

SEZIONE 4

GENETICA

SECTION 4 – GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2016 in quanto le frequenze percentuali delle mutazioni nell'anno 2015 sono sovrapponibili.

La **tabella 5** riporta le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%. Risulta evidente che la mutazione più frequente in Italia è la [delta]F508 (44,7%). Grazie a un controllo longitudinale ed al conseguente recupero dei dati riferiti a una parte delle mutazioni non identificate (*unknown*), la loro relativa frequenza allelica scende dal 5,7% del 2014 al 4,0% nel 2016.

Rispetto ai dati del registro europeo⁶, in Italia viene identificata una maggior percentuale di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,6%), G542X (4,7%), 2789+5G>A (2,8%) e 2183AA->G (2,0%).

Complessivamente, nella popolazione italiana sono circa 450 gli alleli con frequenza minore dello 0,5%.

La **tabella 6** indica il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$. Come atteso, si nota che oltre il 68% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione [delta]F508 del gene CFTR. Il 7,0% dei soggetti presenta almeno un allele non identificato; è importante sottolineare che la mancata identificazione di un allele potrebbe dipendere dalla metodica utilizzata per l'identificazione delle alterazioni del gene CFTR, ovvero dal livello di approfondimento diagnostico. Alcuni laboratori, infatti, eseguono l'indagine molecolare di primo livello; altri, invece, effettuano un'indagine più approfondita mediante il sequenziamento del gene.

MUTAZIONE	NOME CDNA	NOME PROTEINA	CLASSE DI MUTAZIONE	2016*	
				n.	%
[delta]F508	c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	2	4.770	44,7
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys	2	599	5,6
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X	1	506	4,7
2789+5G>A	c.2657+5G>A		5	302	2,8
2183AA->G	c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	1	212	2,0
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X	1	204	1,9
1717-1G->A	c.1585-1G>A		1	173	1,6
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His	4	161	1,5
5T;TG12	c.[1210-12[5];1210-34TG[12]]			160	1,5
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X	1	147	1,4
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T		5	133	1,2
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X	1	121	1,1
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu		120	1,1
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro	4	83	0,8
L1077P	c.3230T>C	p.Leu1077Pro	2	80	0,7
G1244E	c.3731G>A	p.Gly1244Glu	3	79	0,7
4382delA	c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	6	64	0,6
P5L	c.14C>T	p.Pro5Leu		60	0,6
R1066H	c.3197G>A	p.Arg1066His	2	60	0,6
4016insT	c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	1	58	0,5
T338I	c.1013C>T	p.Thr338Ile	4	52	0,5
unknown				432	4,0

Tabella 5. Mutazioni con frequenza allelica $\geq 0,5\%$ (n. 5.336, n. alleli 10.672). * Anno 2016.

Table 5. Mutation with allelic frequency $\geq 0,5\%$ (No. 5,336, No. alleles 10.672). * Year 2016.

* un totale di 26 pazienti (52 alleli) sono stati esclusi dalle analisi in quanto *missing* per l'informazione «mutazione».

La **tabella 7** mostra la distribuzione dei pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutation*) riscontrata in 179 pazienti, di cui 8 in omozigosi.

La **tabella 8** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione [delta]F508 in omozigosi (21,1%) e in eterozigosi composta (47,2%). Tale frequenza si discosta dai dati europei che mostrano il 41% dei soggetti omozigoti

ti e il 41% eterozigoti composti per la mutazione [delta]F508.⁷ Inoltre, lo 0,8% dei pazienti presenta mutazioni con funzione residua in omozigosi, mentre il 6,9% in eterozigosi composta (non con F508del). Complessivamente il 15,6% dei pazienti presenta almeno una mutazione con funzione residua.

Nella **tabella 9** sono elencati i soggetti portatori di almeno una delle mutazioni di classe I (*stop codon*).

MUTAZIONE	2016	
	n.	%
[delta]F508	3.644	68,3
N1303K	566	10,6
G542X	477	8,9
2789+5G>A	290	5,4
2183AA->G	201	3,8
W1282X	195	3,7
1717-1G->A	170	3,2
5T;TG12	158	3,0
D1152H	155	2,9
R1162X	133	2,5
3849+10kbC->T	130	2,4
R553X	116	2,2
G85E	116	2,2
UNKNOWN	375	7,0

Tabella 6. Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$ (n. 5.336). Anno 2016.
Table 6. Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$ (No. 5,336). Year 2016.

MUTAZIONE GATING	2016	
	n.	%
G1244E	77	1,4
G178R	35	0,7
G1349D	24	0,4
S549R	24	0,4
S549N	10	0,2
G551D	8	0,1
S1251N	1	0,0

Tabella 7. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe III (*gating mutations*) (n. 5.336). Anno 2016.
Table 7. Number of at least one gating mutation gating carriers (No. 5,336). Year 2016.

GENOTIPO	2016	
	n.	%
[delta]F508 / Altro*	2.099	39,3
Altri genotipi	1.278	24,0
[delta]F508 / [delta]F508	1.126	21,1
[delta]F508 / Funzione residua	419	7,9
Funzione residua / Altro*	370	6,9
Funzione residua / Funzione residua	44	0,8

* «Altro» include tutte le mutazioni non [delta]F508 e non funzione residua.

Tabella 8 Prevalenza dei pazienti con mutazione F508del e funzione residua in omozigosi ed eterozigosi composta (n. 5.336). Anno 2016.
Table 8. Prevalence of Homozygous and compound heterozygous patients F508del carriers and residual function carriers (No. 5,336). Year 2016.

MUTAZIONE DI STOP	2016	
	n.	%
G542X	477	8,9
W1282X	195	3,7
R1162X	133	2,5
R553X	116	2,2
R1158X	46	0,9
E585X	45	0,8
S1455X	18	0,3
E831X	10	0,2
Q220X	9	0,2
L732X	8	0,1
Q1476X	7	0,1
R785X	7	0,1
Y849X	7	0,1
R709X	6	0,1

Tabella 9. Numero di pazienti portatori di almeno una delle mutazioni di classe I (*stop codon*) con frequenza allelica $\geq 0,1\%$ (n. 5.336). Anno 2016.
Table 9. Number of patients with at least one class 1 (*stop codon*) mutation with allelic frequency $\geq 0,1\%$ (No. 5,336). Year 2016.