

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

## Sarà una nuova tecnica a rivoluzionare il test genetico per la Malattia di Huntington?



Nuova tecnica per il test genetico per la MH. Che cosa significa questo per le persone a rischio o già testate?

Di Dr Tamara Maiuri su 27 Luglio 2013

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Dr. Gioia Jacopini e Lara Zaccaria

Articolo pubblicato per la prima volta 18 Marzo 2013

*Il test genetico offre alle persone a rischio la possibilità di sapere con certezza se sono portatrici del gene che causa la Malattia di Huntington. Per una piccola minoranza di persone, il test di base ha bisogno di essere seguito da un'analisi più dettagliata prima che il risultato possa essere comunicato. Ora una nuova tecnica può portare risultati più rapidi per quella minoranza di persone. Il nuovo metodo è un piccolo ma importante miglioramento che non modifica in nessun modo i risultati dei test già effettuati.*

## Il gene della Malattia di Huntington, venti anni dopo

Il 2013 è il ventesimo anniversario della identificazione del gene che causa la Malattia di Huntington. Questa scoperta nel 1993 ha aperto la strada per la nostra attuale - e sempre crescente - conoscenza degli effetti nocivi del gene nel cervello e di come potremmo farne l'obiettivo di una terapia.

Questa scoperta ha significato anche che le persone potessero sottoporsi a un test genetico per vedere se fossero portatrici del gene che provoca la malattia.

Che cosa è esattamente un gene che provoca una malattia? Ognuno di noi porta il gene huntingtina, in effetti ciascuno ne porta due copie: una che viene dalla madre, e una dal padre. Il gene huntingtina ha una sezione che varia naturalmente da persona a persona - una regione composta da ripetizioni di triplette 'CAG' . (C, A, G e T sono lettere utilizzate per rappresentare i quattro mattoni chimici legati insieme a formare il DNA da cui sono fatti i geni).

La maggior parte delle persone hanno circa 15-25 ripetizioni CAG in ogni copia del gene. Tuttavia, se una persona ha un gene huntingtina con più di 39 ripetizioni, a un certo punto della sua vita svilupperà la Malattia di Huntington . Questo



Il test genetico per la Malattia di Huntington prevede la misurazione del numero di ripetizioni CAG nelle due copie del gene della MH di una persona.

perché ripetizioni CAG di grandi dimensioni dicono alle nostre cellule di produrre una versione della proteina huntingtina che è dannosa. E' possibile scoprire esattamente quante ripetizioni un individuo ha in ciascuno dei propri geni huntingtina - e questa è la base per il test genetico.

Quando una persona senza sintomi della Malattia di Huntington fa un test genetico per sapere se svilupperà la MH in futuro, questo si chiama test **presintomatico**. Quando qualcuno con sintomi indicativi di MH fa un test genetico, questo è noto come test **diagnostico**. Ma il test in se stesso è identico - si contano le ripetizioni CAG .

## Un nuovo, migliorato test genetico?

Diversi articoli recenti hanno riportato lo sviluppo di un nuovo test genetico per determinare il numero di ripetizioni CAG nei geni huntingtina di una persona, vantando una maggiore accuratezza e minor tempo di attesa della risposta. Il lavoro scientifico alla base di questi report è stato condotto dalla Dr.ssa Elaine Lyon della University of Utah e pubblicato sul Journal of Molecular Diagnostics. Dunque, che cosa significa tutto questo per le persone che sono già state testate? E per coloro che stanno prendendo in considerazione il test?

Fra un attimo esamineremo la nuova tecnica di test. Per prima cosa, diamo uno sguardo a come funziona il test attualmente in uso e a quanto sia accurato. Come fanno i laboratori a determinare il numero di ripetizioni nei geni di un individuo?

## Come funziona il test oggi

Il DNA necessario per il test viene da un campione di sangue del paziente. Una volta che il DNA è stato purificato, una tecnica chiamata reazione a catena della polimerasi o PCR , viene concentrata sui due geni huntingtina e tira fuori milioni di copie esatte per ulteriori analisi. Questi piccoli pezzi di DNA sono quindi ordinati per dimensione, per determinare il numero di ripetizioni CAG in ciascun gene: più un gene ha ripetizioni, più grande sarà il “prodotto PCR” .

Per la maggior parte dei campioni di pazienti, il test finisce a questo punto perché questa tecnica è molto affidabile e precisa.

## Un piccolo numero di casi più complicati

Ci sono alcune persone, tuttavia, i cui geni non ‘collaborano’ con la tecnica PCR standard utilizzata per il test genetico. Ad esempio, se una delle ripetizioni CAG è molto grande (più di 150 ripetizioni circa ), può essere troppo grande perché il metodo standard PCR la rilevi, perciò potrebbe sembrare che ci sia un solo gene, di dimensioni normali. Questa stessa precisa immagine si verifica quando entrambe le copie del gene di una persona hanno lo stesso numero di ripetizioni, diciamo 15 in una copia e 15 nell'altra.



Il test genetico *non* è stato rivoluzionato dalla nuova tecnica. Noi ora disponiamo, tuttavia, di un' arma nuova e utile nella nostra armeria



Tale situazione, pur rara, è fonte di confusione, perché significa che il test PCR di tanto in tanto può non dirci se una persona ha due ripetizioni normali

della stessa lunghezza, o ne ha una normale e una molto grande - chiaramente una differenza importante.

