

# Norme di sicurezza

*Sono tanti e sempre più richiesti. Sono i test genetici, che offrono informazioni preziose sulle malattie ereditarie. Anche su quelle nascoste. Ma sono costosi, complessi e non sempre facili da decifrare. Ecco quelli consigliati*

di MARIATERESA TRUNCELLITO

**B**ye bye oroscopo: oggi per prevedere il futuro di una persona c'è una scienza più sofisticata dell'astrologia, la medicina molecolare. Ogni molecola del nostro Dna, infatti, è come un diario degli eventi che accadranno. I nostri geni racchiudono preziose informazioni sulla predisposizione (o la resistenza) alle malattie e sull'eventualità di trasmetterle ai figli. Come è possibile leggere queste informazioni? Grazie ai test genetici, da eseguire con esami ormai noti come la villocentesi, per diagnosticare anomalie genetiche e malformazioni fetali. O, addirittura, prima di programmare una gravidanza, per escludere di essere portatori di malattie trasmissibili.

Il paragone con la mania dell'oroscopo non è azzardato: dal 2000, il ricorso ai test genetici prematrimoniali e prenatali è aumentato in modo esponenziale, al ritmo di 5 mila all'anno solo in Italia. Nei Paesi Ocse (i Paesi più ricchi del mondo occidentale) se ne fanno circa un milione e mezzo. Troppi?

«L'informazione circola in fretta, grazie a Internet», dice Marina Baldi, responsabile del Consultorio di genetica di Roma, una struttura privata specializzata nella diagnostica citogenetica e molecolare. «Il problema è farne buon uso. Spesso sono le coppie a sollecitare i controlli, e sono disposte anche a pagarli di tasca propria».

I test genetici sono costosi (anche per il Servizio sanitario nazionale) e complessi, perciò devono sempre essere accompagnati dalla consulenza di un genetista che indirizzi la coppia verso gli esami davvero necessari e la aiuti a interpretarne l'esito. In genere, chi vi ricorre prima del concepimento lo fa perché in famiglia ci so-

no precedenti di malattie ereditarie, o perché uno dei due ne è affetto o portatore sano. O si tratta di donne che hanno utilizzato farmaci con effetti sul Dna (come alcuni chemioterapici) - dannosi per il feto - che sono state esposte a radiazioni, o a metalli pesanti. I test genetici sono di routine per chi si affida alla fecondazione assistita: alterazioni genetiche sono presenti nel 15 per cento circa degli uomini e nel 10 per cento delle donne sterili. «Queste coppie arrivano già con un'indicazione sugli esami da fare», dice Marina Baldi. «Altre non presentano specifici fattori di rischio, ma desiderano escludere le principali malattie ereditarie».

Su questa scelta è molto critico Enrico Semprini, ginecologo ed esperto in immunologia riproduttiva. «In assenza di malattie genetiche che emergano dall'analisi dell'albero familiare non c'è ragione di sottoporsi a un test predittivo. Il rischio che un bambino possa essere affetto da un disturbo raro presente in entrambi i genitori ma che non si è mai presentato è infinitesimale e con gli attuali metodi di ricerca non è nemmeno indagabile in modo preciso». In effetti, molti test genetici non sono in grado di fornire risposte davvero definitive: le malattie genetiche sono migliaia, tante dipendono da più geni e non tutti sono noti. Infine, i test non sono in grado di identificare tutte le possibili mutazioni. «Senza contare che l'essere portatore di un disturbo genetico non significa automaticamente che questo si presenterà», sottolinea Semprini. «I test vanno fatti solo se c'è una storia familiare che indichi un maggior rischio e in un centro di fiducia del medico che segue la coppia».

## Il colloquio

Spiega Marina Baldi: «La consulenza genetica è un colloquio che mira allo studio dell'albero genealogico della famiglia. Spesso, apparentemente, non ci sono problemi.

Poi, chiacchierando, salta fuori, per esempio, un cuginetto che ha cominciato a camminare molto tardi e con difficoltà, o una zia che ha avuto numerosi aborti. La coppia viene stimolata a ricordare il più possibile: possono essere d'aiuto per il genetista anche vecchi album di fotografie, perché alcune sindromi genetiche hanno manifestazioni riconoscibili a vista».

È importante sapere se tra i partner c'è un qualche grado di parentela: «Ciascuno di noi ha circa 100 mutazioni nel proprio genoma», dice Marina Baldi. «Che però rimangono silenti se non si incontra un portatore della stessa mutazione: se si fa parte di una medesima famiglia, è più facile». Il genetista, con un calcolo matematico, può stabilire la percentuale di rischio di concepire un figlio affetto da anomalia.

