



UNIVERSITA'
DEGLI STUDI
DI UDINE

POLICLINICO UNIVERSITARIO A GESTIONE DIRETTA

Istituto di Genetica

Address: Istituto di Genetica - Facoltà di Medicina e Chirurgia
PUGD - Università degli Studi di Udine
P.le Kolbe,1 - 33100 Udine - ITALIA
Tel: +39-0432-494370
Fax: +39-0432-494379

RICHIESTA DI FINANZIAMENTO PER IL PROGETTO DI MESSA A PUNTO DI UNA METODICA INNOVATIVA PER L'INDIVIDUAZIONE DEI PORTATORI SANI DI ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

Premessa

L' Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare ereditaria, quindi trasmissibile attraverso le generazioni. E' caratterizzata da una forte compromissione della forza muscolare. **Presso il gruppo di Genetica già da vari anni è disponibile sia la diagnosi molecolare per soggetti affetti che l'identificazione dei portatori sani di mutazione.** Il gene responsabile è stato identificato da circa 11 anni (gene SMN1), ma ancora oggi non esiste una cura per gli individui affetti e soprattutto non esiste una adeguata campagna di informazione/sensibilizzazione per i soggetti portatori sani che sono stimati essere in numero di diverse decine di migliaia sul territorio nazionale.

Un problema molto importante consiste nell'estrema difficoltà di esecuzione, e spesso nel costo delle metodiche potenzialmente utilizzabili per l'identificazione dei portatori sani del gene responsabile della SMA. **La messa a punto di una metodica di individuazione di portatore sano che sia in grado di fornire risultati affidabili, in tempi brevi e costi contenuti, può essere considerata un obiettivo primario in termini di prevenzione e tutela della salute pubblica.**

Cosa è l'Atrofia muscolare spinale.

La SMA è una patologia neuromuscolare ereditaria dell'uomo, a trasmissione autosomica recessiva. La sintomatologia è dovuta alla morte progressiva dei motoneuroni alfa delle corna anteriori del midollo spinale con compromissione della forza muscolare agli arti inferiori e superiori. La gravità dei sintomi che caratterizzano la malattia è variabile. Clinicamente si distinguono tre forme di SMA, la SMA di tipi I, che è la più grave, si presenta con debolezza muscolare e compromissione

respiratoria fin dalla nascita. Generalmente i bambini affetti non superano l'anno di vita. La SMA di tipo II ha migliori previsioni di vita, si manifesta molto precocemente e i bimbi affetti arrivano a stare seduti ma mai a camminare. La SMA di tipo III, o SMA dell'adulto si manifesta in età adolescenziale e comunque giovanile riducendo progressivamente la capacità dei soggetti a deambulare.

Oggi non esiste ancora una possibilità di cura della malattia.

Genetica dell'Atrofia Muscolare Spinale

Un soggetto affetto da SMA, nella stragrande maggioranza dei casi, porta nel proprio DNA una delezione, alla stato omozigote, del gene SMN1 localizzato sul cromosoma 5 dell'uomo. Questo significa che le due copie del gene SMN1, quella di origine materna e quella di origine paterna sono entrambe non funzionanti. Questa condizione di delezione viene ereditata dai genitori e la si può trasmettere ai figli. La ricerca degli ultimi anni ha dimostrato che in circa il 96% degli individui affetti da SMA, indipendentemente dalla forma clinica da cui sono affetti, la mutazione consiste nell'assenza in omozigosi dell'esone N° 7 del gene SMN1. Sullo stesso cromosoma 5 esiste una copia omologa del gene SMN1 detta SMN2 che, pur differendo dal primo in sole 5 basi di DNA su un totale di circa 25000, non ha ruolo determinante nello sviluppo della malattia.

Lì dove c'è un affetto con diagnosi molecolare di omozigote per delezione, ci sono dei portatori sani, spesso inconsapevoli, di delezione. Sono portatori in primis i genitori dell'affetto e, con il 50% di probabilità, i nonni, gli zii, i fratelli dell'affetto, coinvolgendo i due nuclei familiari di entrambi i genitori. I portatori si dicono eterozigoti per delezione in quanto soltanto una delle due copie del gene SMN1 è alterata e si tratta di individui che non manifestano segni della malattia. Una coppia in cui entrambi i partners siano portatori di delezione ha un rischio elevato di generare prole affetta, pari a 1 su 4 nati. Oggi la diagnosi molecolare di malattia è relativamente semplice, e viene effettuata da circa 8-10 anni in diversi laboratori di Genetica Medica sul territorio nazionale. Laboriosa e dai costi molto elevati rimane invece la ricerca dei portatori sani. **Data l'alta frequenza di portatori sani di mutazione del gene SMN1 (pari a circa 1 su 50 individui nella popolazione generale) si calcola che la valutazione dello stato di portatore sano interesserebbe diverse decine di migliaia di individui.**

Indagine molecolare per l'individuazione di portatori sani di delezione.

Fin dal 1995, anno in cui è stato scoperto il gene responsabile di questa patologia, è risultata evidente l'importanza dell'individuazione dei portatori sani di mutazione, allo scopo di informare adeguatamente sullo stato di un individuo e, quindi, di prevenire la diffusione della malattia. Ma le

difficoltà connesse alla particolare configurazione della regione cromosomica in cui è situato il gene responsabile, non ultima la presenza del gene altamente omologo SMN2, e le metodologie di analisi molecolare disponibili, hanno fatto sì che la ricerca dei portatori si affacciasse all'utenza solo da pochissimi anni, attraverso procedure molto complesse e costose. L'esperienza maturata, e l'avanzamento delle conoscenze venuto dalla ricerca di base, hanno evidenziato i grossi limiti delle metodiche fino ad ora adottate nella ricerca dei portatori sani di delezione del gene SMN1. Oggi solo pochissimi centri (due o tre sul territorio nazionale, incluso il nostro) offrono la possibilità di individuare i portatori di delezione del gene SMN1. Peraltro la complessità dell'analisi rende questo servizio ben lungi dall'esaurire quella che sarebbe la domanda.

