

		Condition (as determined by "Gold standard")		
		Condition positive	Condition negative	
Test outcome	Test outcome positive	True positive	False positive (Type I error)	Precision = $\frac{\Sigma \text{ True positive}}{\Sigma \text{ Test outcome positive}}$
	Test outcome negative	False negative (Type II error)	True negative	Negative predictive value = $\frac{\Sigma \text{ True negative}}{\Sigma \text{ Test outcome negative}}$
		Sensitivity = $\frac{\Sigma \text{ True positive}}{\Sigma \text{ Condition positive}}$	Specificity = $\frac{\Sigma \text{ True negative}}{\Sigma \text{ Condition negative}}$	Accuracy

Sensitivity [\[edit\]](#)

Sensitivity relates to the test's ability to identify a condition correctly. Consider the example of a medical test used to identify a disease. Sensitivity of the test is the proportion of people known to have the disease, who test positive for it. Mathematically, this can be expressed as:

$$\text{sensitivity} = \frac{\text{number of true positives}}{\text{number of true positives} + \text{number of false negatives}}$$

$$= \frac{\text{number of true positives}}{\text{total number of sick individuals in population}}$$

Strachan & Read, Tab 19.7

Prevalenza della condizione	Veri positivi nella pop.	Veri positivi identificati dal test	Veri negativi nella pop.	Falsi positivi identificati dal test	Precisione (val. pred. positivo)
1/100.000	10	10	999.990	10.000	0.001
1/10.000	100	99	999.900	9999	0.0098
1/1000	1000	990	999.000	9990	0.09

10 000 persone sottoposte a screening

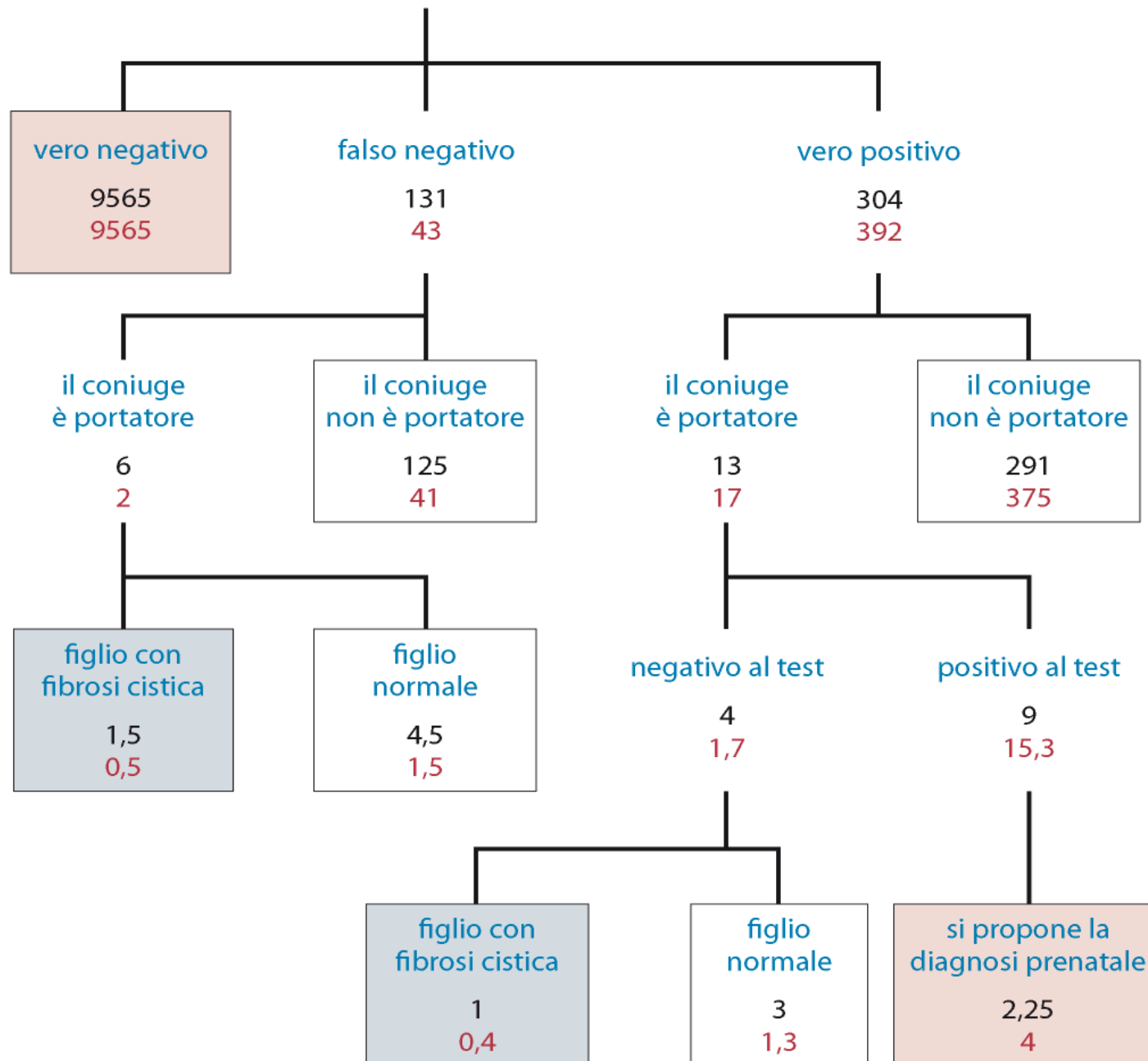


Tabella 20.1 Tipi di esami genetici

Tipo di esame	Informazioni fornite	Esempi
Screening per portatori nella popolazione	Identifica eterozigoti – persone che possiedono una copia del gene mutato	Si offrono spesso a popolazioni a rischio
Esame prenatale	Trovano in un feto gli alleli mutati responsabili di una malattia già presente in una famiglia	Una coppia che sa di essere portatrice della malattia di Tay-Sachs fa esaminare il feto
Screening prenatale	Controlla se embrioni o feti in una popolazione hanno un maggior rischio di presentare una certa condizione, non basandosi sulla storia familiare	Il sangue di una donna incinta viene esaminato per cercare livelli elevati di una particolare proteina, che indicano un maggior rischio di malattie neurologiche
Screening sui neonati	Test sulla popolazione per molte malattie dovute a errori del metabolismo	Con determinati antibiotici si possono alleviare o ritardare i sintomi dell'anemia in un bambino che si scopre essere affetto da anemia falciforme
Test diagnostico	Confermare una diagnosi basata sui sintomi	Un bambino che non riesce a nutrirsi e ha frequenti infezioni ai polmoni viene sottoposto al test per la fibrosi cistica
Test di suscettibilità	Cerca alleli associati con una malattia, ma che non la diagnosticano in modo definitivo	Una giovane donna ebrea con una famiglia con molti casi di cancro al seno ha un gene <i>BRCA1</i> mutato, che le dà l'86% di probabilità di contrarre la malattia nel corso della sua vita
Test predittivo e presintomatico	Cerca mutazioni altamente penetranti che provocano insorgenza in età adulta di una malattia in individui ad alto rischio in base alla storia familiare	Una persona sana viene sottoposta al test per la Corea di Huntington, dato che un suo parente ne è affetto

costo dell'assistenza medica

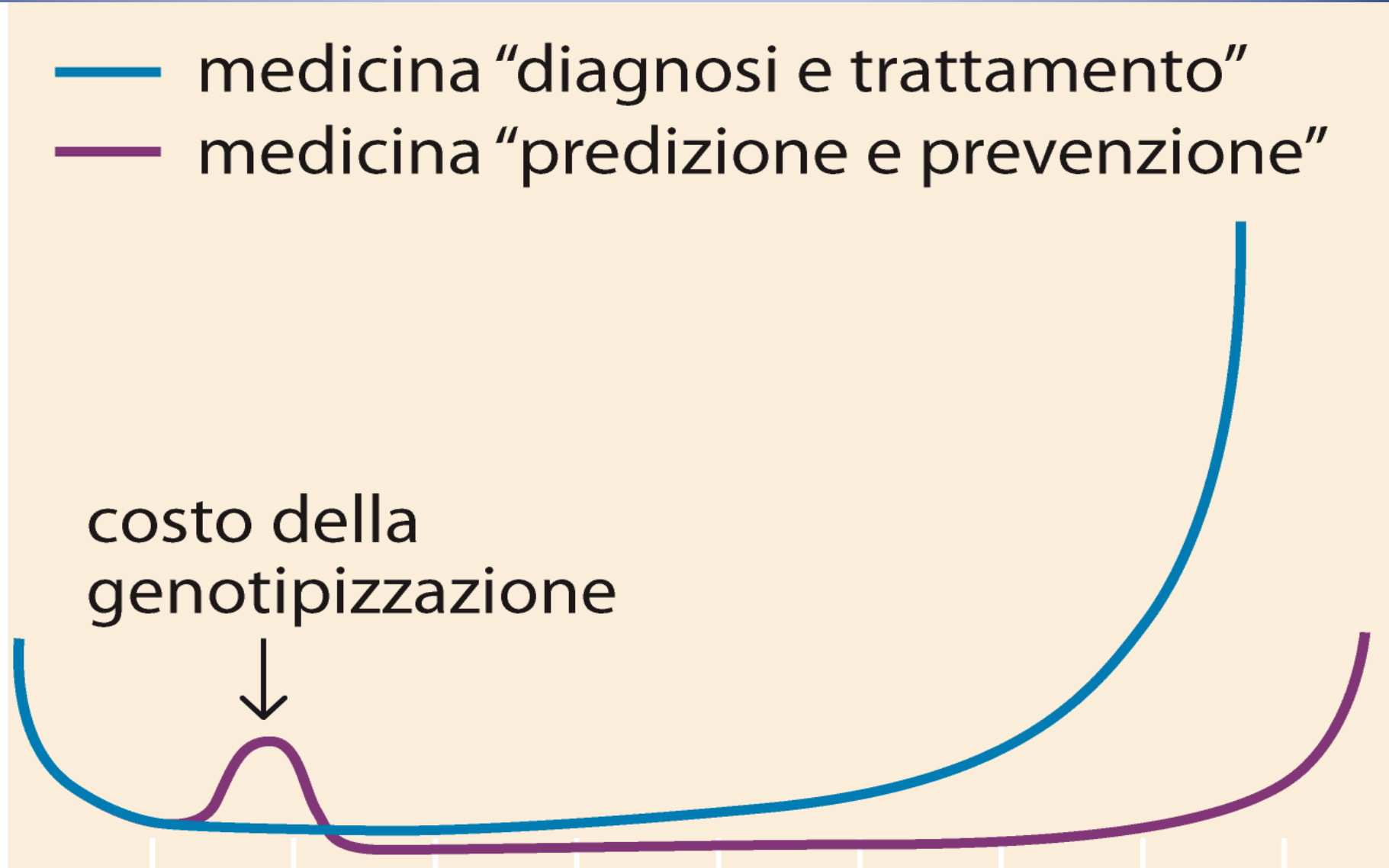
- medicina "diagnosi e trattamento"
- medicina "predizione e prevenzione"

