GENOMICA
Next Generation Genetics

Test genetico di predisposizione alla preeclampsia e ai disturbi ipertensivi della gravidanza



PREECLARISK

NEXT GENERATION
GENETICS

PREECLARISK

01 IL CONTESTO

La preeclampsia e il valore della valutazione precoce

I disturbi ipertensivi della gravidanza sono tra le principali cause di complicanze materne e perinatali. Tra questi, la **preeclampsia** richiede particolare attenzione: riconoscere precocemente le donne a maggior rischio permette di pianificare una sorveglianza appropriata.

2–8%
delle gravidanze è complicata da preeclampsia

4 milioni
di donne colpite dalla preeclampsia ogni anno nel mondo

fino al 15%
delle donne sviluppa un disturbo ipertensivo in almeno una gravidanza

14%
dei decessi materni nel mondo è attribuito ai disturbi ipertensivi della gravidanza

Le principali condizioni da conoscere

Ipertensione cronica	Presente prima della gravidanza o rilevata prima della 20ª settimana di gestazione.
Ipertensione gestazionale	Insorge dalla 20ª settimana, senza gli altri segni caratteristici della preeclampsia. Richiede controlli perché può evolvere in questa condizione.
Preeclampsia	Insorge dalla 20ª settimana, con ipertensione associata a proteinuria e/o a disfunzione degli organi materni o della placenta. Può sovrapporsi a un'ipertensione cronica.
Eclampsia	Comparsa di crisi convulsive in una donna con preeclampsia, non attribuibili ad altre cause.

L'ATTENZIONE ALLA SALUTE CONTINUA DOPO IL PARTO

Dopo una preeclampsia, il rischio di **cardiopatia ischemica**, **ictus** e **mortalità** cardiovascolare è circa **doppio**; quello di ipertensione cronica e scompenso cardiaco è **da tre a quattro volte superiore**. La storia ostetrica è quindi un'informazione importante anche per la prevenzione e il controllo della salute cardiovascolare negli anni successivi.

02 LA MALATTIA

La preeclampsia e le sue possibili conseguenze

Un tempo denominata gestosi, la preeclampsia è una condizione della gravidanza che può coinvolgere più organi. I sintomi possono manifestarsi dalla 20ª settimana di gestazione con ipertensione, associata a proteine nelle urine (proteinuria) e/o ad altri segni di disfunzione materna o placentare.

Il ruolo della placenta

Un'alterazione dello sviluppo della placenta può ridurne la perfusione, cioè l'apporto di sangue.

La placenta in sofferenza può rilasciare nel sangue materno fattori antiangiogenici, come **sFlt-1** ed **endoglina solubile**, che alterano la funzione vascolare e contribuiscono a ipertensione e proteinuria.

Le complicanze materne

Possono verificarsi danno renale ed epatico, edema polmonare, alterazioni della coagulazione e complicanze cerebrovascolari.

Tra le complicanze più gravi vi sono la **sindrome HELLP** e l'**eclampsia**, caratterizzata da crisi convulsive.

Le conseguenze per il bambino

La ridotta funzione placentare può causare restrizione della crescita e sofferenza fetale. Sono possibili distacco di placenta e, nei casi più gravi, morte endouterina.

La preeclampsia può inoltre rendere necessario un parto pretermine e associarsi a basso peso alla nascita.

< 34
SETTIMANE
ESORDIO PRECOCE

Esordio precoce ed esordio tardivo

La preeclampsia a esordio precoce insorge prima di 34 settimane, si associa più spesso a complicanze severe ed è frequentemente legata a un alterato sviluppo placentare. Nelle forme tardive può avere maggior rilievo la predisposizione cardiovascolare e metabolica materna. I meccanismi sono eterogenei e coinvolgono fattori sia materni sia fetali.

I principali fattori di rischio clinici

Condizioni preesistenti alla gravidanza

- ipertensione cronica
- malattie autoimmuni
- malattie renali
- diabete
- obesità

Storia ostetrica e caratteristiche della gravidanza

- precedente gravidanza complicata da un disturbo ipertensivo
- familiarità per preeclampsia
- prima gravidanza
- età materna avanzata
- gravidanza multipla

PREECLARISK

03 LE EVIDENZE

La componente genetica del rischio

La preeclampsia è una condizione multifattoriale. Alla suscettibilità individuale contribuisce in misura rilevante anche la componente ereditaria. Gli studi familiari attribuiscono a **fattori genetici materni circa il 31–35%** della predisposizione alla preeclampsia.[2] Il contributo della predisposizione si affianca a quello dei fattori clinici e placentari nel delineare il profilo di rischio individuale. Una valutazione precoce del rischio consente di pianificare per tempo la sorveglianza ostetrica.

