

Daniela Giachino, Giorgia Mandrile, Mario De Marchi, Giuseppe Ventriglia<sup>1</sup>

SSD Genetica Medica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO), Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; <sup>1</sup> SIMG, Torino

## I test genetici nella pratica clinica

Sempre più spesso vengono diffuse proposte commerciali di test genetici non sempre rispondenti ai criteri di appropriatezza, d'altra parte non è sempre possibile assicurare a tutti i pazienti e alle famiglie i test genetici che secondo le linee guida sarebbero appropriati.

Nella loro qualità di *case manager* sembra quindi utile che i medici di Medicina Generale e i Pediatri di Libera Scelta acquisiscano nella loro formazione gli elementi essenziali di genetica medica per il corretto invio alla consulenza genetica specialistica <sup>1</sup>.

Come è noto, le conoscenze nel campo della genetica sono cresciute dalla metà del secolo scorso in maniera esponenziale e hanno trovato applicazioni sempre più avanzate in medicina. Negli ultimi 10 anni, a seguito della rivoluzione genomica e postgenomica, la classificazione delle malattie genetiche è giunta a riconoscere che le tradizionali categorie etiologiche e nosologiche fanno in realtà parte di uno spettro continuo che vede intrecciati i fattori genetici e non genetici, sfumando il confine tra salute e malattia (Tab. I). Per applicare nella pratica le nuove possibilità offerte dal progresso tecnologico è necessario uno sforzo di interpretazione dei dati, di gestione dell'incertezza e una capacità di relazione con gli altri operatori, i pazienti e le famiglie. È dunque tra gli obiettivi dei corsi universitari pre- e post-laurea, ed egualmente della scuola di formazione specifica in medicina generale, fornire le competenze di base sul

contributo della genetica e della genomica nei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) delle malattie genetiche. Tali percorsi devono essere disegnati coerentemente con le peculiari caratteristiche delle singole malattie, siano esse monofattoriali, multifattoriali o cromosomiche, e anche escludere le analisi genetiche non appropriate nelle malattie in cui il contributo dei fattori genetici è oggi ritenuto irrilevante. Il ruolo della genetica tocca dunque aspetti pratici nei PDTA, o, quando ancora non definiti, di un ottimale lavoro di équipe interdisciplinare: "come si fa la diagnosi", "esiste una terapia", "qual è il rischio per i familiari", "come si può prevenire".

A 10 anni dal sequenziamento del genoma umano è stato stimato che il numero delle malattie mendeliane delle quali è noto il gene responsabile sia cresciuto da meno di 100 a 2.850 <sup>2</sup> e che il proseguimento delle ricerche possa arrivare a identificarlo nelle rimanenti 1.800, oltre che in diverse anomalie congenite a causa non nota. Tuttavia, sono ancora relativamente poche le malattie in cui l'esperienza accumulata è sufficiente a sostenere linee guida o indicazioni basate sull'evidenza. Per le malattie mendeliane meglio conosciute come le emoglobinopatie, la fibrosi cistica e la fenilchetonuria sono stati istituiti in Italia centri regionali di riferimento ma numerose altre malattie rare in tutti i settori della medicina possono trovare supporto in centri dedicati e sono oggetto di intense

ricerche, anche sostenute dalle associazioni dei pazienti.

### I test genetici

I test genetici possono essere classificati secondo l'obiettivo (diagnostici, predittivi, di suscettibilità, identificazione degli eterozigoti), l'epoca in cui sono effettuati (preconcezionale, prenatale, postnatale) o la tecnica di laboratorio utilizzata (molecolari, citogenetici).

**I test diagnostici**, anche se basati sull'osservazione diretta della sequenza del DNA, possono avere sensibilità e specificità differenti a causa dell'eterogeneità genetica della malattia, di uno spettro di mutazione e fenotipo variabile, della popolazione di provenienza o di altri fattori che ne condizionano la maggiore o minore utilità diagnostica. Ad esempio, se la mutazione Gly380Arg del gene *FGFR3* è responsabile del 98% dei casi di acondroplasia ed è sicuramente patogena, le malattie aritmogene ereditarie possono essere dovute a mutazione di decine di geni differenti e ogni paziente porta una mutazione diversa. Perdipiù il gene *KCNQ1* mutato nel 35% dei pazienti con sindrome del QT lungo è anche responsabile di sindrome del QT breve. La diagnosi in questi casi rimane quindi basata sulla clinica e il test genetico può essere utile per identificare i familiari a rischio ai quali consigliare un appropriato percorso di sorveglianza.

È particolarmente delicata la consulen-

## TABELLA 1.

L'ambito della patologia genetica.

