



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
e-mail: antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
e-mail: luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
e-mail: domenico.coviello@galliera.it

Daniela Giardino - Segretario Tesoriere (Milano)  
e-mail: giardino@auxologico.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
e-mail: lenzini@pediatria.unipd.it

Gioacchino Scarano (Benevento)  
e-mail: giorecam@tin.it

Marco Seri (Bologna)  
e-mail: marco.seri@unibo.it

### COORDINATORI GRUPPI DI LAVORO

#### Citogenetica

Antonio Novelli  
e-mail: a.novelli@css-mendel.it

#### Epigenetica

Lucia Migliore  
e-mail: lucia.migliore@med.unipi.it

#### Farmacogenomica

Massimo Gennarelli  
e-mail: gennarel@med.unibs.it

#### Genetica Clinica

Alessandra Renieri  
e-mail: alessandra.renieri@unisi.it

#### Genetica Forense

Emiliano Giardino  
e-mail: emiliano.giardina@uniroma2.it

#### Genetica Molecolare

Alessandra Ferlini  
e-mail: fla@unife.it

#### Genetica Oncologica

Maurizio Genuardi  
e-mail: m.genuardi@dfc.unifi.it

#### SIGU Sanità

Francesca Torricelli  
e-mail: torricellif@ao-careggi.toscana.it

## Verbale della Riunione Congiunta dei GdL SIGU Genetica Molecolare e Genetica Oncologica svoltasi il 7-5-2015 presso l'Aula 716 del Policlinico Agostino Gemelli, Roma

La riunione ha inizio alle ore 11. Sono presenti i seguenti membri dei gruppi di lavoro: Marina Grasso, Mirella Bruttini, Francesca Ariani, Marcella Neri, Guglielmo Sabbadini, Francesca Amati, Daniela Giachino, Alessandra Ferlini (del GdL Genetica Molecolare); Maria Grazia Tibiletti, Maria Piane, Paolo Radice, Paola Carrera, Isabella Mammi, Maria Adelaide Caligo, Valeria Pensotti, Simona Ferrari, Elena Sala, Stefania Boni, Cristiana Lo Nigro, Anna Leszl, Maurizio Genuardi (del GdL Genetica Oncologica).

1. Maurizio Genuardi, in qualità di coordinatore del GdL Genetica Oncologica e di organizzatore locale dell'incontro introduce la riunione spiegando che è finalizzata alla definizione di un modello di referto molecolare e di percorso di interpretazione di varianti genetiche relativi ad analisi oncogenetiche costituzionali.

2. Marina Grasso presenta il modello di referto di analisi molecolare, la cui versione del 2012 è disponibile sul sito SIGU, in una versione rielaborata, che tiene conto delle recenti raccomandazioni ESHG pubblicate nel 2013. Dalla relazione e relativa discussione emergono le seguenti indicazioni:

- è necessario scrivere la motivazione per cui è stato chiesto l'esame, distinguendo 1) patologia per cui viene effettuato, 2) il quesito diagnostico, e 3) la finalità del test (diagnostico, predittivo, ecc.).
- E' raccomandata, anche se non obbligatoria, la doppia firma (responsabile dell'analisi e secondo dirigente) sul referto, in particolare ai fini del percorso di accreditamento e certificazione. Viene rilevato che questa indicazione potrebbe contrastare con la refertazione elettronica, che prevede generalmente una sola firma.
- In generale sarebbe meglio che il referto fosse contenuto in unica pagina. Se costituito da più pagine queste dovrebbero essere numerate.
- Il laboratorio ha la responsabilità di fornire un'interpretazione del dato genetico.

SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA  
C.F. 96350350581

SEGRETERIA  
BioMedia srl



Via Libero Temolo 4 - 20126 Milano  
Tel.: 02 45498282  
Fax: 02 45498199  
e-mail: sigu@biomedia.net  
www.sigu.net



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
e-mail: antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
e-mail: luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
e-mail: domenico.coviello@galliera.it

Daniela Giardino - Segretario Tesoriere (Milano)  
e-mail: giardino@auxologico.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
e-mail: lenzini@pediatria.unipd.it

