

Progetti innovativi per le malattie rare

Strategia diagnostica rapida e accurata con piattaforma NovaSeq6000 per una terapia personalizzata

Alessandra Renieri

Professore Ordinario di Genetica Medica Università di Siena; Direttore UOC Genetica Medica

Abstract

Nell'ultimo decennio le tecniche di diagnosi genetica hanno permesso di raffinare la diagnosi molecolare a fronte però di una dispersione di energie e reagenti su tecniche diverse: pannelli genici in sequenza successiva per cercare eventuali mutazioni puntiformi; arrayCGH/SNP array per analisi di variazione del numero di copie su interi geni o regioni; MLPA per delezioni o duplicazioni di singoli esoni.

La piattaforma NovaSeq6000, recentemente acquisita a Siena, permette di raggruppare tutte queste tecniche di analisi in un solo esperimento. Permette inoltre di analizzare tutti i geni dell'intero patrimonio genetico nello stesso esperimento, sia per mutazioni puntiformi che per variazioni del numero di copie.

Essendo una piattaforma ad alta processività è possibile analizzare fino a 300 pazienti in una notte. Il tempo lavoro operatore per la produzione del dato è ridotto e l'attività viene spostata dalla fase produttiva alla fase analitica. Una volta prodotto il dato genetico, questo può essere analizzato in fasi successive per rispondere allo specifico quesito diagnostico: sulla base di visite di follow-up e incontri multidisciplinari l'analisi può essere raffinata progressivamente generando un virtuoso workflow circolare che massimizza la capacità diagnostica. Circa il 90% di malattie rare in diversi settori della medicina da quello Neuromuscolare o Epilettologico possono essere diagnosticate in questo modo. Nel settore dell'autismo o disabilità intellettiva di può arrivare ad oltre il 60% di rate diagnostico. Possono inoltre essere approcciate con successo altre malattie rare, quali quelle neurodegenerative o angioplastiche, che sono spesso dovute a mosaicismi somatici, finora sfuggenti alle tecniche in uso. In questi casi, è necessario utilizzare la capacità dello strumento di arrivare a sequenziale 40.000 volte la stessa sequenza di DNA in modo da rendere visibile anche base percentuali di mutazioni. Il materiale biologico analizzato può essere quello dei tessuti affetti oppure, se questi non disponibili o raggiungibili, i fluidi biologici dell'organismo: plasma, saliva, sperma, liquido cefalorachidiano. Il più utilizzato è il plasma e la metodica prende impropriamente il nome di biopsia liquida.

Conoscere la causa genetica di una malattia apre nuovi orizzonti terapeutici sia attraverso l'uso di farmaci tradizionali che utilizzano come bersaglio il gene mutato che, a breve, attraverso la messa in commercio di farmaci per terapie avanzate: in particolare terapia genica nelle 2 categorie di "introduzione" del gene sano o "correzione" del gene mutato. Esempi di terapia genica già in commercio sono Zolgensma (approvato da FDA) per SMA, luxturna per distrofia retinica da RPE65. Una dose è in genere curativa.

Email da contattare per eventuale richiesta di servizio di sequenziamento da parte di istituzioni (che poi eseguono lettura in proprio): elisa.frullanti@unisi.it

Email da contattare per i pazienti: b.landi@ao-siena.toscana.it