

**Patologie orfane**

# MIO FIGLIO HA UNA MALATTIA RARA L'ANALISI DEL SUO GENOMA PUÒ AIUTARCI A TROVARE UNA TERAPIA?

*Mio figlio, di 14 anni, presenta deficit intellettivo, bassa statura, convulsioni e un soffio al cuore. Nessuno è stato capace di dirci quale sia la sua malattia. Per noi sarebbe importante saperlo: sia perché con una diagnosi precisa forse potremmo avere una cura migliore, sia perché non abbiamo ancora rinunciato di pensare a un secondo figlio. Ci propongono l'analisi dell'esoma. Che cos'è?*

Il National Institute of Health degli Stati Uniti ha calcolato che circa il 6% di tutti i malati rari, globalmente considerati, non abbia una diagnosi. Tale percentuale diventa significativamente più alta nel caso delle persone con disabilità mentale, soprattutto se associata a difetti congeniti e a dismorfismi (fino al 40% e oltre).

Le ragioni della non-diagnosi sono molte e in primo luogo sono legate al problema stesso della rarità. Tra le oltre 7 mila malattie rare oggi note, almeno 5 mila hanno frequenze inferiori a un caso per milione di cittadini, il che implica pochi casi al mondo e perciò la difficoltà o l'impossibilità di trovare un centro «esperto». Una seconda ragione è che spesso il quadro può essere relativamente aspecifico. La terza ragione è che il paziente può mostrare una presentazione atipica di una malattia nota, che perciò sfugge alla diagnosi. Inoltre, almeno l'1-2% dei malati rari associa due malattie e la loro combinazione dà origine a un nuovo fenotipo clinico. Da ultimo, un paziente può avere una malattia mai descritta in precedenza e quindi non individuabile a livello clinico. Sappiamo tuttavia che oltre il 90% di queste condizioni ha un'origine genetica e la «rivoluzione genetica» ha sviluppato tecniche di analisi del genoma, rapide e a basso costo (poche centinaia di euro).

Queste tecniche possono essere oggi utilizzate con vari livelli di profondità di analisi. Ad esempio, in presenza di un generico sospetto clinico, come un'encefalopatia epilettica, può essere semplicemente analizzato un pannello di alcune dozzine di geni noti per la loro associazione con quello specifico quadro clinico. Oppure l'analisi può essere allargata a tutti i geni-malattia oggi noti, circa 6.800, attraverso lo studio dell'esoma clinico o mendelioma. Oppure ancora, ma al momento esclusivamente con finalità di ricerca, può essere analizzata l'intera parte codificante del genoma (WES o *Wide Exome Sequencing*), che include oltre 20 mila geni. Infine è possibile sequenziare l'intero genoma e perciò sia la parte codificante proteina sia quella non codificante (WGS o *Wide Genoma Sequencing*).

L'esperienza più ampia fatta negli ultimi anni con i pazienti orfani di diagnosi è stata acquisita attraverso il WES, con il presupposto che la parte più significativa delle mutazioni responsabili di queste malattie si localizzi nella parte codificante del genoma. Il che non è sempre vero: con il tempo abbiamo imparato a riconoscere il ruolo funzionale della parte non codificante del genoma, che non si identifica più col termine dispregiativo di «DNA spazzatura», come avveniva fino a qualche anno fa. Purtroppo, l'analisi dell'intero genoma è molto complessa, anche perché se da un lato è divenuto relativamente facile ottenerne la sequenza, dall'altro lato l'interpretazione dei risultati è molto complicata, anche perché al momento non siamo in grado di interpretare con certezza il significato di tutte le variazioni osservate. La casistica in alcuni centri di ricerca, come l'Ospedale

Bambino Gesù, dove dal 2013 è stato avviato un programma di questo tipo, indica che nel 50-70% dei pazienti senza diagnosi, se vengono usati criteri stringenti di selezione clinica, lo studio dell'esoma è in grado di identificare la causa della malattia e questo è un importante obiettivo per il paziente e la sua famiglia.

Tuttavia nella maggior parte dei casi, il paziente è la persona che trae minor beneficio da questa informazione: raramente il raggiungimento di una diagnosi precisa ha un significativo impatto sulla presa in carico. Piuttosto, la diagnosi consente di chiarire i meccanismi attraverso i quali si origina la malattia e di rendere possibile una consulenza genetica mirata, compreso l'eventuale rischio di ricorrenza nel caso di future gravidanze e la possibilità di monitorare quelle a rischio.

È verosimile che l'analisi che le è stata proposta riguardi l'esoma clinico cioè quella limitata a tutti i geni-malattia noti, la più disponibile presso diversi laboratori di genetica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**Risponde**

**Bruno Dallapiccola**  
Direttore  
scientifico  
Ospedale  
pediatrico  
Bambino Gesù,  
Roma