



DIAGNOSI E SCREENING A LIVELLO GENOMICO

A. Morrone, A. Caciotti, C. Cavicchi, L. Carraresi, C. Filoni, S. Funghini, S. Malvagia, E. Pasquini, M.A. Donati, E. Zammarchi.

Sezione Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Dip di Pediatria, AOU Meyer, Firenze

Gli Errori Congeniti del Metabolismo (ECM) sono patologie singolarmente rare ma nel complesso sottostimate, con incidenza ~ 0,5% (1:200 neonati), causati da perdita o alterazione di funzione di proteine. L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche è di solito correlata alla gravità delle mutazioni e quindi all'attività enzimatica residua e alla presenza o assenza della proteina coinvolta.

Molte proteine con attività enzimatica sono tessuto specifiche come ad esempio gli enzimi epatici Carbamil-fosfato Sintetasi I (CPSI) e Ornitina Transcarbamilasi (OTC), pertanto la diagnosi di eventuali deficit enzimatici necessita di biopsie tessuto specifiche. In questi casi così come per le patologie X-linked e per i difetti di proteine strutturali quali ad esempio la sindrome di Barth o la malattia di Danon, l'analisi genetica è fondamentale per la conferma del sospetto diagnostico nel probando e per la determinazione dello stato di portatore e per eventuale diagnosi prenatale.

L'identificazione della lesione genica nel probando e la sua conferma nei genitori può in alcuni casi rivelare particolari situazioni, quali la disomia uniparentale (UDP), anche in patologie rarissime e autosomiche recessive. Ad esempio in un caso di Malonico Aciduria, rarissima aciduria organica, abbiamo identificato nel probando allo stato di omozigosi la mutazione genica responsabile della patologia. Lo studio del DNA dei genitori, ha permesso la conferma della mutazione allo stato di eterozigosi soltanto nella madre ma non nel padre la cui paternità era stata confermata a livello molecolare. Ulteriori studi hanno permesso di stabilire la presenza della UDP, consentendo una completa rivalutazione del consiglio genetico.

Data l'eterogeneità genetica degli ECM lo screening molecolare di massa trova difficile applicazione se non limitatamente a popolazioni a rischio per patologie più frequenti e con limitata eterogeneità genetica. Pertanto la prevenzione di ECM rimane attualmente legata alla possibilità di individuare i portatori sani nelle famiglie a rischio o in particolari gruppi etnici. Di più facile applicazione uno screening di massa predittivo per l'identificazione di alcuni polimorfismi abbastanza frequenti nella popolazione e legati ad esempio a rischi cardiovascolari o sindromici quali ad esempio i polimorfismi genici legati al metabolismo dell'acido folico.

In conclusione gli studi genetico molecolari negli ECM portano alla conferma diagnostica della malattia, ad una eventuale correlazione genotipo fenotipo importante soprattutto per la prognosi e, dove necessario, alla conferma diagnostica postmortem. Inoltre la conoscenza del difetto molecolare permette una precoce e sicura diagnosi prenatale già alla 11 settimana di gestazione e non necessita della coltura dei villi perché l'analisi viene effettuata su tessuto a fresco riducendo quindi i tempi di risposta che in caso di feto affetto sono importanti per le modalità e i risvolti psicologici di una interruzione di gravidanza.

E' importante sottolineare che in futuro l'approccio metabolomico combinato con la genomica funzionale e la proteomica per quanto riguarda l'aspetto diagnostico, terapeutico e di ricerca, saranno fondamentali ed inscindibili.