























































































## Accuratezza

L'accuratezza del saggio Cystic Fibrosis 139-Variant è stata stimata valutando 500 campioni che rappresentano un'ampia gamma di varianti del gene CFTR da quattro fonti separate. La fonte principale dei dati di accuratezza è stato uno studio di accuratezza clinica condotto usando un pannello di 366 campioni. La maggior parte (n=355) dei campioni consistevano di campioni clinici di gDNA archiviati e resi anonimi isolati da sangue umano. I restanti 11 campioni sono stati ottenuti da campioni di linee cellulari disponibili in commercio.

I dati di questo studio sono stati integrati con i dati di accuratezza ottenuti da 68 campioni di linee cellulari nello studio di riproducibilità, 14 campioni clinici ottenuti dallo studio di valutazione analitica del metodo di estrazione e 52 campioni di plasmidi sintetici. I plasmidi sintetici sono stati progettati per includere il contesto genomico di varianti rare e contenuti ovunque da una a nove varianti entro lo stesso costrutto. Sono stati linearizzati, diluiti a numero di copie equivalenti di DNA genomico e miscelati con campioni di DNA genomico umano di genotipo wild type a numero di copie equivalenti per imitare un campione eterozigote.

I risultati di genotipizzazione per 137 siti di SNV/piccole Indel, inclusa la regione PolyTG/PolyT, sono stati confrontati con l'analisi bidirezionale delle sequenze di Sanger. Sono stati usati due saggi convalidati basati sulla PCR come metodo di riferimento per due ampie delezioni nel pannello. Ciascun saggio PCR in duplex ha utilizzato due gruppi di primer per discriminare tra genotipi wild type, eterozigote e omozigote. Uno dei gruppi di primer è stato progettato per fiancheggiare i breakpoint delle delezioni, mentre l'altro gruppo ha amplificato una regione interna alla delezione. I due prodotti sono stati rilevati mediante separazione in base alla dimensione su un gel di agarosio.

I saggi PCR sono stati convalidati usando un pannello di 28 campioni (22 campioni per ciascuna delezione) che consiste di campioni di DNA genomico di linee cellulari e derivati dal sangue e plasmidi sintetici, che hanno incluso i genotipi WT, HET e HOM per ciascuna ampia delezione. È stato confermato che i saggi PCR presentano una specificità e una riproducibilità del 100% per tutti i campioni testati, mediante la valutazione dei prodotti della PCR su un gel di agarosio. L'accuratezza dei saggi PCR è stata confermata usando il sequenziamento Sanger ed è stata del 100% per tutti i campioni.

L'accuratezza è stata determinata per ogni genotipo attraverso tre misurazione statistiche. La concordanza positiva (Positive Agreement, PA) è stata calcolata per ciascun genotipo di variante dividendo il numero di campioni con identificazioni di varianti concordanti per il numero totale di campioni con detta variante come identificato dai metodi di riferimento. La concordanza negativa (Negative Agreement, NA) è stata calcolata su tutte le posizioni wild type (WT) dividendo il numero di posizioni WT concordanti per il numero totale di posizioni WT come definito dai metodi di riferimento. La concordanza complessiva (Overall Agreement, OA) è stata calcolata su tutte le posizioni riportate dividendo il numero di posizioni di WT e delle varianti concordanti per il numero totale di posizioni riportate determinato in base ai metodi di riferimento.

Il saggio Cystic Fibrosis 139-Variant presenta una concordanza positiva (PA) a livello di genotipo del 100%. La concordanza negativa (NA) per tutte le posizioni WT superava il 99,99% e la concordanza complessiva (OA) per tutte le posizioni riportate superava il 99,99%. Tutti i risultati del test sono basati su test iniziali.















































HET e HOM per ciascuna ampia delezione. È stato confermato che i saggi PCR presentano una specificità e una riproducibilità del 100% per tutti i campioni testati, mediante la valutazione dei prodotti della PCR su un gel di agarosio. L'accuratezza dei saggi PCR è stata confermata usando il sequenziamento Sanger ed è stata del 100% per tutti i campioni.