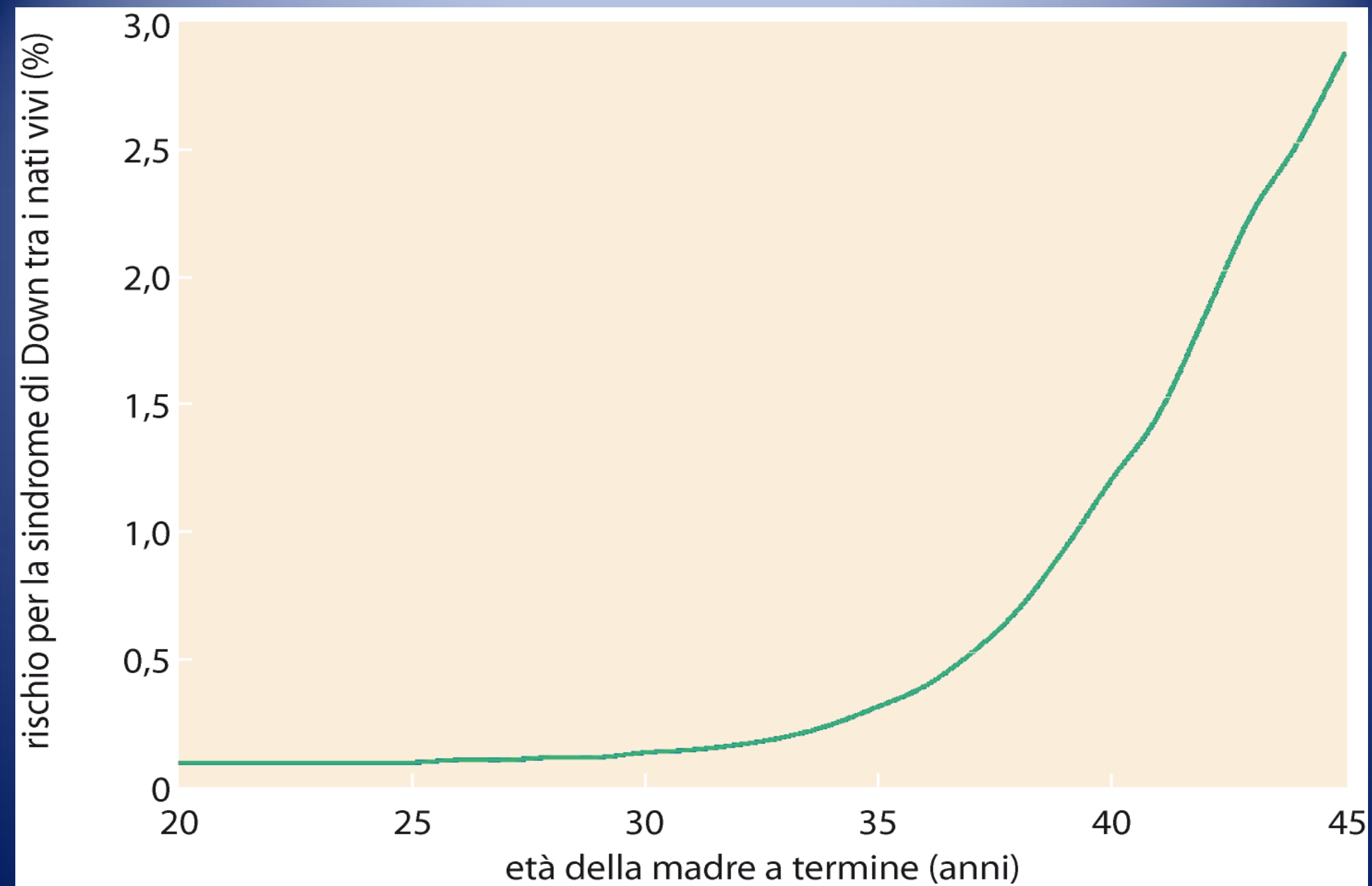
costo della
genotipizzazione

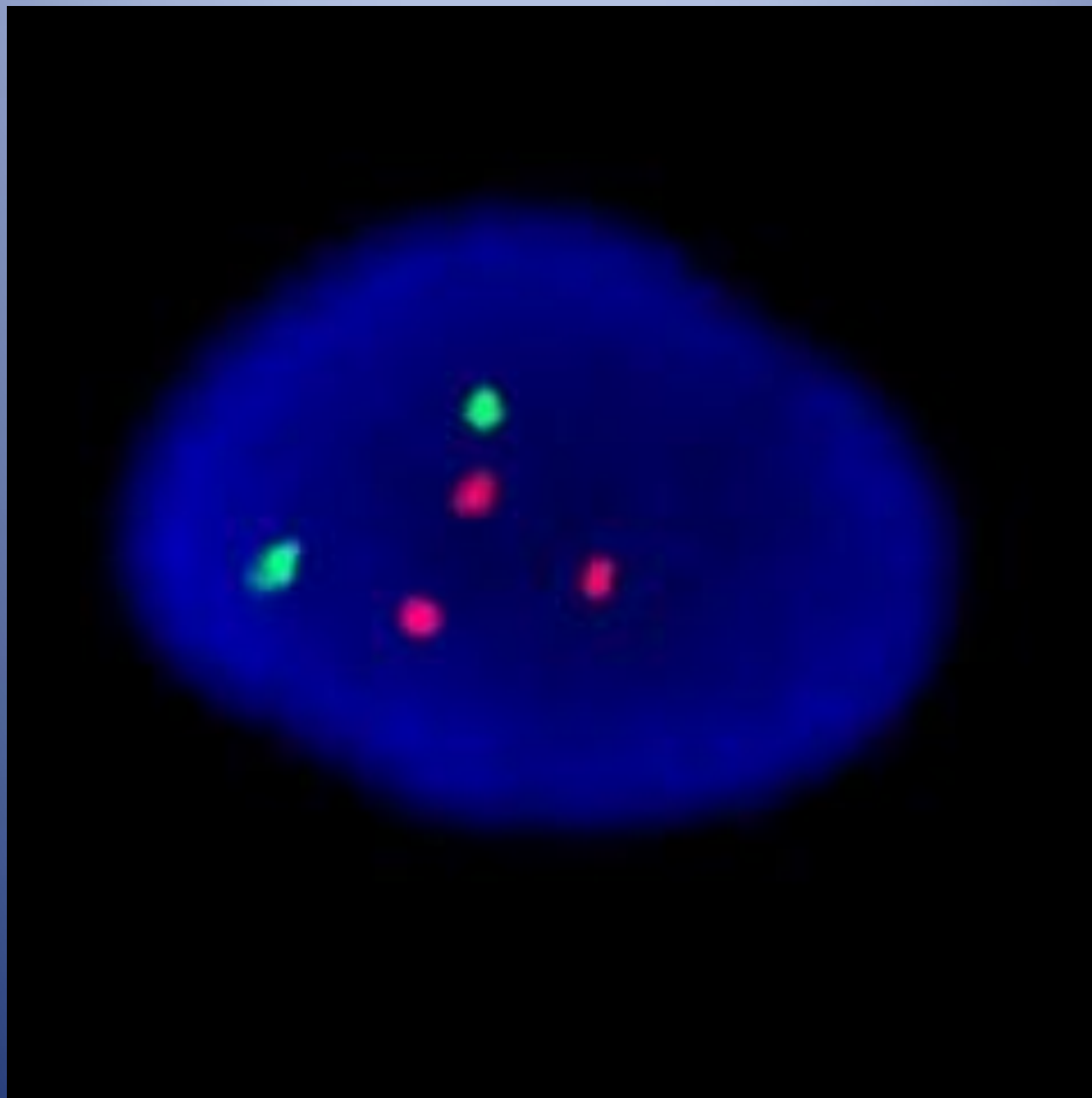


0 10 20 30 40 50 60 70 80 90

età (anni)







