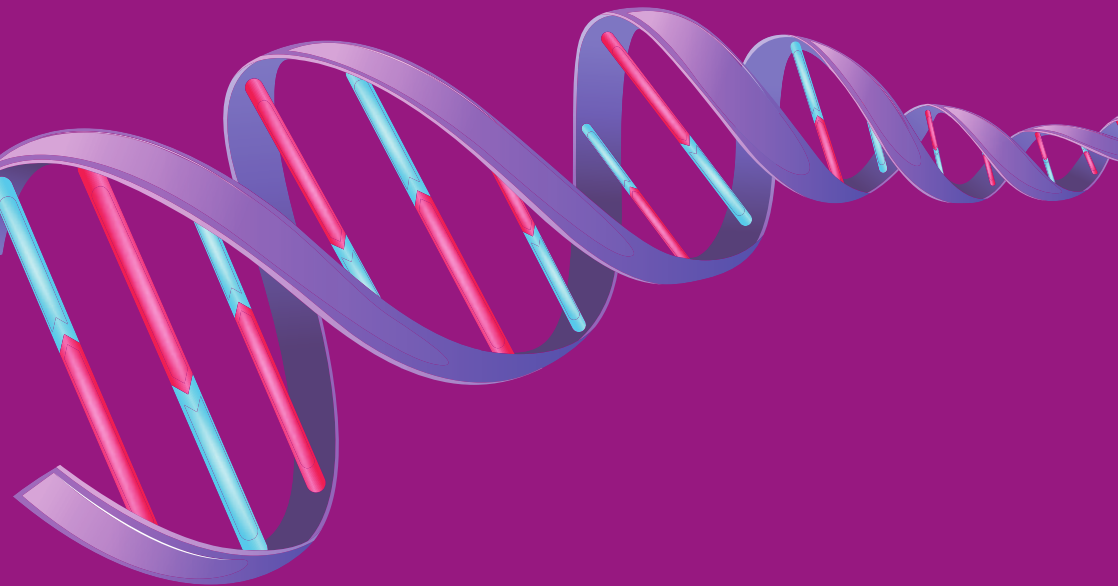


# GUIDA AL TEST GENETICO

---



LA FONDAZIONE LEGA ITALIANA RICERCA HUNTINGTON (LIRH) E' UN ENTE DEL TERZO SETTORE (ETS) SENZA SCOPO DI LUCRO, CHE SI OCCUPA DI RICERCA, CURA E DIVULGAZIONE DELLA CONOSCENZA SULLA MALATTIA DI HUNTINGTON: RARA, GENETICA, NEURODEGENERATIVA, EREDITARIA. E' PARTE DEI PRINCIPALI NETWORK INTERNAZIONALI E CONTA SU UNA RETE DI ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI E FAMILIARI SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE.

ISTITUTO ITALIANO DONAZIONE  
**ID**

**DONARE CON FIDUCIA**



**Dona il tuo  
5x1000**

FIRMA *Maria Bianchi*

CODICE FISCALE  
**90026220948**

RIQUADRO SOSTEGNO DEGLI ENTI DEL TERZO SETTORE ISCRITTI NEL RUNTS

L'ISTITUTO ITALIANO DELLA DONAZIONE VERIFICA ANNUALMENTE I PROCESSI GESTIONALI E L'USO TRASPARENTE DEI FONDI RACCOLTI DALLA LIRH

