

Analisi molecolare del Rene Policistico autosomico dominante e recessivo

RENE POLICISTICO

I disordini genetici del **Rene Policistico**, secondo il meccanismo di ereditarietà, possono essere distinti in due condizioni: la forma *autosomica Dominante* (ADPKD), che si manifesta maggiormente nell'età adulta e la forma *autosomica Recessiva* (ARPKD), con insorgenza perinatale o pediatrica. Mentre la manifestazione recessiva si presenta raramente, la forma dominante è estremamente diffusa.

Malattia autosomica dominante del Rene Policistico

La malattia autosomica dominante del Rene Policistico (ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, - OMIM # 173900) è una malattia ereditaria monogenica tra le più comuni nella popolazione ed è diffusa in tutto il mondo senza eccezioni di razza e sesso. La sua incidenza è compresa tra 1:400 e 1:1000 nati vivi ed è una malattia ad esordio tardivo: in genere i primi segni clinici si manifestano tra la terza e la quarta decade di vita. ADPKD è caratterizzata dallo sviluppo progressivo di numerose cisti renali bilaterali, con conseguente difetto di concentrazione delle urine, ipertensione, dolore acuto e cronico, calcoli renali, ematuria, infezioni delle cisti e del tratto urinario fino alla perdita della funzionalità renale. ADPKD è una patologia clinicamente e geneticamente eterogenea:

- 1) vi sono variazioni considerevoli nell'età di insorgenza della malattia, gravità e decorso clinico che contribuiscono alla variabilità clinica intra-inter familiare
- 2) la patologia nell'85% dei casi è correlata a mutazioni in *PKD1* (16p13.3) e nel 15% a mutazioni in *PKD2* (4q21-q23); il fenotipo di entrambe le forme è del tutto sovrapponibile, ad eccezione di una maggiore severità nei pazienti con mutazioni *PKD1 truncating*.

ADPKD è trasmessa come carattere autosomico dominante, pertanto ogni soggetto affetto ha una probabilità del 50% di trasmettere la mutazione ai propri figli. La maggior parte degli individui affetti presenta uno dei genitori con ADPKD, ma in circa il 10% dei pazienti la mutazione è ad insorgenza *de novo*. Poiché la maggior parte delle mutazioni sono "private", non è sempre facile dimostrarne la patogenicità.

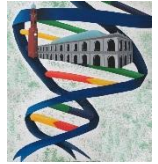
Malattia autosomica recessiva del Rene Policistico

La malattia autosomica recessiva del Rene Policistico (ARPKD Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, - OMIM #263200) ha un'incidenza di 1:20000 nati vivi. E' caratterizzata da microcisti renali bilaterali e fibrosi epatica congenita. Il gene responsabile della malattia è *PKHD1*, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6 in posizione p21.1. Essendo una malattia autosomica recessiva, perché si manifesti la patologia è necessario che l'affetto presenti entrambe le copie del gene difettose.

NOTE INFORMATIVE SULL'ESECUZIONE DEL TEST

Recentemente sono stati sviluppati metodi per l'analisi del DNA che permettono di analizzare contemporaneamente numerosi geni. Questi metodi possono essere utilizzati per effettuare la diagnosi molecolare di Rene Policistico autosomico dominante e recessivo.

- **Modalità di esecuzione del test:** sequenziamento massivo parallelo di un pannello di geni associati a Rene Policistico. Per effettuare la diagnosi molecolare è di norma sufficiente un prelievo di sangue. In rarissimi casi è possibile dover ripetere il prelievo.
- **Possibili risultati inattesi del test:**
 1. La variante causa della malattia viene identificata. In questo caso i risultati del test possono riguardare, oltre al soggetto che lo ha eseguito, anche gli altri componenti del nucleo familiare, in quanto le anomalie genetiche possono essere ereditabili. L'identificazione della variante può in rari casi avere come conseguenza una ridefinizione della malattia.
 2. La variante causa della malattia non viene identificata. Questo non esclude che la patologia abbia una base genetica in quanto non si esclude che possano esserci altri geni associati alla patologia. Inoltre, l'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi: nuove informazioni scientifiche potrebbero influire sulla valutazione stessa delle varianti.



Analisi molecolare del Rene policistico autosomico dominante e recessivo

3. La variante identificata non è associabile con certezza alla malattia. In questo caso l'esecuzione del test nei genitori o in altri consanguinei potrebbe essere utile per chiarirne il ruolo.
- **Gestione dei risultati inattesi:**
Dall'esecuzione del test potrebbero essere ottenuti risultati inattesi (es. informazioni su rapporti di consanguineità o relativi alla possibilità di sviluppare altre malattie su base genetica) che saranno comunicati nel rispetto della sua dichiarazione di volontà del paziente di conoscere o meno tali eventi

Si precisa che:

- il trattamento dei dati genetici avviene nel rispetto dei diritti, delle libertà fondamentali e della dignità degli interessati.
- il materiale biologico su cui viene eseguita l'indagine viene prelevato per le sole finalità di diagnosi, cura, prevenzione e ricerca scientifica (in quest'ultimo caso tutti i dati sono trattati in forma anonima) e che per le medesime finalità può essere conservato anche dopo la conclusione dell'esame.

Per ulteriori informazioni/comunicazioni contattare l'U.O.S.D. Diagnostica Genetica e Genomica, dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 11.30, al numero 0444753785.

Bibliografia:

- Il sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico
Commissione SIGU NGS (gennaio 2016)
- Guidelines for diagnostic next-generation sequencing
Matthijs G. et al. *Eur J of Hum Genet* (2016) 24, 2–5
- An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease.
Eisenberger T. et al. *PLoS One*. 2015 Feb 3;10(2)
- Identification of Gene Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease through Targeted Resequencing
Rossetti S. et al. *Am Soc Nephrol* 23: 915–933, 2012
- Molecular Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Using Next-Generation Sequencing
Tan A.Y. et al. *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 16, No. 2, March 2014