(A)

corsia

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

esone

48

51

43

45

50

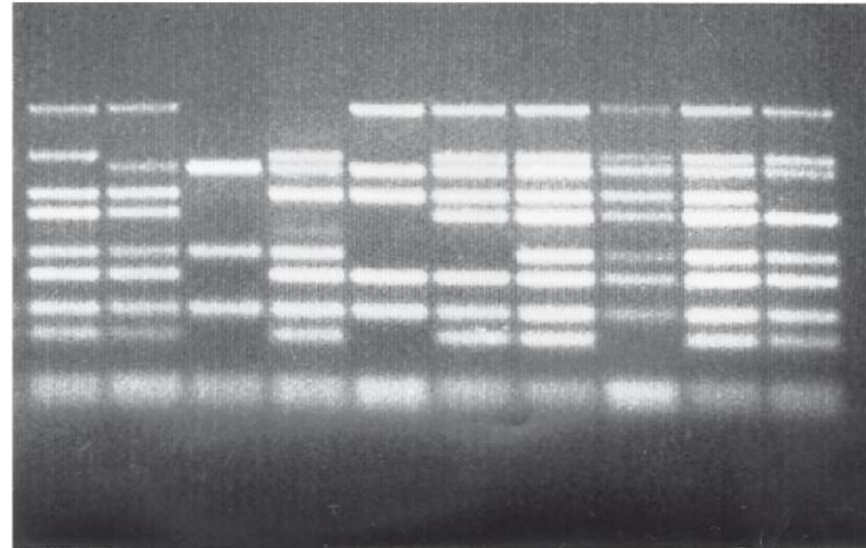
53

47

60

52

primer



(B)

esone

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

60

corsia

1

2

3

4

5

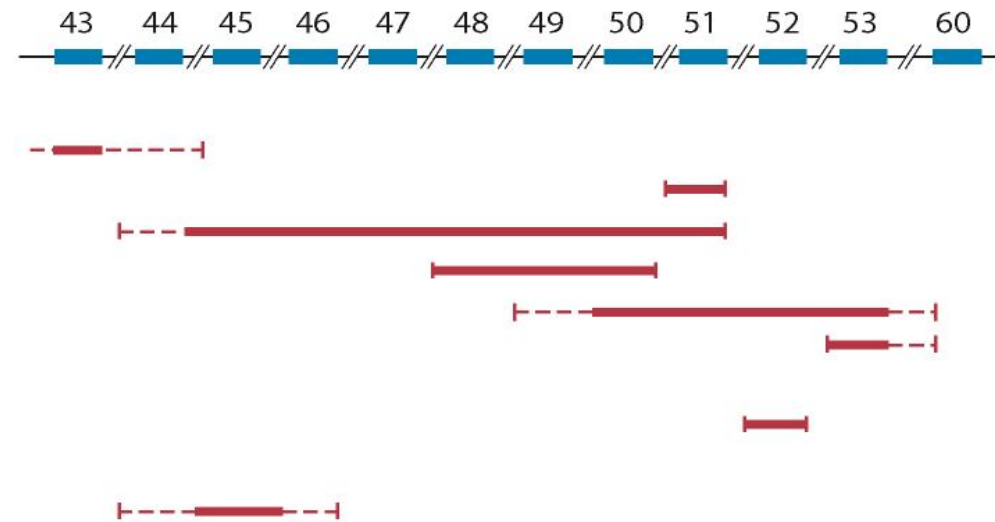
6

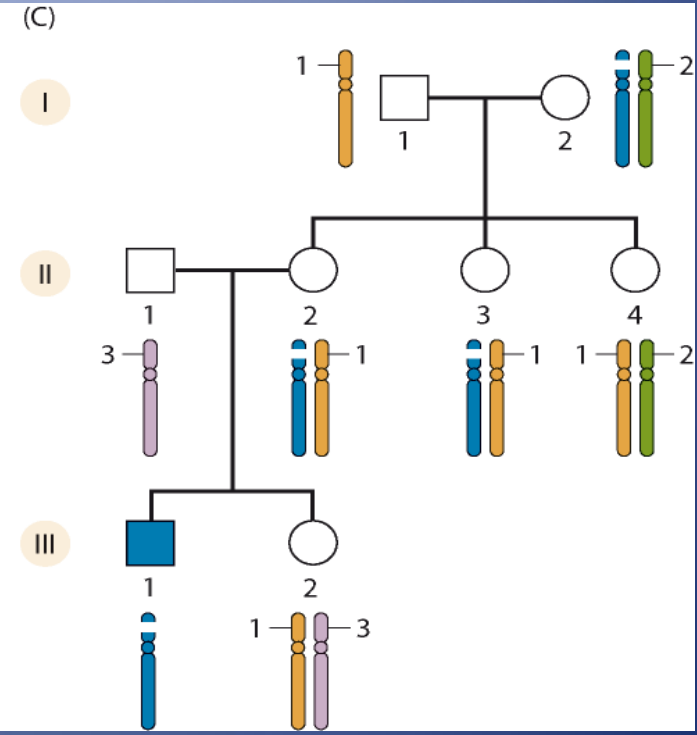
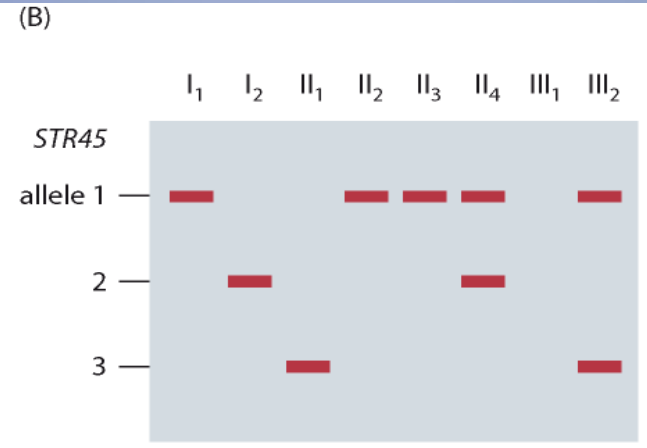
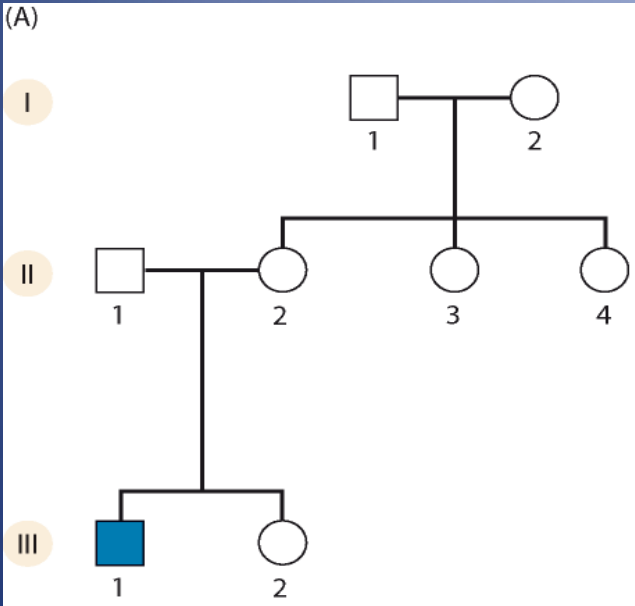
7

8

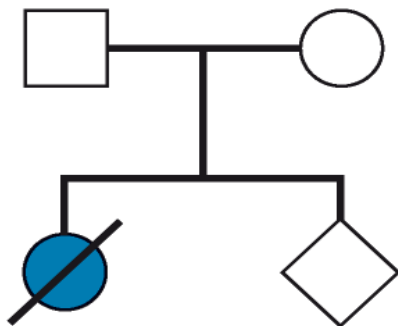
9

10



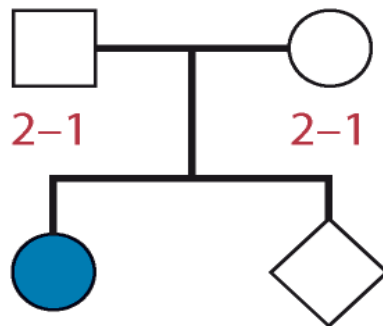


(A)



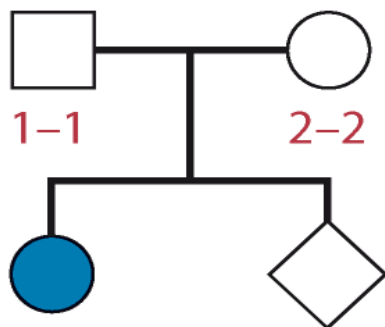
DNA non
disponibile

(B)



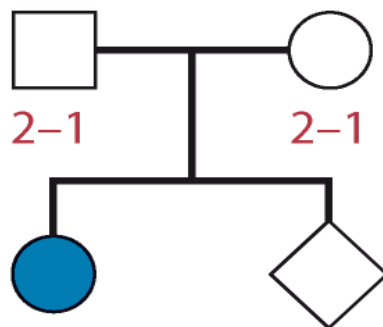
2-1 : 50% di probabilità che sia affetto
50% di probabilità che sia omozigote
normale

(C)



nessuna
previsione

(D)



1-1 : omozigote normale (errore = θ^2)
2-1 : portatore (errore = 2θ)
2-2 : affetto (errore = 4θ)