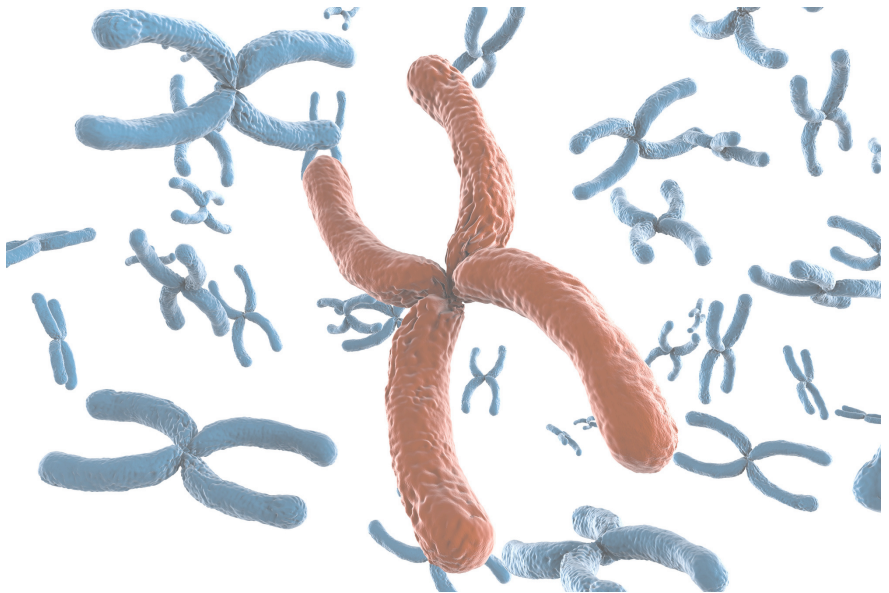
QUESTA PUBBLICAZIONE È STATA REALIZZATA NELL'AMBITO DEL PROGETTO S.M.A.R.T. 'SVILUPPARE I MODELLI DI ASSISTENZA PER I RARI NEL TERRITORIO', CON IL CONTRIBUTO CONCESSO DAL MINISTERO DEL LAVORO E DELLE POLITICHE SOCIALI A VALERE SUL FONDO PER IL FINANZIAMENTO DI INIZIATIVE E PROGETTI DI RILEVANZA NAZIONALE AI SENSI DELL'ART. 72 DEL DECRETO LEGISLATIVO 3 LUGLIO 2017, N. 117 E S.M.I. - AVVISO N. 2/2023.

# Indice

- Introduzione
- Il DNA
- I Geni e i Cromosomi
- Le Proteine
- Le Mutazioni Genetiche
- La Mutazione Huntington
- Il Test genetico
- La richiesta del Test
- Il Percorso del Test
- La Consegna del Risultato
- Il Counselling psicologico
- Come impedire la trasmissione
- Domande Frequenti
- Bibliografia

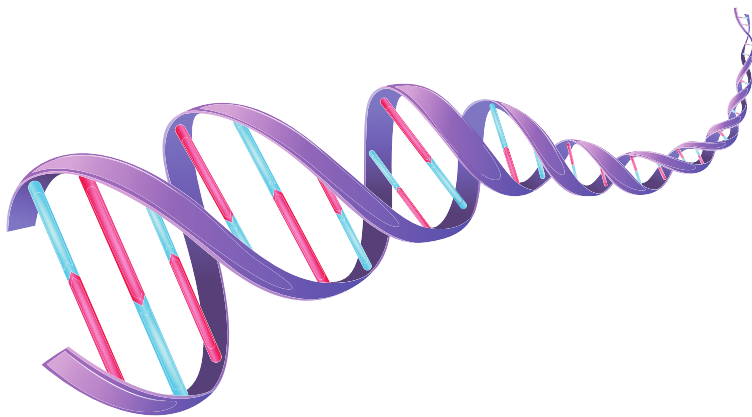
# Introduzione

Questo opuscolo intende spiegare in maniera semplice cosa è una 'mutazione genetica' e qual è la funzione del 'test genetico', in modo che chi si trova ad affrontare questi argomenti possa farlo in maniera più serena e consapevole.