Attività svolta dall'Istituto di Genetica e collaborazioni principali

Da diversi anni, presso l'Istituto di Genetica dell'A.P.U.G.D. di Udine, è disponibile un servizio di individuazione dei portatori sani di Atrofia Muscolare Spinale.

Nel 2005 è stata avviata una campagna di sensibilizzazione dei probabili portatori sani di delezione del gene SMN1, presenti nelle famiglie degli affetti da SMA nel Triveneto. Per questa campagna il gruppo di Genetica può contare sulla già collaudata collaborazione con la U.I.L.D.M. (Unione Italiana Lotta alla Distrofia Muscolare) di Udine e con la Neurologia dell'Azienda Unica DIASNE (ex Clinica Neurologica del Policlinico Universitario di Udine).

L'esperienza diretta, a contatto con i familiari di soggetti affetti da SMA, ha dimostrato che la consapevolezza di essere portatore della specifica mutazione genica indirizza verso precise scelte riproduttive che si traducono in prevenzione della malattia.

La campagna di "informazione/consapevolezza" svolta in quest'ultimo anno dall'Istituto di Genetica e rivolto ai soggetti a rischio riproduttivo, ha raggiunto molte delle famiglie colpite dalla patologia ed ha comportato una sempre crescente richiesta del test molecolare da parte dei familiari di soggetti affetti. Questo dato di fatto è indubbiamente positivo in termini di prevenzione e tutela della salute pubblica, ma prevede l'utilizzo di una tecnica diagnostica in grado di rispondere con risultati affidabili e in tempi brevi.

La metodica di test molecolare che attualmente viene adoperata, per svariati motivi di natura essenzialmente tecnica, rischia di non stare al passo con la sempre crescente richiesta rendendo impossibile il poter far fronte alle aspettative dell'utenza.

Obiettivo del progetto

L'obiettivo di questo progetto consiste nella messa a punto di una metodica innovativa per l'identificazione dei portatori sani di SMA, che sia di alta affidabilità, d'esecuzione relativamente semplice e rapida e dai costi contenuti.

Una metodica che abbia queste caratteristiche consentirebbe di estendere ad un grande numero di utenti l'indagine molecolare. La metodica che si intende mettere a punto è basata sulla tecnologia MLPA (multiplex ligation dependent polymerase amplification). **L'MLPA è una tecnologia di attuazione relativamente semplice, altamente affidabile, di rapida esecuzione e, non da ultimo, a basso costo sia per il centro erogatore del servizio sia per le strutture sanitarie richiedenti.**

Richiesta di finanziamento

Il finanziamento richiesto è pari a circa 20.000,00 Euro ed è finalizzato al pagamento di una borsa di studio annuale per una unità di personale specializzato, già in possesso delle competenze necessarie alla messa a punto della metodica proposta. Un anno è considerato il periodo di tempo necessario per la messa a punto della tecnica MLPA e per la sua validazione applicativa su un numero congruo di portatori sani di delezione del gene SMN1.

La strumentazione necessaria ed i finanziamenti atti all'acquisto dei reagenti dedicati sono già in dotazione dell'Istituto di Genetica.

Si fa notare inoltre che il finanziamento richiesto potrebbe essere incrementato da fondi di cofinanziamento Universitario.

Importanza dei risultati attesi

La nascita di un bambino affetto da Atrofia Muscolare Spinale avviene solitamente in una famiglia totalmente inconsapevole di portare la mutazione e che ne viene a conoscenza in maniera estremamente traumatica. I genitori dei bambini affetti dal tipo I della malattia si trovano a gestire un figlio che non raggiungerà il secondo anno di vita. I genitori dei bambini affetti dal tipo II si trovano a combattere con le continue complicanze (ortopediche, respiratorie ecc.) dovute alla patologia. Sono genitori costretti a ricorrere a ricoveri frequenti temendo continuamente per la sopravvivenza del figlio. Anche nelle forme più lievi la SMA costringe gli individui affetti ad ospedalizzazioni frequenti e ad interventi fisioterapici. **La SMA è quindi una patologia dagli elevati costi sociali. Non esistendo ad oggi una possibilità di intervento terapeutico la prevenzione rimane l'arma migliore per arginare la diffusione della malattia.** In questo senso, attuare della prevenzione significa:

- a) Informare correttamente i familiari degli individui affetti circa le caratteristiche ereditarie della patologia e quindi circa il rischio riproduttivo esistente.
- b) Offrire agli adulti che lo desiderano un test molecolare affidabile che in tempi brevi sia in grado di individuare l'eventuale presenza di mutazione nel DNA del richiedente.

L'informazione adeguata alle famiglie viene solitamente fornita in consulenza genetica, e se a questa si potrà affiancare un test genetico affidabile e a basso costo, si potrà iniziare una efficacissima campagna per la riduzione della frequenza della malattia, con conseguenti notevoli vantaggi, non solo per le famiglie coinvolte, ma per la società tutta.

Richiedenti

Prof. Giuseppe Damante

Direttore dell'Istituto di Genetica dell'A.P.U.G.D. di Udine

Struttura Dipartimentale Universitaria:

DSTB (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche) – Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dr.ssa Renata Lonigro

Responsabile dei servizi di Neurogenetica dell'Istituto di Genetica – A.P.U.G.D. di Udine

Struttura Dipartimentale:

DSTB (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche) – Facoltà di Medicina e Chirurgia