

## **Premessa**

Le analisi genetiche comprendono le analisi di specifici geni, del loro prodotto o della loro funzione e ogni altro tipo di analisi del DNA, dell' RNA o dei cromosomi, al fine di identificare mutazioni nel patrimonio genetico che causano o predispongono allo sviluppo di malattie. Tutti i risultati delle analisi genetiche sono strettamente riservati e sottoposti al vincolo del segreto professionale e d'ufficio. Ogni tipo di materiale biologico prelevato viene conservato in modo anonimo ai sensi della legge sulla privacy (D.lsg. 30 giugno 2003, n°196) e la possibilità di risalire ai dati identificativi del campione è riservata solo al personale autorizzato.

## **Analisi genetica**

La sordità è una comune affezione che colpisce circa il 10% della popolazione generale e la cui prevalenza aumenta con l'età. Le ipoacusie sono classificabili clinicamente in base all'intensità della perdita dell'udito (lievi, moderate, severe, gravi) e in base al dato funzionale (trasmissive: alterazioni orecchio esterno e medio; neurosensoriali: coclea e nervo acustico; centrali: alterazioni SNC).

Esiste una forma di sordità progressiva non sindromica causata da un'alterazione del DNA mitocondriale (mutazione 1555AtoG). L'alterazione rende i soggetti mutati sensibili al danno uditivo causato dal trattamento con antibiotici aminoglicosidici a concentrazioni normalmente innocue.

Le connesine sono proteine transmembrana che formano canali di comunicazione tra cellule per il trasporto rapido di ioni e piccole molecole, con caratteristiche selettive per dimensione e carica.

Le sordità a trasmissione recessiva sono le predominanti, interessano la porzione più consistente dei soggetti ipoacusici e la frequenza dei portatori sani nella popolazione è paragonabile a quella di altre patologie genetiche comuni (Fibrosi Cistica, Anemia Mediterranea, Fenilchetonuria). Di conseguenza è cresciuto l'interesse e l'impegno per l'identificazione dei geni coinvolti e la caratterizzazione delle mutazioni causali di malattia.

Esistono altre sindromi che possono causare sordità. In questi casi specifici i geni da analizzare, essendo malattie complesse (come ad esempio la Sindrome di Usher), sono molti e richiedono l'utilizzo di metodiche di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS).

## **Finalità del test**

La ricerca delle mutazioni nei geni per CX26 e CX30, e la ricerca della mutazione mitocondriale sono diventate un'indagine routinaria in molti laboratori di genetica ed esistono nel nostro paese anche delle linee guida a questo proposito. In casi selezionati in sede di consulenza genetica, la NGS permette di analizzare un numero elevato di specifici geni con lo scopo di identificare varianti patogeniche associate a sordità.

## **Descrizione del test**

La ricerca delle mutazioni nel gene GJB2 (CX26) è effettuata mediante sequenziamento diretto dell'esone 2 codificante e del sito donatore di splicing dell'introne 1. L'interpretazione di anomalie nella sequenza è facilitata anche dal data base di mutazioni e polimorfismi, continuamente aggiornato, reperibile in rete nel sito "The Connexin-Deafness Homepage".

Per le due grosse delezioni di GJB6 (CX30) si utilizza un saggio di multiplex PCR che permette di evidenziare l'eventuale presenza di delezione. L'indagine per evidenziare la mutazione 1555AtoG nel DNA mitocondriale è effettuata mediante digestione enzimatica.

La tecnologia di terza generazione o NGS si basa sul sequenziamento simultaneo delle sequenze codificanti di un numero elevato di geni associati alla patologia in esame.

## **Benefici del trattamento**

L'analisi è utile per identificare o escludere le cause genetiche nella diagnosi di sordità.

## **Limiti/Complicanze eventuali**

È possibile che il risultato richieda, per una sua più corretta interpretazione, l'estensione dell'esame genetico ai familiari o l'applicazione di ulteriori indagini molecolari.

## **Eventuali alternative**

Eventuali alternative al test possono essere proposte solo in casi specifici.