

# La consulenza genetica nella Malattia di Gaucher

**Mirella Filocamo.**

**Laboratorio Diagnosi Pre-Postnatale delle Malattie Metaboliche Istituto  
Giannina Gaslini, Genova.**

**Relazione presentata al 7° Incontro Genitori-Pazienti tenutosi a Napoli nei  
giorni 23-25 giugno 2000.**

La consulenza genetica è un procedimento attraverso il quale il paziente e/o i suoi familiari ricevono informazioni riguardo a:

- Caratteristiche e prognosi della malattia;
- Possibilità terapeutiche;
- Modalità di trasmissione e rischio di ricorrenza;
- Possibilità di individuazione dello stato di portatore;
- Possibilità di diagnosi in epoca prenatale.

Il presupposto indispensabile per un corretto consiglio genetico è la precisa diagnosi del paziente che comprende un'accurata diagnosi di laboratorio, sia a livello enzimatico che molecolare, ed una valutazione della gravità della malattia. La diagnosi enzimatica è basata sulla dimostrazione di una ridotta attività della glucocerebrosidasi ed è sufficiente per la certezza diagnostica.

La diagnosi molecolare consiste nell'analisi del gene glucocerebrosidasi per la definizione del genotipo del paziente; la conoscenza del genotipo può fornire importanti informazioni prognostiche e facilitare la diagnosi dei portatori e la diagnosi prenatale. Il dosaggio enzimatico è facilmente eseguibile, tramite substrato artificiale fluorimetrico, in una varietà di tessuti:

- i leucociti, separati da sangue periferico, sono una buona fonte enzimatica. Devono però essere utilizzati entro 12 ore dal prelievo, in quanto l'attività enzimatica in queste cellule è labile e decade in breve tempo; bisogna inoltre tenere presente che esiste il rischio (<1%) di falso negativo;
- Le cellule coltivate (fibroblasti e/o linfoblasti) oltre a rappresentare un ottimo mezzo diagnostico consentono la conservazione in azoto liquido per ulteriori indagini;
- Villi coriali (12° sett.) e amniociti (16° sett.) possono essere usati in modo affidabile in diagnosi prenatale.

I limiti del dosaggio enzimatico sono essenzialmente legati all'impossibilità di correlare l'attività enzimatica residua alla gravità della malattia; il test enzimatico presenta inoltre una scarsa affidabilità nella individuazione dei portatori in quanto non sempre permette di discriminare tra portatori e controlli.

La diagnosi molecolare si effettua tramite l'analisi del DNA e permette di conoscere il genotipo cioè le mutazioni del gene glucocerebrosidasi che sono causa del difetto enzimatico.

Il gene glucocerebrosidasi si trova sul cromosoma 1 (locus 1q 21); è costituito da oltre 7000 paia di basi (pb), in cui si riconoscono 11 esoni (regioni codificanti) intervallati da 10 introni (regioni non codificanti). In seguito ad una serie di processamenti, tra cui la rimozione degli introni, "splicing", avviene la trasformazione in mRNA (oltre 2000 pb) che codifica per la proteina enzimatica glucocerebrosidasi, costituita da circa 500 aminoacidi.

Nello stesso locus (1q 21), a valle, si trova uno pseudogene con il 96% di sequenze omologhe a quelle del gene strutturale. L'esistenza dello pseudogene può complicare l'analisi molecolare anche

se la differenza nella struttura dei due geni permette lo sviluppo di strategie metodologiche che garantiscono di lavorare su sequenze del gene attivo.

Allo stato attuale sono state identificate oltre 100 mutazioni nel gene glucocerebrosidasi. Tra queste, solo poche (quattro o cinque) sono frequenti nella popolazione non ebrea Ashkenazita. L'analisi molecolare non può quindi essere utilizzata a scopo diagnostico, in quanto la certezza diagnostica è rappresentata solo dalla dimostrazione che il paziente ha entrambi gli alleli mutati. Contrariamente al dosaggio enzimatico, la diagnosi molecolare offre la possibilità di individuare i portatori tra i familiari dei pazienti con genotipo noto. Inoltre, nonostante la mancanza di conclusioni univoche delle correlazioni genotipo/fenotipo, offre in molti casi informazioni sufficienti e preziose per facilitare la consulenza genetica ai pazienti e ai loro familiari. La presenza dell'allele N370S garantisce l'assenza di un coinvolgimento neurologico. Allo stesso modo la comune L444P è indicativo di un coinvolgimento neurologico, a parte rare eccezioni.

È necessario un centro costantemente aggiornato a livello molecolare per poter offrire informazioni chiare e facilmente comprensibili per la prognosi della malattia, le pianificazioni familiari e le indicazioni alla terapia.