



VN



## MALATTIE MONOGENICHE

SELEZIONA IL KIT: EUMEDCBY2291

[Malattie monogeniche](#) / Fibrosi cistica

## Fibrosi cistica

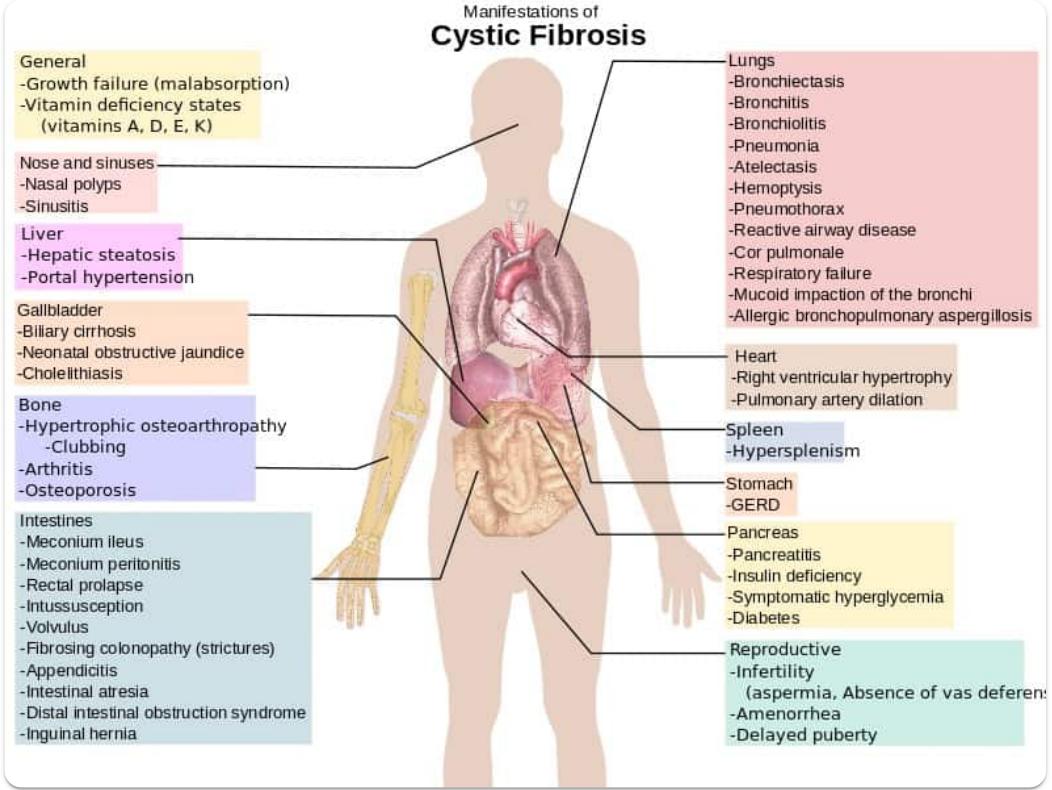
La fibrosi cistica è una malattia causata da difetti nell'espressione della proteina CFTR, essenziale in alcune cellule epiteliali dei sistemi respiratorio, digestivo, riproduttivo e delle ghiandole sudoripare.

Il risultato è  
Variante assente

La fibrosi cistica (FC) è una malattia ereditaria autosomica recessiva che danneggia principalmente l'apparato respiratorio e altri organi come pancreas, intestino, fegato e ghiandole sudoripare. In particolare, colpisce le cellule epiteliali o di rivestimento, che generano secrezioni di muco, causando la produzione di fluidi più densi, più difficili da espellere e che possono portare all'ostruzione, all'infezione e all'infiammazione dei bronchi o di altri tessuti.

La malattia è causata da un difetto del gene CFTR, che codifica per una proteina coinvolta nel trasporto di ioni cloruro e acqua nell'epitelio.

La FC è la patologia di origine genetica più frequente nella popolazione caucasica. La prevalenza della FC nella popolazione generale è stimata in circa 1 caso ogni 9.000 abitanti e in Europa l'incidenza è stimata in 1 caso ogni 2.000-3.000 nascite.



