



## **Studio delle varianti a bassa frequenza dei geni di predisposizione alle neoplasie ereditarie per l'identificazione e la gestione clinica del mosaicismo costituzionale**

Promotore: Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia

Responsabile dello Studio: Prof.ssa Elena Tenedini

### **FOGLIO INFORMATIVO**

Gentile Signora/e,

Le è stato chiesto di partecipare a questo studio, promosso dal Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia

Lo "Studio delle varianti a bassa frequenza dei geni di predisposizione alle neoplasie ereditarie per l'identificazione e la gestione clinica del mosaicismo costituzionale" ha esclusivo carattere di indagine su campioni biologici già raccolti nella pratica clinica.

Il cancro è una malattia complessa associata a milioni di mutazioni in centinaia di geni nell'uomo. Nella maggior parte dei casi, queste mutazioni sono acquisite e possono essere causate dall'invecchiamento o da fattori ambientali e professionali. In circa il 10-15% dei casi, tuttavia, le mutazioni nei geni correlati al cancro vengono ereditate. Le sindromi neoplastiche ereditarie sono pertanto definite come predisposizioni genetiche a determinati tipi di neoplasie, spesso a esordio precoce, causate dalla presenza di varianti clinicamente significative in uno o più geni, prevalentemente implicati nei meccanismi di risposta al danno al DNA.

Nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale italiano, l'analisi mutazionale dei geni responsabili delle sindromi neoplastiche ereditarie non è offerta alla popolazione generale ma, ai fini di un rapporto accettabile tra costi e benefici, a tutti quei soggetti (sani o affetti) che soddisfino specifici criteri personali e/o familiari. Criteri che, se soddisfatti, permettono l'invio del soggetto all'esecuzione del test molecolare sul DNA isolato da un campione di sangue periferico.

L'analisi mutazionale eseguita in ambito diagnostico per cui Lei, a suo tempo, ha sottoscritto specifico consenso informato ed il cui risultato Le è stato già comunicato dal medico prescrittore specialista, ha avuto lo scopo di accertare l'eventuale stato di portatore di una mutazione clinicamente rilevante.

Lo studio mutazionale dei geni responsabili delle sindromi neoplastiche ereditarie è stato effettuato mediante il sequenziamento di nuova generazione, il Next Generation Sequencing (NGS). Il settore di Genomica del Rischio Oncologico e Malattie Rare della SSD di Ematologia Diagnostica e Genomica Clinica dell'AOU di Modena, è il laboratorio che si è occupato dell'isolamento del DNA dal campione di sangue periferico e dell'analisi mutazionale ed ha utilizzato un test diagnostico molecolare certificato per la diagnosi in vitro.

**Obiettivi:** lo studio che le stiamo proponendo si pone come obiettivo quello di eseguire una valutazione complessiva della tipologia di varianti a bassa frequenza in tutti i pazienti che sono stati testati in sei anni di utilizzo di questo test diagnostico molecolare. L'analisi di questi risultati ha come scopo quello di fornire ulteriori elementi di conoscenza sulla variabilità genetica che la metodica di Next Generation Sequencing è in grado di rilevare.

Lo studio che le proponiamo ha come scopo, in particolare, quello di selezionare nei dati allora prodotti, le varianti geniche a bassa frequenza, ossia quelle varianti che pur identificate al termine dell'analisi mutazionale, in quanto non rispondenti alla totalità dei criteri necessari, non sono entrate nel processo di valutazione biologico/clinica ai fini diagnostici. Tra queste varianti sono state considerate solo quelle classificate come potenzialmente rilevanti (non varianti classificate come benigne, probabilmente benigne o di significato incerto).

Esse devono essere valutate per stabilire se sono effettivamente presenti, per poi distinguerne la tipologia: varianti dovute ad emopoiesi clonale a potenziale indeterminato -Clonal Hematopoies of Indetermined Potential, CHIP, o varianti dovute a potenziale mosaico.

