

## MATERIALE INFORMATIVO

# TEST GENETICO APC

### *Che cos'è il test genetico APC?*

Nel 1991 è stato identificato il **gene APC** (Adenomatous Polyposis Coli, GENBANK71300) quale gene responsabile dello sviluppo della **poliposi adenomatosa familiare (Familial Adenomatous Polyposis Coli-FAP, OMIM175100)**, malattia ereditaria caratterizzata dalla comparsa di centinaia di adenomi colonrettali che, se non rimossi, conferiscono un alto rischio di tumore maligno in giovane età.

Ciò ha consentito di intraprendere lo sviluppo di test di laboratorio in grado di identificare alterazioni APC ereditarie per finalità cliniche (**test genetici**).

In questi anni è stato osservato che le alterazioni del gene APC che possono essere responsabili dello sviluppo della FAP sono molto numerose, di tipo diverso e localizzate lungo quasi tutto il gene. Per questo, l'esecuzione del test genetico APC è oggi laboriosa e richiede un tempo relativamente lungo (se paragonato a quello dei comuni esami di laboratorio).

**I test genetici APC attuali sono in grado di identificare mutazioni ereditabili del gene APC solo in una parte delle famiglie FAP (60-80%).**

E' probabile che in molte famiglie FAP in cui non si riescono ad identificare mutazioni APC siano presenti alterazioni APC di tipo particolare, difficili o impossibili da vedere con le tecniche di analisi del DNA oggi usate. Ci attendiamo nei prossimi anni un notevole miglioramento delle metodologie d'indagine del DNA e riteniamo quindi ragionevole pensare che ciò consentirà di offrire test genetici anche alla maggior parte di quelle famiglie FAP in cui il test genetico risulta oggi non informativo.

E' anche possibile che una parte di queste famiglie abbia una mutazione in un altro gene in grado di produrre, quando mutato, una situazione del tutto simile a quella prodotta dal gene APC. E' noto per altre malattie genetiche che in famiglie diverse, ma con uno stesso quadro di malattia, si possono osservare mutazioni di geni diversi.

### *A che scopo può essere utilizzato il test genetico APC ?*

**Il test genetico APC viene oggi utilizzato per offrire la possibilità alle persone a rischio di FAP di sapere se necessitano o meno di sottoporsi a controlli periodici.**

Al momento attuale, infatti, conoscere il preciso difetto del gene APC non condiziona le scelte mediche nei soggetti in cui sia già presente la malattia e solo in situazioni particolari si propone il test per confermare il sospetto clinico di FAP<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>La diagnosi di FAP viene fatta sulla base della presenza di > 100 adenomi colonrettali, indipendentemente dall'evidenza di una trasmissione ereditaria della poliposi colonrettale (circa un terzo dei casi di FAP non ha storia familiare). Esiste, tuttavia, una certa variabilità delle manifestazioni colon-rettali e si osservano famiglie FAP in cui sono presenti anche soggetti con pochi adenomi (inferiori alla decina). E' quindi, possibile che anche soggetti con un numero di adenomi inferiore a 100 e senza familiarità (o con una storia familiare non nota/incerta) siano portatori di mutazioni APC ereditabili.

*Quando il test genetico può essere utilizzato ?*

**Il test genetico APC è utile solo se il test genetico eseguito su un soggetto malato della famiglia ha consentito di identificare il difetto genetico APC presente in quella specifica famiglia.** Solo in questi casi, infatti, il test genetico potrà identificare i soggetti che non devono effettuare i controlli periodici in quanto non presentano la mutazione APC osservata nel familiare malato.

**Nei casi in cui la ricerca di mutazione in un malato della famiglia non porta all'identificazione della mutazione e nei casi cui non sia disponibile il DNA di alcun malato della famiglia, il test genetico non ha rilevanza ai fini della programmazione della sorveglianza dell'intestino nei soggetti a rischio. Essi, infatti, dovranno eseguire i controlli endoscopici periodici qualsiasi sia il risultato del test** perché non è possibile sapere se l'eventuale risultato negativo del test genetico nel soggetto a rischio corrisponda effettivamente ad una situazione di normalità del gene APC in quel soggetto oppure sia dovuto ad un'incapacità delle tecniche attuali di identificare la mutazione presente nella sua famiglia.

*Cosa caratterizza le mutazioni del gene APC responsabili della FAP?*

I **geni** sono quelle parti del materiale genetico (DNA) che contengono il messaggio necessario alla cellula per costruire e utilizzare una data **proteina**. Poiché le proteine svolgono nella cellula tutto quell'insieme di attività che consentono alla cellula di vivere e svolgere le sue funzioni specializzate, l'effetto della presenza di un'alterazione in un gene sarà diverso a seconda del ruolo svolto dalla proteina da esso specificata e del tipo di difetto presente.

