INFORMATIVA SULL'ANALISI GENETICA PER SINDROME DELL'X FRAGILE (FRAXA)

La Sindrome dell'X fragile è una patologia ereditaria caratterizzata da ritardo mentale lieve-grave, che può associarsi a disturbi comportamentali e segni fisici tipici. L'eredità è X-linked ed interessa circa 1 su 4.000-9.000 maschi e 1 su 7.000-15.000 femmine. È causata, nella quasi totalità dei casi, dall'espansione e metilazione di una tripletta CGG nella regione 5'-UTR non tradotta del gene *FMR1* che codifica per la proteina FMRP. Il numero di triplette CGG nel gene *FMR1* può variare: da 6 a 44 negli alleli normali, da 45 a 54 negli alleli intermedi, da 55 a 200 negli alleli con premutazione e >200 negli alleli con mutazione completa. Gli alleli con mutazione completa sono associati alla Sindrome dell'X fragile, mentre gli alleli premutati sono associati ad altri fenotipi, come l'insufficienza ovarica prematura (POI) e la Sindrome da atassia/tremore associata all'X fragile (FXTAS). I portatori della premutazione hanno un rischio aumentato che nella prole il tratto di DNA instabile si amplifichi ulteriormente causando la Sindrome dell'X fragile. Questo test permette la determinazione del numero di triplette CGG nel gene *FMR1*, ma non può determinare lo stato di metilazione degli alleli espansi e non identifica altre mutazioni a carico del gene *FMR1* (presenti solo in rarissimi casi).
Il test è indicato per: individui con disabilità intellettiva; ritardo dello sviluppo o autismo (o simil-autistici) a causa sconosciuta; individui con più di 50 anni con progressiva atassia cerebellare e tremore intenzionale e storia familiare positiva di disturbi correlati a *FMR1* a causa sconosciuta; donne con POI a causa sconosciuta; familiari di soggetti affetti.

PROCEDURA DEL TEST

Il test genetico consiste nell'esecuzione di un prelievo di sangue, nell'estrazione del DNA genomico e nella determinazione del numero di triplette CGG nel gene *FMR1* utilizzando la tecnica di amplificazione in Polymerase Chain Reaction (PCR) e analisi di frammenti.
L'analisi potrebbe essere eseguita in *service* presso laboratori esterni accreditati, qualificati e certificati, sulla base delle esigenze del laboratorio.

POSSIBILI RISULTATI DEL TEST

- Alleli normali: da 6 a 44 triplette CGG. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia e non hanno nessun rischio di trasmettere la malattia ai figli.
- Alleli intermedi con incerto significato: da 45 a 54 triplette CGG. I pazienti che presentano questo numero di triplette non sono portatori di malattia, ma essendo espansioni soggette ad instabilità è possibile che nelle successive generazioni la regione tenda ad espandersi fino a valori premutati. In tale caso è sufficiente monitorare l'espansione nelle generazioni successive e nei familiari.
- Alleli premutati: da 55 a 200 triplette CGG. Tali frammenti sono solitamente non patologici ma altamente instabili e con forte tendenza ad espandersi fino a valori mutati nelle generazioni successive. Le pazienti di sesso femminile che presentano un allele premutato sono potenzialmente a rischio di avere un figlio maschio affetto. I pazienti di sesso maschile che presentano un allele premutato solitamente non manifestano patologia ma possono presentare patologie correlate come Sindrome da tremore/atassia (FXTAS). La presenza di premutazione è responsabile della POF (*premature ovarian failure*) nel 3-6 % delle donne affette da tale condizione.
- Valori mutati: maggiore di 200 triplette CGG. Pazienti di sesso femminile che presentano un frammento mutato hanno il 50-60% di probabilità di essere affette da Sindrome dell'X fragile. Pazienti di sesso maschile sono nella maggior parte dei casi affetti da Sindrome dell'X fragile.

Qualsiasi sia il risultato, si raccomanda di discuterlo nell'ambito di una consulenza genetica post-test.

LIMITI DEL TEST

Il test non è in grado di:
- rilevare mosaicismi, variazioni puntiformi, delezioni/duplicazioni coinvolgenti il gene *FMR1* o variazioni diverse da quelle indagate;
- determinare lo stato di metilazione del promotore *FMR1*.

In caso di pregresso trapianto di midollo osseo l'analisi su sangue periferico non fornirà un risultato corrispondente al profilo genetico del paziente.
L'analisi e l'interpretazione delle indagini genetiche necessita che la storia medica familiare fornita al laboratorio sia accurata e che ciascun campione inviato al laboratorio corrisponda alla persona indicata sull'etichetta. Un errore nella storia medica familiare o nell'identificazione del campione può portare ad una diagnosi errata.

TEMPI DI RISPOSTA

È prevista l'emissione del referto in circa 15 giorni lavorativi dal ricevimento del campione. In rari casi, si può verificare la necessità di ripetere il prelievo per materiale non idoneo o un prolungamento dei tempi di refertazione dovuto alla necessità di ripetere alcune fasi di lavorazione.

PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Personal Genomics considera i risultati del test assolutamente confidenziali. Tutti i suoi dati personali saranno trattati secondo quanto stabilito dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (privacy): D. Lgs. 196/2003 e Reg. UE 2016/679 e loro s.m. e i. Si veda in proposito l'apposito consenso informato allegato.
Utilizzo delle informazioni. I dati anonimizzati relativi alle pratiche standard (controllo qualità, procedure operative, standard di laboratorio) ed alle informazioni genetiche, ottenute nel corso dell'analisi, potranno essere utilizzate da Personal Genomics, previo suo consenso, per monitorare e migliorare il processo di sequenziamento del DNA e di interpretazione dei dati. In tutti i casi, l'utilizzo dei dati avverrà nel pieno rispetto delle normative vigenti.
Ricerca. Personal Genomics impiega le più moderne tecnologie e i più avanzati database oggi disponibili, che sono tuttavia ancora limitati, e che richiedono un costante sviluppo. Per rendere sempre più precisa e completa l'interpretazione dei risultati, Personal Genomics chiede che Lei acconsenta all'utilizzo del Suo campione residuo e delle Sue informazioni sanitarie, inclusi i dati genetici, a fini di ricerca. Il campione ed i dati ad esso correlati saranno naturalmente anonimizzati e questo processo, fondamentale per un costante miglioramento dell'interpretazione, sarà applicato nel pieno rispetto della normativa vigente. Lei ha comunque la possibilità di ritirare il suo implicito consenso all'utilizzo dei suoi dati per scopi di ricerca in qualsiasi momento, scrivendo a pg@pec.personalgenomics.it. Può tuttavia decidere che sia il campione residuo sia i suoi dati anonimizzati non vengano utilizzati da Personal Genomics a scopo di ricerca esprimendo la sua volontà nel consenso allegato.