La stessa cosa può accadere se una persona porta una piccola, rara variazione o 'errore di ortografia' nella sequenza su cui si concentra il processo PCR. Nei casi in cui un piccolo errore di ortografia impedisce al processo di PCR di lavorare, una copia del gene non viene individuata e, di nuovo, finisce per sembrare che il paziente abbia due copie identiche con la stessa lunghezza di ripetizioni CAG.

I genetisti sono astuti!

Dato che ereditare due copie del gene huntingtina con ripetizioni della stessa lunghezza esatta è raro, e dato inoltre che le persone che fanno il test in laboratorio sono a conoscenza dei limiti tecnici, questo tipo di situazione alza una bandiera rossa. Fortunatamente, essendo i genetisti delle persone astute, abbiamo già un buon modo di aggirare il problema. I campioni con questo tipo di risultato vengono analizzati ulteriormente, per essere assolutamente sicuri del risultato.

Il protocollo corrente per il doppio controllo di un campione sospetto è un ulteriore test basato su PCR che coinvolge una regione accanto alle ripetizioni CAG. Se questo passaggio distingue i due geni, allora non sono necessarie ulteriori prove. Tuttavia, se il campione sembra ancora avere due copie identiche, viene usata una procedura chiamata **Southern Blotting** per assicurarsi che non sia stata trascurata una regione CAG espansa. Lo svantaggio è che Southern blotting è relativamente costoso, richiede un grande campione di sangue, e ha un tempo di effettuazione piuttosto lungo.

## La nuova tecnica

Questo secondo livello di analisi è dove il nuovo test entra in gioco.

Il test di nuova concezione fa un uso intelligente della PCR nella fase di duplice controllo. L'aspetto intelligente è che, invece di concentrarsi solo sulla regione intorno alla espansione CAG, questo metodo mira alle CAG stesse. Il risultato è che, invece di avere un bit di DNA copiato molte volte, vengono prodotte molte copie di dimensioni diverse.

Quando vengono separate in base alle dimensioni, queste copie costituiscono un modello "balbuziente" invece di un modello esatto a lunghezza piena. Ma le maggiori lunghezze CAG viste in questo modello riflettono la vera lunghezza del gene della persona.

Questo è utile nei casi in cui l'espansione è molto grande, perché la tecnica non fallisce con ripetizioni CAG grandi, come invece potrebbe accadere con il metodo PCR standard. Se appare un modello balbuziente, questo significa che c'è un gene espanso. Se non appare, allora la persona ha veramente due copie con lo stesso numero di CAG.

E ora cerchiamo di rispondere ad alcune domande

Allora, il nuovo test ha migliorato l'accuratezza e i tempi di risposta? Sì e no! E' certamente superiore al Southern blotting **per la piccola percentuale di campioni che richiedono ulteriori analisi**. Ma la stragrande maggioranza delle persone può ancora essere facilmente e accuratamente diagnosticata usando metodi standard.

Le persone che sono state testate nel passato devono essere testate nuovamente? **Certo che no**. I risultati esistenti sono sempre validi. Anche le persone per le quali, in precedenza, sono stati necessari due passaggi di test per ottenere un risultato, compresa una seconda fase PCR o un test Southern blotting, possono restare certe del risultato ottenuto in tale processo.

Il nuovo metodo sarà adottato nell'esecuzione dei test genetici in futuro?

Probabilmente, ma non c'è fretta ed è possibile che non venga adottato in tutto il mondo. E' probabile che sarà adottato da alcuni laboratori di diagnostica, e in effetti alcuni già utilizzano trucchi PCR intelligenti simili.

La verità è che questo nuovo test è solo un piccolo passo avanti nella storia dei test genetici. In effetti ha i suoi limiti - per i geni che portano ripetizioni più grandi di circa 150 CAG, la tecnica Southern blot sarà ancora necessaria.

E sebbene sia stato progettato per concentrarsi su una regione con variabilità non nota (per non tralasciare un gene con un raro errore di ortografia), questo non vuol dire che nuovi errori di ortografia non possano manifestarsi in pochi individui che potrebbero confondere la nuova tecnica.

Quindi, qualunque cosa abbiate letto, il test genetico per la Malattia di Huntington non è stato rivoluzionato da un nuovo test. Noi, però, ora abbiamo in armeria un'arma nuova e utile che aiuterà tutti coloro che vogliono un risultato ad averlo in modo rapido e affidabile.

HDBuzz ringrazia la dottoressa Mary Sweeney del Laboratorio di Neurogenetica, National Hospital di Neurologia e Neurochirurgia, Londra, UK per il suo contributo nella preparazione di questo articolo.

---

*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

**Reazione a catena della polimerasi o PCR** Tecnica scientifica utilizzata per rilevare e amplificare specifici frammenti di DNA. E' utilizzata in fase di test genetico per la malattia di Huntington.

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



Il nuovo test può migliorare le cose in futuro per una piccola minoranza di persone che in precedenza avrebbe avuto bisogno di un più lungo processo in due fasi per ottenere un accurato risultato del test.

**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

---

© 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 22 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/119>