## Sintomi

La FC è una malattia cronica e progressiva i cui sintomi compaiono solitamente dopo la nascita, ma possono avere un esordio più tardivo, e colpiscono principalmente l'apparato respiratorio e quello digerente.

I sintomi possono variare da moderati a gravi e comprendono:

- Secrezioni dense e infezioni polmonari croniche.
- Fibrosi polmonare.
- Malassorbimento nel sistema gastrointestinale causato dall'ostruzione dei dotti pancreatici e biliari.
- Intolleranza ai lipidi e perdita di peso, poiché i sali biliari e gli enzimi pancreatici essenziali per l'assorbimento dei lipidi nel duodeno non vengono rilasciati.
- Diarrea
- Bassa statura
- Diabete associato alla FC
- Cirrosi biliare
- Epatomegalia o ingrossamento del fegato
- Infertilità nei maschi

## Gestione della malattia

I trattamenti mirano a migliorare la qualità di vita dei pazienti e si concentrano sull'aumento della clearance della mucosa delle vie aeree, sul controllo delle infezioni e sulla correzione dei deficit nutrizionali. I progressi della terapia hanno allungato l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da FC a oltre 40 anni.

Sono stati studiati farmaci per migliorare la funzione polmonare dei pazienti affetti da FC. Il primo a essere sviluppato è stato l'Ivacaftor, che agisce come potenziatore della CFTR e viene utilizzato nei pazienti con un certo tipo di mutazione CFTR. In alcuni casi (omozigoti per F508del), Ivacaftor può

essere combinato con altri farmaci come Lumacaftor e altri modulatori CFTR di seconda generazione, come Tezacaftor, che sono efficaci nel prevenire le complicanze della FC e hanno meno effetti avversi.

## Relazione tecnica

### Varianti analizzate

SNP

**rs78802634**

GEN O REGIONE

**CFTR**

GENOTIPO

**GG**

SNP

**rs121908794**

GEN O REGIONE

**CFTR**

GENOTIPO

**GG**

SNP

**rs75549581**

GEN O REGIONE

**CFTR**

GENOTIPO

**GG**

SNP

**rs139304906**

GEN O REGIONE

**CFTR**

Per ottenere i risultati, vengono valutate le varianti considerate patogene secondo i database pubblici di riferimento, come ClinVar. La tecnica utilizzata è la genotipizzazione con un chip di DNA (Global Screening Array personalizzato di Illumina®).

La fibrosi cistica è causata dalla presenza di mutazioni nel gene CFTR, in omozigosi o eterozigosi composta, che causano una riduzione della funzione del canale del cloruro CFTR. Questo canale non è solo responsabile del trasporto di ioni cloruro, ma regola anche altri canali ionici e vie di segnalazione. È espresso nelle cellule epiteliali di numerosi tessuti, alcuni dei quali con funzione secretoria esocrina, per cui le alterazioni patologiche del gene CFTR possono scatenare diverse complicanze nei pazienti affetti da FC, soprattutto a livello del sistema respiratorio.

La variante patogena più comune è la c.1521\_1523delCTT (p.Phe508delPhe), comunemente nota come F508del. Gli studi indicano che è presente in circa il 70% dei casi di FC. Questa delezione comporta la rimozione di un residuo di fenilalanina, essenziale per l'attività dell'enzima. Si può trovare sia in omozigosi (due copie della variante), con manifestazioni cliniche più gravi, sia in eterozigosi composta, cioè in combinazione con altre mutazioni nello stesso gene. In generale, i pazienti portatori di questa mutazione presentano livelli molto elevati di cloruro nel sudore e insufficienza pancreatica.

