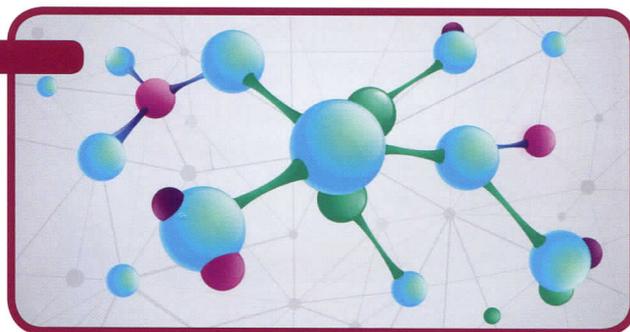


La genetica della retinite pigmentosa

di **Maria Luisa Mostacciuolo**

Laboratorio Mendel, Genetica Medica - Modena



La Retinite Pigmentosa (RP) rappresenta la forma più comune di distrofia retinica ereditaria con una prevalenza nella popolazione europea di circa 1 su 4.000 individui.

I sintomi che insorgono mediamente in età adolescenziale, includono la cecità notturna, lo sviluppo di visione a tunnel e la diminuzione progressiva della visione centrale.

Generalmente la RP non è sindromica (non sono coinvolti altri organi o tessuti), tuttavia sono note anche forme sindromiche (con coinvolgimento di altri sistemi neurosensoriali) come la sindrome di Usher, associata a sordità o sistemica (che interessano tessuti multipli).

Seppure la diagnosi è prettamente clinica, l'American Academy of Ophthalmology (AAO) raccomanda nel iter diagnostico del paziente con degenerazione retinica ereditaria che, oltre ai dati clinici, debbano essere presenti informazioni relative alla anamnesi genetica (vedi albero genealogico della famiglia) ed i risultati ottenuti dal test genetico molecolare (analisi DNA).

È infatti possibile nei casi in cui vengono riferiti altri casi di RP in famiglia, stabilire la modalità di trasmissione della patologia e definire i rischi di ricorrenza. Le più comuni forme ereditarie sono: autosomica dominante (AD) condizione di eterozigote manifesta, autosomica recessiva (AR) condizione di omozigote negli affetti o più raramente associata al cromosoma X (10% dei casi).

La malattia tuttavia può essere a penetranza incompleta nelle forme a trasmissione AD in quanto può non manifestarsi in un soggetto con la mutazione seppure questo possa trasmetterla alla discendenza con un rischio del 50%. Altro fattore che va considerato riguarda l'espressività variabile della RP, dato che soggetti anche con la stessa mutazione possono avere un diverso grado di manifestazione, supportando così l'importanza di altri fattori non genetici come quelli ambientali. Sulla base della letteratura scientifica più recente vengono anche segnalati casi in cui è presente una trasmissione digenica della patologia, con coinvolgimento di mutazioni (in eterozigosi) che interessano due diversi geni.

Ad oggi sono noti circa 100 geni che causano Retinite Pigmentosa sia nella forma classica che nella forma giovanile (come la malattia di Leber-LCA) e molti di questi geni sono risultati essere causativi anche di altre distrofie retiniche ereditarie (CRD, CSNB, ESCS, MD). Tali geni sono preferenzialmente raggruppati sulla base della modalità di trasmissione e della frequenza di mutazione con cui si presentano, tuttavia bisogna considerare che non sempre è possibile individuare una chiara ereditarietà all'interno della famiglia del soggetto affetto. Si stima infatti che per il 40 % circa dei soggetti con RP non viene riportata familiarità, pertanto considerando l'ampia eterogeneità genetica (eterogeneità di locus ed eterogeneità

allelica) che caratterizza la RP, è utile considerare tutti i geni finora noti come possibili candidati ed indagarli al fine di individuare la mutazione o le mutazioni causative.

Dal punto di vista operativo il test genetico o test sul DNA può essere eseguito a partire da un campione di saliva o di sangue periferico.

Dopo l'estrazione del DNA si procede con il sequenziamento di tutti i geni noti e associati alla patologia in un'unica analisi, mediante la metodica della Next Generation Sequencing (NGS).

A conclusione dell'indagine al paziente, mediante un report genetico potranno essere elencate le varianti genetiche (mutazioni) che sono state individuate e che appaiono correlate alla forma di retinite pigmentosa presente. Ogni dato così ottenuto dovrà tuttavia essere soggetto ad una adeguata interpretazione da parte di personale specialistico (bioinformatico e genetista molecolare).