L'accuratezza è stata determinata per ogni genotipo attraverso tre misurazione statistiche. La concordanza positiva (PA) è stata calcolata per ciascun genotipo di variante dividendo il numero di campioni con identificazioni di varianti concordanti per il numero totale di campioni con detta variante come identificato dai metodi di riferimento. La concordanza negativa (NA) è stata calcolata su tutte le posizioni wild type (WT) dividendo il numero di posizioni WT concordanti per il numero totale di posizioni WT come definito dai metodi di riferimento. La concordanza complessiva (OA) è stata calcolata su tutte le posizioni riportate dividendo il numero di posizioni di WT e delle varianti concordanti per il numero totale di posizioni riportate determinato in base ai metodi di riferimento.

Il saggio Cystic Fibrosis Clinical Sequencing presentava una concordanza positiva (PA) a livello di genotipo del 99,66%, comprese le varianti PolyTG/PolyT (100% escludendo le varianti PolyTG/PolyT). La concordanza negativa (NA) per tutte le posizioni WT era > 99,99% e la concordanza complessiva (OA) per tutte le posizioni riportate era > 99,99%.





















































Pannello	Campione	Genotipo	N. di risultati		Concordanza identificazioni			Totale tutti i centri		% di concordanza
			Per centro	Tutti i centri	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Nessuna identificazione	Mancate identificazioni	
A	5	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	5	6	1	0	94,44%
A	6	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	7	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	8	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	9	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	10	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	11, 39	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	12, 40	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	< 13	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	14	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	15	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	5	6	1	0	94,44%
A	16	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	17, 41	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	18, 42	(TG)10(T)9/(TG)12(T)5	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	19	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	20, 43	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	21, 44	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	22	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	23	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	24, 45	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
A	25	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	26	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	27, 46	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	12	36	11	12	12	0	1	97,22%
A	28	(TG)10(T)7/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	29	(TG)10(T)7/(TG)12(T)7	6	18	6	4	4	4	0	77,78%
A	30	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%

Pannello	Campione	Genotipo	N. di risultati		Concordanza identificazioni			Totale tutti i centri		% di concordanza
			Per centro	Tutti i centri	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Nessuna identificazione	Mancate identificazioni	
A	31	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	32	(TG)10(T)7/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	33	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	5	6	6	1	0	94,44%
A	34	(TG)11(T)7/(TG)12(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	35	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	36	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	37	(TG)11(T)7/(TG)12(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
A	38	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	47, 85	(TG)10(T)7/(TG)10(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	48, 86	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	11	11	12	2	0	94,44%
B	49, 87	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	50, 88	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	51, 89	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	52	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	53, 90	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	54, 91	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	55, 92	(TG)10(T)9/(TG)10(T)7	12	36	12	12	12	0	0	100%
B	56	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	57	(TG)12(T)7/(TG)12(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	58	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	59	(TG)11(T)7/(TG)12(T)7	6	18	5	6	6	1	0	94,44%
B	60	(TG)9(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	61	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	62	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	5	6	6	1	0	94,44%
B	63	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	64	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	5	6	6	1	0	94,44%

Pannello	Campione	Genotipo	N. di risultati		Concordanza identificazioni			Totale tutti i centri		% di concordanza
			Per centro	Tutti i centri	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Nessuna identificazione	Mancate identificazioni	
B	65	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	66	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	67	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	68	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	69	(TG)11(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	70	(TG)10(T)7/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	71	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	72	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	5	6	5	2	0	88,89%
B	73	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	74	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	75	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	6	5	6	1	0	94,44%
B	76	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	77	(TG)10(T)9/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	78	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	5	6	6	1	0	94,44%
B	79	(TG)10(T)7/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	80	(TG)11(T)7/(TG)11(T)9	6	18	0	0	0	0	18*	0%
B	81	(TG)10(T)7/(TG)10(T)9	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	82	(TG)10(T)9/(TG)11(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	83	(TG)10(T)9/(TG)12(T)5	6	18	6	6	6	0	0	100%
B	84	(TG)10(T)7/(TG)10(T)7	6	18	6	6	6	0	0	100%
Totale varianti PolyTG/PolyT (PA)			552	1.656	537	540	543	17	19	97,83%

\* Tutti i 18 campioni concordavano fra loro ma discordavano con il sequenziamento bidirezionale Sanger.

