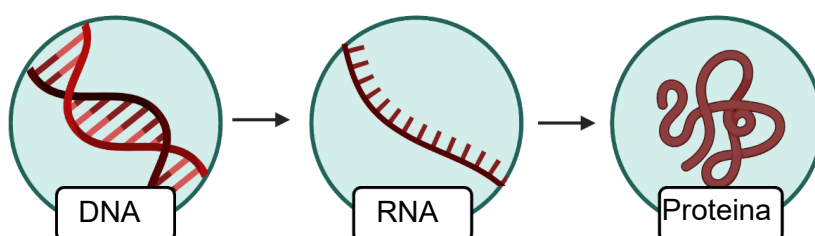


## Leggere e Capire un Report Genetico

### I fondamentali del gene *NR2F1*:

- *NR2F1* è un gene localizzato sul cromosoma 5.
- Il DNA contenuto nei cromosomi fornisce le istruzioni per la produzione di RNA messaggero a partire da ogni gene.
- A sua volta, l'RNA di un gene contiene le istruzioni per produrre una specifica proteina.
- Trattandosi dunque di un "codice genetico" per la produzione di proteine, si dice che il gene "codifica" per una proteina.



- Le proteine sono lunghe catene composte da una varietà di molecole differenti chiamate *amminoacidi*.
- Ogni proteina prodotta nelle cellule gioca diverse funzioni importanti per il funzionamento delle cellule stesse.
- Ad esempio, il gene *NR2F1* produce un RNA messaggero *NR2F1*, che a sua volta produce una proteina *NR2F1*.
- In definitiva, la sequenza del gene *NR2F1* nel DNA decide ("codifica") come e quanta proteina *NR2F1* la cellula deve produrre.

### Ci sono due tipi principali di Mutazioni Genetiche (anche dette "varianti"):

1. Le semplici mutazioni puntiformi (dette anche "mutazioni missenso"): si tratta di mutazioni che causano il cambiamento di una singola lettera nel DNA. Nella sindrome d'atrofia ottica di Bosch-Boonstra-Schaaf (BBSOAS), queste mutazioni avvengono più frequentemente in due zone della proteina *NR2F1*:
  - DNA Binding Domain (DBD, il dominio di legame al DNA)
  - 
  - Ligand Binding Domain (LBD, il dominio di legame al ligando)
2. Le mutazioni troncanti: si tratta di delezioni nel DNA, o di un tipo specifico di mutazioni puntiformi nel DNA, che impediscono la produzione della proteina *NR2F1* intera o nella corretta quantità. Ne esistono di diversi tipi:

- Mutazioni nella parte iniziale del gene (mutazioni nel codone di inizio o “codone ATG”).
- Mutazioni nonsense (mutazioni puntiforme nella sequenza del DNA che porta ad un codone di stop: la proteina formata è quindi più corta).
- Mutazioni “frameshift” (mutazioni di sfasamento del registro di lettura).

## Come tradurre il tuo report genetico:

1. Cerca il report dove è riportata la variante genetica (cioè la mutazione) nel gene NR2F1 nel paziente in oggetto.

- ★ Di solito, una piccola tabella che identifica le “varianti patogeniche” è inclusa nella prima pagina del report genetico. Tipicamente la tabella include colonne identificate da “Gene”, “Sequenza codificante” e “Cambiamento di amminoacido/sequenza”, tra le varie.
- ★ (La specifica localizzazione di queste informazioni nei report genetici può variare, a seconda dell’ente che ha effettuato il test genetico).

2. Una volta localizzata la tabella, sotto al gene *NR2F1*, cerca le serie di lettere e numeri che iniziano con “c.” e/o con “p.”.

L’annotazione “c.” si riferisce alle sequenze di DNA. L’annotazione “p.” identifica invece le sequenze proteiche.

### Esempi:

**c.123 T>C** : questa annotazione descrive una mutazione puntiforme.

- In questo esempio, l’annotazione indica che in posizione **123** del DNA codificante (c.), il nucleotide (indicato con le lettere A ,T,C o G) nel DNA di NR2F1 dovrebbe essere una **T** ma invece è sostituito in una **C**.

**p.F41S** : questa è la stessa mutazione mostrata nel primo esempio, ma viene descritta in un modo diverso.

- Qui si descrive il tipo di *amminoacido* nella proteina NR2F1 (p.). Nell’esempio, l’amminoacido in posizione **41** della sequenza proteica di NR2F1 è cambiato da **F** a **S**.
- Non devi preoccuparti del tipo specifico di amminoacido indicato dalle lettere!
- In alcuni report, gli amminoacidi possono essere indicati da sigle di 3 lettere invece che da una lettera (ad esempio, **F** è anche indicato con **Phe**).