Gioacchino Scarano (Benevento)  
e-mail: giorecam@tin.it

Marco Seri (Bologna)  
e-mail: marco.seri@unibo.it

### COORDINATORI GRUPPI DI LAVORO

#### Citogenetica

Antonio Novelli  
e-mail: a.novelli@css-mendel.it

#### Epigenetica

Lucia Migliore  
e-mail: lucia.migliore@med.unipi.it

#### Farmacogenomica

Massimo Gennarelli  
e-mail: gennarel@med.unibs.it

#### Genetica Clinica

Alessandra Renieri  
e-mail: alessandra.renieri@unisi.it

#### Genetica Forense

Emiliano Giardino  
e-mail: emiliano.giardina@uniroma2.it

#### Genetica Molecolare

Alessandra Ferlini  
e-mail: fla@unife.it

#### Genetica Oncologica

Maurizio Genuardi  
e-mail: m.genuardi@dfc.unifi.it

#### SIGU Sanità

Francesca Torricelli  
e-mail: torricellif@ao-careggi.toscana.it

- In tutti i referti, o almeno in quelli positivi o con varianti di significato incerto, dovrebbero essere riportata la frase "E' appropriata consulenza genetica".
- L'eventuale indicazione ad ulteriori test al fine di chiarire il significato di varianti di incerto significato dovrebbe essere contenuta in un allegato.

3. Paolo Radice presenta i risultati dell'ultimo programma di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) per test oncogenetici costituzionali organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità. Il CEQ ha riguardato i geni APC, BRCA1/BRCA2 e MSH2/MLH1. Sono stati svolti due schemi: uno retrospettivo, con invio di casi da parte dei laboratori, riguardanti, per ciascun gene 1 variante patologica, 1 caso negativo e 1 variante di incerto significato. L'altro schema, educativo, è consistito nell'invio di varianti geniche da interpretare ai laboratori partecipanti ai fini della refertazione. I valutatori hanno osservato che un elemento spesso mancante nei referti era il rimando alla consulenza genetica. Dalla relazione e relativa discussione sono emerse le seguenti indicazioni:

- Le varianti vanno annotate secondo la nomenclatura HGVS
- E' importante utilizzare metodiche complementari per aumentare la detection rate delle analisi, ove opportuno
- Il significato clinico delle varianti va sempre riportato, a seguito del processo di interpretazione
- Nella scelta delle regioni geniche da analizzare, va considerato che per le varianti al di fuori delle regioni codificanti e dei siti di splicing assai raramente sono disponibili informazioni che ne consentano la classificazione (con l'eccezione dei polimorfismi comuni)
- Evitare di riportare, almeno nel referto principale, osservazioni derivanti da analisi bioinformatiche e/o saggi funzionali, la cui accuratezza è tutt'altro che completa. Queste informazioni possono essere confondenti per il clinico che legge il referto.
- Evitare di riportare informazioni sulla storia clinica e familiare della persona testata, nonché raccomandazioni riguardanti la sua gestione clinica e quella dei suoi collaterali.
- Indicare ciò che non viene refertato (es. polimorfismi, mutazioni silenti e varianti a penetranza bassa/intermedia)

Paolo Radice fa inoltre rilevare che in Olanda i laboratori hanno stabilito a livello nazionale che le varianti di significato incerto non devono essere refertate. In sede di consulenza pre-test viene menzionato che alcuni risultati non interpretabili non vengono comunicati, ma che vi è la possibilità che il soggetto testato venga richiamato qualora si rendessero disponibili nuove informazioni clinicamente utili.

SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA  
C.F. 96350350581

SEGRETERIA  
BioMedia srl



Via Libero Temolo 4 - 20126 Milano  
Tel.: 02 45498282  
Fax: 02 45498199  
e-mail: sigu@biomedia.net  
www.sigu.net



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
e-mail: antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
e-mail: luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
e-mail: domenico.coviello@galliera.it

Daniela Giardino - Segretario Tesoriere (Milano)  
e-mail: giardino@auxologico.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
e-mail: lenzini@pediatria.unipd.it

Gioacchino Scarano (Benevento)  
e-mail: giorecam@tin.it

Marco Seri (Bologna)  
e-mail: marco.seri@unibo.it

### COORDINATORI GRUPPI DI LAVORO

#### Citogenetica

Antonio Novelli  
e-mail: a.novelli@css-mendel.it

#### Epigenetica

Lucia Migliore  
e-mail: lucia.migliore@med.unipi.it

#### Farmacogenomica

Massimo Gennarelli  
e-mail: gennarel@med.unibs.it

#### Genetica Clinica

Alessandra Renieri  
e-mail: alessandra.renieri@unisi.it

#### Genetica Forense

Emiliano Giardino  
e-mail: emiliano.giardina@uniroma2.it

#### Genetica Molecolare

Alessandra Ferlini  
e-mail: fla@unife.it

#### Genetica Oncologica

Maurizio Genuardi  
e-mail: m.genuardi@dfc.unifi.it

#### SIGU Sanità

Francesca Torricelli  
e-mail: torricellif@ao-careggi.toscana.it

4. Causa chiusura dell'aeroporto di Fiumicino, Liliana Varesco non ha potuto partecipare. Ha inviato le diapositive della sua presentazione sui percorsi di interpretazione delle varianti, che vengono illustrate da Maurizio Genuardi. Si conviene di chiedere alla Dr.ssa Varesco l'autorizzazione ad inviare le diapositive ai membri dei due gruppi perché possano esaminarle con calma e formulare commenti.