## Estrazione del DNA

Tre diversi metodi di estrazione usati comunemente e disponibili in commercio, ossia estrazione mediante microsferi magnetiche, precipitazione alcolica e isolamento mediante colonna di gel di silice, sono stati valutati utilizzando sangue intero anticoagulato in K<sub>2</sub>EDTA. Nel corso dello studio sono stati utilizzati complessivamente 14 campioni di sangue; due erano wild type mentre i rimanenti campioni erano portatori dei genotipi unici rappresentanti nove varianti diverse, inclusi varianti comuni e rare. Per i polimorfismi PolyTG/PolyT, sono stati inclusi campioni con (T)5-9 e (TG)10-12. I tre metodi di estrazione del DNA sono stati analizzati indipendentemente da due diversi operatori e ciascuno di loro ha eseguito tre corse per ciascun metodo di estrazione. Ciascuna estrazione è stata eseguita da ciascun operatore in giorni diversi. La concentrazione di DNA e il rapporto A260/A280 dei campioni di gDNA estratto sono stati determinati usando la spettrofotometria. La dimensione complessiva dei campioni per ciascun metodo di estrazione esaminato nello studio è stato pari a 168 (14 campioni x 2 operatori/metodo di estrazione x 3 corse/operatore x 2 replicati/campioni di gDNA estratto).

Metodo di estrazione	Numero di campioni analizzati	Percentuale di identificazione	Accuratezza	Percentuale di campioni "first pass" (primo passaggio)*
Precipitazione alcolica	168	> 99,99%	> 99,99%	100%
Isolamento su colonna di gel di silice	168	> 99,99%	> 99,99%	100%
Estrazione con microsferi magnetiche	168	> 99,99%	> 99,99%	100%

\* La percentuale di campioni che presentano una percentuale di identificazione di > 99% nella prima corsa.

## Input di DNA

L'intervallo di input di DNA del saggio Cystic Fibrosis Clinical Sequencing è stato valutato eseguendo uno studio di diluizione in serie usando 14 campioni di DNA rappresentativi che contenevano 16 varianti univoche del gene della fibrosi cistica. Ciascun campione è stato analizzato in duplicati a nove livelli di input di DNA che andavano da 1.250 ng a 1 ng (1.250 ng, 500 ng, 250 ng, 100 ng, 50 ng, 25 ng, 10 ng, 5 ng e 1 ng). Per determinare l'accuratezza, i genotipi dei campioni sono stati confrontati con i dati del sequenziamento bidirezionale Sanger e le delezioni sono state confrontate con il saggio PCR. 1.250 ng e 25 ng sono stati identificati, rispettivamente, come il limite superiore e inferiore per l'input di DNA in quanto presentavano una percentuale di 'first pass' del campione di  $\geq 95$  (100% di accuratezza e percentuale di identificazione).

Gli input di DNA di 1.250 ng, 250 ng e 100 ng sono stati ulteriormente analizzati con quattro campioni di DNA rappresentativi ed almeno 20 replicati per ciascun livello di input di DNA per ciascun campione ( $n=4 \times 20=80$  campioni), mentre il legame inferiore di 25 ng è stato analizzato con 14 campioni, 20 replicati per ciascun campione ( $n=14 \times 20=280$  campioni). L'accuratezza e la percentuale di "first pass" dei campioni sono risultati pari al 100% a tutti i livelli di input di DNA.

## Sostanze interferenti

Per valutare l'impatto delle sostanze interferenti sul sistema MiSeqDx Cystic Fibrosis Illumina, le prestazioni del saggio sono state valutate in presenza e in assenza di potenziali sostanze interferenti. Nello studio sono stati testati sedici campioni di sangue intero con genotipi CF unici. Quattro sostanze interferenti endogene (bilirubina, colesterolo, emoglobina e trigliceridi) sono state testate aggiungendole ai campioni di sangue prima dell'estrazione del DNA. I limiti di concentrazione di ciascuna sostanza sono riportati nella tabella seguente. Inoltre, per valutare l'interferenza risultante dalla raccolta del sangue (prelievo breve) EDTA è stato aggiunto ai campioni di sangue e, per valutare l'interferenza risultante dalla preparazione dei campioni, è stato aggiunto al DNA genomico purificato un tampone di lavaggio finale, ottenuto mediante un metodo di isolamento su colonna di gel di silice.



Il saggio Cystic Fibrosis Clinical Sequencing ha raggiunto una percentuale di identificazione del 100% per tutti i campioni analizzati e una riproducibilità del 100% nell'identificazione dei genotipi tra i campioni in presenza e in assenza delle sostanze interferenti. Non è stata osservata alcuna interferenza da parte di qualsiasi interferente endogeno o esogeno.

