



INFORMATIVA

Analisi molecolare dei geni più frequentemente coinvolti nella Sordità Neurosensoriale Non Sindromica Ereditaria

Nella relazione di cura fra medico e paziente è importante che vi siano dei momenti in cui confrontarsi sulle scelte di salute: in particolare, è suo diritto ricevere tutte le informazioni necessarie per poter scegliere in modo consapevole.

Questo documento ha lo scopo di affiancare il professionista nel fornire un'informazione corretta e completa sul test che vostro/a figlio/a / la persona della quale lei è tutore/rappresentante sta per eseguire, affinché possiate/possa esprimere una scelta libera e informata.

1. Breve informativa sulle basi genetiche della patologia:

La frequenza della sordità alla nascita è di 1/1000 nati e in circa la metà dei casi si tratta di forme ereditarie. Le forme di sordità ereditaria si dicono isolate (o non-sindromiche) quando la sordità (o ipoacusia) è l'unica manifestazione clinica ed è associata alla mancata trasmissione del suono dall'orecchio interno al cervello (sordità neurosensoriale).

Sordità correlate a mutazioni nel gene GJB2

Il gene GJB2 contiene le informazioni (codifica) per la produzione della proteina Connexina 26, coinvolta nel corretto funzionamento dell'orecchio interno, e mutazioni di questo gene sono responsabili di circa il 50% dei casi di sordità neurosensoriale recessiva non-sindromica ereditaria. Perché si manifesti la sordità ereditaria recessiva, le mutazioni devono essere trasmesse da entrambi i genitori. Sono state descritte più di 100 mutazioni nel gene GJB2, ma la c.35delG è il difetto più frequente nella popolazione mediterranea. Esistono più raramente delle mutazioni nel gene GJB2 che provocano sordità anche in singola copia. Questo tipo di mutazioni si dicono dominanti e solitamente anche uno dei due genitori manifesta la patologia.

Sordità correlata a delezione del gene GJB6

La sordità ereditaria può anche essere causata dalla delezione (perdita) di un intero segmento di DNA, che coinvolge il gene GJB6 che codifica per la proteina Connexina 30. Questa delezione, che si chiama Δ (GJB6-D13S1830), è responsabile di sordità ereditaria non-sindromica se presente in doppia copia o quando è associata ad una mutazione nel gene della Connexina 26.

Sordità non-sindromica legata a mutazioni nel DNA mitocondriale

Esiste un secondo tipo di sordità ereditaria isolata: la sordità non-sindromica associata a mutazioni nel DNA mitocondriale. I mitocondri sono degli organelli cellulari che hanno la funzione di fornire energia, ed hanno un loro proprio DNA, il DNA mitocondriale. Questo tipo di sordità viene sospettato quando esiste una storia familiare di sordità ereditaria trasmessa in linea materna (i mitocondri vengono passati solo dalle femmine a tutti i loro figli) e quando la perdita dell'udito si presenta improvvisamente in seguito alla somministrazione di aminoglicosidi (un particolare tipo di antibiotici). La mutazione A1555G nel gene mitocondriale MTRNR1 è implicata nella maggior parte dei casi di sordità indotta dall'assunzione di aminoglicosidi. Su specifica richiesta del Clinico viene ricercata anche la mutazione 961delT, meno frequente nella nostra popolazione.

Quando vengono individuate le mutazioni nei soggetti affetti è possibile estendere l'analisi molecolare dei geni implicati ai familiari che lo richiedono.



2. **Informazioni sul test:**

L'analisi genetica molecolare è il test che analizza frammenti di DNA che viene estratto da un campione di sangue venoso o da tampone buccale (tampone con cui si spatolano le cellule all'interno della bocca). Il test serve ad identificare l'anomalia presente nel patrimonio genetico dei pazienti affetti da sordità neurosensoriale ereditaria o dei portatori sani.

Per analizzare questi geni vengono utilizzate le seguenti metodiche:

- Ricerca di mutazioni nel gene della Connexina 26 mediante sequenziamento.
- Ricerca della delezione Δ (GJB6-DS13S1830) mediante GAP-PCR.
- Ricerca della mutazione A1555G nel gene mitocondriale MTRNR1 mediante sequenziamento diretto della regione interessata.