Non conosciamo ancora l'esatta funzione della proteina Apc ma sappiamo che **quando essa è assente le cellule che rivestono il lume del colon-retto accumulano con molta facilità altre alterazioni genetiche, dando origine a polipi adenomatosi** che, se non rimossi, possono progredire nel tempo a lesioni di tipo maligno.

Nelle persone con FAP si osservano mutazioni del gene APC che producono una profonda alterazione della proteina Apc. **Esse, infatti, modificano il messaggio genetico in modo da portare alla formazione di una proteina Apc più corta del normale (per questo vengono anche indicate come 'mutazioni troncanti')**.

In assenza di analisi di laboratorio in grado di saggiare l'attività specifica della proteina Apc, non possiamo oggi interpretare con sicurezza il significato biologico di alterazioni del gene APC che abbiano come conseguenza la sostituzione di singoli residui della proteina Apc. Per questo motivo, in presenza di tale risultato, il test genetico viene considerato non informativo.

*Che tempi sono necessari per l'esecuzione del test genetico APC ?*

L'esecuzione del test genetico sul malato della famiglia necessita di tempi lunghi e ,nel nostro laboratorio, attualmente non inferiori ai 6 mesi.

Un tempo di 3-4 settimane è, invece, sufficiente per avere il risultato del test genetico quando la mutazione della famiglia è già nota.

*Esiste la possibilità che il test genetico dia un risultato sbagliato?*

Sono state prese diverse misure di sicurezza per impedire il verificarsi di un errore di laboratorio. A nostro avviso, è certo che i test eseguiti nel nostro laboratorio siano attendibili.

*Qual'è la probabilità che la mutazione APC venga trasmessa ai figli ?*

Ciascuno di noi possiede due copie del gene APC, una materna e una paterna: la probabilità di ereditare il gene mutato dal genitore portatore della mutazione è quindi del 50% per ciascun figlio.

*Avere la mutazione APC vuol dire essere malati?*

No, vuol dire aver ereditato una suscettibilità alla malattia. Tuttavia, la presenza di una mutazione APC ereditaria rende molto probabile che la poliposi si sviluppi ad un certo punto nel corso della vita, quasi sempre entro i 30 anni d'età.

Di solito, quindi, una persona con FAP ha ereditato la mutazione APC da uno dei due genitori che, a sua volta, presenta la malattia. Spesso anche altri parenti di quel genitore (un genitore, fratelli/sorelle e loro figli) hanno avuto la malattia e, ricostruendo la storia della famiglia, si vede che più generazioni, e più rami, della famiglia sono coinvolti.

Talvolta, tuttavia, nessuno dei due genitori di una persona affetta da FAP ha sviluppato la poliposi e nessuno dei due genitori è portatore della mutazione APC.

In questi casi la mutazione si è formata nell'uovo o nello spermatozoo che hanno dato origine alla persona con FAP e diviene ereditaria a partire da quella persona (= potrà essere trasmessa ai figli di quella persona)<sup>2</sup>.

*Quando si può sapere se una persona ha ereditato la mutazione APC ?*

Conoscendo il difetto genetico associato alla malattia è tecnicamente possibile sapere se il prodotto del concepimento ha ereditato a meno la mutazione APC effettuando il test genetico sul DNA estratto da un prelievo di cellule fetali (villi coriali, cellule amniotiche)(diagnosi prenatale).

**Tuttavia, oggi non siamo in grado di modificare lo sviluppo della malattia nei soggetti portatori di mutazione APC. Quindi, il test genetico è oggi utile dal punto di vista medico solo nel momento in cui il soggetto avrà l'età indicata per l'inizio della sorveglianza dell'intestino (attorno ai 12 anni).**

E' da poco tempo che questo tipo di indagine 'predittiva' è utilizzata e non sappiamo ancora quali effetti di tipo psicologico, soprattutto a lungo termine, possano derivare dall'acquisire questo tipo di informazione per bambini molto piccoli. In altre parole, si teme che il sapere che un dato bambino (e magari suo fratello/sorella no) svilupperà, molto probabilmente, la malattia possa condizionare, in

---

<sup>2</sup>se la mutazione si è formata in una cellula gametica di tipo immaturo che ha dato origine a più gameti maturi, è possibile che, da genitori sani e senza mutazione, nasca più di un figlio con la stessa mutazione. Si tratta di un evento raro che viene indicato con il termine di 'mosaicismo germinale'.

modo dannoso per il bambino, i comportamenti dei genitori verso quel bambino (es. iperproteggendolo) perché in qualche modo lo si pensa già malato.

