

Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

## La 'zona grigia' genetica della malattia di Huntington: che cosa significa?



Alleli intermedi e a penetranza ridotta - la 'zona grigia' genetica della malattia di Huntington, spiegata

Di Dr Nayana Lahiri su 15 Novembre 2011

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Dr. Claudio Catalli

Articolo pubblicato per la prima volta 22 Aprile 2011

---

*A grande richiesta, un articolo speciale sull'argomento, spesso confuso, di 'alleli intermedi' e 'penetranza ridotta' - la 'zona grigia' genetica che esce spesso nelle discussioni sui test genetici per la malattia di Huntington.*

Il sottoporsi ad un test genetico per la malattia di Huntington è un momento estremamente preoccupante. L'unica cosa che si desidera ascoltare quando si ritira il risultato è se si manifesterà o no la MH. La maggior parte delle persone ottiene effettivamente una risposta chiara a questa domanda, ma per una piccola minoranza, la risposta non è così semplice perché riceve un risultato nella zona 'grigia', anche conosciuta come 'allele a ridotta penetranza' o 'allele intermedio'. Il significato di questi risultati può essere fonte di confusione, ma ci auguriamo che questo articolo vi aiuterà a rendere chiare le cose.

### Le basi genetiche

I geni sono costituiti da materiale genetico chiamato DNA. Il DNA è il codice alla base di tutta la vita ed è costituito da una combinazione di 4 'lettere' - A, C, G e T.

Scientificamente, queste lettere genetiche sono chiamate 'basi nucleotidiche'.

Il gene della MH costituisce il codice per la proteina huntingtina, e chiunque eredita due copie del gene - uno da ciascun genitore. La mutazione genetica che causa la MH è data da una lunga sequenza di nucleotidi CAG ripetuti all'interno del gene MH.

Gli scienziati amano i tecnicismi, ed a volte utilizzano il termine 'allele' al posto di 'gene', ma sostanzialmente questi termini indicano la stessa cosa.



Il numero di ripetizioni CAG nel gene MH determina se un individuo svilupperà la MH durante la propria vita. Ogni persona possiede due copie del gene MH - uno dal padre e uno dalla madre. Il test per la MH consiste nel misurare il numero di ripetizioni CAG in entrambi i geni MH di un individuo, usando il DNA estratto da un campione di sangue.

Il numero di ripetizioni CAG nel gene MH può variare da meno di 10 a oltre 120. Il numero medio di ripetizioni CAG è di circa 17. La MH è una malattia 'dominante', il che significa che un è sufficiente che un individuo abbia uno solo dei due geni MH con un numero di ripetizioni CAG più grande del normale perchè sviluppi la malattia.

Due fatti sono molto chiari:

Se in una persona entrambe le copie del gene MH contengono 26 o meno ripetizioni, **non** svilupperà la MH, **né lo farà alcuno dei suoi figli**.

e

Se in una persona una copia del gene MH ha **40 o più ripetizioni** la MH **si svilupperà** durante la sua vita, e ciascuno dei suoi figli avrà un rischio del 50% di ereditare il gene espanso MH.

Un gene MH con 40 o più ripetizioni è detto gene a penetranza completa. Ciò significa che la persona sicuramente svilupperà la MH nella sua vita, a meno che non muoia prematuramente per un'altra causa.

## La 'Zona grigia'

Il significato clinico dei risultati si complica quando il gene MH ha un numero di ripetizioni tra 27 e 39 CAG - spesso descritto come la 'zona grigia'.

**Le persone con un gene MH contenente tra 36 e 39 ripetizioni sono nello spettro della 'penetranza ridotta'. Alcuni individui in questa fascia svilupperanno i sintomi della malattia, mentre altri non lo faranno.**

Purtroppo, è impossibile prevedere quali persone con un gene a penetranza ridotta svilupperanno la malattia e quali no. Se i sintomi si manifestano, tendono ad esordire tardi nella vita e sono generalmente meno gravi.