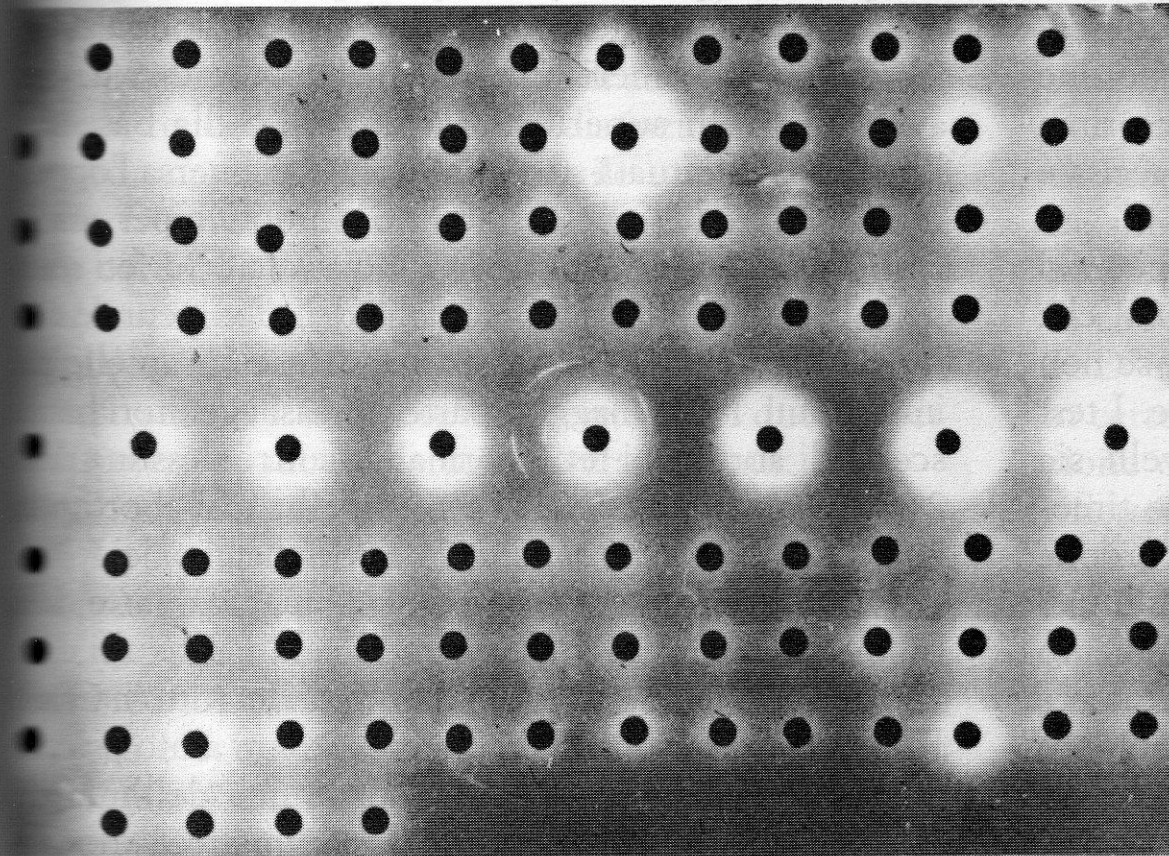
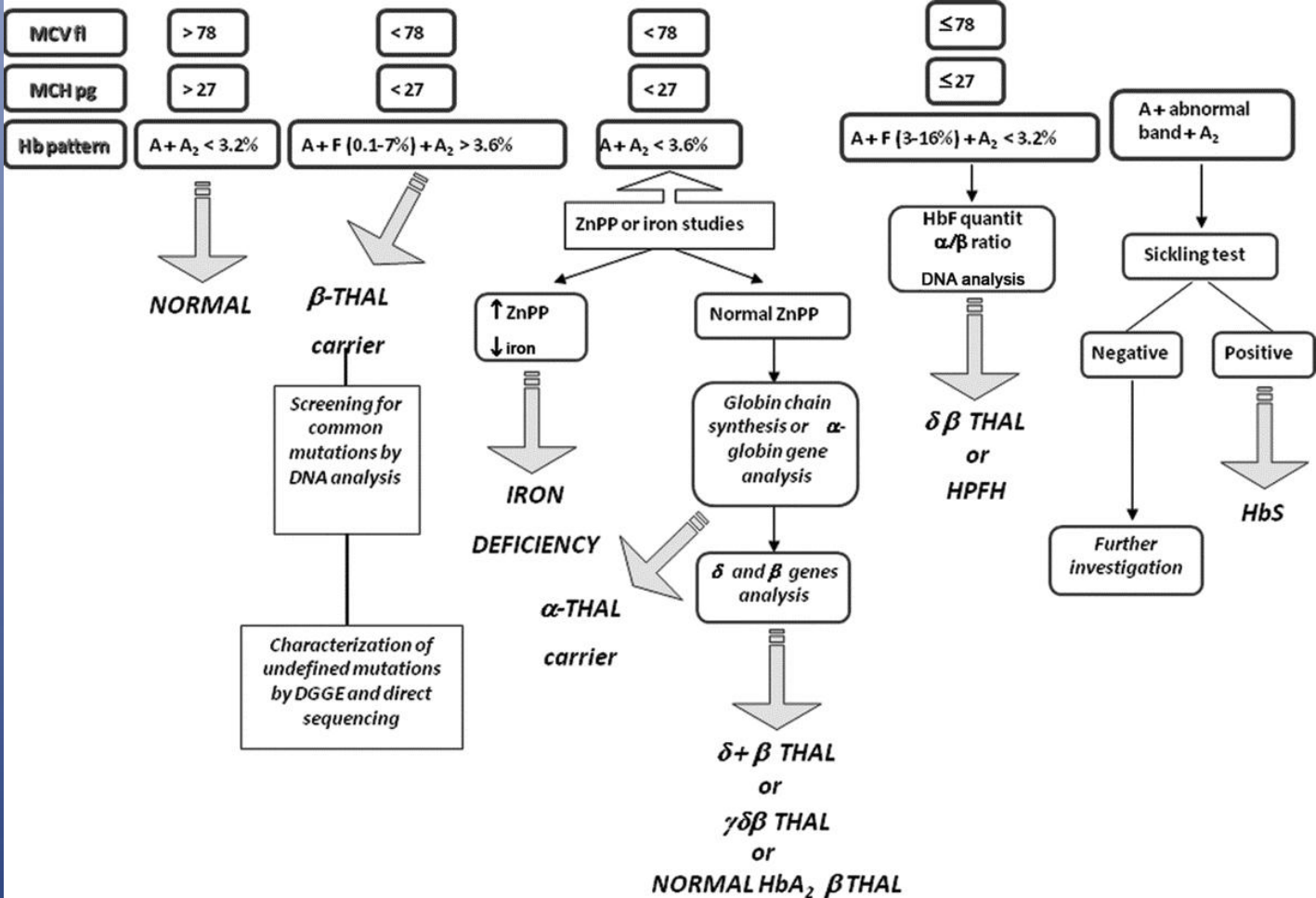


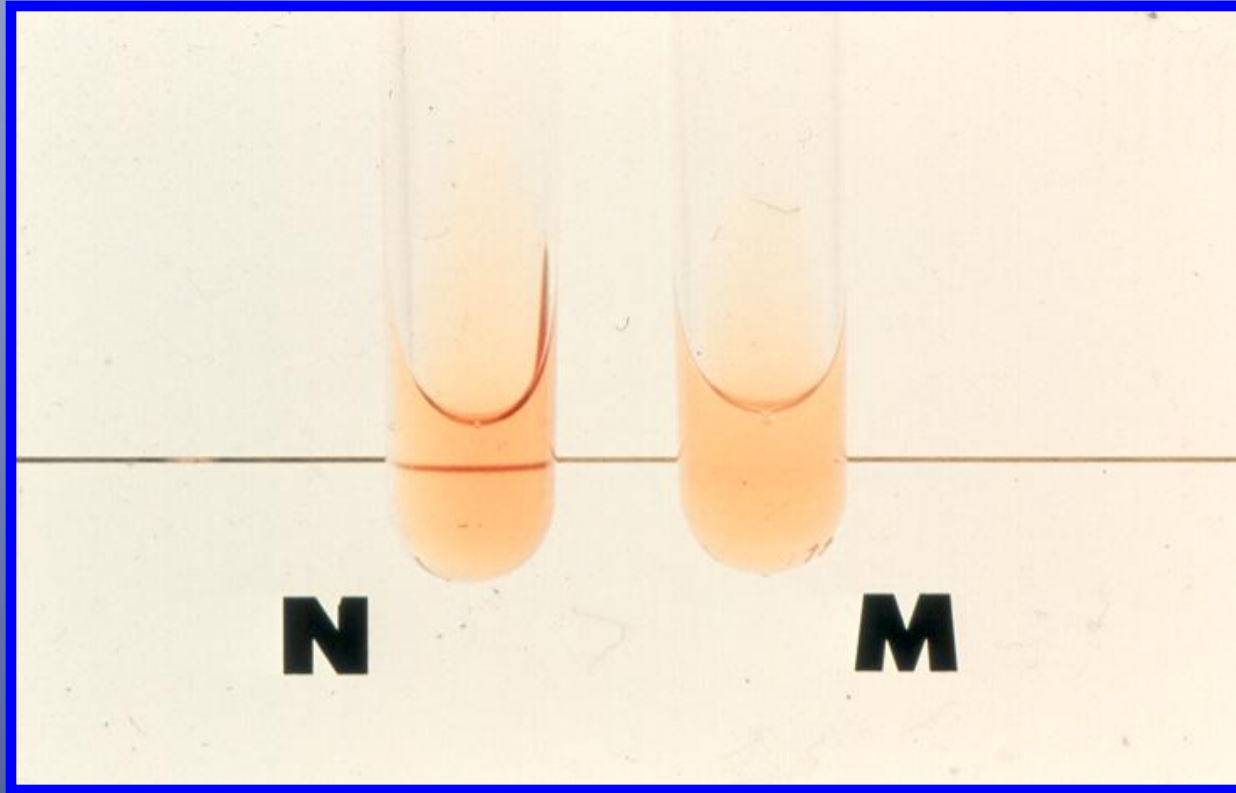
Figura 25.4

Una piastra del test di Guthrie per lo screening della fenilchetonuria. I dischetti di carta da filtro contenenti il sangue prelevato da 100 bambini e poi essiccato sono stati posti su una colonia di batteri che crescono esclusivamente in presenza di fenilalanina. I dischetti della fila centrale rappresentano i controlli che contengono concentrazioni note di fenilalanina, comprese da 2 mg/dl all'estrema sinistra, sino a 50 mg/dl all'estrema destra; essi sono sovrapposti ad aloni di crescita batterica progressivamente più ampi. Il dischetto di prova, nella zona in alto al centro, che risulta avere oltre 20 mg/dl di fenilalanina deriva da un bambino con fenilchetonuria. (Da Levy 1973.)

