

Società Italiana di Pediatria
Gruppo di Studio per la Fibrosi Cistica
Commissione di Studio sulle modalità di analisi genetica per Fibrosi Cistica

Premesse

- La fibrosi cistica è caratterizzata da estrema eterogeneità genetica: sono più di mille le mutazioni ad oggi note.
- Tali mutazioni differiscono in termini di conseguenze cliniche: alcune provocano, in omozigosi od in eterozigosi, un quadro conclamato di malattia; altre si associano a forme più lievi, talora chiamate “atipiche”; per altre ancora è difficile interpretarne l’espressione in termini di malattia.
- C’è variabilità regionale nella frequenza di tali mutazioni, cosicchè testare per uno specifico pacchetto di mutazioni può comportare sensibilità diverse del test, a seconda dell’area di provenienza del soggetto analizzato.
- Vi sono fondamentalmente due tipologie di analisi genetica. La prima prevede la ricerca diretta di un numero variabile di mutazioni specifiche, le cui conseguenze cliniche sono note (I livello). La seconda utilizza sistemi di screening del gene, con sensibilità molto elevata, ma può individuare alterazioni nel gene dal significato poco chiaro, od anche ignoto, con conseguenti problemi di interpretazione del significato clinico del risultato (II livello).
- Attualmente sono disponibili kit commerciali di I livello per la ricerca di un numero limitato di mutazioni. Chi si sottopone a questo tipo di analisi avrà comunque, anche se negativo, un rischio residuo di essere portatore. Il rischio residuo sarà variabile in diverse aree geografiche a seconda della sensibilità del pannello utilizzato.

Utilizzo del test genetico

- L’analisi genetica è utilizzata per conferma diagnostica di sospetta fibrosi cistica, incluse le forme atipiche, per diagnosi prenatale, e per identificazione di eterozigosi (stato di portatore)
- L’analisi per identificazione di eterozigosi può essere applicata in varie situazioni:
 - parenti di affetti o portatori
 - partner di parenti di affetti o portatori
 - consanguinei
 - donatori di seme
 - genitori di feto con intestino iperecogeno
 - genitori di individui deceduti con sospetta fibrosi cistica
 - coppie candidate a fecondazione assistita
 - popolazione generale

Il problema

Le categorie di candidati all’analisi genetica elencate sopra si caratterizzano per rischi di eterozigosi a priori diversi. Per alcune è ragionevole ipotizzare che un test genetico di I livello, mutazione-specifico, sia sufficiente a ridurre apprezzabilmente il rischio di presenza di mutazioni. Per altre, in particolare quando si presenti un rischio di coppia non trascurabile in relazione a positività in uno dei due, o quando il rischio a priori sia alto, potrebbe essere indicato approfondire con sistemi di screening rapido del gene.

Di fatto, negli ultimi anni si è avuta un'escalation dell'offerta e della richiesta di analisi avanzate. Il desiderio di ottenere comunque la massima sensibilità di test disponibile sta rendendo sempre più diffuso l'utilizzo di analisi di II livello, complesse e non prive di effetti collaterali. I laboratori di genetica molecolare, in assenza di chiare linee guida di riferimento, non hanno ancora adottato strategie comuni nella tipologia d'intervento.

Obiettivi

1. Delineare per categorie di utenti e per situazioni l'indicazione al tipo di test genetico per fibrosi cistica.
2. Creare un documento di riferimento per le indicazioni all'uso delle varie tipologie di analisi genetica per fibrosi cistica.

Modalità operative

- E' previsto un primo incontro in cui verranno presentate le problematiche qui solo abbozzate, si discuterà la letteratura inviata, si decideranno in dettaglio le successive modalità di lavoro.
- Auspicabilmente, la maggior parte dell'attività verrà svolta con contatti per posta elettronica.
- E' probabile un secondo incontro in prossimità del termine dei lavori, per una definizione finale del prodotto.
- Il tempo previsto per l'attuazione del progetto di lavoro è di un anno.
- Le spese di viaggio, giornaliera, saranno rimborsate dal Gruppo di Studio per la Fibrosi Cistica

Componenti

Carlo Castellani
Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Civile Maggiore, Verona
tel 045 8072293 e-mail carlo.castellani@mail.azosp.vr.it

Faustina Lalatta
Servizio di Consulenza Genetica, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
tel 02 57992321
e-mail flalatt@tin.it

Demetrio Neri
Istituto di Bioetica, Università di Messina
e-mail demetrio.neri@unime.it