Classificazione tradizionale	Visione aggiornata alle nuove conoscenze
Anomalie cromosomiche	Anomalie cromosomiche Microdelezioni Sindromi da geni contigui Alterazioni epigenetiche
Malattie monofattoriali (Mendeliane)	Malattie monofattoriali (Mendeliane) Malattie da gene maggiore + geni modificatori Digeniche e oligogeniche
Malattie multifattoriali	Malattie multifattoriali Varianti genetiche a bassa penetranza Polimorfismi "neutrali"
"Non genetiche"	"Non genetiche"

za genetica nelle malattie con insorgenza nell'età adulta, come la Corea di Huntington, di cui sono note le drammatiche caratteristiche cliniche e la mancanza di trattamento efficace, e che ha rappresentato il paradigma per la definizione di un percorso di counselling rispettoso delle scelte autonome delle persone. In seguito all'identificazione nel 1993 del gene responsabile e del peculiare meccanismo di espansione delle ripetizioni CAG, è diventata possibile la diagnosi predittiva anche molti anni prima della comparsa dei segni clinici. Si sono osservate differenze culturali nelle diverse popolazioni quanto alla scelta di effettuare o meno il **test predittivo**. Se la scelta di non effettuare il test predittivo contrasta con quella di altri familiari che lo vorrebbero, possono sorgere difficili questioni relazionali, la cui gestione richiede specifiche competenze da parte dell'équipe (genetista, neurologo, psicologo, personale sanitario) e possono talvolta richiedere deroghe al principio della privacy autorizzate dall'autorità giudiziaria.

Sono anche sempre più disponibili i **test per l'individuazione dei portatori eterozigoti** di malattie con trasmissione recessiva. Anche in questo caso il counselling deve comunicare dettagliatamente gli aspetti clinici della malattia e può toccare

aspetti personali e di coppia (cercare un partner non portatore? Se anche il partner fosse portatore, affrontare una gravidanza programmando una diagnosi prenatale o preimpianto? Ricorrere a procedure di riproduzione assistita eterologa?). Per contro, lo stesso test viene affrontato con più leggerezza nel caso degli **screening genetici** dell'intera popolazione, o di fasce definite della popolazione: un esempio ben noto è quello della microcitemia, che viene ad assumere il suo reale significato quando emerge lo stato di portatore in entrambi i membri di una coppia, non sempre preventivamente informata del significato dell'analisi eseguita.

I **test di suscettibilità** per malattie comuni con base genetica complessa costituiscono il maggior numero dei test quotidianamente richiesti ai laboratori. Ne sono esempi i test per la ricerca di polimorfismi della metilene-tetraidrolatoreduccasi (MTHFR) e del fattore V di Leiden. La differenza rispetto ai test diagnostici non sempre viene correttamente illustrata, ma al pari dei test diagnostici un risultato positivo genera nelle persone preoccupazione e ansia, a cui non sempre corrisponde alcun elemento utile per la gestione del paziente. Sebbene vi siano linee guida definite, l'inappropriatezza prescrittiva è ancora elevata.

**Test di farmacogenetica**, ovvero i test genetici mirati a una serie di polimorfismi genetici, o a mutazioni acquisite dal tessuto tumorale, capaci di modificare l'azione di farmaci specifici. Vi sono evidenze crescenti, sia nell'ambito della sperimentazione di farmaci nuovi, ma anche nella pratica corrente, che alcuni genotipi sono associati a diverso outcome terapeutico, non solo delle malattie genetiche ma anche di malattie comuni classicamente considerate "non genetiche". L'aumentata frequenza e durata delle malattie croniche rende più significativa la possibilità di riconoscere le differenze individuali nel decorso della malattia e nella risposta al trattamento e suscita l'aspettativa di una personalizzazione delle cure che possa considerare il dato genetico, in aggiunta all'attenzione del curante per l'individualità della risposta.

## Conclusioni

Complessivamente, si può dire che le nuove conoscenze hanno dato risposta a molti interrogativi, ma ne hanno aperti di nuovi. Un fattore comune d'incertezza è l'ancora scarsa conoscenza del ruolo funzionale delle variazioni di sequenza identificate nei test molecolari. Per tutte queste ragioni, è considerato essenziale che l'espletamento dei test genetici sia preceduto e seguito da una specifica consulenza genetica.

## Bibliografia

- Skirton H, Lewis C, Kent A, et al.; Members of Eurogentest Unit 6 and ESHG Education Committee. *Genetic education and the challenge of genomic medicine: development of core competences to support preparation of health professionals in Europe*. Eur J Hum Genet 2010;18:972-7.
- Lander ES. *Initial impact of the sequencing of the human genome*. Nature 2011;470:187-97.

## Sitografia

OrphanetItalia: <http://www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage/>

Genereviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>