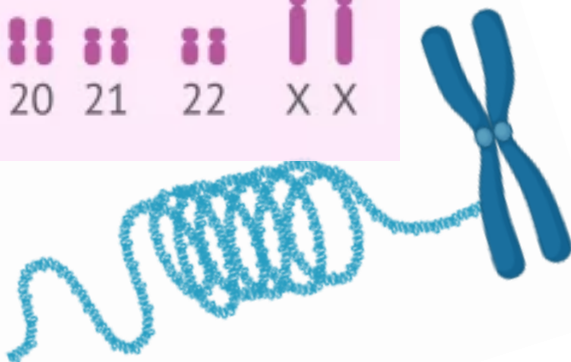
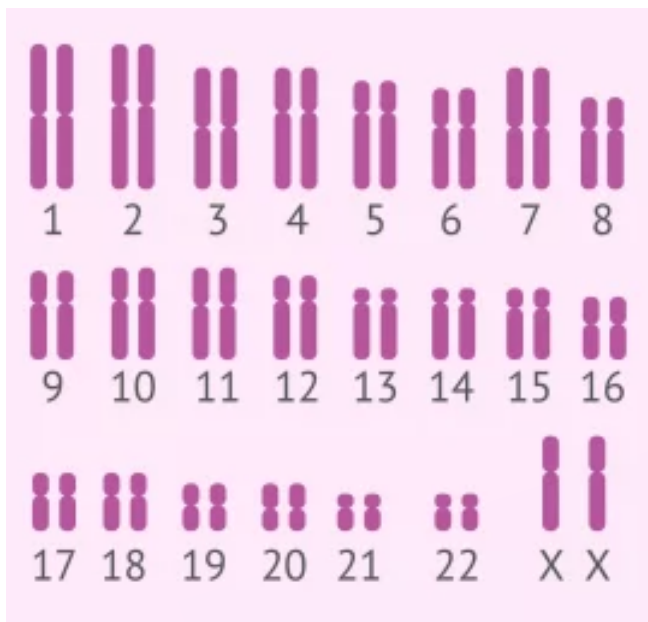
# II DNA

## (AcidoDeossiriboNucleico)



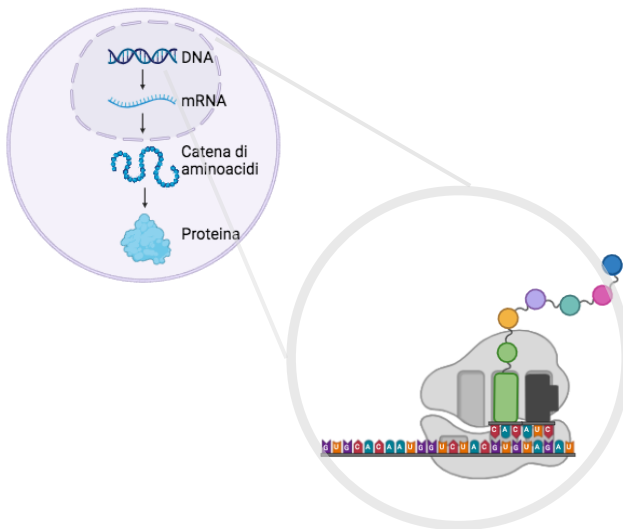
Il DNA è il **codice genetico** contenente tutte le istruzioni necessarie per la vita. Il DNA **si trova nel nucleo di quasi tutte le cellule** del nostro corpo, sotto forma di **lunghe catene doppie (doppia elica) ed avvolte a spirale**. La catena del DNA è suddivisa in **geni**: ognuno è uno specifico **segmento** che contiene le **istruzioni** per produrre una determinata **proteina**. Ogni proteina ha una funzione specifica, che può essere strutturale, di trasporto, enzimatica, immunitaria e così via.

# I Geni e i Cromosomi



Il DNA è formato appunto da geni e avvolto su se stesso a formare i **cromosomi**, **23 paia in totale**: le cellule umane contengono una **doppia copia di ogni cromosoma**, una ereditata dal padre e una dalla madre.

# Le Proteine

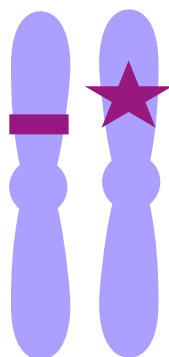


La principale attività delle cellule è la creazione di **proteine**, che si verifica nel seguente modo: l'informazione contenuta in un gene sul DNA viene inviata come messaggio, ovvero **“trascritta”** sotto forma di **mRNA**, una **molecola intermedia composta da un sola catena**. A sua volta l'mRNA viene **tradotto in aminoacidi** da un complesso detto ribosoma che legge le unità dell'mRNA e le trasforma in aminoacidi, che si uniscono man mano **a formare una catena** e alla fine **si compattano e formano la proteina**.