Beta-thalassemia

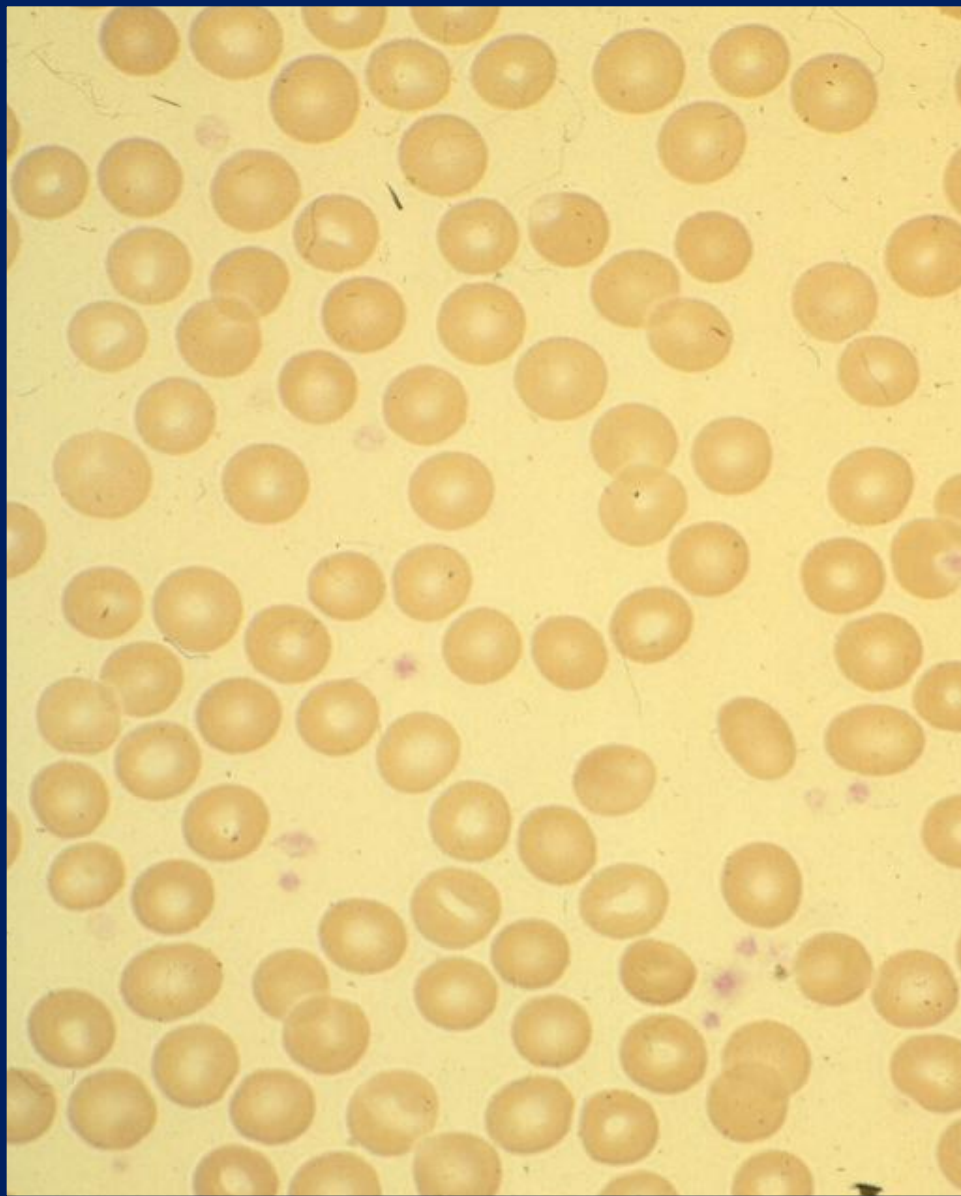
Antonio Cao¹ and Renzo Galanello²



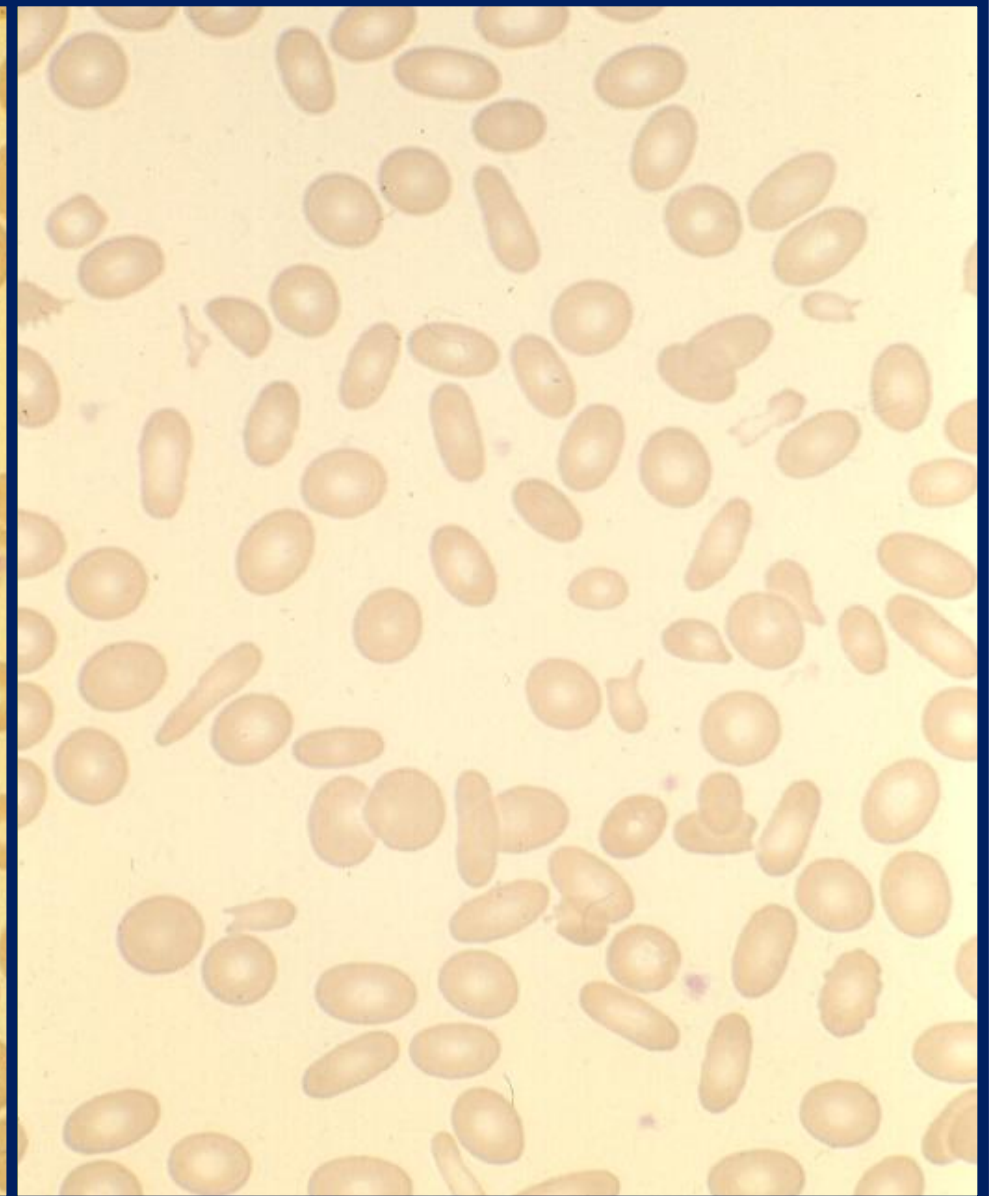


in soluzione ipotonica l'emolisi delle emazie normali è totale e il liquido color rosa è limpido;

le emazie microcitemiche vengono distrutte solo in parte e la soluzione resta torbida.