Per valutare l'impatto dell'interferenza degli index primer in multiplex, è stato eseguito uno studio di contaminazione incrociata usando due campioni, ciascuno con genotipi omozigoti univoci in quattro diverse posizioni genomiche e due rispettivi index primer. Non è stato osservato alcun cambiamento nell'identificazione delle varianti con livelli di contaminazione inferiori al 40%. Il genotipo del campione è diventato eterozigote quando i livelli di contaminazione erano  $\geq 40\%$ .

Sostanza del test	Numero totale di replicati	Concentrazione testata nel sangue (limite superiore)	Concentrazione testata nel sangue (limite inferiore)	Percentuale di identificazione
Bilirubina	16	684 $\mu\text{mol/l}$	137 $\mu\text{mol/l}$	100%
Colesterolo	16	13 mmol/l	2,6 mmol/l	100%
Emoglobina	16	2 g/l	0,4 g/l	100%
Trigliceride	16	37 mmol/l	7,4 mmol/l	100%
EDTA	16	7,0 mg/ml	2,8 mg/ml	100%

## Equivalenza delle prestazioni con il saggio MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Illumina

Il saggio TruSight Cystic Fibrosis Clinical Sequencing (TruSight CFCS) utilizza lo stesso flusso di lavoro per la preparazione delle librerie e gli stessi reagenti del saggio MiSeqDx Cystic Fibrosis (MiSeqDx CFCS) Illumina. TruSight CFCS utilizza MiSeqDx Reagent Kit v3 mentre MiSeqDx CFCS utilizza i reagenti di sequenziamento inclusi con il saggio. Per dimostrare l'equivalenza tra TruSight CFCS e MiSeqDx CFCS, i risultati ottenuti da otto corse TruSight CFCS sono stati confrontati con una singola corsa MiSeqDx CFCS come gold standard. Le corse TruSight CFCS sono state eseguite a una processività di 96 campioni (la processività massima di campioni per TruSight CFCS) e le corse MiSeqDx CFCS a una processività di 48 campioni (processività massima di campioni per MiSeqDx CFCS). Le fonti di variabilità inclusi nelle corse TruSight CFCS includevano tre eventi di preparazione delle librerie (ciascuno con un lotto TruSight Cystic Fibrosis univoco), tre operatori, tre strumenti MiSeqDx e tre lotti di MiSeqDx Reagent Kit v3.

Le identificazioni delle varianti ottenute dalle corse TruSight CFCS sono state confrontate con le identificazioni ottenute dalla corsa MiSeqDx CFCS. In ogni corsa TruSight CFCS sono stati inclusi 47 campioni univoci con 2-3 replicati per campione (95 campioni di DNA e 1 NTC per corsa). Per la corsa MiSeqDx CFCS sono stati sequenziati gli stessi 47 campioni come singoli (47 campioni di DNA + 1 NTC per corsa). Lo stesso pannello di campioni includeva campioni di DNA Coriell estratti da linee cellulari immortalizzate e campioni rappresentanti tutti gli alleli delle 23 mutazioni ACMG, le varianti delezione-inserzione (incluse le inserzioni/delezioni in regioni omopolimeriche e inserzioni con delezione nella stessa regione), varianti omozigote, varianti omozigote composte, una delle ampie delezioni target, varianti PolyTG/PolyT, varianti di singolo nucleotide e un campione con nessuna variante rilevata. La [Tabella 26](#) fornisce un riepilogo dei risultati per genotipo. La [Tabella 27](#) mostra la concordanza tra i saggi per tipo di variante. La concordanza complessiva (totale) tra i saggi era  $> 99,99\%$ .

Tabella 26 Prestazioni dell'identificazioni delle varianti del saggio TruSight CFCS-Variant confrontato con il saggio MiSeqDx CFCS-Variant

		Saggio MiSeqDx CF Clinical				
		Variante HOM	Variante HET	Wild type	Nessuna identificazione	Totale
Saggio TruSight CF Clinical	Variante HOM	551	-	-	-	551
	Variante HET	-	2.664	-	-	2.664
	Wild type	-	-	4.426.182	-	4.426.182
	Nessuna identificazione	-	-	58	-	58
	<b>Totale</b>	<b>551</b>	<b>2.664</b>	<b>4.426.420</b>	<b>-</b>	<b>4.429.455</b>

Tabella 27 Prestazioni per tipo di variante del saggio TruSight CF Clinical Sequencing confrontato con il saggio MiSeqDx CF Clinical Sequencing

