

## Analisi genetica per fibrosi cistica

### LA FIBROSI CISTICA

La Fibrosi Cistica è una malattia ereditaria, cronica, evolutiva, che colpisce maschi e femmine in uguale misura; nella popolazione caucasica, un bambino su 4000 circa nasce affetto da questa malattia. Il gene coinvolto nella malattia codifica per una proteina chiamata CFTR, che svolge una funzione di regolazione della quantità di sali secreti insieme ai liquidi biologici; la proteina alterata determina un difetto nella regolazione del trasporto di sali da parte delle cellule degli epiteli presenti nei vari apparati dell'organismo, con produzione di secrezioni (muco, bile, succo pancreatico, sudore, lacrime, liquido seminale) poco idratate e quindi più dense e viscosi del normale. Conseguenze caratteristiche sono malattia polmonare cronica, anomalie gastro-intestinali e nutrizionali, sindrome da perdita di sali e anomalie del tratto urogenitale maschile con azoospermia ostruttiva. Le funzioni intellettive e cognitive sono del tutto normali. Le modalità di comparsa della malattia, l'entità dei sintomi ed il decorso sono estremamente variabili e la prognosi è determinata dalla gravità della broncopneumopatia. Allo stato attuale la guarigione non è possibile e la durata media della vita è ridotta rispetto a quella della popolazione generale.

### COME SI TRASMETTE LA FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica è una malattia genetica con trasmissione autosomica recessiva ed è causata da alterazioni del gene CFTR. Ogni individuo possiede due copie di tale gene, una ereditata dal padre e una dalla madre.

In un malato di fibrosi cistica entrambi i geni sono difettosi; gli individui che possiedono una copia alterata ed una copia normale del gene sono individui sani, ma portatori di fibrosi cistica. Nella popolazione caucasica, un individuo ogni 30 circa è portatore sano.

Ad ogni gravidanza una coppia di portatori sani ha un rischio del 25% di generare figli malati (quando vengono trasmessi entrambi i geni alterati) ed una probabilità del 75% di generare figli sani (portatori o non portatori).

### TEST GENETICO DI SCREENING PER LA FIBROSI CISTICA

L'analisi viene eseguita su un campione di DNA estratto da cellule ottenute da sangue periferico, per il prelievo del quale non sono richiesti digiuno né precauzioni specifiche; il DNA viene esaminato per individuare le eventuali alterazioni (chiamate varianti) del gene CFTR.

Le varianti a tutt'oggi identificate, oltre 2000, sono presenti nella popolazione con frequenze diverse. Nel test di screening applicato presso il nostro laboratorio vengono ricercate 399 varianti riportate nel database di riferimento per la patologia CFTR2 (<https://cftr2.org/>) che rappresentano oltre il 90% di quelle presenti nella popolazione di origine italiana e caucasica.

Nel caso il **test risulti negativo per entrambi i partner**, per ciascuno dei due il rischio di essere portatore si riduce di circa 10 volte, da 1:30 ad un valore inferiore a 1:300 e conseguentemente il rischio residuo della coppia di avere un figlio affetto si riduce ad un valore inferiore a 1:300.000 (senza test il rischio di figlio affetto è approssimativamente di 1:3000).

Laddove **uno dei due partner risulti portatore sano**, il rischio per la coppia di concepire un figlio affetto da fibrosi cistica risulta pari a 1:1000. All'altro componente della coppia può essere applicato un test genetico di approfondimento, che ha una sensibilità pari al 95%: essere negativi a questo secondo test significa avere un rischio residuo di essere portatore pari a 1:500 e di avere un figlio affetto pari a 1:2000.

Il tempo medio di risposta è di 30 giorni.

### TEST DI SECONDO LIVELLO

I test molecolari di II livello indagano la sequenza di tutti gli esoni, delle zone introniche adiacenti gli esoni, delle regioni del promotore, del 3' non tradotto e delle regioni pienamente introniche sedi di varianti patogenetiche di splicing conosciute del gene CFTR. L'uso di questi test permette di individuare un maggior numero di varianti patogenetiche, anche rare e non note, rispetto ai test di I livello. L'indagine delle regioni indicate con questi metodi in genere raggiunge un valore di DR di circa il 95% e questo può ragionevolmente essere considerato valido anche per etnie diverse da quella italiana. Il tempo medio di risposta è di 30 giorni.

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'UOSD di Diagnostica Genetica e Genomica, dal lunedì al venerdì dalle 8.30 alle 16.30, al numero 0444753785.

<sup>1</sup> Cystic Fibrosis Genetic Consortium. Cystic Fibrosis Genetic Data Base. URL:<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>

<sup>2</sup> The molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis – Report of a joint meeting of WHO/ECFTN(M)A/ECFS – Genova, June 19, 2006

<sup>3</sup> Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders- updated European recommendations - European Journal of Human Genetics (2009) 17, 51-65

<sup>4</sup> Analisi genetica in Fibrosi Cistica - Consensus 2019 (SIFC)