Si fanno anche domande sull'ambiente in dove si vive e sulla professione, per verificare se esiste un rischio di esposizione a sostanze che possono alterare il Dna. «Questo colloquio dovrebbero farlo tutte le coppie che vogliono un figlio. È un piccolo investimento del proprio tempo che può permettere, in futuro, di evitare accertamenti invasivi e ansie», sottolinea

Baldi. «In caso di rischio generico, oltre a tracciare il cariotipo - la cosiddetta mappa cromosomica - si cercano le malattie genetiche più comuni, come le anomalie cromosomiche o la fibrosi cistica e la talassemia», aggiunge Baldi. «Una volta in possesso dei risultati, l'esperto spiega come interpretarli».

Il fine stesso degli esami, infatti, è diverso: un test diagnostico conferma o smentisce il sospetto di una anomalia, un test di identificazione dei portatori sani informa invece sulla possibilità di trasmettere una patologia ai figli, mentre un test di suscettibilità individua situazioni che comportano un aumento del rischio di sviluppare una malattia anche in base allo stile di vita. «Queste differenze devono essere chiare», avverte la genetista, «per evitare che le coppie compiano scelte non consapevoli, magari rinunciando ai figli per timori infondati. Dev'essere anche spiegato che nessun esame di screening prematrimoniale consente di azzerare totalmente il rischio».

## I preliminari

Spiega Francesca Grati, ricercatrice del laboratorio Toma Lab di Busto Arsizio: «Gli esami preconcezionali devono essere fatti con gradualità, cominciando con prelievi del sangue e tamponi». Per entrambi i partner: gruppo sanguigno, virus Hiv, virus Epatite B e

C, sifilide. Si fa anche l'elettroforesi dell'emoglobina, se l'emocromo risulta anomalo, esame che permette di identificare la talassemia: si tratta di un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da un errore nella produzione dell'emoglobina che può causare anemia, ingrossamento della milza e, nei casi più gravi, può portare alla morte. Segue quindi il dosaggio per la ricerca del favismo, un difetto congenito di un enzima nei globuli rossi che ne provoca la distruzione se la persona ingerisce fave, piselli, altre sostanze vegetali o alcuni farmaci. «Solo se questi due esami del sangue risultano alterati, si prosegue la ricerca di talassemia e favismo con i test genetici», spiega Francesca Grati. Altri esami

“preliminari” riguardano gonococconorrea, mycoplasma e clamidia. Per la donna, inoltre: toxoplasma, rosolia, citomegalovirus, herpes, varicella. Per lui, lo spermogramma, che analizza le caratteristiche degli spermatozoi.

## La mappa cromosomica

Il patrimonio genetico di ogni persona, cioè il cariotipo, è costituito da 46 cromosomi. La sua analisi, quindi, è una rappresentazione ordinata del corredo

cromosomico: «Si esegue sul sangue di entrambi i partner, analizzando i cromosomi contenuti nei linfociti», spiega Francesca Grati. «L'esame può essere paragonato alla lettura di un libro e alla verifica di possibili errori: si controlla che ci siano tutte le pagine, e se, eventualmente, ci sono “scambi” di capitoli, mancanze o ripetizioni. Se qualche pagina, cioè qualche cromosoma, “manca” o è ripetuta, la persona può essere affetta da una sindrome. Ma anche nelle persone sane sono frequenti “capitoli doppi” o scambiati». Conseguenze? «Problemi di fertilità: la donna o l'uomo potrebbero avere gameti, cioè le cellule riproduttive ovulo o sperma, con contenuto genetico anomalo e quindi difficoltà a concepire o a portare avanti la gravidanza, con il rischio di trasmettere gli stessi problemi a un eventuale figlio».

## La fibrosi cistica

Spiega Francesca Grati: «La fibrosi cistica è la più diffusa malattia genetica autosomica (cioè, che colpisce uno dei cromosomi non sessuali, gli autosomi, appunto), recessiva nelle popolazioni di pelle bianca: nella forma più severa, in Italia colpisce un bambino su circa 3 mila, ma altri possono esserne affetti in forma atipica o sfumata. Per esempio, alcune forme di sterilità maschile sono causate da una “lieve” fibrosi cistica che causa la mancanza dei dotti deferenti, cioè i canali nell'appara-

*“Il genetista, con un calcolo matematico, può stabilire la percentuale di rischio”*

to genitale dove transitano gli spermatozoi. Viene trasmessa dai genitori attraverso un gene mutato, il Cftr: i portatori sani sono una persona ogni 27, quindi la possibilità che due portatori si incontrino è molto alta, e la loro probabilità di avere un figlio malato è del 25 per cento». In pratica, le cellule che rivestono internamente molti organi vitali - bronchi, pancreas, intestino, dotti biliari, ghiandole del sudore, e così via - sono prive o carenti di una proteina, perciò le secrezioni degli organi sono dense e ristagnano, danneggiandoli. La malattia ha molte forme, perché le mutazioni del gene sono oltre mille: può manifestarsi nelle prime settimane di vita, durante l'adolescenza o nell'età adulta, in genere in forma meno grave. «Il test consiste in un esame molecolare (prelievo di sangue e analisi dei cromosomi contenuti nei linfociti) che cerca le mutazioni più severe e più frequenti nella popolazione italiana. Il metodo ha un'efficacia dell'85 per cento», continua Grati.