# Le Mutazioni Genetiche

Il DNA dei geni può subire delle alterazioni - chiamate “mutazioni” - a causa delle quali si formano proteine modificate e, talvolta, mal funzionanti. **Le mutazioni possono essere ereditate da entrambi oppure da uno solo dei genitori**, come nel caso della malattia di Huntington, oppure, raramente, si possono generare nel corso della vita (mutazioni ‘**de novo**’ o ‘**nuove mutazioni**’).

**Ogni individuo possiede una doppia copia di un gene**, detta **allele**, ciascuna su un cromosoma. Ciascun genitore trasmette una delle due copie (allele): se viene trasmesso e quindi ereditato un allele mutato ‘dominante’, esso vincerà su quello sano e sarà sufficiente a far manifestare la patologia.





# La Mutazione Huntington



Huntington è una malattia genetica rara neurodegenerativa, ereditaria e dominante; pertanto basta che uno solo dei genitori abbia la mutazione perché ciascun figlio abbia il 50% di probabilità di ereditare l'allele mutato e quindi di sviluppare la malattia. **La mutazione è un' espansione di tre molecole - tripletta CAG: Citosina, Adenina, Guanina, nel gene HTT collocato sul braccio corto del cromosoma 4.** Questo gene produce l'*Huntingtina*, una proteina che, se sana, ha un ruolo positivo nello sviluppo del sistema nervoso ma, se mutata, provoca danni alle cellule del sistema nervoso. Il numero di triplette CAG nel gene determina le dimensioni dell'espansione, causando la malattia:

- Le triplette CAG, **fino a 26** ripetizioni CAG sono presenti normalmente nel gene HTT e indicano una condizione non patologica.

- Quando il numero di ripetizioni CAG è **compreso tra 27-35** si tratta di una zona grigia detta degli **alleli intermedi**: l'individuo non svilupperà la malattia, ma può esserci un raro rischio che questo tratto espanda nei figli che così possono svilupparla. Raramente i portatori di alleli intermedi 'alti' (30-35 CAG) possono manifestare endofenotipi, forme spurie meno gravi su cui ancora si sta studiando.
- Quando il numero di ripetizioni CAG è **compreso tra 36-39** si parla di zona a penetranza ridotta: alcuni svilupperanno i sintomi della malattia tendenzialmente in un periodo avanzato della vita. In questo caso potrebbero anche non avere il tempo di manifestarla nel corso della vita.
- Se uno dei due alleli presenta **dalle 40 CAG in su, la malattia si svilupperà** e tanto più estesa è la ripetizione, tanto più precoce sarà l'esordio.

# Il Test genetico

Il test genetico è una procedura che richiede un **prelievo di sangue**, una **metodologia di laboratorio** ed un **percorso di counseling personalizzato**.

Per sapere con certezza se si è ereditata la mutazione responsabile della malattia di Huntington, viene eseguito un prelievo di **sangue**, **dalle cui cellule si estrae il DNA**, analizzato in laboratorio con specifiche tecniche di analisi molecolare per misurare il numero di ripetizioni CAG in entrambi gli alleli, sia quello materno che quello paterno.

Va ricordato che ad oggi è possibile prevedere in anticipo la malattia. Speriamo di poterla presto prevenire con adeguati approcci neuroprotettivi e con adeguati stili di vita.



# La Richiesta del Test

## **Test genetico di conferma**

Il test genetico è richiesto direttamente dal medico per confermare la diagnosi già sospetta in sede di visita attraverso l'esame clinico.

## **Test genetico predittivo**

Chi è maggiorenne ed è a rischio di ereditare la mutazione ma non presenta chiari segni di malattia e non ha ricevuto una diagnosi clinica, può chiedere al proprio medico specialista di eseguire il test per sapere se in futuro si ammalerà. Il test sui minorenni, invece, è consentito solo in presenza di sospette manifestazioni cliniche.

