



*Libretto Informativo per pazienti della SC Cardiologia di Trieste
sottoposti a test genetico per le Cardiomiopatie*

ASSENZA DI VARIANTI GENETICHE *PATOGENE*

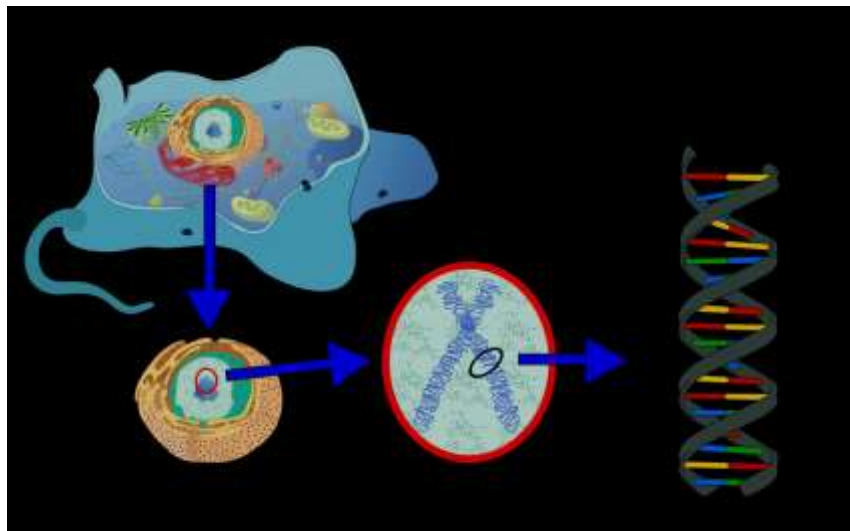
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Questo documento è pensato per chi è stato sottoposto a test genetico per malattie genetiche del cuore, con esito in : “Assenza di varianti patogene”.

Qui troverà le informazioni necessarie per comprendere meglio le indagini genetiche sulle malattie genetiche del cuore e le possibili varianti che potrebbero riguardarla. L'obiettivo è fornire una guida chiara e diretta per una migliore comprensione del funzionamento del suo cuore.

Premessa: cos'è il DNA?

Per capire meglio come funzionano le indagini genetiche, è importante ricordare cosa si intende per DNA. Tutti i tessuti e gli organi del corpo, compreso il cuore, sono costituiti da cellule. All'interno del nucleo di ogni cellula è presente il DNA, una molecola a forma di doppia elica, che racchiude le istruzioni, sottoforma di codice, per il funzionamento della cellula e la sua replicazione.



Il DNA di un individuo si forma, al momento del concepimento, dall'unione delle 2 metà del DNA di ciascun genitore. È diviso in “geni”, ovvero sequenze specifiche che contengono le istruzioni per la produzione di una specifica proteina, che avrà una specifica funzione nella cellula.

Il DNA, che racchiude il **codice genetico**, è composto da quattro diverse "lettere" chiamate **basi** (adenina, citosina, guanina e timina) che si combinano in diverse sequenze per formare il “linguaggio” delle istruzioni genetiche. Un po' come le lettere dell'alfabeto che usiamo per comunicare tra di noi.

Il codice genetico è il fondamento di ciò che ci rende unici: ogni persona, infatti, ha il proprio specifico DNA che contiene alcune decine di piccole differenze (dette “**varianti**”) rispetto al DNA degli altri individui, varianti che definiscono la propria unicità senza alterare il funzionamento delle istruzioni genetiche.

Cosa sono le malattie genetiche del cuore?

Ogni individuo possiede quindi all'interno del proprio corredo genetico delle varianti che lo rendono unico, costituendo "variabilità" nella norma.

Queste varianti possono essere ereditate da uno o entrambi i genitori o possono verificarsi spontaneamente.

Alcune varianti rare, tuttavia, possono disturbare la struttura e/o il funzionamento delle cellule del cuore determinando la predisposizione a ciò che definiamo cardiopatia geneticamente determinata (malattie del cuore su base genetica).