A tal fine, il laboratorio, se Lei lo consentirà, utilizzerà una piccola aliquota del DNA isolato quando Lei si sottopose all'analisi mutazionale, che è conservato presso l'Unità Operativa di Ematologia diagnostica e genomica clinica dell'AOU di Modena. Inoltre, sempre se Lei lo consentirà, isolerà ed analizzerà il DNA da una piccola porzione tumorale e dalla porzione sana ad essa circostante, del Suo tessuto fissato ed incluso in paraffina che è già conservato presso l'Unità Operativa di Anatomia Patologica dell'AOU di Modena. Il Suo tessuto tumorale incluso in paraffina non cambierà luogo di conservazione, vi avrà accesso solo personale autorizzato e non verrà utilizzato in nessun caso se fosse in quantità limitante o se dovesse esaurirsi a seguito di questa analisi. I DNA dalle piccole porzioni del Suo tessuto tumorale e del tessuto sano circostante, saranno isolati e conservati presso i laboratori dell'Unità Operativa di Ematologia diagnostica e Genomica clinica dell'AOU di Modena e saranno utilizzati ai soli scopi di questo studio, quindi saranno distrutti mediante aggiunta di una soluzione di ipoclorito di sodio.

Approfondire le informazioni che Le sono già state fornite dal test diagnostico molecolare, potrà consolidarne il valore scientifico e meglio orientare l'attenzione clinica verso un'eventuale variante genica a bassa frequenza con significato clinico conosciuto identificata nel solo DNA isolato da campione ematico (variante dovuta ad emopoiesi clonale) o che dovesse risultare presente nel tessuto tumorale ed in quello sano ad esso circostante (variante potenziale mosaico).

Unicamente se la variante identificata si configurasse come potenziale mosaico, e se Lei lo desidererà, lo Sperimentatore responsabile di questo studio provvederà alla stesura di una relazione che le sarà consegnata dal Medico che le ha proposto la partecipazione. Lo stesso Medico discuterà con Lei i risultati ottenuti, la possibilità di approfondirli e/o confermarli a livello diagnostico per definirne il valore clinico in termini di prevenzione, di consapevolezza delle scelte riproduttive o di eventuali future scelte terapeutiche con invio a consulenza presso la Struttura Semplice di Genetica Oncologica di AOU Modena. Potrà proporle, inoltre, di coinvolgere i suoi figli, allo scopo di identificare eventuali ulteriori soggetti portatori della variante che in Lei è stata identificata come mosaico. In ogni caso non sarà il Medico a coinvolgere direttamente i suoi



familiari, ma sarà Lei, se lo vorrà, a comunicare il risultato dello studio ai suoi figli, i quali se lo desidereranno potranno prendere contatti con l'ambulatorio della Struttura Semplice di Genetica Oncologica di AOU Modena per eventuali approfondimenti diagnostici.

Lei può decidere in piena autonomia se partecipare a questo Studio; può anche discuterne con il Suo medico di famiglia o con altre persone. Se qualcosa non Le è chiaro, è libero di chiedere tutte le informazioni necessarie al Medico che Le ha proposto questo Studio ed i cui riferimenti sono in calce a questa informativa.

Se decidesse di partecipare, il Medico Le chiederà di sottoscrivere un Modulo per confermare che ha letto e capito tutti gli aspetti dello Studio e che desidera parteciparvi.

Lei riceverà una copia del modulo firmato.

### **Cosa accadrà se decido di partecipare?**

*Se desidera prendere in considerazione la possibilità di partecipare allo studio, Le sarà consegnata questa scheda informativa, da leggere e conservare. Avrà la possibilità di chiedere tutte le spiegazioni che desidera a riguardo. Le sarà chiesto di firmare il modulo di consenso, in allegato e l'informativa per il trattamento dei dati personali.*

*Lo studio non prevede la raccolta di alcun nuovo materiale biologico, altresì non prevede per lei alcun esame o indagine medica aggiuntiva.*

*La informiamo, inoltre, che la sua partecipazione non comporta per Lei alcun aggravio di spese.*

### **Cosa accadrà se decido di non partecipare?**

Se decidesse di non partecipare allo studio non ci sarà alcuna conseguenza sulla qualità della terapia o dell'assistenza che riceverà.

### **Potrò uscire dall'indagine in qualsiasi momento?**

Lei ha facoltà di interrompere la Sua partecipazione allo studio in qualsiasi momento, senza alcuna conseguenza sulla qualità della terapia o dell'assistenza che riceverà.