## **Test genetico prenatale**

E' possibile effettuare un test genetico sul feto attraverso il prelievo dei villi coriali, entro la dodicesima settimana.

Le prestazioni sono generalmente a carico del SSN.

# Il Percorso del Test

Conoscere la propria condizione genetica richiede certamente coraggio: una volta comunicato, il risultato rimane impresso per sempre. Pertanto, un percorso di test genetico con la guida del counseling è necessario per assumere la piena consapevolezza della propria decisione, prima di eseguire il prelievo di sangue.

Si parla di “percorso” perché prevede una serie di passaggi, ognuno dei quali si realizza con tempistiche definite, in un arco complessivo di tempo di circa due mesi:

- Visita clinica specialistica (in presenza);
- Prelievo di sangue (preferibilmente, dopo una settimana dalla visita);
- Percorso di counseling psicologico (3 o più sedute, anche online, in occasione del prelievo e successivamente);
- Analisi di laboratorio sul sangue prelevato;
- Consegna del risultato e counseling (in presenza).

In ognuna delle fasi del percorso la persona interessata e i familiari devono potersi trovare sempre nella condizione di ricevere informazioni e/o spiegazioni e formulare ogni domanda utile a confermare o meno la propria scelta di proseguire il percorso.

# Il Counseling Psicologico

La decisione di effettuare il test genetico predittivo e prenatale si accompagna ad un complesso di emozioni, pensieri, riflessioni, progetti ed aspettative, che vanno affrontate in maniera che la persona interessata sia nella condizione di fare una scelta libera da ogni dubbio o condizionamento esterno. Ciò si traduce in un percorso di counseling genetico e psicologico, regolamentato da linee guida internazionali.

Il counseling proposto durante l'iter di test genetico si estende anche **ad una fase successiva** alla consegna del risultato, a prescindere dall'esito.

Si compone di una **media di 3 colloqui precedenti** alla consegna del risultato **e 3 colloqui successivi** allo stesso.

Può essere svolto sia in presenza sia in modalità telematica.

# La Consegna del Risultato

La comunicazione dell'esito del test rappresenta la fase conclusiva dell'intero percorso e deve essere svolta con opportuno rigore e sufficiente empatia.

La consegna del risultato deve essere effettuata **in presenza** da parte di una figura medica (genetista e/o neurologo) e del clinico che ha condotto il counseling psicologico, i quali hanno il compito di fornire un adeguato **counseling genetico** che ha lo scopo di chiarire i dubbi rispetto alla regole di trasmissione genetica, all'interpretazione del risultato e alle implicazioni cliniche.

Modalità di comunicazione del referto tramite email o per posta sono contrarie alle linee guida internazionali e non sono, pertanto, considerate ammissibili.

Dopo la consegna di un risultato positivo è normale sentirsi disorientati.

**Ricevere il risultato positivo non rappresenta, tuttavia, il punto conclusivo di un percorso o una strada senza ritorno, ma apre la porta ad azioni sul piano della prevenzione, dell'assistenza e della ricerca.**

Rivolgersi ad un team specializzato sulla malattia di Huntington consente di:

- Partecipare a programmi di ricerca osservazionale, (aperti anche a chi non conosce il proprio status genetico);
- Ricevere un monitoraggio clinico annuale;
- Valutare un eventuale coinvolgimento in sperimentazioni terapeutiche.;
- Ricevere un'assistenza specializzata sul piano medico e/o psicologico.
- Essere sempre aggiornato sui progressi della ricerca.