Alcuni esempi di malattie genetiche del cuore includono cardiomiopatie ereditarie (Dilatativa, Ipertrofica, Aritmogena), malattie dei canali ionici (come la sindrome del QT lungo o la sindrome di Brugada), malattie delle arterie (per esempio la sindrome di Marfan) e altre ancora.

Queste malattie ereditarie possono manifestarsi in modo diverso, da forme più severe che influenzano la funzione cardiaca, aumentando il rischio di aritmie, insufficienza cardiaca o altre complicanze, a forme più lievi con possibile decorso asintomatico.

Una diagnosi accurata ed una consulenza genetica possono aiutare a identificare queste malattie e a implementare le più appropriate misure di prevenzione e gestione.

Cos'è un test genetico?

Un test genetico è un esame di laboratorio che analizza il DNA dell'individuo confrontandolo con un DNA di riferimento, per identificare varianti genetiche che siano associate a malattie cardiache ereditarie.

Poiché ogni individuo è caratterizzato da varianti del DNA, la difficoltà del test genetico sta non tanto nell'individuazione di queste varianti, quanto nella loro corretta interpretazione e classificazione.

Il test genetico è raccomandato sia per coloro che hanno ricevuto una diagnosi di malattia cardiaca di possibile origine genetica, sia per i familiari dei pazienti in cui l'origine genetica della malattia è già stata identificata.

Il test genetico viene eseguito utilizzando un **campione di sangue** e i risultati vengono interpretati da un medico genetista specialista.

Normalmente per l'elaborazione del materiale biologico, l'estrazione e l'analisi del DNA e infine la produzione di un referto sono necessari circa **sei mesi di tempo**.

Come si trasmettono le varianti genetiche?

Come con il colore degli occhi o il gruppo sanguigno, caratteri determinati da varianti genetiche, anche l'eventuale predisposizione a malattie cardiache può essere trasmessa alla prole.

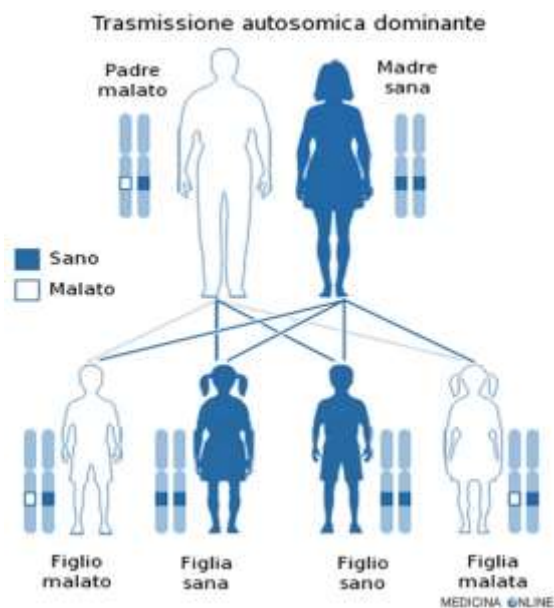
La probabilità di trasmissione dipende dal tipo di variante, dal suo modo, o "pattern", di ereditarietà e da altri fattori genetici.

Vi sono diversi "pattern" o modalità di trasmissione dei geni, tra cui i principali sono il Pattern Autosomico Dominante e il Pattern Autosomico Recessivo.

Pattern Autosomico Dominante

Per la maggior parte delle varianti genetiche cardiache si ha una trasmissione definita "Autosomica dominante" che comporta una **probabilità del 50% di trasmissione alla prole**.

In questo pattern una persona portatrice di una variante ha il 50% di probabilità di trasmetterla ai figli.



Schema esemplificativo dell'ereditarietà autosomica dominante

Pattern Autosomico Recessivo

In questo caso, un individuo portatore di una variante ha due copie di un gene associato alla malattia, ereditate una dal padre e una dalla madre; i figli avranno quindi il 25% di probabilità di ereditare entrambe le copie del gene mutato.

Come si classificano le varianti?

