

## BIBLIOGRAFIA:

- 1 Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, Teramo K, Muglia LJ. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med* 2013;5:34-34
- 2 Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000;107:375-381
- 3 York TP, Eaves LJ, Lichtenstein P, et al. Fetal and maternal genes' influence on gestational age in a quantitative genetic analysis of 244,000 Swedish births. *Am J Epidemiol* 2013;178:543-550
- 4 Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M, et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum Hered* 2009;68:209-219
- 5 Kistka ZA, DeFranco EA, Lighthart L, et al. Heritability of parturition timing: an extended twin design analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:43.e1-43.e5
- 6 Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. Maternal contributions to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009;170:1358-1364
- 7 Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1979;135(8):1086-1103
- 8 Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1985;92(9):921-928
- 9 Khoury MJ, Cohen BH. Genetic heterogeneity of prematurity and intrauterine growth retardation: clues from the Old Order Amish. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1987;157(2):400-410.

- 10 Porter TF, Fraser AM, Hunter CY, Ward RH, Varner MW. The risk of preterm birth across generations. *Obstetrics and Gynecology*. 1997;90(1):63-67
- 11 Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(s1):28-31
- 12 Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA*. 2000;283:1591-1596
- 13 Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, Corwin MJ. Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(26):1744-1749.
- 14 Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Research*. 2000;3(2):80-82
- 15 Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2000;107(3):375-381
- 16 Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, Miller DE, Litterman N, Jiang PP, Russell L, Hinds DA, Hu Y, Weirauch MT, Chen X, Chavan AR, Wagner GP, Pavli ev M, Nnamani MC, Maziarz J, Karjalainen MK, Rämetsä M, Sengpiel V, Geller F, Boyd HA, Palotie A, Momany A, Bedell B, Ryckman KK, Huusko JM, Forney CR, Kohtyan LC, Hallman M, Teramo K, Nohr EA, Davey Smith G, Melbye M, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1156-1167.



**ALTAMEDICA**

UN PASSO AVANTI NELLA SANITÀ

Main Center Roma (zona Parioli)  
Viale Liegi, 45 CAP 00198 Tel. 06 85 05

Sede di Milano (zona Duomo)  
L.go Schuster, 1 CAP 20122 Tel. 02 86 99 60 54

Numero Verde <sup>GESTANTI</sup>  
**800 617 617**

Numero Verde <sup>OPERATORI SANITARI</sup>  
**800 72 64 64**

[www.altamedica.it](http://www.altamedica.it) | [www.genetica.it](http://www.genetica.it)  
[www.dnapretermtest.com](http://www.dnapretermtest.com) | [info@altamedica.it](mailto:info@altamedica.it)



**A**  
**ALTAMEDICA**

**DNAPRETERMTEST**

Brevetto n.102017000134611 e certificazione CE-IVD

**Screening sulla predisposizione genetica  
al parto pretermine ed alla durata della gravidanza**



## IL PARTO PRIMA DELLE 37 SETTIMANE (PRETERMINE)

INTERESSA OLTRE IL 10%  
DELLE GRAVIDANZE.

QUESTO RAPPRESENTA  
LA PIÙ FREQUENTE,  
ED A VOLTE PIÙ SEVERA  
CAUSA DI MORTALITÀ  
E MORBILTÀ  
FETO-NEONATALE.



Nella maggior parte dei casi il parto pretermine si presenta con la comparsa, spontanea e idiopatica, delle contrazioni uterine o con la rottura delle membrane.

Per quanto gli studi si siano concentrati sulle diverse ragioni alla base del parto pretermine (TAB 1), nessuna di queste ha soddisfatto pienamente il criterio di causalità.

Già dall'elenco delle cause riconosciute si può intuire che, tra le varie influenze, esiste una profonda differenza tra razze e popolazioni. Solo questo già allude all'esistenza di una importante componente genetica non solo sul parto pretermine ma anche sulla durata della gravidanza (1).

Numerosi studi hanno oramai concentrato la loro attenzione sulle caratteristiche genetiche all'origine del parto prematuro e della durata della gravidanza riscontrando con assoluta evidenza che vi sono, alla base del timing di un parto, delle chiare modificazioni di **polimorfismi genetici di suscettibilità (SNPs)** (2;3;4;5;6).



EVIDENZE SCIENTIFICHE DI  
UNA FONDAMENTALE RELAZIONE TRA

DURATA DELLA GESTAZIONE,

**PARTO PRETERMINE E**

**PREDISPOSIZIONE GENETICA.**

La letteratura disponibile ha fornito prove certe di influenze familiari e intergenerazionali su bambini con basso peso alla nascita o pretermine (7;8;9;10;11).

Uno studio basato sui certificati di nascita e di morti fetali dello stato della Georgia tra il 1980 e il 1995 conferma la assoluta predisposizione costituzionale al parto pretermine (12).

