



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

VARIANTI GENETICHE DI SIGNIFICATO INCERTO (VUS)

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Questo documento è pensato per chi è stato sottoposto a test genetico per malattie genetiche del cuore, con riscontro di variante "di significato incerto".

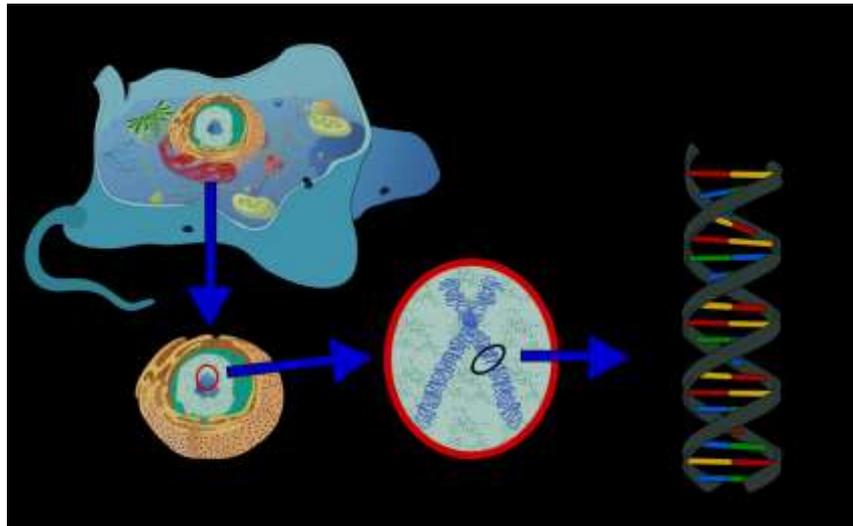
Qui troverà le informazioni necessarie per comprendere meglio le indagini genetiche sulle malattie genetiche del cuore e le possibili varianti che potrebbero riguardarla. L'obiettivo è fornire una guida chiara e diretta per una migliore comprensione del funzionamento del suo cuore.

Benvenuto quindi nel libricino informativo sulle varianti " di significato incerto".

Non si faccia impressionare dal nome, useremo un linguaggio semplice ma dobbiamo necessariamente partire da quello tecnico.

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**.

Cos'è una variante genetica "di significato incerto (VUS)"?

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

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

Una variante è considerata "di significato incerto" quando, in base alle attuali conoscenze, **non vi sono sufficienti evidenze scientifiche per stabilire se si tratti di una variante patogena**.

Tuttavia, è importante ricordare che ogni persona è unica, e l'interpretazione di una variante "VUS" può variare a seconda del contesto clinico, e può variare nel tempo a seconda delle nuove conoscenze acquisite. La presenza di una variante "VUS", inoltre, 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 fornire una valutazione personalizzata.

Cosa devo fare se ho ricevuto una diagnosi di variante "VUS"?

Innanzitutto, non deve preoccuparsi perché **l'individuazione della variante è il primo passo per gestire la situazione in modo adeguato.**

Se ha ricevuto una diagnosi di variante "VUS" potrà rivolgersi al suo cardiologo 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. Solitamente la presenza di una variante "VUS" **non modifica le scelte terapeutiche, la frequenza dei controlli cardiologici o lo stile di vita.**

Posso avere figli se sono portatore di una variante "VUS"?

Essere portatori di una variante "VUS" non influisce direttamente sulla fertilità, ovvero sulla capacità di avere figli. Tuttavia, durante la gravidanza, il cuore deve lavorare in modo più intenso del normale. Pertanto, l'essere portatori di una malattia cardiaca, anche se in presenza di una variante "VUS", può avere un impatto indiretto sulla salute della madre e del feto durante la gravidanza.

Il cardiologo valuterà il rischio specifico e discuterà delle possibili implicazioni sulla salute riproduttiva in base alla situazione individuale.

Posso trasmettere la variante ai miei figli?

Come con il colore degli occhi o il gruppo sanguigno, caratteri determinati da varianti genetiche, anche una variante genetica del cuore può essere trasmessa ai figli.