5. Marcella Neri presenta la problematica delle varianti di significato incerto e del counselling oncogenetico in particolare riferito alle analisi molecolari di BRCA1 e 2.

Viene inoltre affrontata la problematica dei risultati incidentali e secondari nelle analisi genomiche. La Commissione Presidenziale di Bioetica istituita dal Presidente degli Stati Uniti ha formulato le seguenti definizioni:

-*risultato incidentale (o unsolicited)*: risultato non direttamente collegato al quesito clinico ma non inatteso (es. risultato relativo a legami biologici in caso di esame genetico)

-*risultato secondario*: è un risultato non inerente il quesito clinico.

La Dr.ssa Neri presenta poi un esempio di varianti di significato incerto a carico di BRCA2 riscontrate nel corso di un'analisi esomica. Segue discussione, dalla quale emerge, in base a dati non pubblicati, che una delle due varianti è da considerarsi benigna.

6. Maria Grazia Tibiletti espone due problematiche:

- La prima riguarda la rimborsabilità dei test immunoistochimici per proteine del Mismatch Repair. Allo stato attuale il SSN non riconosce questa prestazione. Si conviene che è opportuna un'azione sulle autorità sanitarie per inserire questi esami in PDTA.
- La seconda riguarda in generale i test somatici molecolari, in particolare il riferimento al contenuto di cellule tumorali del campione esaminato, che dovrebbe essere sempre riportato. Lo stesso vale per analisi immunoistochimiche MMR, dove va indicata la presenza di tessuto normale e tumorale e i risultati ottenuti sulle due componenti.

7. Discussione generale. Emergono i seguenti punti:

-Riclassificazione delle varianti identificate: di chi è la responsabilità? Ogni quanto va fatta? Si concorda che ogni laboratorio deve avere una sua procedura

-Quale sistema di classificazione usare? Il sistema a 5 classi è stato adottato recentemente anche dall'American College of Medical genetics

SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA  
C.F. 96350350581

SEGRETERIA  
BioMedia srl



Via Libero Temolo 4 - 20126 Milano  
Tel.: 02 45498282  
Fax: 02 45498199  
e-mail: sigu@biomedia.net  
www.sigu.net



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
e-mail: antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
e-mail: luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
e-mail: domenico.coviello@galliera.it

Daniela Giardino - Segretario Tesoriere (Milano)  
e-mail: giardino@auxologico.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
e-mail: lenzini@pediatria.unipd.it

Gioacchino Scarano (Benevento)  
e-mail: giorecam@tin.it

Marco Seri (Bologna)  
e-mail: marco.seri@unibo.it

### COORDINATORI GRUPPI DI LAVORO

#### Citogenetica

Antonio Novelli  
e-mail: a.novelli@css-mendel.it

#### Epigenetica

Lucia Migliore  
e-mail: lucia.migliore@med.unipi.it

#### Farmacogenomica

Massimo Gennarelli  
e-mail: gennarel@med.unibs.it

#### Genetica Clinica

Alessandra Renieri  
e-mail: alessandra.renieri@unisi.it

#### Genetica Forense

Emiliano Giardino  
e-mail: emiliano.giardina@uniroma2.it

#### Genetica Molecolare

Alessandra Ferlini  
e-mail: fla@unife.it

#### Genetica Oncologica

Maurizio Genuardi  
e-mail: m.genuardi@dfc.unifi.it

#### SIGU Sanità

Francesca Torricelli  
e-mail: torricellif@ao-careggi.toscana.it

and Genomics, con la differenza, rispetto al sistema IARC, che il limite di probabilità inferiore per la classi 4 è posto al 90%.

-Problematica di discriminare i dati di letteratura attendibili da quelli meno attendibili o utili ai fini dell'interpretazione delle varianti

-Necessità di un network collaborativo nazionale al fine di ottimizzare il processo di interpretazione, eventualmente collegato ad un network sovranazionale. Paolo radice è membro ENIGMA e invita chi esegue test BRCA1/2 a fare richiesta di adesione ad ENIGMA; a questo scopo invierà un messaggio da far circolare ai membri dei due gruppi. Viene menzionata un'iniziativa di organizzazione di un database nazionale delle varianti BRCA1/2. A questo proposito in giugno a Parigi si svolgerà la prima riunione dell'iniziativa BRCA Challenge, promossa da Globale Alliance for Genomics e Human Variome Project (HVP). L'Italia è rappresentata nell'HVP come country node, coordinato da

Maurizio Genuardi e Domenico Coviello, e alla riunione saranno presenti Paola Carrera e Maurizio Genuardi, in qualità di membri HVP e del country node italiano, e Paolo Radice, come consorzio ENIGMA.