# Come impedire la trasmissione



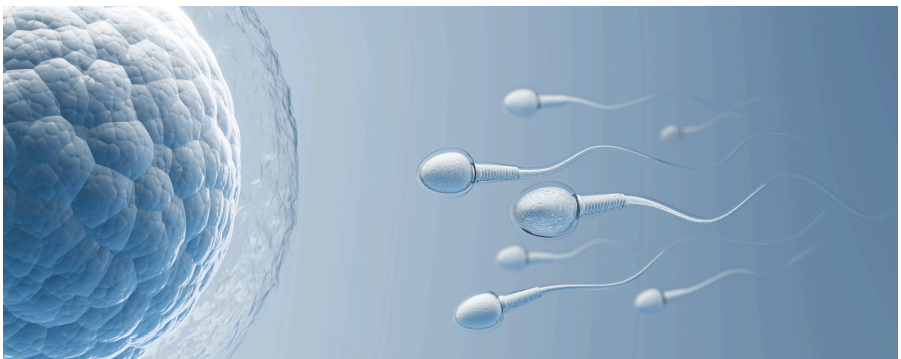
Esistono varie opzioni per evitare che chi è affetto o a rischio di ereditare la malattia di Huntington possa trasmetterla ai figli.

I percorsi cambiano a seconda del fatto che la coppia si trovi in uno stadio **pre-concezionale** (nel quale la gravidanza non è ancora in corso) o in quello **prenatale** (in cui la gravidanza ha già avuto inizio).

# Il Percorso pre-concezionale

## a. Fecondazione omologa

Nel contesto della **procreazione medicalmente assistita (PMA)** si accede ad un percorso di coppia in cui, una volta prelevati ovociti e spermatozoi dai genitori, vengono messi a contatto in provetta, all'esterno del corpo della donna, per favorire la fecondazione detta **omologa**. Ottenuti gli embrioni, questi vengono analizzati tramite **il test genetico pre-impianto (PGT)** e, quelli che non portano la mutazione genetica che causa l'Huntington, possono essere trasferiti nell'utero della donna per dare inizio ad una gravidanza.



## b. Fecondazione eterologa

Un'alternativa a quella omologa è la fecondazione **eterologa**, in cui il **gamete (spermatozoo o ovocita) del genitore a rischio o affetto viene sostituito con quello di un donatore.**

Si evita, così facendo, il rischio di trasmissione e di eseguire analisi genetiche sull'embrione, ma si rinuncia a trasmettere il patrimonio genetico del genitore a rischio o affetto.



*È possibile effettuare entrambe queste procedure in strutture pubbliche e private dedicate alla PMA di II° e III° livello autorizzate dalle Regioni, iscritte nell'apposito Registro Nazionale istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità. Per informazioni sui costi e sul convenzionamento consigliamo di rivolgersi direttamente alla struttura di interesse, preferibilmente collocata nella Regione di residenza, in quanto la situazione sul territorio italiano varia di regione in regione.*

# Il Percorso pre-natale

## Test genetico prenatale

In questo caso si esegue un **test genetico sul feto** attraverso villocentesi, nel primo trimestre di gestazione. In laboratorio viene ottenuto l'assetto cromosomico del feto e verificata la normalità dei cromosomi in termini di numero e struttura, oltre a ricercare eventualmente la presenza di malattie genetiche ereditarie.

Esiste un margine minimo di rischio di aborto spontaneo pari all'1%. Questa procedura è coperta dal Sistema Sanitario Nazionale e concede il tempo legale per un'eventuale interruzione di gravidanza. Una scelta molto difficile, che deve tuttavia essere discussa nella coppia in partenza, prima di sapere se il test sul feto darà esito positivo.



## Se non si vuole eseguire il test genetico:

Entrambe le tecniche che abbiamo descritto - test prenatale e PGT - possono essere modificate per evitare di fare il test sul futuro genitore a rischio. Queste procedure sono chiamate **'test di esclusione'**.

Il limite di questa procedura è che si parla di probabilità e di gravidanza ad alto o a basso rischio. Nel caso di una ad alto rischio si procederebbe con l'interruzione, anche se il problema è che, muovendosi nell'ambito delle probabilità, ci sono alte possibilità di interrompere una gravidanza che in realtà non porta la mutazione.



# Breve bibliografia

A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. Cell. 1993;72(6):971-983. doi:10.1016/0092-8674(93)90585-e

MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network: Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease, Clin Genet: 83: 221–231, 2012.