31–35%
della variabilità della predisposizione è attribuita ai fattori genetici materni negli studi familiari.

38%
è la stima dell'ereditabilità legata alle varianti comuni materne nelle popolazioni europee

18
loci di rischio indipendenti identificati studiando oltre 20.000 casi e 700.000 controlli. [3-4]

Le evidenze degli studi sul genoma

Gli studi di associazione sull'intero genoma (*genome-wide association studies*, GWAS) hanno identificato regioni associate alla predisposizione:[3-4]

GENOMA FETALE
varianti vicine a **FLT1**, gene che dà origine anche alla proteina placentare sFlt-1[1-2]

GENOMA MATERNO
associazioni vicine a **ZNF831, FTO, MECOM, FGF5** e **SH2B3**, in regioni già collegate a tratti pressori o all'indice di massa corporea

METANALISI
in ampie metanalisi, **18 loci indipendenti** associati a preeclampsia e/o ipertensione gestazionale, oltre ad altri marcatori riferiti all'insieme dei disturbi ipertensivi materni in gravidanza[3-4]

Il punteggio di rischio poligenico

Il contributo di più varianti può essere sintetizzato in un **punteggio di rischio poligenico** (*Polygenic Risk Score*, PRS). Negli studi, le donne nel 10% più elevato dei punteggi genome-wide hanno mostrato odds di preeclampsia **circa doppie** rispetto alle altre, anche tenendo conto dei principali fattori clinici.

Sei ambiti biologici coinvolti

Le principali aree biologiche associate alla predisposizione materna sono:

- regolazione della pressione arteriosa;
- funzione endoteliale e angiogenesi;
- funzione glomerulare e renale;
- sviluppo e funzione della placenta;
- tolleranza immunitaria materno-fetale;
- predisposizione cardiometabolica.

Dalla singola variante al punteggio poligenico

Il **punteggio poligenico** somma i contributi delle singole varianti, in base al numero di copie dell'allele e al peso stimato negli studi di riferimento.

Genotipo
Numero di copie dell'allele di effetto (0, 1 o 2 copie)

×

Peso della variante
effetto stimato nello studio di riferimento

=

Punteggio poligenico
somma dei contributi di tutte le varianti

L'**informazione poligenica** contribuisce a descrivere la predisposizione individuale e va interpretata insieme alla valutazione clinica.

PREECLARISK

04 IL TEST

PREECLARISK e la predisposizione genetica

PREECLARISK analizza il DNA materno per identificare la **predisposizione genetica** alla **preeclampsia** e all'**ipertensione gestazionale**. Il test combina il contributo delle varianti investigate in un **punteggio di rischio poligenico** (**PRS**); Il risultato descrive una componente della suscettibilità individuale, da considerare insieme alla storia clinica e ostetrica, ai valori pressori e agli altri accertamenti previsti dal percorso assistenziale.

Che cosa analizza

22 varianti a singolo nucleotide (**SNP**) del DNA materno, distribuite in **18 geni** o regioni genomiche associati ai processi coinvolti nei disturbi ipertensivi della gravidanza.

I marcatori sono selezionati sulla base delle associazioni documentate da ampi studi di popolazione.

Il risultato

Un referto che colloca il profilo materno in una di tre fasce di predisposizione

- rischio aumentato
- rischio intermedio
- basso rischio

Il referto è accompagnato da una relazione tecnica dedicata che illustra le basi scientifiche del test, i criteri interpretativi e i limiti.

A che cosa serve

Aggiunge la componente genetica materna agli elementi da considerare nella valutazione ostetrica del rischio e nella pianificazione dei controlli.

Può contribuire a individuare precocemente le donne che possono beneficiare di una sorveglianza personalizzata.

Le caratteristiche in breve

Sul DNA materno
Studia la predisposizione genetica della donna, senza richiedere campioni fetali.

Un prelievo semplice
È sufficiente un campione di saliva.

Informazione duratura
Il DNA costituzionale è stabile: di norma, il test non va ripetuto.

Basi scientifiche
Marcatori selezionati sulla base di ampi studi *genome-wide* e metanalisi.

Risultato chiaro
Tre fasce di predisposizione e una relazione tecnica dedicata.