Anche una variante "VUS" può quindi essere trasmessa ai figli, tuttavia, per sua natura, manterrà lo stesso significato di incertezza: sarà difficile prevedere se la variante avrà un effetto significativo sulla salute del cuore dei figli, poiché il suo impatto clinico non è ancora completamente compreso.

Qual è la probabilità di trasmissione della variante ai miei figli?

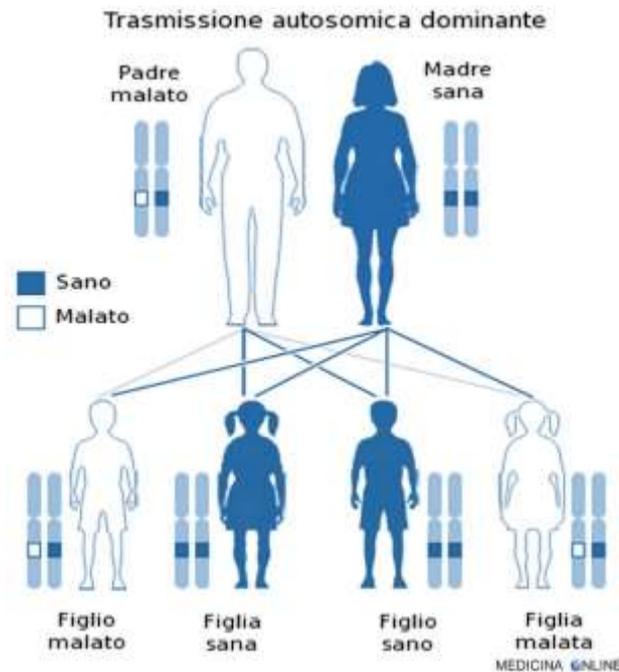
La probabilità di trasmissione dipende dal tipo di variante, dal suo modo, o "pattern" di ereditarietà e da altri fattori genetici.

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 "VUS" ha il 50% di probabilità di trasmetterla ai figli.



Schema esemplificativo dell'ereditarietà autosomica dominante

Pattern Autosomico Recessivo

In questo caso, un individuo portatore della variante “VUS” 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.

Anche i miei familiari devono sottoporsi al test genetico?

Secondo le attuali linee guida sullo scompenso cardiaco e cardiomiopatie, in presenza di una variante “VUS” NON vi sono raccomandazioni all’esecuzione dell’indagine genetica nei familiari. Eventuali deroghe a questa raccomandazione andranno valutate caso per caso.

Se un mio familiare è portatore della stessa mia variante, avrà la mia stessa malattia?

Se un familiare è portatore della stessa variante “VUS”, non è possibile stabilire con certezza se svilupperà la stessa malattia cardiaca associata a questa variante. Poiché la natura clinica e patogenetica delle “VUS” non è chiaramente definita, è importante consultare un medico specialista o un consulente genetico per una valutazione personalizzata.

Posso fare sport se sono portatore di una variante “VUS”?

Il riscontro di una variante “VUS” nel contesto di una malattia cardiaca già diagnostica non costituisce un fattore di preoccupazione aggiuntivo tale da richiedere restrizioni significative nell’attività sportiva; rimangono tuttavia vigenti le raccomandazioni fornite dal cardiologo riguardanti l’eventuale malattia cardiaca di base.

Ci sono lavori che non posso fare se sono portatore di una variante "VUS"?

Attualmente non ci sono raccomandazioni specifiche per limitare l'attività lavorativa in presenza di varianti "VUS". Rimangono tuttavia vigenti le raccomandazioni fornite dal cardiologo riguardanti l'eventuale malattia cardiaca di base.

Posso viaggiare se sono portatore di una variante "VUS"?

Non ci sono raccomandazioni specifiche per limitare i viaggi in presenza di varianti "VUS".

Devo seguire una dieta se sono portatore di una variante "VUS"?

Essere portatori di una variante "VUS" non implica la necessità di seguire una dieta specifica. Tuttavia, potrebbero essere valide le eventuali raccomandazioni dietetiche fornite dal medico, che potrebbe valutarne la necessità in base allo stato di salute del cuore e dei vasi sanguigni.

IL GRUPPO GENETICA DELLE CARDIOMIOPATIE

Dott. Dal Ferro Matteo
Dott.ssa Paldino Alessia
Dott.ssa Gigli Marta

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