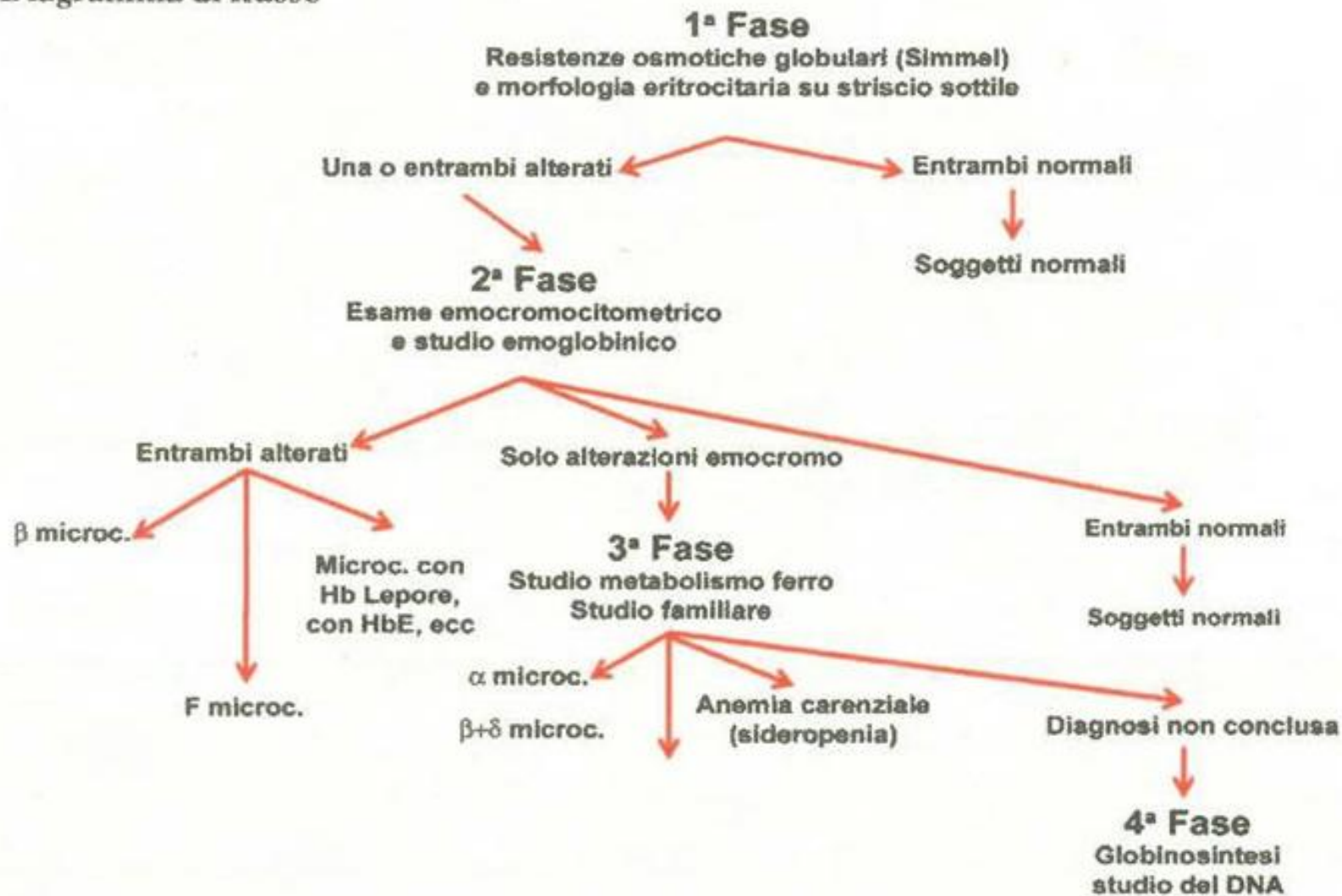


NORMALE



MICROCITEMICO

Diagramma di flusso



PHENOTYPE-GENOTYPE RELATIONSHIPS IN MONOGENIC DISEASE: LESSONS FROM THE THALASSAEMIAS

D. J. Weatherall

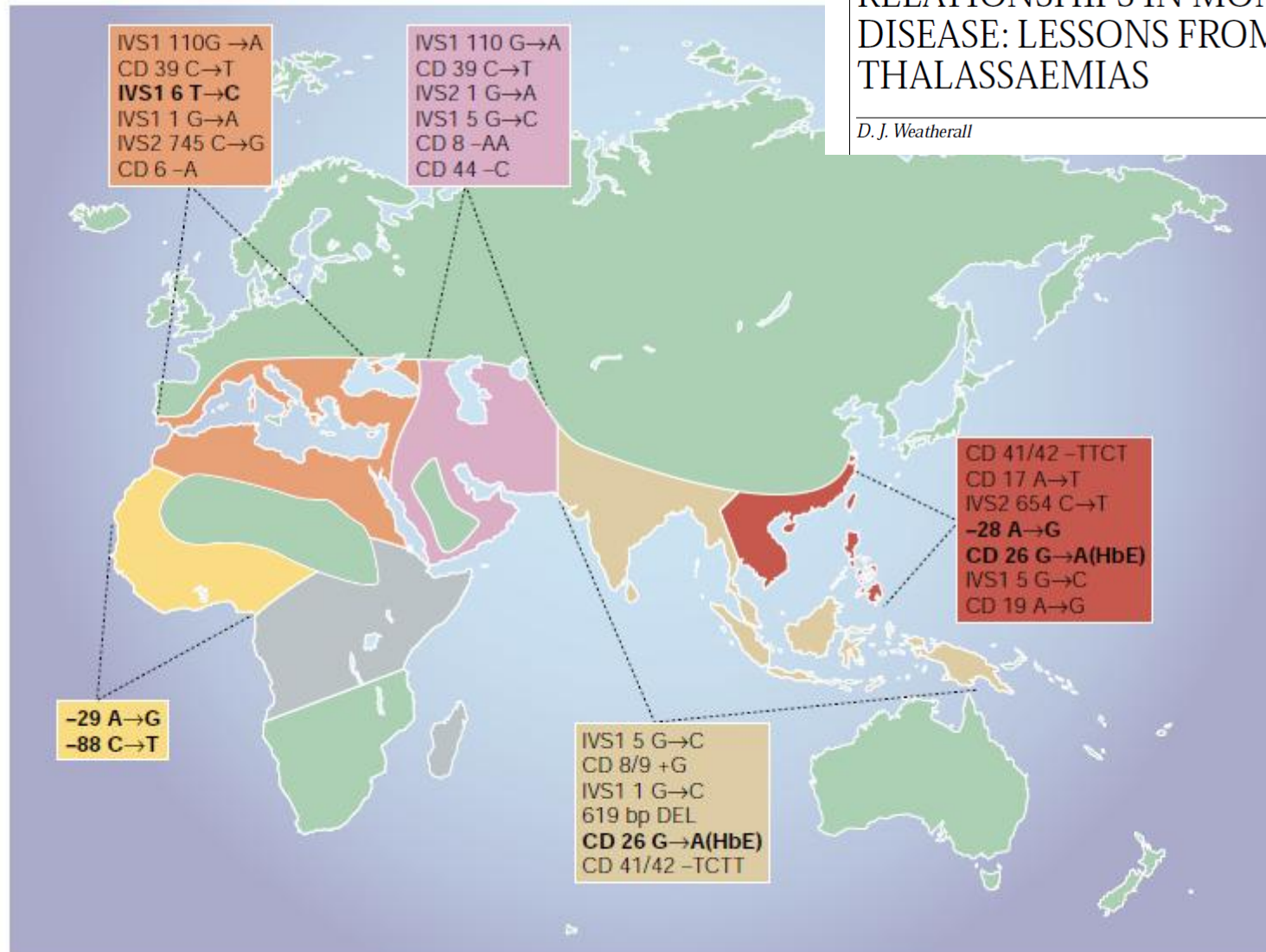


Figure 3 | **The global distribution of the β -thalassaemia mutations.** The common mild mutations are shown in bold. β -thalassaemia also occurs in the regions shaded in grey, but little is known about its molecular pathology in these areas.

TABELLA 18.6 LE PRINCIPALI MUTAZIONI DELLA β -TALASSEMIA IN DIVERSI PAESI

Popolazione	Mutazione	Frequenza (%)	Effetto clinico
Sardegna	codone 39 (C>T)	95,7	β^0
	codone 6 (delA)	2,1	β^0
	codone 76 (delC)	0,7	β^0
	introne 1-110 (G>A)	0,5	β^+
	introne 2-745 (C>G)	0,4	β^+
Grecia	introne 1-110 (G>A)	43,7	β^+
	codone 39 (C>T)	17,4	β^0
	introne 1-1 (G>A)	13,6	β^0
	introne 1-6 (T>C)	7,4	β^+
	introne 2-745 (C>G)	7,1	β^+
Cina	codone 41/42 (delTCTT)	38,6	β^0
	introne 2-654 (C>T)	15,7	β^0
	codone 71/72 (insA)	12,4	β^0
	-28 (A>G)	11,6	β^+
	codone 17 (A>T)	10,5	β^0
Pakistan	codone 8/9 (insG)	28,9	β^0
	introne 1-5 (G>C)	26,4	β^+
	delezione 619 bp	23,3	β^+
	introne 1-1 (G>T)	8,2	β^0
	codone 41/42 (delTCTT)	7,9	β^0
Afroamericani	-29 (A>G)	60,3	β^+
	-88 (C>T)	21,4	β^+
	codone 24 (T>A)	7,9	β^+
	codone 6 (delA)	0,8	β^0

In ciascun paese alcune mutazioni sono frequenti a causa dell'azione combinata dell'effetto del fondatore e di una selezione a favore dell'eterozigote. Dati cortesemente forniti da J. Old, Institute of Molecular Medicine, Oxford. β^0 , assenza completa di catene della β -globina; β^+ , β -globina presente ma in quantità insufficiente. La nomenclatura delle mutazioni qui usata non è quella standard (vedi Box 13.2, p. 465), ma è ampiamente usata per la talassemia.

TABELLA 18.7 DISTRIBUZIONE DELLE MUTAZIONI *CFTR* IN 300 CROMOSOMI *CF* NEL NORDOVEST DELL'INGHILTERRA

Mutazione	Esone	Frequenza (%)	Frequenza cumulativa (%)
p.F508del	10	79,9	79,9
p.G551D	11	2,6	82,5
p.G542X	11	1,5	84,0
p.G85E	3	1,5	85,5
p.N1303K	21	1,2	86,7
c.621+1G>T	4	0,9	87,6
c.1898+1G>A	12	0,9	88,5
p.W1282X	21	0,9	89,4
p.Q493X	10	0,6	90,0
c.1154insTC	7	0,6	90,6
c.3849+10 kb (C>T)	introne 19	0,6	91,2
p.R553X	10	0,3	91,5
p.V520F	10	0,3	91,8
p.R117H	4	0,3	92,1
p.R1283M	20	0,3	92,4
p.R347P	7	0,3	92,7
p.E60X	3	0,3	93,0
Sconosciuto/privato	–	7,0	100

La mutazione p.F508del e alcune delle altre mutazioni relativamente frequenti sono probabilmente antiche e diffuse attraverso la selezione a favore degli eterozigoti; le altre mutazioni sono probabilmente recenti, rare e altamente eterogenee. La fibrosi cistica è più omogenea in questa popolazione che nella maggior parte delle altre. Vedi Box 13.2 per la nomenclatura delle mutazioni. Dati cortesemente forniti da Andrew Wallace, St Mary's Hospital, Manchester.