Nel percorso ostetrico
Si affianca allo screening e ai controlli ostetrici.

IL VALORE DEL RISULTATO

PREECLARISK è un test di predisposizione e **non costituisce una diagnosi**. Il risultato si affianca ai modelli di screening clinico, che considerano anamnesi, pressione arteriosa media, indice di pulsatilità delle arterie uterine e marcatori biochimici del primo trimestre, come PlGF e PAPP-A.

PREECLARISK

05 IL PANNELLO

22 varianti in 18 geni

Il pannello comprende marcatori in regioni del genoma associate a sei aree biologiche rilevanti per l'adattamento materno e la funzione placentare.

Regolazione pressoria e adattamento cardiovascolare

MECOM · FGF5 · RGL3 · ZNF831/ZBTB46 · PREX1

Le associazioni in queste regioni collegano la predisposizione al controllo della pressione e alla funzione vascolare. La gravidanza può rendere evidente una vulnerabilità cardiovascolare preesistente.

Peptidi natriuretici ed equilibrio idrosalino

NPR3 · FURIN/FES

Partecipano alla regolazione e alla maturazione dei peptidi natriuretici, ormoni che favoriscono l'eliminazione renale del sodio e aiutano a controllare il tono dei vasi sanguigni.

Angiogenesi e funzione placentare

FLT1 · WNT3A

FLT1 dà origine anche a sFlt-1, una proteina il cui eccesso contribuisce alla disfunzione dei vasi materni. WNT3A partecipa ai segnali che regolano lo sviluppo cellulare ed è espresso nella placenta.

Interfaccia materno-placentare e funzione renale

PGR/TRPC6 · PLCE1 · TNS2 · ACTN4

Geni candidati coinvolti nella risposta al progesterone, nell'adattamento dell'endometrio e nella struttura e funzione delle cellule del filtro renale.

Regolazione immunitaria e proteostasi

HLA/PSORS1C2 · SH2B3/ATXN2 · PZP · AUH/LINC00484

Queste regioni comprendono candidati per la regolazione immunitaria, la comunicazione tra cellule e il mantenimento dell'equilibrio delle proteine nell'ambiente extracellulare.

Componente metabolica

FTO

Locus associato all'indice di massa corporea e all'adiposità, che collega la predisposizione metabolica a una componente del rischio ostetrico.

18 MARCATORI

con evidenze di associazione nel **genoma materno**, distribuiti nelle regioni considerate dal pannello.

4 MARCATORI

nella regione **FLT1**, con associazioni descritte inizialmente nel **genoma fetale**.

La relazione tecnica allegata al referto riporta l'elenco completo delle varianti, gli alleli di effetto, gli odds ratio e i riferimenti bibliografici.

PREECLARISK

06 I DESTINATARI

A chi è rivolto il test

PREECLARISK si rivolge alle donne che programmano una gravidanza o si trovano nelle prime settimane di gestazione, e ai professionisti che ne seguono il percorso assistenziale.

Per la donna

Il test può essere valutato con il medico da chi:

- desidera approfondire la propria predisposizione genetica
- ha una storia familiare di preeclampsia o ipertensione arteriosa;
- ha avuto una precedente gravidanza complicata da un disturbo ipertensivo;
- presenta fattori di rischio clinici, quali ipertensione cronica, diabete, obesità, malattie renali o autoimmuni;
- è alla prima gravidanza, ha un'età materna avanzata o una gravidanza multipla.

Per il medico e lo specialista

Il test consente di:

- affiancare ai fattori clinici un'informazione sulla componente genetica materna del rischio;
- approfondire il colloquio preconcezionale e la valutazione del primo trimestre;
- considerare il profilo genetico, insieme ai dati clinici, nella pianificazione della sorveglianza;
- discutere con la paziente un risultato chiaro, supportato da una documentazione tecnica dedicata.

Quando eseguirlo

In epoca preconcezionale

Durante la pianificazione della gravidanza, per approfondire la predisposizione genetica materna già prima del concepimento.

All'inizio della gravidanza

Nelle prime settimane, nell'ambito della valutazione ostetrica e dello screening del primo trimestre.

Dopo una gravidanza complicata

In vista di una nuova gravidanza, dopo un precedente disturbo ipertensivo della gestazione.

PREECLARISK

07 IL PERCORSO

Dal campione al referto

Dalla raccolta del campione alla discussione del risultato con lo specialista, ogni fase segue un percorso definito.

