complessivo di sviluppare DMLE in forma avanzata.

**C2** (Complement Component 2) è un gene che contiene le informazioni necessarie per la produzione della proteina del complemento 2 attiva anch'essa in specifici processi immunologici ed infiammatori. Il polimorfismo analizzato nel test, identificato con il codice rs9332739, ove presente nelle varianti GC e CC è associato ad una riduzione del rischio complessivo di sviluppare DMLE in forma avanzata.

Il test AMDgenetic<sub>test6</sub> è un test di suscettibilità. Il test fornisce una stima del rischio genetico del soggetto di sviluppare o meno una Degenerazione Maculare avanzata e deve essere interpretato nel contesto clinico e dello stile di vita del soggetto stesso.

Avere una predisposizione genetica alla DMLE non significa necessariamente che si svilupperà la malattia. Viceversa, un rischio genetico basso non garantisce dall'insorgenza della DMLE.

## **RISERVATEZZA DEI DATI PERSONALI**

Ai sensi delle norme di legge vigenti in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196) viene precisato quanto segue:

Titolari dei dati del test genetico e relative finalità: Il Centro in cui viene effettuato il test e/o l'Oculista tratterà i suoi dati personali, in particolare quelli sulla salute ed altri dati relativi alla sua origine e ai suoi stili di vita, esclusivamente in funzione della esecuzione del test genetico stesso.

Modalità del trattamento dei dati: qualora i dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, dovessero venir diffusi lo saranno solo in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. Il fatto che lei si sottoponga alla esecuzione del test implica che, in conformità alla normativa esistente, la Divisione di Oculistica e/o l'Oculista potrà conoscere i dati che la riguardano con modalità tale da garantire la riservatezza della sua identità.

Esercizio dei diritti: potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del Codice (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi direttamente al centro della *Divisione di Oculistica* o al Medico che ha eseguito il test.

- Presto**  **Non presto** il consenso per il trattamento dei dati necessari allo svolgimento di quanto appreso dall'informativa



Firma del Paziente \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

La presente nota informativa ha la finalità di permetterle di rilasciare un consenso che sia effettivamente informato, consapevole e condiviso con il suo medico. E' quindi invitato a leggere accuratamente quanto scritto prima di sottoporsi al trattamento medico o chirurgico, evidenziando qualsiasi aspetto non le sia sufficientemente chiaro e/o qualsiasi ulteriore perplessità. Per quanto riguarda le informazioni relative alla struttura (personale, macchinari, servizi, ecc.) la invitiamo a rivolgersi direttamente al Direttore Sanitario.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

\_\_\_\_\_

Firma leggibile (medico) \_\_\_\_\_

**Nella pagina successiva viene allegato il modulo di Atto di consenso.**



## ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Maggio 2008

Terzo Aggiornamento – Novembre 2009

Quarto Aggiornamento – Novembre 2014

Il sottoscritto Sig. \_\_\_\_\_

CF: \_\_\_\_\_

Documento: \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_ scadenza \_\_\_\_\_

Affetto da \_\_\_\_\_ nell'occhio \_\_\_\_\_

### **dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse

- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è eseguito l'intervento cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza

- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto d'informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di \_\_\_\_\_

- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sull'evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e i rischi o svantaggi derivanti dal trattamento

- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti:

\_\_\_\_\_

- essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni

- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo

- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato

- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e

**pertanto rilascia il consenso all'intervento di \_\_\_\_\_ in occhio \_\_\_\_\_**

### **e autorizza l'equipe chirurgica**

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata

- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento

- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Firma del paziente

Firma leggibile di chi riceve il presente documento

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data, \_\_\_\_\_