I figli di un individuo con un gene MH nella fascia della 'penetranza ridotta' hanno tutti il 50% di rischio di ereditare un gene con 'ridotta' o 'completa' penetranza.

Gli '**Alleli intermedi**' invece, hanno ripetizioni comprese tra 27 e 35 CAG. **Le persone con un allele intermedio non svilupperanno la MH, ma può esserci un rischio che si sviluppino la MH nei loro figli.**

## E le generazioni successive?

Il numero di ripetizioni CAG nel gene MH può essere instabile quando il gene viene trasmesso alla generazione successiva. Ciò significa che il numero di ripetizioni CAG può aumentare o diminuire quando il gene è passato da genitore a figlio.

Non sappiamo con precisione perché il gene MH è instabile, ma pensiamo che abbia qualcosa a che fare con quanto accuratamente il DNA viene copiato da parte delle cellule. Se vi è stato chiesto di digitare 'CAG' 50 volte, potreste accorgervi che in realtà abbiate finito per scrivere un paio di 'CAG' aggiuntivi per caso, o unpaio in meno. Anche l'apparato nelle cellule che copia il DNA commette degli errori quando copia lunghe sequenze che si ripetono di DNA.

Le variazioni nella lunghezza delle ripetizioni sono chiamate 'espansioni' quando alla generazione successiva vengono passate più ripetizioni CAG, e 'contrazioni' quando alla generazione successiva vengono passati un minor numero di ripetizioni CAG.

Il gene instabile MH crea problemi quando si tratta di prevedere cosa accadrà alla generazione successiva. Sebbene le persone con alleli intermedi (27-35 ripetizioni) non manifesteranno mai i sintomi della MH, **le ripetizioni ereditate dai loro figli potrebbero essere in numero maggiore rispetto alle proprie**. I loro figli sono a rischio di ereditare un gene penetranza ridotta o a penetranza completa.

Allo stesso modo, qualcuno con un gene a penetranza ridotta (36-39 ripetizioni) può trasmettere un gene a penetranza completa ad figlio, se il gene si espande.

Alcuni fattori possono influenzare l'espansione quando si verifica. Il primo è la lunghezza iniziale delle ripetizioni CAG. Le ripetizioni normali uguali o inferiori a 26 sono stabili, e non cambiano quando vengono trasmesse. Ma i geni penetranza completa - quelli con lunghezze di ripetizione di 40 o più - hanno maggiori probabilità di espandersi nella generazione successiva.

| HD Status  | Predictive Test Result | CAG Repeat Length |
|------------|------------------------|-------------------|
| Unaffected | Normal                 | 10-26             |
|            | Intermediate           | 27-35             |
| Affected   | Reduced Penetrance     | 36-39             |
|            | Full Penetrance        | 40-Above          |

Una tabella che sintetizza i differenti risultati possibili di un test predittivo per MH.

Alleli intermedi e a penetranza ridotta sono generalmente più stabili rispetto ai geni a penetranza completa, ma possono comunque espandersi, dando luogo a un numero di ripetizioni aumentato nella generazione successiva.

Altri fattori che influenzano l'espansione delle ripetizioni CAG sono il sesso e l'età del genitore. I padri sono molto più soggetti, rispetto alle madri, a trasmettere un gene MH con un numero espanso di ripetizioni CAG. Tuttavia, **il sesso dei figli non fa alcuna differenza**.

Padri più anziani hanno maggior probabilità rispetto ai padri giovani di trasmettere una copia espansa. Ciò può accadere perché gli spermatozoi vengono prodotti durante tutto l'arco della vita di un uomo, consentendo più errori di copiatura del DNA man mano che l'uomo invecchia.