1	**Colloquio con il medico**	Il medico presenta finalità e limiti dell'esame e raccoglie il consenso informato all'analisi genetica.
2	**Prelievo del campione**	Raccolta di cellule della mucosa buccale o prelievo di sangue periferico della donna.
3	**Estrazione del DNA e preparazione**	Estrazione del DNA genomico, controllo della qualità e amplificazione mirata mediante PCR delle regioni contenenti le varianti analizzate.
4	**Sequenziamento e genotipizzazione**	Lettura delle regioni selezionate con sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS) e determinazione dei genotipi.
5	**Analisi bioinformatica**	Confronto con la sequenza genomica di riferimento, verifica dei genotipi e calcolo del punteggio di rischio mediante l'algoritmo bioinformatico proprietario.
6	**Referto e relazione tecnica**	Elaborazione del profilo di predisposizione e del referto personalizzato, da discutere con il ginecologo o con lo specialista in medicina materno-fetale.

La documentazione che accompagna il risultato

Il referto

Presenta il risultato del test e la fascia di predisposizione attribuita, in una forma chiara e facilmente consultabile.

La relazione tecnica

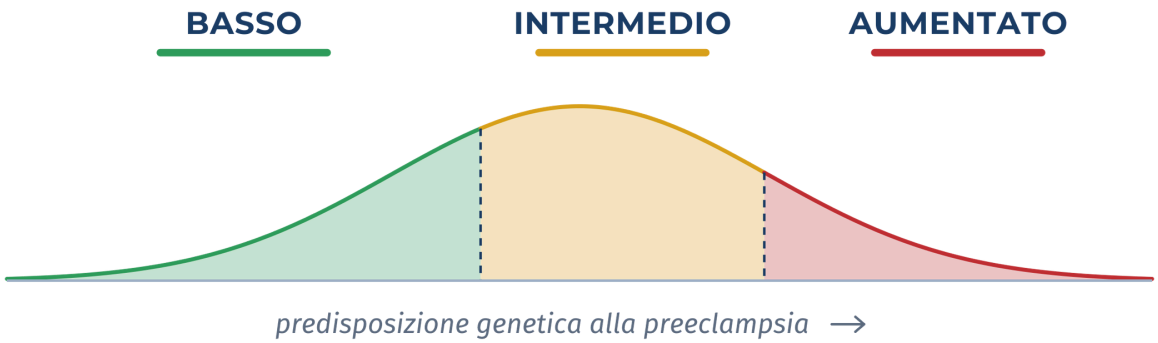
Approfondisce il contesto clinico, le basi scientifiche, i geni e le varianti analizzati, i criteri interpretativi e i limiti del test.

TEMPI DI REFERTAZIONE — **circa 10 giorni lavorativi**

08 IL REFERTO

I possibili risultati

Il punteggio poligenico colloca il profilo genetico materno in una delle tre fasce di predisposizione relativa previste dal modello.



ESITO	CHE COSA SIGNIFICA
RISCHIO AUMENTATO	Indica una predisposizione genetica superiore alla media, associata a un rischio più elevato di preeclampsia o di ipertensione gestazionale. Il risultato va discusso con lo specialista per definire la sorveglianza più appropriata al quadro di rischio complessivo.
RISCHIO INTERMEDIO	Indica un incremento moderato del rischio, da interpretare insieme all'anamnesi e agli altri fattori individuali.
BASSO RISCHIO	Indica un rischio inferiore alla media. Restano indicati i controlli ostetrici previsti dal percorso assistenziale. L'esito non esclude la preeclampsia o altre complicanze della gravidanza.

INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO

Il risultato di **PREECLARISK** si interpreta insieme all'anamnesi clinica e ostetrica, ai valori pressori e, quando disponibili, agli esiti dello screening del primo trimestre. Le decisioni sulla sorveglianza si basano sulla valutazione complessiva del rischio.

09 L'INTEGRAZIONE CLINICA

PREECLARISK nel percorso ostetrico

PREECLARISK offre un'informazione complementare agli accertamenti previsti dal percorso ostetrico.

Anamnesi e fattori clinici

Storia ostetrica, familiarità, età materna, indice di massa corporea, pressione arteriosa, patologie preesistenti.

Screening del primo trimestre

Quando indicato e disponibile: pressione arteriosa media, Doppler delle arterie uterine, PlGF e, in alcuni modelli, PAPP-A.