Tipo di variante	Identificazioni corrette	Identificazioni errate	Nessuna identificazione	Concordanza con il saggio MiSeqDx CF Clinical Sequencing
SNV	2.684	0	0	100,00% (2.684/2.684)
DEL	18	0	0	100,00% (18/18)
DIV	513	0	0	100,00% (513/513)
PolyTG/PolyT	847	1	3	99,88% (847/851)
Nessuna (wild type)	4.426.182	0	58	100,00% (4.426.182/4.426.240)
<b>Totale</b>	<b>4.430.244</b>	<b>1</b>	<b>61</b>	<b>&gt;99,99% (4.430.244/4.430.306)</b>

È stata osservata una sola identificazione discordante tra TruSight CFCS e MiSeqDx CFCS. Questa identificazione errata era una variante PolyTG/PolyT. La **Tabella 28 a pagina 91** mostra un riepilogo sulla concordanza PolyTG/PolyT.

Tabella 28 Prestazioni dell'identificazioni delle varianti PolyTG/PolyT del saggio TruSight CF Clinical Sequencing confrontato con il saggio MiSeqDx CF Clinical Sequencing

		Tabella del saggio MiSeqDx CF Clinical												
		(TG)10 (T)7/ (TG)10 (T)7	(TG)10 (T)7/ (TG)10 (T)9	(TG)10 (T)7/ (TG)12 (T)5	(TG)10 (T)7/ (TG)12 (T)7	(TG)10 (T)9/ (TG)10 (T)9	(TG)10 (T)9/ (TG)12 (T)5	(TG)11 (T)7/ (TG)10 (T)7	(TG)11 (T)7/ (TG)10 (T)9	(TG)11 (T)7/ (TG)11 (T)7	(TG)11 (T)7/ (TG)12 (T)7	(TG)12 (T)5/ (TG)12 (T)5	Nessuna identificazione	Totale
Saggio TruSight CF Clinical	(TG)10(T)7/ (TG)10(T)7	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50
	(TG)10(T)7/ (TG)10(T)9	-	189	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	189
	(TG)10(T)7/ (TG)12(T)5	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18
	(TG)10(T)7/ (TG)12(T)7	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	18
	(TG)10(T)9/ (TG)10(T)9	-	-	-	-	72	-	-	-	-	-	-	-	72
	(TG)10(T)9/ (TG)12(T)5	-	-	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-	17
	(TG)11(T)7/ (TG)10(T)7	-	-	-	-	-	-	126	-	-	-	-	-	126
	(TG)11(T)7/ (TG)10(T)9	-	-	-	-	-	-	-	249	-	-	-	-	249
	(TG)11(T)7/ (TG)11(T)7	-	-	-	-	-	-	-	-	72	-	-	-	72
	(TG)11(T)7/ (TG)12(T)7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	-	-	36
	(TG)12(T)5/ (TG)12(T)5	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	Nessuna identificazione	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	3
	<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>189</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>72</b>	<b>18</b>	<b>126</b>	<b>252</b>	<b>72</b>	<b>36</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>851</b>