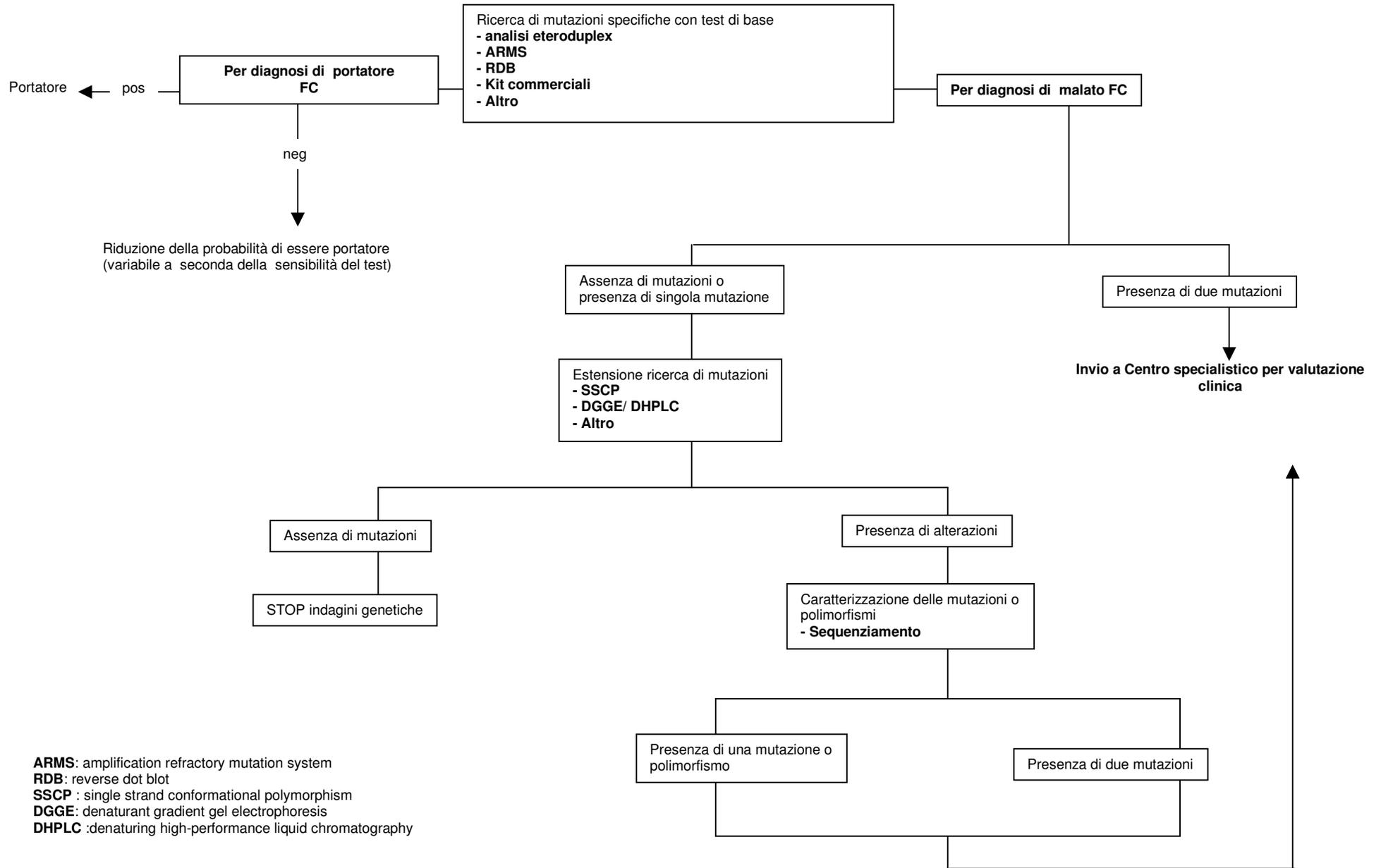
Giuseppe Novelli
Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica, sezione di Genetica
Università di Tor Vergata, Roma
tel 06 72596080
e-mail novelli@med.uniroma2.it

Andrea Piccinini
Istituto di Medicina Legale, via Mangiagalli 37, 20133 Milano
tel 02 50315700 (centralino) fax 02 50315724
e-mail andreapiccinini@yahoo.com

Manuela Seia
Laboratorio Genetica Molecolare, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
tel 02 57992433 e-mail laboratorio.genetica@icp.mi.it

Francesca Torricelli
UO Citogenetica e Genetica AOC, ospedale Careggi, Firenze
tel 055 4279363
e-mail f.torricelli@dfc.unifi.it

Tab3. Ruolo delle diverse tecniche di ricerca di mutazioni nella diagnostica per fibrosi cistica.



ARMS: amplification refractory mutation system
RDB: reverse dot blot
SSCP: single strand conformational polymorphism
DGGE: denaturant gradient gel electrophoresis
DHPLC: denaturing high-performance liquid chromatography