Ogni selezione dei dati eseguita ai fini di questo studio e contenenti le varianti geniche a bassa frequenza che pur identificate al termine dell'analisi mutazionale non sono entrate nel processo di valutazione biologico/clinica ai fini diagnostici, sarà eliminata. I DNA isolati dal campione tumorale e da quello sano circostante, saranno immediatamente distrutti mediante aggiunta di una soluzione di ipoclorito di sodio.

Rimane altresì inteso che il DNA isolato da sangue periferico utilizzato per la generazione dei dati di sequenziamento relativi all'analisi mutazionale eseguita in ambito diagnostico per cui Lei, a suo tempo, ha sottoscritto specifico consenso informato ed il cui risultato Le è stato già comunicato dal medico prescrittore specialista, non saranno in alcun modo modificati od eliminati.



## **Quali benefici potrò ottenere?**

La partecipazione a questa indagine non comporta benefici sicuri ed immediati alla Sua persona. Partecipando a questo studio Lei contribuirà a fornire ulteriori elementi di conoscenza sulla variabilità genetica che la metodica di Next Generation Sequencing è in grado di rilevare.

## **Quali sono i rischi?**

Non ci sono rischi specifici associati alla partecipazione a questo studio. Non è previsto l'uso di nessun farmaco sperimentale. Sarà comunque informato tempestivamente qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la Sua volontà di continuare la partecipazione.

## **I miei dati resteranno anonimi?**

Tutte le informazioni connesse alla Sua partecipazione al presente Studio saranno trattate in modo strettamente riservato in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica (D.Lgs. 211/2003), nonché a quelle relative alla protezione e al trattamento dei dati personali, ai sensi del Regolamento Europeo n. 679/2016, c.d. GDPR, e della normativa italiana attualmente in vigore in materia di Privacy.

I dati personali saranno associati a un codice, dal quale sarà impossibile risalire alla sua identità: solo lo sperimentatore potrà collegare il codice al Suo nominativo.

Lo sperimentatore che La seguirà nello Studio, gli incaricati addetti al monitoraggio dello studio e le Autorità Regolatorie potranno avere accesso ai Suoi dati personali, nel rispetto e con le limitazioni previste dal Regolamento Europeo n. 679/2016, dal D.Lgs. 196/2003, come modificato dal D.Lgs. 101/2018, e dalle Linee Guida del Garante per la protezione dei dati personali (delibera n. 52 del 24/07/2008 e successive modifiche e integrazioni). Il personale addetto allo Studio è comunque obbligato a mantenere, in ogni caso, la riservatezza di tali informazioni.

Le chiediamo di fare riferimento alla Nota Informativa al trattamento dei dati personali, che Le verrà consegnata insieme al presente Foglio Informativo, per prendere piena visione dei Suoi diritti in materia.

## **Copertura Assicurativa**

Trattandosi di uno studio su campioni biologici già raccolti non è prevista una copertura assicurativa.

## **Come verranno utilizzati i risultati dell'indagine?**



**UNIMORE**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Materno-Infantili e dell'Adulto

[www.smechimai.unimore.it](http://www.smechimai.unimore.it)

Tutti i suoi dati saranno raccolti dallo sperimentatore e nessuno, ad eccezione dei soggetti autorizzati come sopra specificati, potrà risalire alla Sua identità.

I risultati di questo Studio potrebbero essere divulgati e/o pubblicati su una rivista scientifica. La Sua identità non sarà comunque mai resa nota.

### **Chi posso contattare per ulteriori informazioni?**

Per eventuali domande o se desidera ulteriori informazioni, non esiti a rivolgersi allo Sperimentatore responsabile dello studio Elena Tenedini e/o al Medico che le ha proposto la partecipazione a questo studio.

**Dr.** \_\_\_\_\_

**Tel.:** \_\_\_\_\_

**E-mail:** \_\_\_\_\_

Le ricordiamo che, al termine dello studio, potrà chiedere allo sperimentatore di prendere visione dei risultati dell'indagine effettuata grazie al Suo contributo.

Questo studio e la relativa documentazione sono stati approvati dal C.E. Area Vasta Emilia Nord.