Vista l'importante variabilità tra le persone, ed il grande numero di possibili varianti, è stato necessario classificare le varianti genetiche normalmente riscontrate nei referti genetici in due grandi gruppi:

- 1) "Verosimilmente patogene"
- 2) "Varianti di significato incerto" (VUS)

L'assenza di varianti "Verosimilmente patogene" o di "Varianti di significato incerto" implica che siano state riscontrate solo varianti considerate come "verosimilmente benigne" ovvero varianti che, in base alle attuali conoscenze, sono ritenute "normali" e quindi non in grado di causare una malattia cardiaca. Tali varianti, come nel suo caso, non vengono di norma riportate nel referto.

È importante tenere presente che l'assenza di una variante patogena non esclude completamente la possibilità che altri fattori di rischio possano avere un impatto sulla salute del cuore.

Il cardiologo specialista sarà in grado di valutare attentamente le informazioni genetiche insieme ad altri fattori per fornirle una valutazione personalizzata.

Cosa devo fare se ho ricevuto un referto di "Assenza di varianti patogene"?

Se, tramite il test genetico, non sono state rilevate varianti patogene, potrà rivolgersi al suo cardiologo specialista per una consulenza accurata. In base al quadro clinico e alle altre informazioni disponibili, il medico valuterà la necessità di ulteriori indagini o misure di gestione ma, di norma, l'assenza di varianti patogene **non modifica le scelte terapeutiche, la frequenza dei controlli cardiologici o lo stile di vita.**

Quindi nel mio caso la genetica non c'entra?

Il DNA e le sue varianti costituiscono un sistema molto complesso e misterioso, del quale tante cose rimangono ancora sconosciute. Alcune malattie cardiache, pur non presentando delle varianti patogene evidenti, possono svilupparsi a causa di alterazioni del DNA che non riusciamo ancora a identificare. Tanti geni sono ancora sconosciuti, così come lo sono molte varianti. Inoltre, non dobbiamo dimenticarci il ruolo dell'ambiente: l'esposizione a sostanze tossiche, infezioni asintomatiche, inquinamento atmosferico, lo stress, i cambiamenti climatici, la dieta e molti altri fattori possono avere un impatto sul DNA e sul suo funzionamento, giocando un ruolo sullo sviluppo di malattie cardiache.

Esiste infine la possibilità di "falsi negativi": molto raramente (in meno dell'0,1% dei casi) il test genetico può restituire un risultato di "Assenza di varianti patogene" anche in presenza di una variante. Nessuna tecnica diagnostica è infallibile, e nemmeno il test genetico.

Per questi motivi, in casi specifici potrebbero essere necessarie indagini più approfondite sul DNA o la ripetizione del test genetico.

Volendo vedere il "bicchiere mezzo pieno", questo tipo di esito (assenza di varianti patogene) di solito esclude ragionevolmente la presenza nel suo DNA di varianti patogene in geni associati a decorsi di malattia più severi.

Anche i miei familiari devono sottoporsi al test genetico?

Secondo le attuali linee guida sullo scompenso cardiaco e cardiomiopatie, in assenza di una variante patogena NON vi sono raccomandazioni all'esecuzione dell'indagine genetica nei familiari.

Tuttavia, si consiglia lo stesso ai familiari di sottoporsi ad una visita cardiologica di controllo.

Ci sono altre raccomandazioni?

L'assenza di varianti patogene solitamente non aggiunge informazioni capaci di modificare le scelte terapeutiche o lo stile di vita. Rimangono tuttavia valide le raccomandazioni fornite dal medico relative all'eventuale malattia cardiaca di base.

IL GRUPPO GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Dott. Dal Ferro Matteo

Dott.ssa Paldino Alessia

Dott.ssa Gigli Marta

Dott.ssa Brun Francesca

CONTATTI DI RIFERIMENTO

ambulatorio.cardiogenetica@asugi.sanita.fvg.it

Struttura Complessa CARDIOLOGIA

Direttore: Prof. Gianfranco Sinagra

Segreteria: 040 399 4865

Ambulatorio scopenso: 040 399 4125

1^a edizione – Agosto 2023, a cura di

Dott. Savonitto Giulio

Dott. Dal Ferro Matteo