Lo studio di coorte del National Maternity and Infant Health Survey ha dimostrato una forte aggregazione familiare sul basso peso alla nascita e sulla nascita pretermine in popolazioni bianche e afro-americane (13).

Influenza familiare e intergenerazionale sulla nascita pretermine può essere attribuibile a fattori ambientali, fattori genetici o entrambi. L'ereditarietà familiare è risultata essere circa del 30% nella popolazione australiana (14), e del 40% in quella svedese (15).

Come mostrato di seguito, con i recenti progressi nella genetica umana e nella biologia molecolare, la valutazione dei contributi della genetica all'individuazione del rischio di parto pretermine ed alla durata della gravidanza è progredita al punto di fornire un formidabile strumento di prevenzione e controllo della gravidanza.

In tal modo si possono prevedere certamente oltre la metà dei parti pretermine in totale e la quasi totalità di quei casi ove non esistano condizioni cliniche di rischio come, in particolare, quelle elencate ai punti B,C,D ed E della **TAB 1**.

Tuttavia, va sottolineato che la storia familiare e clinica di una donna,

rimangono strumenti preziosi ed essenziali

nelle valutazioni del rischio di **UN PARTO PRETERMINE CHE, sia detto con chiarezza, PUÒ OCCORRERE ANCHE IN ASSENZA DI UNA PREDISPOSIZIONE GENETICA,**

per fatti clinici sopraggiunti o, d'altra parte, **PUÒ ESSERE SCONGIURATO** per l'intervento di opportuni presidi terapeutici, accorgimenti o condotte di precauzione.

## CONOSCERE LA PROPRIA PREDISPOSIZIONE CON IL DNA PRETERMTEST



Il test consiste nel prelevare alla gestante, o a colei che vuole accingersi a diventare madre, un piccolo campione di sangue. Su tale campione si procederà allo studio dei polimorfismi genetici oggi ritenuti, dai maggiori studi internazionali, indicativi di una suscettibilità al parto pretermine e alla disposizione costituzionale alla durata della gravidanza.

Lo studio comprende un panel di polimorfismi selezionati da numerosi studi e soprattutto dal più grande lavoro scientifico di popolazione che ha preso in considerazione un data-set di circa 50.000 donne ed un campione di replicazione di 8643 madri e 4090 bambini. I test di associazione a singolo marcatore sono stati eseguiti su oltre 15.000.000 SNPs (16).

Le informazioni sui genotipi e SNPs sono state estratte dall'analisi dei dati raccolti dai maggiori database di informazioni genetiche quali il **GWAS Catalog** (National Human Genome Research Institute and the European Bioinformatics Institute) e il **GTEx** (Genotype-Tissue Expression project consortium).

*L'interpretazione dei risultati, viene eseguita mediante un'analisi bioinformatica di proprietà*

### TAB. 1 CAUSE TRADIZIONALMENTE RICONOSCIUTE DI PARTO PRETERMINE

Benchè non riportata nella presente tabella, attualmente si ritiene che la predisposizione genetica sia la più importante e che possa influenzare anche quelle qui di seguito riportate.

<b>A</b>	<b>FATTORI SOCIODEMOGRAFICI (*)</b>	- Età gravidanza - Stato maritale - Condizione economica e sociale
<b>B</b>	<b>CONDIZIONI MEDICHE PREGRAVIDICHE</b>	- Malformazioni genitali - Malattie autoimmuni - Patologie polmonari, renali e cardiache - Iperteroidismo, Diabete, ipertensione
<b>C</b>	<b>CONDIZIONI GRAVIDICHE</b>	- Sovradistensione uterina da gravidanza multipla (sovr-espressione delle gap-junction) o polidramnios (prostaglandine e recettori ossitocina) - Gravidanza da Tecnica di Riproduzione assistita
<b>D</b>	<b>CONDIZIONI BIOLOGICHE</b>	- Pre-attivazione del "placental clock" mediante l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) per diversi stress - Infezioni ed infiammazioni del tratto genitale (Cascata citochine e prostaglandine) e sistemiche (Attivazione matrici metalloproteinasi)
<b>E</b>	<b>CAUSE TOSSICHE AMBIENTALI (*)</b>	- Inquinamento dell'aria. - Inquinamento agricolo - Policlorobifenili e diossine - Inquinanti metallici e metalloidi
<b>F</b>	<b>INFLUENZA COMPORTAMENTO PERSONALE (*)</b>	- Fumo di sigaretta - Abuso (alcool e droghe) - Nutrizione - Attività lavorativa, fisica e sessuale - Igiene personale

\*con significative variazioni e differenze tra razze e popolazioni (evidente predisposizione genetica)