Il test è gratuito per le coppie che hanno problemi di infertilità: «La procreazione medicalmente assistita comporta trattamenti medici invasivi, trattamenti ormonali molto pesanti e un carico psicologico gravoso», spiega Grati. «La consapevolezza di essere entrambi portatori del gene mutato e quindi di correre il rischio elevato di avere un figlio affetto da fibrosi cistica potrebbe suggerire agli aspiranti genitori un percorso alternativo, come l'adozione». Se invece la coppia decide di proseguire nella ricerca di una gravidanza, può richiedere a un centro per la fecondazione assistita la diagnosi preimpianto dell'embrione, per avere la sicurezza che il figlio sia sano: una strada più facilmente percorribile all'estero, date le limitazioni, in Italia, della Legge 40, che impedisce una "selezione" degli embrioni sani.

### L'atrofia muscolo-spinale

«La seconda malattia genetica recessiva più comune nella popolazione è l'atrofia muscolo-spinale: c'è un portatore sano ogni 40-50 persone e colpisce un bambino su 8-10 mila nati. Il malato ha entrambe le copie del gene Smn1 assenti, mentre i portatori sani ne hanno una assente e una normale», continua Francesca Grati. Per una coppia di portatori sani il rischio di avere figli affetti è del 25 per cento. «Se ne conoscono tre forme principali, di diversa gravità, tutte caratterizzate da pro-

gressiva degenerazione dei neuroni del midollo spinale che causa atrofia e debolezza dei muscoli del tronco e degli arti. Nella forma più acuta, può manifestarsi nei primi mesi di vita o addirittura durante la gravidanza, e causare anche paralisi dei muscoli respiratori; in altre forme, ha decorso cronico con un'aspettativa di vita anche oltre l'età adulta, ma con difficoltà di movimento, cifosi e scoliosi della colonna vertebrale, insufficienza respiratoria e altre complicanze». Il test genetico consiste sempre nell'esame del sangue ed estrazione del Dna col metodo molecolare, per ricercare il numero di geni SMN1: «Quello su portatore sano è un esame molto sofisticato e non tutti i laboratori di genetica sono attrezzati per farlo», avverte Francesca Grati.

Nella maggior parte dei casi, il test genetico viene fatto sul bambino stesso, quando vi sia il sospetto di atrofia muscolo-spinale. Per la coppia di portatori che deve affrontare il problema, oltre a un percorso di fecondazione assistita con diagnosi preimpianto, è possibile poi il controllo della gravidanza, con l'analisi del Dna estratto dal villo coriale o dalle cellule del liquido amniotico.

Sottolinea Grati: «La decisione di fare test prenatali e le scelte da compiere dopo l'esito possono essere molto difficili. È indispensabile il sostegno di un consulente genetista».

*“La fibrosi cistica ha molte forme: può manifestarsi subito o nell'età adulta”*

### Sordità congenita

La sordità congenita è uno degli esami prenatali più “di moda”, ma può essere ricercata anche attraverso un test genetico. «In effetti, è una patologia molto diffusa, perché colpisce un neonato su mille», conferma Francesca Grati. «Si tratta però di una malattia assai eterogenea: la sordità può infatti essere ereditaria o no e più o meno grave; può essere isolata o parte di una sindrome genetica complessa. Tuttavia, il 60 per cento delle forme di sordità infantili sono ereditarie e isolate, e in questo caso indagabili con un test genetico che ricerca, nei genitori sani, le mutazioni dei geni Connessione 26 e 30, responsabili del 70 per cento dei casi di sordità congenita trasmissibili. Però, dato che non tutti i geni responsabili delle numerose forme di sordità ereditaria sono stati identificati, l'analisi molecolare andrebbe fatta solo nei familiari di persone affette o dopo aver chiesto un parere al genetista». *Mariateresa Truncellito*

### COSTI

a persona per eseguire questi esami privatamente (Totale: 1750 euro).

- Cariotipo:** 100 euro
- Fibrosi cistica:** 250 euro
- Atrofia muscolo spinale:** 200 euro
- Connessione (30-26-mitocondri):** 800 euro
- B-talassemia:** 200 euro
- Favismo:** 200 euro