

Nel caso della **diagnosi di portatore** non si deve rilevare quindi una situazione presenza/assenza di un gene ma determinare la quantità di *SMN1* (una copia nei portatori sani o due copie nei non portatori).

La tecnica attualmente più utilizzata per determinare il numero di copie di *SMN1* e *SMN2* si chiama MLPA (Multiple Ligation Probe Assay). Si tratta di una tecnica quantitative diretta molto affidabile.

Il test di portatore viene proposto elettivamente ai familiari di soggetti affetti con documentata delezione del gene *SMN1* e ai coniugi di coloro che sono risultati portatori sani.

Una buona tecnica di rilevazione dello stato di portatore sano dovrebbe essere quella che identifica con sicurezza come portatori i genitori degli affetti che sono per definizione dei portatori obbligati. Ma anche in questo caso vi sono delle eccezioni, alcune valide per qualsiasi malattia autosomica recessiva:

- 1) uno dei due genitori potrebbe non essere un portatore perchè nel probando si è verificata la così detta mutazione “de novo” durante la gametogenesi o nelle prime fasi della formazione dell’embrione;
- 2) quello che vediamo nel DNA estratto da sangue periferico potrebbe non corrispondere alla situazione della linea germinale per il fenomeno che in biologia si chiama “mosaicismo”

Le coppie a rischio (portatori sani con delezione di *SMN1* in eterozigosi) possono accedere alla diagnosi prenatale mediante prelievo di villi coriali secondo i protocolli definiti dai servizi di diagnosi prenatale del territorio.

Per ulteriori informazioni:

- Direttore UOC: Dr. Franco Taroni, Neurologo (franco.taroni@istituto-besta.it)
- Responsabile Laboratorio di Diagnostica Molecolare: D.ssa Cinzia Gellera, Biologo Molecolare (cinzia.gellera@istituto-besta.it)
- Responsabile Ambulatorio di Genetica Medica: D.ssa Caterina Mariotti, Neurologo, Genetista (caterina.mariotti@istituto-besta.it)

Dona il tuo 5 x 1000 all'Istituto Neurologico Carlo Besta

Aiutaci nella ricerca sulla cura delle malattie neurologiche

Nella dichiarazione dei redditi:

- scrivi il **codice fiscale 01668320151**
- **firma** nella casella Ricerca Sanitaria o Ricerca Scientifica

Il presente opuscolo è stato realizzato nel dicembre 2016



Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico Carlo Besta

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

TEST GENETICO PER L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE (delezione del gene *SMN1*)



a cura di: dr.ssa Cinzia Gellera, dr. Franco Taroni

Unità di Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche
UOC Laboratorio di Patologia Clinica e Genetica Medica

Il presente opuscolo è stato realizzato nel dicembre 2016

Le **Atrofie Muscolari Spinali (SMA)** sono un gruppo di patologie ereditarie dovute alla degenerazione dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale. Queste forme si manifestano con atrofia muscolare, difetto di forza muscolare e areflessia. Si tratta di malattie trasmesse prevalentemente come carattere autosomico recessivo, ma sono descritte anche forme a trasmissione autosomico dominante o legate a mutazioni sul cromosoma X. La gravità e l'espressione clinica di queste malattie sono molto variabili, da forme gravissime ad esordio neonatale a forme dell'età adulta che presentano solo un lieve difetto di forza muscolare.

Possiamo distinguere due grandi gruppi: le forme legate alla **delezione del gene SMN1** (copia telomerica) sul braccio lungo del cromosoma 5 (SMA 5q) e forme non legate al cromosoma 5 (SMA non 5q).

La forma legata alla delezione del gene *SMN1* (SMA-SMN1) è una malattia neurodegenerativa a trasmissione autosomica recessiva con incidenza di 1:6.000 ed una frequenza di portatore di 1:40. Tale patologia è caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni dei nervi spinali e porta ad una progressiva paralisi amiotofica. In base alla severità dei sintomi clinici e all'età di esordio della malattia si differenziano tre tipi di SMA: SMA tipo I (Werdnig-Hoffmann) è la forma più severa ad insorgenza estremamente precoce (entro i 6 mesi di vita), il paziente non riesce mai a stare seduto e a sollevare il capo e la malattia è generalmente fatale entro i primi 2 anni di vita; SMA tipo II è una forma intermedia con insorgenza entro i 18 mesi di vita, il paziente è in grado di stare seduto senza appoggio e il periodo di sopravvivenza è di circa 10 anni; SMA tipo III (Kugelberg-Welander) rappresenta una forma di atrofia muscolare spinale più lieve caratterizzata da insorgenza in età infantile o giovanile, i pazienti sono in grado di camminare senza aiuto per alcuni anni e l'aspettativa di vita è molto più lunga.

Forme legate alla delezione del gene *SMN1* (SMA 5q), sono classificate come di seguito riportato:

CLASSIFICAZIONE DELLE SMA LEGATE ALLA DELEZIONE DEL GENE SMN1 (5q)

<i>TIPO DI SMA</i>	<i>ETA' D'ESORDIO</i>	<i>MASSIMA ABILITA' MOTORIA</i>	<i>SOPRAVVIVENZA</i>
Tipo 1 (severo)	0-6 mesi	Mai acquisita la stazione seduta	< 2 anni
Tipo 2 (intermedio)	7-18 mesi	Mai acquisita la stazione eretta/deambulazione autonoma	> 2 anni
Tipo 3 (lieve)	> 18 mesi	Deambulazione e stazione eretta in autonomia	Età adulta
Tipo 4 (forma adulta)	Seconda/terza decade	Deambulazione autonoma fino all'età adulta	Età adulta

In queste forme indipendentemente dalla gravità clinica, si riscontra una ampia delezione (allo stato omozigote) del gene *SMN* (Survival Motor Neuron Gene) che mappa nella regione cromosomica 5q13.

Il gene, identificato da Lefebvre nel 1995, è localizzato in una regione molto grande che presenta una ripetizione in posizione più centromerica nei cromosomi normali. Pertanto il gene *SMN* è presente nel genoma umano almeno in duplice copia (centromerica e telomerica): entrambi codificano un prodotto proteico, ma solo la delezione allo stato omozigote (cioè sia della componente paterna che materna) del gene telomerico, è associata alla patologia.

Per convenzione viene chiamato *SMN1* il gene telomerico, le cui mutazioni determinano la malattia e *SMN2* il gene centromerico, che può essere deleto in omozigosi in una piccola percentuale (circa il 5%) di individui sani. Il gene *SMN2* differisce da *SMN1* solo per 5 sequenze nucleotidiche, due delle quali (una nell'esone 7 e una nell'esone 8) vengono utilizzate nel test diagnostico per discriminare i due geni.

Quindi un semplice test molecolare permette di differenziare i soggetti che recano la delezione in omozigosi del gene *SMN1* (soggetti affetti) da quelli sani. La variabilità della malattia (tipo I, II e III) dipende dal fatto che pur mancando sempre una grossa parte del gene *SMN1*, nelle SMA di tipo II e III questa mancanza viene colmata rispettivamente da una o due copie del gene *SMN2* che si duplicano in regione telomerica. Questo fenomeno, tecnicamente chiamato "gene conversion" è la spiegazione delle forme più lievi di SMA.