L'identificazione di mutazione in uno o più geni coinvolti, mediante analisi sul DNA, permette sia la conferma della diagnosi clinica nei soggetti affetti da RP, che la possibilità di stabilire in anticipo nei soggetti a rischio di sviluppare la malattia, la loro condizione genetica. È da segnalare che il test genetico deve essere sempre accompagnato da consulenza genetica pre-test e post-test, impartita da genetisti medici e finalizzata alla comprensione dell'indagine in essere. Il consenso informato al test, come prassi è obbligatorio.

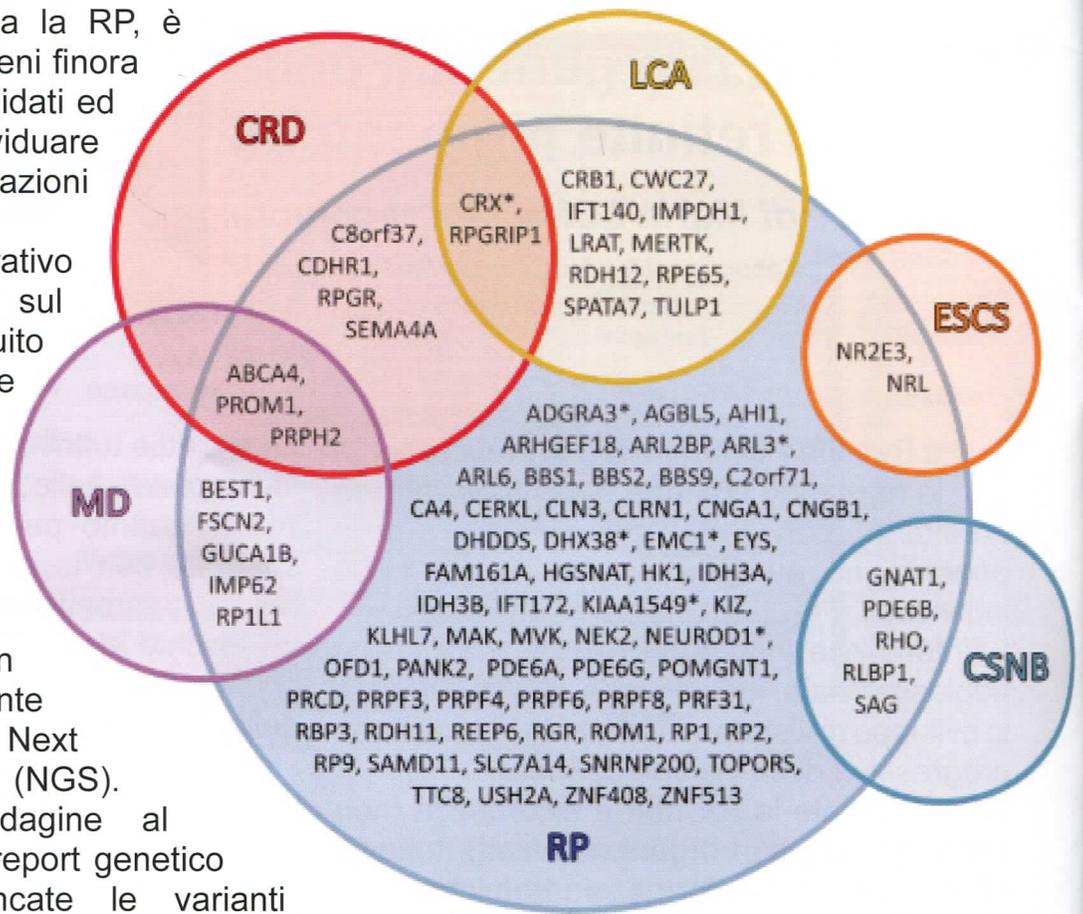


Fig.1 Geni candidati per «non-syndromic RP» da Verbakel et al. 2018

- RP:** Retinitis Pigmentosa
- CRD:** cone-rod dystrophy
- CSNB:** congenital stationary night blindness
- ESCS:** enhanced S-cone syndrome
- LCA:** Leber congenital amaurosis
- MD:** macular dystrophy

In conclusione:

- 1) per interpretare un dato genetico correttamente occorre conoscere in modo approfondito la malattia che si sta analizzando, la natura della mutazione e le caratteristiche del test che viene utilizzato
- 2) l'indagine deve coinvolgere più figure professionali (Oculista, Bioinformatico, Genetista molecolare, Genetista medico, Psicologo)
- 3) al paziente con Distrofia Retinica Ereditaria può essere prospettato un intervento medico mirato se a conoscenza della mutazione causativa della sua patologia.