Attualmente, non è possibile stimare il rischio esatto di espansione delle ripetizioni CAG, per le persone con alleli intermedi o a penetranza ridotta. Tuttavia, **si stima che il rischio che le persone con alleli intermedi o a penetranza ridotta trasmettano un allele espanso ai**

**propri figli sia piccolo.**

## **L'importanza della storia familiare.**

E' possibile sviluppare la MH, anche se non ci sono membri conosciuti con la condizione nella famiglia. Circa il 10% delle persone con MH non hanno una storia familiare.

A volte, è perché un genitore o un nonno è stato erroneamente diagnosticato con un'altra condizione, come la malattia di Parkinson, mentre in realtà erano affetti da MH. Ora che disponiamo di un test genetico affidabile, ciò non accade più spesso come una volta.

In altre famiglie, la MH appare per la prima volta perché un genitore che avrebbe sviluppato la MH è morto per un'altra causa prima di cominciare a manifestarne i sintomi, ma aveva già passato il gene ai propri figli.

Un altro modo in cui la MH può verificarsi in una famiglia senza precedente storia è quando si verifica una nuova mutazione genetica per la MH. Le nuove mutazioni provengono dagli alleli intermedi. Accadono quando un genitore con un allele intermedio (27-35 ripetizioni) passa un allele espanso nella zona MH. Nel corso della vita, il figlio o la figlia svilupperà la MH, ma il genitore con un allele intermedio rimarrà senza sintomi. Gli alleli intermedi vengono spesso identificati nei genitori i cui figli hanno una nuova mutazione MH.

Gli alleli intermedi non vengono trovati solo nelle famiglie in cui è stata identificata una nuova mutazione - possono anche riscontrarsi nelle famiglie già note per MH. Questo accade quando qualcuno con un allele intermedio, che non proviene da una famiglia con MH, ha figli con qualcuno che ha un allele a penetranza completa.

Se uno dei figli di tale coppia decide di sottoporsi più avanti al test genetico per la MH, potrebbero scoprire che non hanno ereditato il gene MH dal genitore affetto da MH, ma ha ereditato un allele intermedio dall'altro genitore. Le famiglie sono spesso sorprese quando scoprono che c'è un allele intermedio nel lato della famiglia non affetto da MH - ma in realtà, questo è il modo più comune con cui vengono identificati gli alleli intermedi della MH.

Al momento non è possibile stimare il rischio esatto che qualcuno con un allele intermedio o a penetranza ridotta passi un allele espanso ai propri figli. Il rischio è piccolo, ma ulteriori ricerche in questo settore è in corso.

## **Sommario**

Un piccolo numero di persone che si sottopongono al test per la MH avrà un risultato che rientra nella 'zona grigia' di alleli intermedi e di penetranza ridotta.

Quelli con un allele intermedio (27-35 ripetizioni CAG) non svilupperanno la MH. I loro figli hanno un basso rischio di ereditare un gene con un numero di ripetizioni CAG aumentato, sia esso nella fascia di penetranza ridotta o completa.

Quelli con un allele a penetranza ridotta (36-39) può o no sviluppare la MH nel corso della vita. I loro figli hanno un rischio del 50% di ereditare un gene MH, con penetranza sia ridotta che completa.

Gli alleli intermedi e a penetranza ridotta implicano che i risultati dei test predittivi non sono sempre o bianco o nero. I ricercatori stanno lavorando per conoscere meglio questi geni della 'zona grigia', così da essere maggiormente in grado di preparare le persone per il test e spiegare i risultati ai pazienti e alle loro famiglie.

## Ringraziamenti

HDBuzz ringrazia Alicia Semaka per la sua consulenza come esperto sul rischio allele intermedio. Alicia è un consulente genetico presso il Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, che studia il rischio genetico nella MH.

---

*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

**Proteina huntingtina** Proteina prodotta dal gene della MH.

**Ripetizioni CAG** Tratto di DNA all' inizio del gene della MH, che contiene la sequenza CAG ripetuta molte volte, ed é lungo in maniera anomala nelle persone che svilupperanno la MH

**Allele** Una delle due copie di un gene

---

© HDBuzz 2011-2017. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Creato al 04 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/027>