-Il referto deve contenere l'indicazione del medico richiedente, con unità operativa e affiliazione.

-Valeria Pensotti chiede quali limiti debbano essere indicati per la sensibilità delle metodiche (sequenziamento, MLPA). Una possibilità è quella di consultare il sito GeneReviews oppure le Clinical Utility GeneCards pubblicate e aggiornate periodicamente sullo European Journal of Human Genetics.

-Per quanto riguarda l'interpretazione, emerge che, qualora questa sia stata effettuata da un gruppo collaborativo internazionalmente riconosciuto (es. InSiGHT, ENIGMA), è opportuno fare affidamento su questa. In altri casi è da costruire un percorso, che tenga conto dei dati disponibili dalla letteratura e di altro tipo.

La delineaazione di questo percorso sarà oggetto di discussioni via mail. Si conviene che:

- a) siano adottate come punti di riferimento per la stesura del referto oncogenetico le indicazioni emerse al punto 3)
- b) Marina Grasso e Alessandra ferlini invieranno uno schema di referto aggiornato alla luce di quanto emerso nel corso della giornata
- c) Lo schema verrà inviato a tutti i membri del gruppo per commenti, da ricevere entro 1 mese
- d) Maurizio Genuardi chiederà alla Dr.ssa Varesco di consentire l'invio della sua presentazione, per commenti da ricevere entro 1 mese.

**SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA**  
C.F. 96350350581

**SEGRETERIA**  
BioMedia srl



Via Libero Temolo 4 - 20126 Milano  
Tel.: 02 45498282  
Fax: 02 45498199  
e-mail: sigu@biomedia.net  
www.sigu.net



## SIGU

Società Italiana di Genetica Umana  
Italian Society of Human Genetics

### PRESIDENTE

Antonio Amoroso (Torino)  
e-mail: antonio.amoroso@unito.it

### CONSIGLIO DIRETTIVO

Luciana Chessa (Roma)  
e-mail: luciana.chessa@uniroma1.it

Domenico Coviello (Genova)  
e-mail: domenico.coviello@galliera.it

Daniela Giardino - Segretario Tesoriere (Milano)  
e-mail: giardino@auxologico.it

Elisabetta Lenzini (Padova)  
e-mail: lenzini@pediatria.unipd.it

Gioacchino Scarano (Benevento)  
e-mail: giorecam@tin.it

Marco Seri (Bologna)  
e-mail: marco.seri@unibo.it

### COORDINATORI GRUPPI DI LAVORO

#### Citogenetica

Antonio Novelli  
e-mail: a.novelli@css-mendel.it

#### Epigenetica

Lucia Migliore  
luca.migliore@med.unipi.it

#### Farmacogenomica

Massimo Gennarelli  
e-mail: gennarel@med.unibs.it

#### Genetica Clinica

Alessandra Renieri  
e-mail: alessandra.renieri@unisi.it

#### Genetica Forense

Emiliano Gardina  
e-mail: emiliano.gardina@uniroma2.it

#### Genetica Molecolare

Alessandra Ferlini  
e-mail: fla@unife.it

#### Genetica Oncologica

Maurizio Genuardi  
e-mail: m.genuardi@dfc.unifi.it

#### SIGU Sanità

Francesca Torricelli  
e-mail: torricellif@ao-careggi.toscana.it

L'obiettivo è quello di arrivare al Congresso Nazionale di Rimini con un modello di referto oncogenetico e indicazioni operative per l'interpretazione delle varianti oncogenetiche approvato anche dal Consiglio Direttivo SIGU.

8. Varie ed eventuali. La Dr.ssa Francesca Ariani presenta una proposta di progetto collaborativo su varianti di splicing di BRCA1 e BRCA2. Si chiede di inviare la call via mail ai coordinatori così che possa essere inoltrata a tutti i membri dei gruppi.

La riunione si chiude alle ore 17.

Alessandra Ferlini

Maurizio Genuardi

Roma, 7/05/2015

**SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA**  
C.F. 96350350581

**SEGRETERIA**  
**BioMedia srl**



Via Libero Temolo 4 - 20126 Milano  
Tel.: 02 45498282  
Fax: 02 45498199  
e-mail: sigu@biomedia.net  
www.sigu.net