3. **Finalità del test:**

Lo scopo del test è di identificare, nei geni indagati, il difetto molecolare responsabile della patologia. Da questa conoscenza deriva la possibilità di:

- Confermare le basi genetiche della sordità riscontrata nel paziente.
- Definire il rischio genetico e riproduttivo dei genitori e dei collaterali del soggetto affetto.

4. **Possibili risultati del test:**

Possibili risultati per i soggetti affetti da sordità neurosensoriale:

Presenza di due mutazioni nel gene della Connexina 26 o di delezioni del gene della Connexina 30.

- Conferma le basi genetiche della sordità riscontrata nel paziente.
- Caratterizza il difetto genico responsabile del quadro clinico del paziente.

Presenza della mutazione mitocondriale A1555G.

- Conferma la sordità non-sindromica di tipo mitocondriale.

Presenza di una mutazione o assenza di mutazioni e/o delezioni:

- La causa della sordità resta da definire.

Possibili risultati per i familiari:

Mutazione nota – Quando la mutazione del soggetto affetto è nota, è possibile ricercare questa mutazione nei genitori e nei collaterali del paziente.

1. Presenza della mutazione: conferma dello stato di portatore sano.
2. Assenza della mutazione: esclusione dello stato di portatore sano.
- 3.

In caso di gravidanza, la coppia con rischio riproduttivo accertato e mutazione nota per sordità neurosensoriale genetica può usufruire della diagnosi prenatale.

5. **Quali notizie inattese possono emergere dal test:**

- Risccontro inatteso di due mutazioni nell'ambito del test per valutare lo stato di portatore sano.
- Mancata correlazione familiare imputabile ad una presumibile non-paternità.
- Possibilità di evidenziare caratteristiche genetiche diverse da quelle per cui è stata richiesta l'indagine.

Secondo le norme di legge attuali, Lei può chiedere di non essere informato di tali risultati.

Potrà pertanto dichiarare la sua volontà nell'allegato consenso informato al trattamento dei dati genetici.

6. **Possibili limiti del test:**

- A. Nella ricerca di mutazioni/delezioni nei geni della Connexina 26 e 30, un test negativo non è conclusivo in quanto la mutazione responsabile della patologia in quella data famiglia potrebbe essere una mutazione presente in un altro gene implicato nella sordità non-



sindromica ereditaria. In tal caso il rischio di ricorrenza nella famiglia è comunque più alto di quello della popolazione generale.

- B. L'assenza della sola mutazione mitocondriale A1555G non esclude in assoluto la sordità non-sindromica di tipo mitocondriale che viene sospettata quando esiste una storia familiare di sordità trasmessa in linea materna e/o quando la perdita dell'udito avviene in seguito alla somministrazione di antibiotici aminoglicosidi (ototossicità dose indipendente).
- C. Si ricorda che gli studi sul DNA non costituiscono un test diagnostico definitivo assoluto per tutti i casi e non sono esenti da possibilità di errore diagnostico. Tali errori possono essere dovuti a scambio di campioni, errori di identificazione e ad errori di definizione del genotipo. Questi ultimi possono derivare da tracce di contaminazione nelle reazioni, da contaminazione con DNA estraneo dei campioni in esame, da rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi, da risultati falsi negativi o falsi positivi. Pertanto la probabilità di errore diagnostico è circa dell'1%.

7. Conservazione campione biologico e dati genetici

Il suo campione biologico sarà conservato presso il Laboratorio di Genetica Medica per il periodo di tempo strettamente necessario all'eventuale verifica dei risultati, salvo diversa disposizione da Lei espressa nell'allegato consenso informato al trattamento dei dati genetici.

I suoi dati genetici saranno conservati presso il Laboratorio secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

8. Modalità e tempi di consegna dei referti

I risultati dell'esame, sia negativi che positivi, saranno immediatamente comunicati all'interessato/a ed ai genitori / tutore / amministratore di sostegno / rappresentante legale dal medico Genetista o dallo Specialista che ha proposto il test, secondo i tempi concordati (tempo di risposta circa **40** giorni), definendo con il paziente le modalità di ritiro del referto.

A chi chiedere ulteriori informazioni: Dott.ssa Cristina Curcio Tel: 02 55036611