PREECLARISK

Il profilo di predisposizione genetica materna espresso in classi di rischio poligenico.

Valutazione del ginecologo o dello specialista in medicina materno-fetale

Sorveglianza della gravidanza definita sul profilo di rischio complessivo

Nelle fasi successive della gravidanza

Marcatori angiogenici

In presenza di un sospetto clinico, i dosaggi di sFlt-1 e PlGF possono contribuire alla valutazione secondo indicazioni e protocolli specifici. Forniscono informazioni diverse e complementari rispetto al test genetico.

Profilassi farmacologica

Nelle donne ad alto rischio, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio, iniziato nelle prime fasi della gravidanza, riduce l'incidenza della preeclampsia pretermine. La prescrizione segue la valutazione clinica e le linee guida.

PREECLARISK

10 I VANTAGGI

Perché scegliere PREECLARISK

Un profilo genetico documentato e un risultato chiaro da condividere con lo specialista nel percorso di valutazione del rischio.

Per il medico e lo specialista

- **Valutazione più completa.** Un'informazione sulla predisposizione genetica materna da affiancare ai fattori clinici.
- **Basi scientifiche documentate.** Marcatori selezionati da ampi studi *genome-wide* e metanalisi sui disturbi ipertensivi della gravidanza.
- **Lettura chiara.** Tre fasce di predisposizione e una relazione tecnica che ne guida l'interpretazione.
- **Trasparenza.** Geni, varianti, criteri interpretativi e limiti descritti nella documentazione del test.
- **Integrazione clinica.** Un risultato da considerare insieme a screening, controlli e valutazione specialistica.

Per la paziente

- **Raccolta semplice.** Campione di cellule epiteliali tramite tampone buccale o di sangue periferico.
- **Solo un campione materno.** L'esame non richiede procedure invasive sul feto.
- **Informazione duratura.** Il DNA costituzionale è generalmente stabile e il test, di norma, non va ripetuto a ogni gravidanza.
- **Più consapevolezza.** Conoscere la predisposizione genetica aiuta a comprendere e discutere il proprio profilo di rischio.
- **Un percorso condiviso.** Lo specialista interpreta il risultato e lo integra nella pianificazione dei controlli.

Le caratteristiche distintive

Evidenze
Marcatori selezionati da studi su centinaia di migliaia di donne.

Semplicità
Eseguibile mediante il prelievo di un campione di cellule della mucosa buccale o di sangue periferico

Chiarezza
Tre fasce di rischio per una lettura chiara del risultato.

Trasparenza
Criteri interpretativi e limiti descritti nella documentazione.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. McGinnis R, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017;49:1255–1260. doi:10.1038/ng.3895
2. Steinthorsdottir V, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nat Commun.* 2020;11:5976. doi:10.1038/s41467-020-19733-6
3. Honigberg MC, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med.* 2023;29:1540–1549. doi:10.1038/s41591-023-02374-9
4. Tyrmi JS, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023;8:674–683. doi:10.1001/jamacardio.2023.1312

GENOMICA
Next Generation Genetics

Genetica avanzata per una medicina sempre più personalizzata

GENOMICA è un laboratorio e centro diagnostico specializzato in genetica medica e biologia molecolare, attivo nell'applicazione clinica e nella ricerca. L'esperienza ultraventennale dei professionisti e l'impiego di tecnologie avanzate sostengono l'obiettivo di offrire prestazioni diagnostiche accurate, affidabili e accessibili.

- Disponibilità su **tutto il territorio italiano**
- Laboratori dotati delle **tecnologie più innovative** e di sistemi di qualità avanzati
- **100.000 analisi** all'anno
- Dipartimento dedicato alla **ricerca**
- Team di specialisti in **genetica medica**
- Professionisti con **oltre 20 anni di esperienza** in genetica e biologia molecolare

PREECLARISK

Test genetico di predisposizione alla preeclampsia e ai disturbi ipertensivi della gravidanza.

PreeclaRisk M A4 rev.00

LABORATORI E STUDI MEDICI

Genomica s.r.l. Unipersonale
Roma: Via Arduino 38 – 00162
Tel.: 06.21115020
E-mail: info@genomicalab.it
www.genomicalab.it

SEDE LEGALE

Genomica s.r.l. Unipersonale
Roma: Via Arduino 38 – 00162
PEC: info@pec.genomicalab.it
P. IVA e C.F.: 14554101007
REA: RM – 1530210

Visita il sito web dedicato al test