



## Fibrosi Cistica - intero gene (CFTR)

### Fibrosi Cistica - intero gene (CFTR)

*Analisi di mutazione del gene CFTR condotta mediante analisi di sequenza automatizzata.*

#### Cos'è la Fibrosi Cistica?

La **fibrosi cistica (FC)** è una grave malattia ereditaria, cronica, evolutiva; un bambino ogni 2700 nasce con questa malattia. Nei pazienti affetti da FC le secrezioni delle ghiandole esocrine, (cioè i liquidi biologici come il muco, il sudore, la saliva lo sperma, i succhi gastrici) sono molto più dense e viscosi del normale. I problemi più gravi sono a carico dei polmoni, dove il muco estremamente denso può causare problemi respiratori e infezioni. Anche i succhi pancreatici sono più densi del normale, causando problemi digestivi. Infine, i pazienti affetti da FC sono scarsamente fertili, a causa dell'eccessiva densità del loro liquido spermatico e delle secrezioni vaginali. La malattia si manifesta per lo più entro i primi anni di vita, talora più tardivamente, e può esprimersi con maggiore o minore gravità in individui diversi. Pertanto viene trattata con terapie che variano da soggetto a soggetto, costituite per lo più da fisioterapia, antibiotici, aerosol-terapia, estratti pancreatici e vitamine. Il decorso e la prognosi della fibrosi cistica sono notevolmente migliorati negli ultimi decenni, soprattutto per i pazienti diagnosticati precocemente. Nonostante ciò, allo stato attuale la guarigione non è possibile e la durata media della vita è comunque ancora ridotta rispetto a quella della popolazione generale.

#### Come si trasmette la Fibrosi Cistica?

La FC è una malattia che si trasmette con modalità autosomica recessiva, determinata da alterazioni del DNA, chiamate "**mutazioni**", che insorgono in entrambe le copie del gene **CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)**. I geni vengono ereditati in coppie, derivando uno dal padre ed uno dalla madre. Negli individui malati entrambe le copie del gene per la FC sono alterate. Gli individui che possiedono una sola copia del gene alterato e una normale sono invece privi di ogni sintomo, ma sono portatori sani. I bambini malati di FC potranno nascere solo se entrambi i genitori sono almeno portatori sani. Due genitori portatori sani avranno una probabilità del 25 % di avere figli affetti da FC. Dalla stessa unione i figli avranno una probabilità su due (50%) di nascere portatori sani, come i genitori.

#### Come si esegue l'analisi genetica per la Fibrosi Cistica?

L'unico modo per identificare i portatori sani è quello di effettuare un test sul DNA alla ricerca di mutazioni nel gene della FC. L'analisi però è complicata dal fatto che esistono numerosissime mutazioni (ad oggi oltre 900) che causano la FC; molte di esse sono rare, molte altre ancora sconosciute. Generalmente, il test genetico viene eseguito tenendo conto di **31-200 mutazioni** (a secondo del tipo di analisi effettuata), scelte fra le più frequenti nell'area geografica in questione e che nel complesso permette di identificare circa 90 per cento dei portatori. Il test genetico non è in grado di identificarle tutte. In casi particolari, adeguatamente valutati dal genetista, può essere eseguito anche un test genetico che prevede l'**analisi di mutazione dell'intero gene**, con conseguente ricerca di tutte le mutazioni sinora scoperte. Il gene responsabile della malattia è stato identificato e localizzato sul cromosoma 7. Il gene codifica per una proteina chiamata **CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator)**. La proteina CFTR ha un ruolo importante nel regolare la quantità di cloro che viene secreto insieme ai liquidi biologici. Nei pazienti affetti da FC il gene della CFTR è alterato, in genere a causa di mutazioni puntiformi. Queste alterazioni fanno sì che la proteina non venga più prodotta, o che venga prodotta ma in una forma non funzionale. A causa del deficit della proteina, le secrezioni contengono una scarsa quantità di acqua di sali, che ne modifica drasticamente le proprietà.

## Che risultati può dare l'analisi genetica per la Fibrosi Cistica?

A seguito dell'analisi genetica per Fibrosi Cistica si possono ottenere due tipi di risultati:

- **l'analisi può individuare nel DNA del paziente la presenza di una mutazione a livello di una copia del gene CFTR, mentre l'altra copia è normale.**

Si dice che il soggetto risulta portatore in eterozigosi di quella mutazione, e questo risultato significa che il paziente è un **PORTATORE SANO**.

- **l'analisi può individuare nel DNA del paziente la presenza di mutazioni in entrambe le copie del gene CFTR.**

Si dice che il soggetto risulta **eterozigote composto** (due mutazioni diverse) o **omozigote** (due mutazioni uguali) di quella/e mutazione/i; questo risultato significa che il paziente è un **AFFETTO** da Fibrosi Cistica.

- **l'analisi genetica non individua nel DNA del paziente la presenza di mutazioni del gene CFTR.**

Si dice che il soggetto risulta "**NEGATIVO**". Questo risultato significa che il soggetto ha una probabilità diminuita, rispetto a prima dell'analisi, di essere un portatore.

Non è possibile che l'analisi escluda in assoluto la probabilità di essere un portatore, perchè non è possibile escludere la presenza di tutte le numerosissime mutazioni del gene della fibrosi cistica.

E' importante ricordare che:

- **la probabilità di essere un portatore di fibrosi cistica è maggiore per un soggetto che sia parente di un malato o di un portatore.**

In questo caso è necessario prima identificare la mutazione del malato o del portatore presente in famiglia (*mutazione "familiare"*) e poi ricercarla nel parente. Se il parente risulta non avere nel suo DNA la mutazione familiare, la sua probabilità di essere portatore diventa estremamente bassa.

- **la probabilità di essere portatore di fibrosi cistica è minore ma comunque presente anche nel soggetto che non è parente di un malato o di un portatore.** In questo caso, per chi si sottopone alla ricerca delle più frequenti mutazioni del gene della fibrosi cistica e non risulta avere nel suo DNA nessuna di queste, la probabilità di essere portatore diventa bassa (anche se non zero).