Le varianti che causano la fibrosi cistica possono essere classificate in base alla loro natura come segue:

- Alterazioni che introducono un codone di stop precoce che genera una proteina incompleta o assente. Ad esempio, la variante c.3846G>A è molto frequente nei pazienti FC di origine ebraica Ashkenazi.
- Mutazioni che causano un'alterazione del modello di lettura producendo una proteina aberrante con funzionalità limitata o assente. Esempi di questo tipo di varianti sono la c.3528del (associata a un fenotipo FC grave), la c.442del, la c.1545\_1546delTA (particolarmente frequente nella regione del Mar Nero), la c.2175dup (descritta in pazienti FC afroamericani), la c.3773dupT o la c.3659delC.
- Varianti che causano la sostituzione di aminoacidi nella proteina i cui effetti possono essere piuttosto eterogenei a seconda di come influenzano la struttura e la funzione della proteina CFTR. All'interno di questo gruppo troviamo varianti come c.617T>G (riscontrata in eterozigosi composta e associata alla sufficienza pancreatica), c.1055G>A, c.1645A>C (produce un significativo decadimento della proteina), c.595C>T (riscontrata principalmente negli ispanici americani), c.613C>T, c.1000C>T (rappresenta l'1,34% degli alleli mutanti in Spagna ed è associata alla sufficienza pancreatica) o c.3197G>A, oltre a molte altre.
- Mutazioni che causano un'alterazione del sito di taglio e splicing o *splicing*. Queste varianti interferiscono con l'elaborazione dell'mRNA in modo che la proteina risultante venga generata con alterazioni strutturali e funzionali o venga degradata dalla cellula. Esempi di queste varianti sono c.273+1G>A, c.274-1G>A (associate a insufficienza pancreatica e riscontrate principalmente in eterozigosi composta), c.580-1G>T, c.2988G>A (associate a una forma più lieve della malattia), c.3659delC (correlata alla FC classica e all'insufficienza pancreatica) o c.2490+1G>A (riportata in pazienti FC con assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti).

## Bibliografia

[Bienvenu T, Lopez M, Girodon E.](#) Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. Genes (Basel). 2020 Jun 4;11(6):619.

[Cutting GR.](#) Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. 2015 Jan;16(1):45-56.

[Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A.](#) Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. Pharmacol Res. 2020 Dec;162:105267.

[Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ.](#) CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? Cells. 2021 Oct 22;10(11):2844.

[Savant A, Lyman B, Bojanowski C, Upadia J.](#) Cystic Fibrosis. 2001 Mar 26 [updated 2022 Nov 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

[Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al.](#) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nat Genet. 2013 Oct;45(10):1160-7.

## Limiti dello studio

*L'analisi non copre tutte le possibili varianti nei geni correlati alle malattie monogeniche. Pertanto, l'assenza e la presenza di varianti non escludono la possibilità di essere portatori di altre varianti non analizzate in questa sede.*

*Il test tellmeGen™ non è una diagnosi. Prima di prendere qualsiasi decisione che possa avere un impatto sulla tua salute e/o in caso di sintomi, dovresti consultare il tuo medico.*

## **Test genetico e risultati**

Esame genetico

Test Genetico

Risultati

Predisposizione genetica alle malattie

Malattie ereditarie

Farmacogenetica

Tratti di personalità

Wellness

Antenati

DNA Connect

Raw Data

Acquista

## **Servizio genetico personalizzato**

Consulenza genetica

Suscettibilità genetica

## **tellmeGen™**

Blog di genetica

Chi siamo

Contatti distributori

## **Termini e condizioni**

Gestione dei cookie

Politica dei resi

Politica sulla privacy

Politica sugli aggiornamenti e ripetizione del test

Termini legali



*"Il nostro obiettivo è che tutti abbiano accesso alle loro informazioni genetiche ovunque nel mondo mediante un dispositivo collegato a Internet in modo da poterle condividere con il proprio medico."*

*Gruppo di medici TellmeGen*

- ▶ Spagna
- ▶ Stati Uniti
- ▶ Regno Unito
- ▶ Germania
- ▶ Italia
- ▶ Messico
- ▶ Brasile
- ▶ Perù
- ▶ Panama
- ▶ Colombia
- ▶ Kazakistan
- ▶ Emirati Arabi Uniti
- ▶ Arabia Saudita

► Australia

