

FIBROSI CISTICA: GENETICA, ANALISI BIOMEDICA E IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE

a cura di **Domenico Coviello ***

COSA È LA FIBROSI CISTICA?

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica trasmissibile per via ereditaria, che provoca disfunzioni di diversi organi con gravità individuale variabile (l'apparato respiratorio, dalle prime vie aeree al tessuto polmonare, il pancreas nella produzione di enzimi digestivi, il fegato, l'intestino e l'apparato riproduttivo, soprattutto nei maschi) senza compromettere le capacità intellettive. Oggi, grazie agli interventi terapeutici precoci e sempre più efficaci, i soggetti affetti spesso raggiungono l'età adulta e possono intraprendere normali attività sociali e lavorative. Normalmente abbiamo due copie del gene CFTR funzionanti e anche se una copia del gene ha una mutazione e non funziona, è sufficiente l'altra copia funzionante per non ammalarsi (portatori sani). Nella popolazione generale circa 1 soggetto su 30 è portatore sano. Se in una coppia di genitori solo uno dei due è portatore sano, non vi è alcun rischio di avere bambini affetti, solo se tutti e due i genitori sono portatori vi è un rischio del 25% (1 su 4) ad ogni gravidanza di avere un bambino affetto. In Italia la frequenza dei soggetti malati di FC alla nascita è di circa 1 su 2.500-2.700. (per approfondimenti vedi: <http://www.fibrosicistica.it>)

QUALI SONO LE METODOLOGIE DI DIAGNOSI GENETICA?

La diagnosi genetica può essere effettuata in diversi momenti della vita e con diverse metodologie:

- **Screening neonatale:** consiste in uno screening biochimico di tutti i neonati, tramite poche gocce di sangue. I positivi a questo primo screening procedono con l'analisi del DNA per la ricerca mirata delle mutazioni note più frequenti.
- **Test genetico su sospetto clinico:** sia i bambini che gli adulti con sintomatologia clinica che pone il sospetto di FC vengono sottoposti al test del DNA, prima per le mutazioni più frequenti e quindi, se tale test è negativo, per quelle più rare tramite sequenziamento del gene.
- **Test genetico a cascata:** quando un soggetto è affetto (o anche solo portatore) si procede a una consulenza genetica e viene proposto il test del DNA ai familiari per verificare quali soggetti siano portatori sani nell'ambito della famiglia.
- **Diagnosi prenatale:** se in una coppia entrambi i coniugi sono portatori di FC, hanno la probabilità del 25% di avere un bambino affetto e del 75% di avere un bambino non affetto. Chi lo richiede può effettuare la diagnosi prenatale e verificare sul DNA fetale se è presente la malattia tramite prelievo di villi coriali (villocentesi) a circa 11-12 settimane di gestazione, o tramite prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) a 16-17 settimane.
- **Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis):** questo tipo di diagnosi prevede la fecondazione in vitro con la creazione di diversi embrioni in provetta (circa da 10 a 20) da cui selezionare quelli più idonei al prelievo di una o due cellule per analizzarne il DNA. La procedura ha lo scopo di individuare uno o più embrioni sani da impiantare mentre verranno scartati i rimanenti sia che essi siano malati di FC sia che siano sani. In Germania, Austria e Italia questa procedura diagnostica non è permessa dalla legge.

QUALI SONO LE IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE DELLA PGD?

Si parla quasi sempre di diagnosi preimpianto (PGD) e di diagnosi prenatale come se fossero due tecniche diagnostiche alternative e simili ma in realtà ci sono grandi differenze.

1. La diagnosi prenatale tramite prelievo di liquido amniotico (amniocentesi a 15-16 settimane di gestazione) attualmente è la tecnica più utilizzata, con rischio di aborto pari a circa 0,2-0,5%. Il prelievo di villi coriali (villocentesi a 11-12 settimane di gestazione) è utilizzato nei casi nei quali il rischio genetico è più alto, è più precoce ma è una tecnica più invasiva e comporta un rischio di aborto del 1.0-1.5%.
2. La PDG comporta un percorso alquanto impegnativo che inizia con la fecondazione assistita e che prevede: stimolazione ormonale all'iperovulazione, intervento per il prelievo degli ovociti (pick up), fecondazione dei gameti in provetta, incubazione per due/tre giorni per dar tempo allo zigote (prima cellula dell'individuo) di moltiplicarsi allo stadio di 6-8 cellule, prelievo di 1-2 cellule da tutti gli embrioni ottenuti, indagine di laboratorio per porre la diagnosi sul DNA (parte delicatissima dove avvengono le maggior parte dei fallimenti della procedura, 10-15%, e degli errori diagnostici, 2-5%), impianto di uno o più embrioni senza l'anomalia genetica ricercata. A questo proposito bisogna ricordare che l'analisi "vede" solo il difetto ricercato e non qualsiasi altro difetto genetico che potrebbe esserci e rivelarsi inatteso.
3. Nella diagnosi prenatale siamo di fronte a una situazione in cui abbiamo una gravidanza in corso e gli interessati sono la mamma da un lato e il suo bambino dall'altro. La diagnosi prenatale fornisce informazioni sulla salute del feto. La legge 194/78 permette di interrompere la gravidanza, ma non in quanto il feto sia malformato o abbia una malattia genetica (come spesso erroneamente riportato) e quindi non degno di nascere, ma solo in quanto esiste una condizione che mette in grave pericolo la salute fisica o mentale della donna.
4. Nella PGD vengono prodotti in provetta un numero variabile di embrioni (da 10 a 20) e lo scopo dell'intervento è non solo quello di conoscere la salute dell'embrione, ma principalmente quello scegliere quello sano da impiantare e di conseguenza scartare (congelare? distruggere?) tutti gli altri, sia sani che malati. In questo caso ci troviamo realmente nella situazione in cui ci proponiamo volontariamente di selezionare essere umani in base alla loro tipologia, scegliendo quelli senza difetti a scapito di diversi altri. Inoltre, la percentuale di successo della procedura è piuttosto bassa: circa il 25% ad ogni tentativo.

* *Direttore S.C. Laboratorio di Genetica Umana,
E.O. Ospedali Galliera di Genova
Consigliere nazionale Associazione Scienza & Vita*