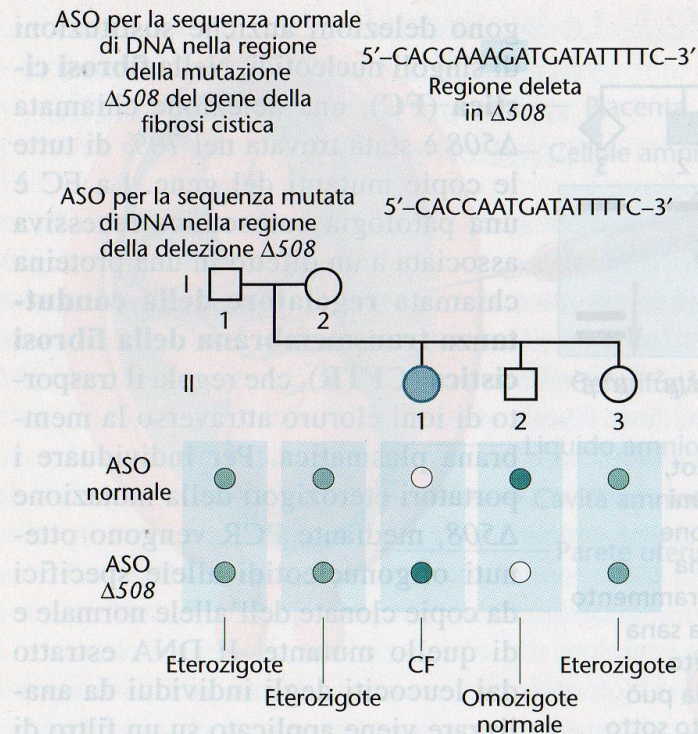
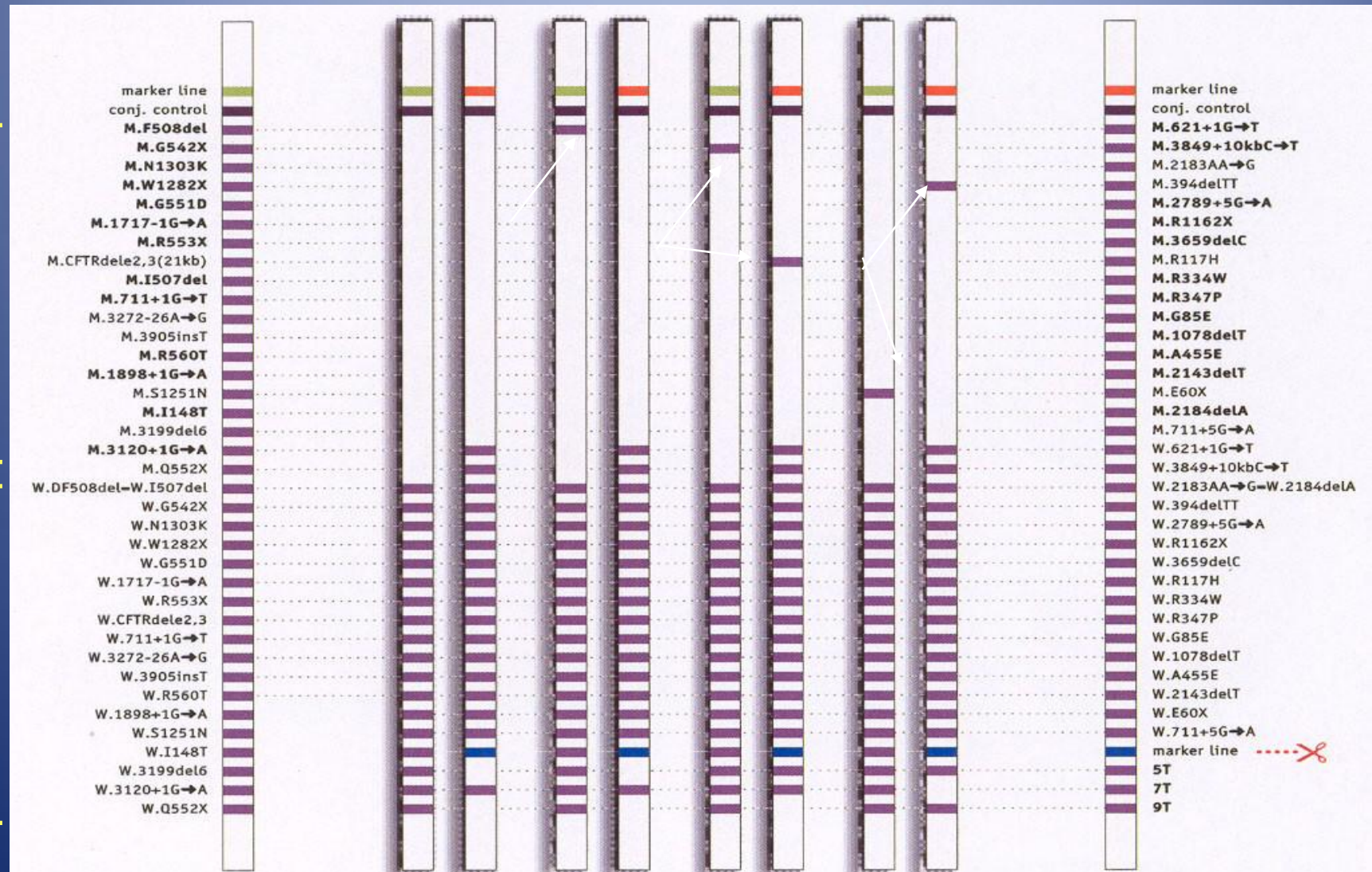


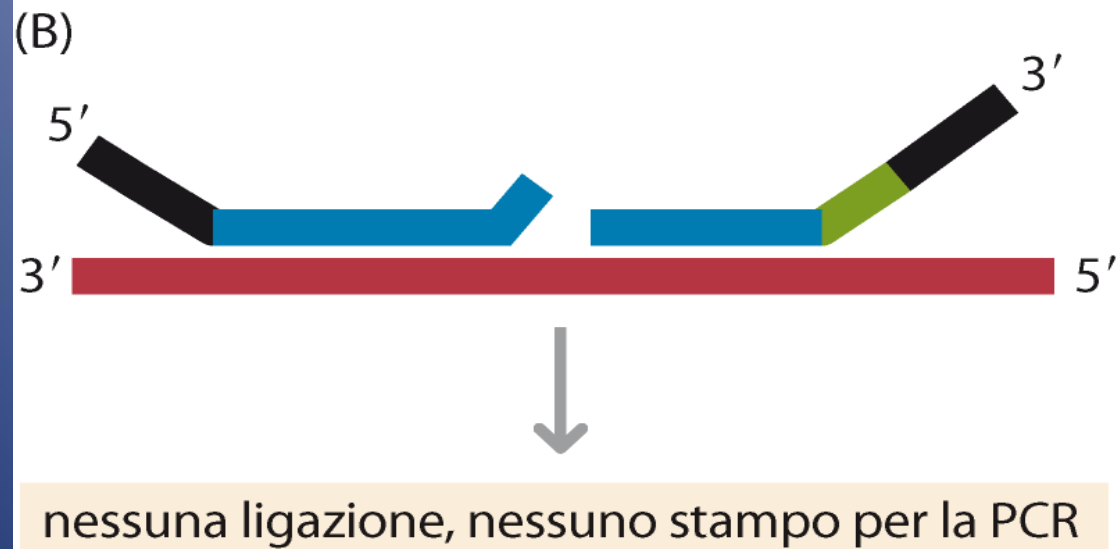
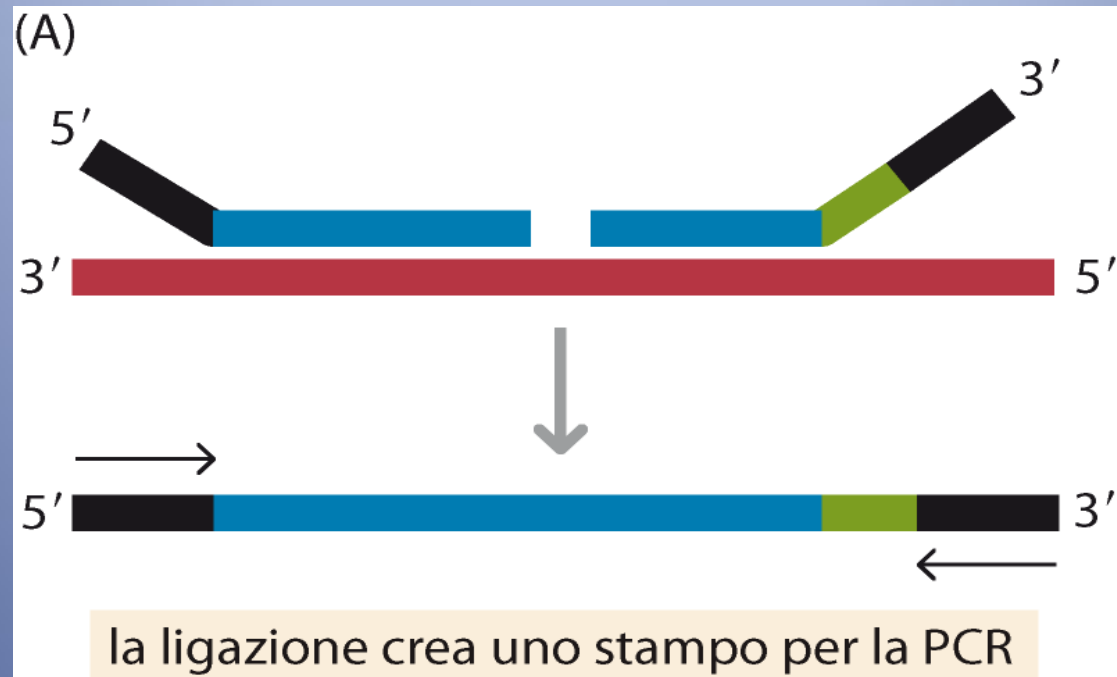
FIGURA 22-10 Gli oligonucleotidi allele specifici per la regione contenente la mutazione più comune della fibrosi cistica (l'allele $\Delta 508$) vengono preparati da copie clonate dell'allele normale e dell'allele $\Delta 508$ e poi disposti su una membrana. Nello screening, gli alleli FC di ciascun individuo vengono amplificati mediante PCR, marcati e ibridati con la membrana. Il DNA dei genitori (I-1 e I-2) ibrida con entrambi gli ASO, indicando che entrambi portano un allele normale e uno mutante e sono perciò eterozigoti. Il DNA dell'individuo II-1 ibrida solo con l'ASO $\Delta 508$, indicando che questo membro della famiglia è omozigote per la mutazione ed è quindi affetto da fibrosi cistica. Il DNA dell'individuo II-2 ibrida solo con l'ASO dell'allele normale, e quindi possiede i due alleli normali. Il DNA dell'individuo II-3 mostra due zone di ibridazione ed è quindi eterozigote.