## Bibliografia

- 1 Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genetics in Medicine* 6(5): 387–391.
- 2 Committee on Genetics. (April 2011) The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis 486: 1–4.
- 3 Bobadilla JL, Macek Jr. M, Fine JP, Farrell PM. (2002) Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations—Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Human Mutation* 19:575–606.
- 4 Moskowitz SM, Chmiel JF, Steman DL, Cheng E, Gibson RL, et al. (2008) Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genetics in Medicine* 10(12):851–868.
- 5 Moskowitz SM, Chmiel JF, Steman DL, Cheng E, Cutting GR. CFTR-related disorders. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 2008. Disponibile alla pagina Web [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250). [Online] Aggiornato il 19 febbraio, 2008.
- 6 Katkin JP. (2012) Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. Disponibile alla pagina Web [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [Online] 7 dicembre 2012.
- 7 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, et al. 2008 Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 153(2): S4–S14.
- 8 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010.
- 9 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). Disponibile alla pagina Web [www.genet.sickkids.on.ca/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/app). [Online] Agosto 2013.
- 10 Rohlf EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L, et al. (2011) Cystic Fibrosis Carrier Testing in an Ethnically Diverse US Population. *Clinical Chemistry*; 57(6): 841–848.
- 11 Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Disponibile alla pagina Web [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org). [Online] Agosto 2013.
- 12 The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) Project. Disponibile alla pagina Web [www.nacconference.org/art/plenaryarchives/2011.Cutting.pdf](http://www.nacconference.org/art/plenaryarchives/2011.Cutting.pdf). [Online] Presentato da Gary Cutting a nome del progetto CFTR2 al 25th Annual North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) sponsorizzato da Cystic Fibrosis Foundation. 4 novembre 2011. Anaheim, CA.
- 13 Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics* 45 (10): 1160–1167.
- 14 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (March/April 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.
- 15 Castellani C, Cuppens H, Macek H Jr, Cassiman JJ, Kerem E, et al. (2008) Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis* 7:179–196.
- 16 Pratt VM, Caggana M, Bridges C, Buller AM, DiAntonio L, et al. (May 2009) Development of Genomic Reference Materials for Cystic Fibrosis Genetic Testing. *Journal of Molecular Diagnostics* 11(3): 186–193.
- 17 Amos J, Feldman GL, Grody WW, Monaghan K, Palomaki GE, et al. (2008 Edition, Revised 03/2011) American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Clinical Genetic Laboratories.
- 18 Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. (2013) ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genetics in Medicine*. *Genetics in Medicine* 15(9): 733–747.

## Brevetti e marchi di fabbrica

Questo documento e il suo contenuto sono di proprietà di Illumina, Inc. e delle aziende a essa affiliate ("Illumina") e sono destinati esclusivamente a uso contrattuale da parte dei clienti di Illumina per quanto concerne l'utilizzo dei prodotti qui descritti con esclusione di qualsiasi altro scopo. Questo documento e il suo contenuto non possono essere usati o distribuiti per altri scopi e/o in altro modo diffusi, resi pubblici o riprodotti, senza previa approvazione scritta da parte di Illumina. Mediante questo documento Illumina non trasferisce alcuna licenza sui propri diritti su brevetti, marchi di fabbrica, copyright, o diritti secondo il diritto consuetudinario, né alcun diritto simile di alcun terzo.

Al fine di assicurare un uso sicuro e corretto dei prodotti qui descritti, le istruzioni riportate in questo documento devono essere scrupolosamente ed esplicitamente seguite da personale qualificato e adeguatamente formato. Leggere e comprendere a fondo tutto il contenuto di questo documento prima di usare tali prodotti.

LA LETTURA INCOMPLETA DEL CONTENUTO DEL PRESENTE DOCUMENTO E IL MANCATO RISPETTO DI TUTTE LE ISTRUZIONI IVI CONTENUTE POSSONO CAUSARE DANNI AL/I PRODOTTO/I, LESIONI PERSONALI A UTENTI E TERZI E DANNI MATERIALI E RENDERANNO NULLA QUALSIASI GARANZIA APPLICABILE AL/AI PRODOTTO/I.

ILLUMINA NON SI ASSUME ALCUNA RESPONSABILITÀ DERIVANTE DALL'USO IMPROPRIO DEL/DEI PRODOTTO/I QUI DESCRITTI (INCLUSI SOFTWARE O PARTI DI ESSO).

© 2020 Illumina, Inc. Tutti i diritti riservati.

Tutti i marchi di fabbrica sono di proprietà di Illumina, Inc. o dei rispettivi proprietari. Per informazioni specifiche sui marchi di fabbrica, visitare la pagina web [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).

AMPure, Beckman e Beckman Coulter sono marchi di fabbrica o marchi registrati di Beckman Coulter, Inc.

## Informazioni di contatto



Illumina  
5200 Illumina Way  
San Diego, California 92122 U.S.A.  
+1.800.809.ILMN (4566)  
+1.858.202.4566 (fuori dal Nord America)  
techsupport@illumina.com  
www.illumina.com



Illumina Netherlands B. V.  
Freddy van Riemsdijkweg 15  
5657 EE Eindhoven  
Paesi Bassi

**Sponsor Australiano**  
Illumina Australia Pty Ltd  
Nursing Association Building  
Level 3, 535 Elizabeth Street  
Melbourne, VIC 3000  
Australia

## Etichettatura del prodotto

Per un riferimento completo dei simboli che si trovano sulla confezione del prodotto e sull'etichettatura, fare riferimento alla legenda dei simboli per il kit in uso alla pagina [Web support.illumina.com](http://Web support.illumina.com).