Simone Migliore, Joseph Jankovic and Ferdinando Squitieri, Genetic Counseling in Huntington's Disease: Potential New Challenges on Horizon, Front. Neurol. 2019.

<https://it.hdbuzz.net/027>

<https://www.iss.it/rpma-centri-italiani>

[https://sigu.net/wp-content/uploads/2023/11/documento-SIGU-SIERR\\_finale\\_22012024-1.pdf](https://sigu.net/wp-content/uploads/2023/11/documento-SIGU-SIERR_finale_22012024-1.pdf)

## Domande Frequenti

**Se guardo il risultato del test di mia madre o mio padre, posso prevedere quante triplette ho eventualmente ereditato?**

No, non è possibile prevederlo.

**È possibile che la malattia di Huntington manifesti i primi sintomi in una età più avanzata rispetto a quella in cui sono apparsi nel proprio genitore?**

In generale l'insorgenza della malattia nei figli anticipa rispetto al genitore, anche se raramente può insorgere dopo quella del genitore.

**Il numero di CAG può cambiare nel corso degli anni?**

Il numero di CAG può variare soprattutto in alcune aree del cervello. Tuttavia tali variazioni non sono ancora identificabili nel sangue dai comuni test genetici. Questo fenomeno è tuttora oggetto di studio.

**E' possibile essere 'portatore sano' della malattia di Huntington, ossia averla trasmessa ai figli anche se non si hanno i sintomi?**

E' possibile essere portatori della mutazione, pur non avendone ancora manifestato i sintomi, che insorgeranno più avanti. In tal caso, c'è il rischio di poterla trasmettere ai propri figli.

**È vero che se in una famiglia vi sono più fratelli positivi al test, questi manifesteranno i primi sintomi più o meno alla stessa età?**

E' vero. Può tuttavia accadere, raramente, che ci siano differenze.

**Mia suocera è negativa al test genetico: ci sono possibilità che mio marito o mio figlio abbiano ereditato il gene?**

Non è possibile (con eccezioni). La malattia di Huntington non salta generazioni: se sua suocera non ha ereditato il gene, non può averlo trasmesso al suo compagno

**Quanto dura il percorso di accompagnamento al test?**

Di solito vengono effettuati almeno tre colloqui nell'arco di un paio di mesi. In ogni caso il tempo ed il numero dei colloqui dipende dalle diverse situazione e criticità.

**Se il medico o lo psicologo ritengono che io non sia pronto, possono impedirmi di effettuare il test?**

Absolutamente no. La scelta è personale. Tuttavia il consiglio è quello di tenere conto del punto di vista degli specialisti.



Un giorno cureremo l'**Huntington**.



Oggi possiamo curare la **persona**.

Destinando il **5x1000**  
del tuo reddito  
alla **Fondazione LIRH**,  
sosterrai assistenza gratuita  
per migliaia di famiglie,  
conoscenza e sviluppo  
di programmi di ricerca.



Per farlo, nella dichiarazione  
dei redditi, firma e inserisci  
il codice fiscale

FIRMA Maria Bianchi

CODICE FISCALE

9	0	0	2	6	2	2	0	9	4	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

all'interno del riquadro  
"Sostegno degli enti del terzo  
settore iscritti nel RUNTS".

LE DONAZIONI A FONDAZIONE LIRH SONO DETRAIBILI DALLA  
DICHIARAZIONE DEI REDDITI

IBAN: IT 46 N 010 0503 2110 0000 0001 712





Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington  
numero verde 800.388.330  
[www.lirh.it](http://www.lirh.it) - [segreteria@lirh.it](mailto:segreteria@lirh.it)

Centro Malattie Neurologiche Rare  
tel. 06-44700887  
[www.cmnr.lirh.it](http://www.cmnr.lirh.it) - [prenotazioni@cmnr.lirh.it](mailto:prenotazioni@cmnr.lirh.it)

Viale di Villa Massimo, 4 - 00161 Roma