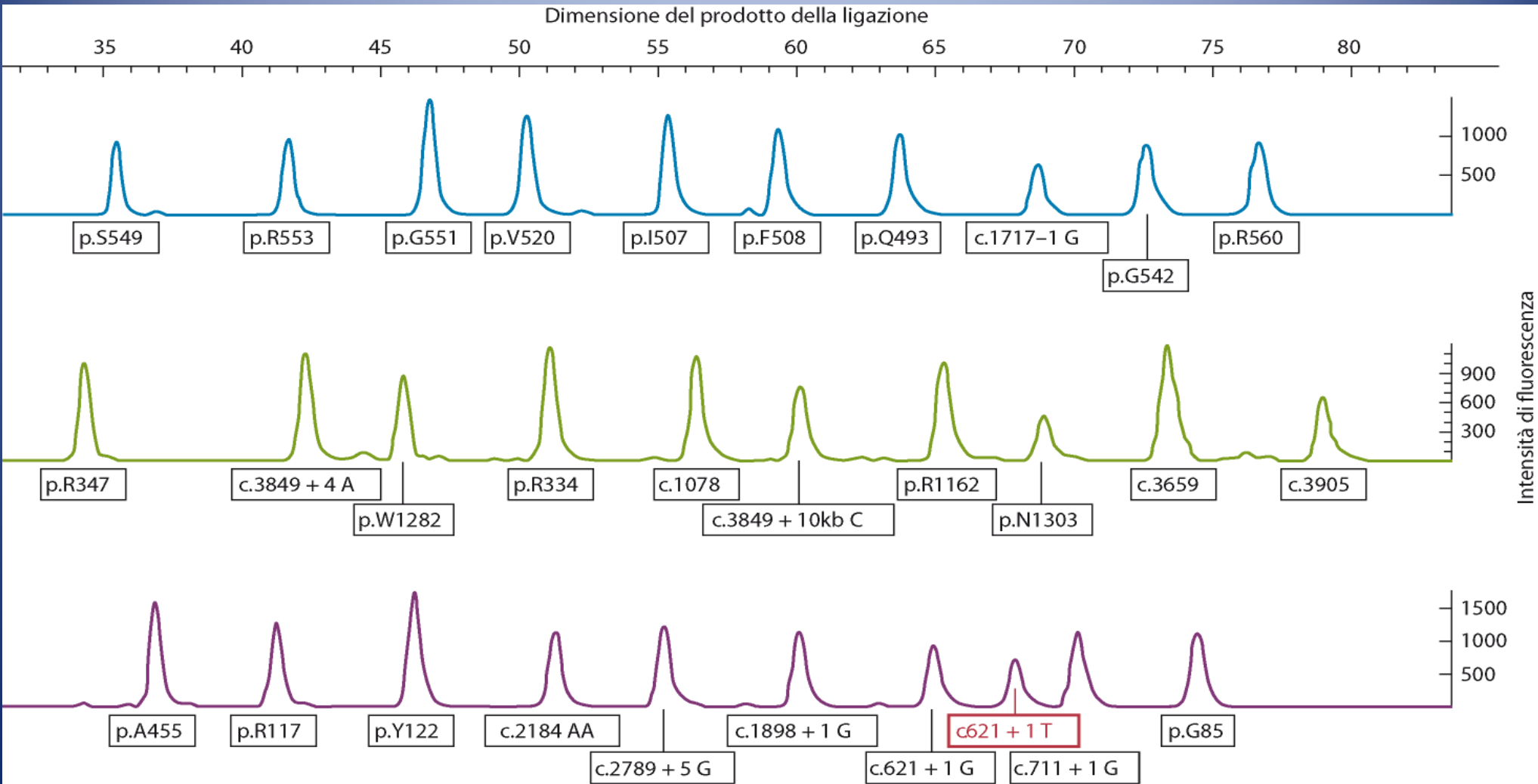
Normale	F508del	G542X	394delTT
	eteroz.	R117H	S1251N

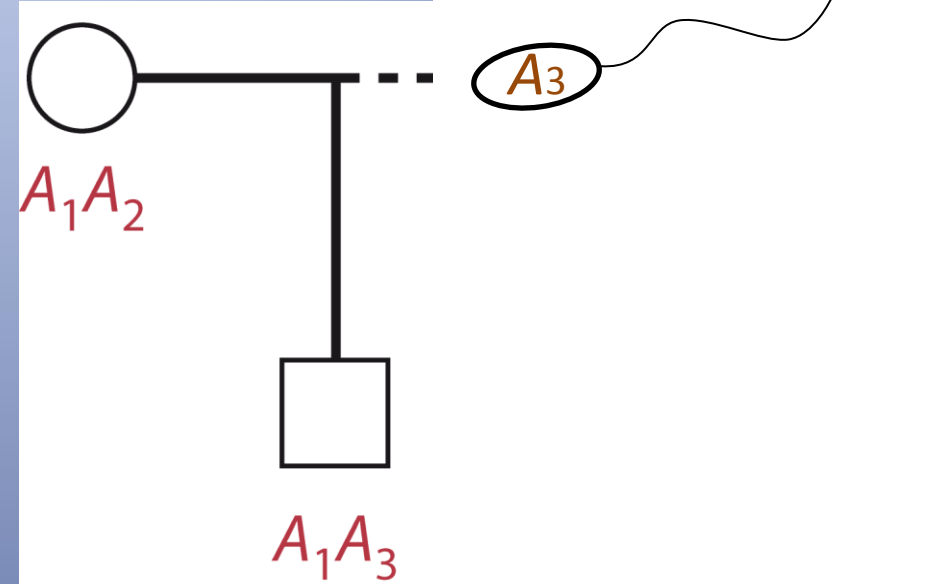
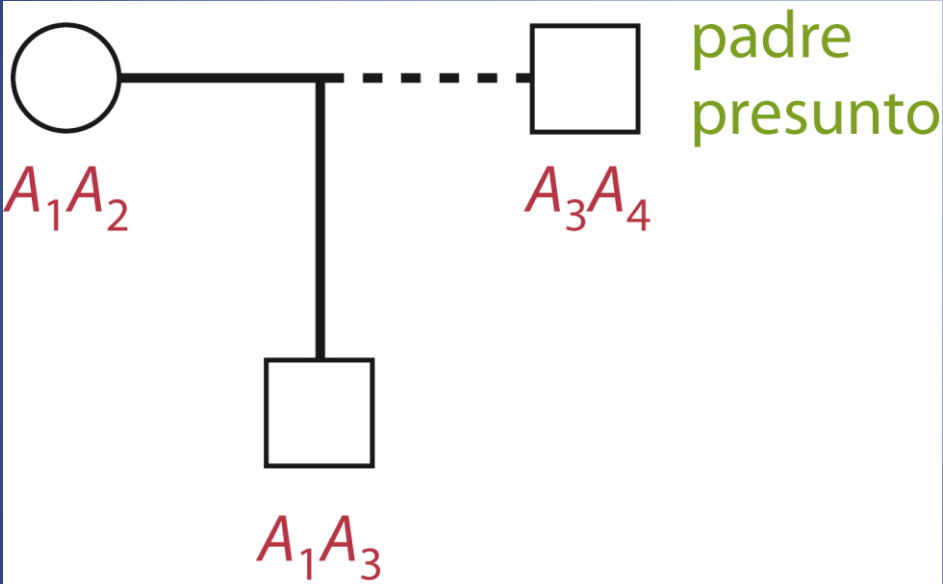
Strip B
17 mutazioni CF



Oligonucleotide Ligation Assay







$$\frac{1}{2}$$

:

$$f(A_3)$$

Profilo personale