\*\*\* Tieni a mente che le posizioni delle coordinate di DNA “c.” non sono le stesse delle coordinate proteiche “p.” \*\*\*

Altri esempi:

- **M1?** c.2T>C, o altre annotazioni simili contenenti “**M1?**”, indicano una mutazione nel codone di inizio (detto anche codone ATG).
  - p.R373\_L374 **del** indica una delezione, in questo caso la perdita di due amminoacidi dalla posizione 373 alla 374.
  - p.L118\* o p.L118X indicano una mutazione nonsense alla posizione 118.
  - p.A2Q **fs** indica una mutazione nello sfasamento del registro di lettura (“frameshift”) alla posizione 2.
3. Cerca di identificare quale esempio è più vicino al caso tuo o del tuo bambino. Vedi altri esempi di mutazioni della sequenza proteica di NR2F1 nella figura qui sotto. *Non ti preoccupare se non trovi la specifica mutazione del tuo caso, può darsi che non sia mai stata riportata in precedenza e quindi non sia nella lista!*



## Quadro clinico atteso per pazienti con mutazioni simili:

	Media di tutte le varianti	Mutazioni in DBD	Mutazioni in LBD	Delezioni	Mutazioni nel Codone d'Inizio	Troncanti	Frameshift
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
<b>Morfologia cerebrale</b>							
Difetti della mielina	14.13%	25%	11.76%	6.67%	0%	18.18%	0%
	13/92	8/32	2/17	1/15	0/9	2/11	0/7
Malformazioni del corpo calloso	32.61%	46.88%	0%	13.33%	33.33%	63.64%	42.86%
	30/92	15/32	0/17	2/15	3/9	7/11	3/7

	Media di tutte le varianti	Mutazioni in DBD	Mutazioni in LBD	Delezioni	Mutazioni nel Codone d'Inizio	Troncanti	Frameshift
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
<b>Sviluppo &amp; comportamento</b>							
Ritardo dello sviluppo	88.04%	90.62%	70.59%	93.33%	88.89%	90.91%	100%
	81/92	29/32	12/17	14/15	8/9	10/11	7/7
Ritardo dello sviluppo motorio	30.43%	40.63%	11.67%	20.00%	66.67%	9.09%	42.86%
	28/92	13/32	2/17	3/15	6/9	1/11	3/7
Disabilità intellettiva / ritardo del linguaggio	86.95%	93.75%	70.59%	86.67%	88.89%	90.91%	85.71%
	80/92	30/32	12/17	13/15	8/9	10/11	6/7
Spettro autistico (ASD)	38.04%	40.63%	29.41%	26.67%	33.33%	45.45%	71.43%
	32/92	13/32	5/17	4/15	3/9	5/11	5/7
Tratti autistici lievi	14.13%	28.13%	0.00%	6.67%	22.22%	0.00%	14.29%
	13/92	9/32	0/17	1/15	2/9	0/11	1/7
ADHD (Disturbo da deficit di attenzione/iperattività)	18.48%	9.38%	5.88%	26.67%	22.22%	36.36%	42.86%
	17/92	3/32	1/17	4/15	2/9	4/11	3/7

	Media di tutte le varianti	Mutazioni in DBD	Mutazioni in LBD	Delezioni	Mutazioni nel Codone d'Inizio	Troncanti	Frameshift
<b>Sistema Visivo</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 32)</b>	<b>(N = 17)</b>	<b>(N = 15)</b>	<b>(N = 9)</b>	<b>(N = 11)</b>	<b>(N = 7)</b>
CVI (disturbo visivo di origine centrale)	42.39%	53.13%	47.06%	26.67%	33.33%	27.27%	42.86%
	39/92	17/32	8/17	4/15	3/9	3/11	3/7
Atrofia ottica	67.39%	78.13%	47.06%	53.33%	77.78%	72.73%	71.43%
	62/92	25/32	8/17	8/15	7/15	8/11	5/7
Ipoplasia del nervo ottico	21.74%	12.50%	29.41%	0.00%	44.44%	27.27%	57.14%
	20/92	4/32	5/17	0/15	4/9	3/11	4/7
Disco ottico pallido o ridotto (P/SOD)	19.56%	18.75%	11.76%	33.33%	22.22%	18.18%	14.29%
	18/92	6/32	2/17	5/15	2/9	2/11	1/7

	Media di tutte le varianti	Mutazioni in DBD	Mutazioni in LBD	Delezioni	Mutazioni nel Codone d'Inizio	Troncanti	Frameshift
<b>Altri</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 32)</b>	<b>(N = 17)</b>	<b>(N = 15)</b>	<b>(N = 9)</b>	<b>(N = 11)</b>	<b>(N = 7)</b>
Epilessia	45.65%	62.50%	29.41%	26.67%	55.56%	45.45%	42.86%
	42/92	20/32	5/17	4/15	5/9	5/11	3/7
Ipotonia	61.96%	75.00%	35.29%	60.00%	88.89%	54.55%	57.14%
	57/92	24/32	6/17	9/15	8/9	6/11	4/7

(Tabelle adattate da Bertacchi et al 2022)

\*\*\* Tieni a mente che, essendo BBSOAS una sindrome rara, queste percentuali sono calcolate su pochi pazienti al momento, e potranno variare in futuro \*\*\*

#### Referenza bibliografica:

Bertacchi, M.; Tocco, C.; Schaaf, C.P.; Studer, M. Pathophysiological Heterogeneity of the BBSOA Neurodevelopmental Syndrome. *Cells* 2022, 11, 1260. <https://doi.org/10.3390/cells11081260>

Scritto dal Dr. Kyle Horning, tradotto dal Dr. Michele Bertacchi.