Tuttavia, non abbiamo dati che ci indichino se e/o quando ciò sia un possibile rischio reale. Per questo, qualora i genitori preferiscano sapere lo stato genetico dei loro figli, noi solitamente siamo disponibili all'effettuazione di un test anche al di sotto dell'età in cui è consigliato effettuare i controlli clinici. La relazione tra genitori e figli è molto complessa e crediamo che, in assenza di dati che dimostrino il contrario, ogni genitore, essendo stato adeguatamente informato, sia in grado di sapere meglio di noi cosa sia meglio per la sua famiglia.

### *Aspetti non medici*

Molte persone con storia personale o familiare di FAP sono oggi nella condizione di prendere la decisione di avvalersi o meno del test genetico per la definizione del proprio rischio genetico o di quello di familiari stretti (in particolare, figli minorenni).

In questo opuscolo noi diamo informazioni che possono aiutare a prendere decisioni. Ma sappiamo anche che decidere è un passo difficile, che muove sia l'intelligenza che le emozioni.

Eseguire il test genetico è utile per riconoscere chi ha effettivamente ereditato la mutazione APC tra coloro che potrebbero averla ricevuta dal genitore malato ma non è indispensabile per poter effettuare un'adeguata sorveglianza. Per le persone giovani, a rischio di FAP in quanto figli di soggetti malati, passare da una situazione di incertezza (50% di rischio) ad una di certezza (test genetico positivo) della presenza di mutazione APC può rappresentare un momento di difficoltà in cui ci si sente particolarmente vulnerabili.

E' importante riflettere su questo prima di decidere se eseguire o meno il test genetico. Cercare di capire quali effetti esso potrebbe avere sull'attuale percezione del nostro rischio di malattia, e sul nostro vissuto familiare di malattia, può aiutarci ad affrontarne meglio il risultato, qualsiasi esso sia.

Vi sono molti "se...allora...ma..." che possono riguardare la Vostra storia passata, o i programmi futuri, prima di scegliere di fare il test genetico o di scegliere quando farlo e come prepararsi ad affrontare le possibili conseguenze.

**Parlare con persone in grado di dare un aiuto professionale (es. psicologo) può essere utile nella gestione di eventuali dubbi, ansie, paure o in momenti più specifici di difficoltà personale.**

## MISURE DI SORVEGLIANZA CONSIGLIATE AI SOGGETTI A RISCHIO DI FAP

*Per le persone a rischio di FAP, è davvero importante eseguire esami di sorveglianza dell'intestino anche in assenza di disturbi intestinali ?*

Sì, i dati a disposizione indicano che è importante diagnosticare la poliposi quando ancora non è presente alcun sintomo perché ciò permette di intervenire con misure in grado di ridurre in maniera efficace il rischio degli effetti più gravi della malattia, cioè lo sviluppo di tumori maligni del colon-retto.

Il tumore maligno del colon-retto si sviluppa a partire da lesioni di tipo benigno, i polipi adenomatosi. Solo alcune di queste lesioni benigne progrediscono nel tempo a lesioni di tipo maligno perché le cellule tumorali acquisiscono la capacità di accrescersi al di fuori della sede normale e di invadere altri tessuti. Nei soggetti FAP sono presenti centinaia di adenomi lungo il colon-retto e, se non rimossi, uno o più di essi andrà incontro a progressione maligna. Il passaggio da mucosa normale a tumore invasivo è lungo e si stima possa durare 10-15 anni.

*Come viene effettuata la sorveglianza dell'intestino ?*

La sorveglianza dell'intestino nei soggetti a rischio di FAP viene effettuata mediante **colonscopia**. Mediante l'introduzione per via rettale di uno strumento a fibre ottiche, questo esame consente di vedere direttamente la superficie interna dell'ultima parte dell'intestino (retto e colon) e, quindi, di osservare la presenza di eventuali polipi. Per fare ciò occorre svuotare preliminarmente l'intestino, che deve essere privo completamente di feci, mediante una particolare dieta e l'assunzione di soluzioni saline.

Nei soggetti a rischio di FAP viene generalmente eseguito un esame parziale, la **rettosigmoidoscopia** perché, quando presenti, i polipi sono solitamente distribuiti lungo tutto il colon-retto:

*Quanto è consigliato iniziare la sorveglianza nei soggetti a rischio ? e quanto frequentemente dovrà essere eseguita ?*

Nella maggior parte dei soggetti FAP, la poliposi si sviluppa attorno ai 20 anni. Tuttavia, sono noti casi in cui la malattia si è resa evidente anche nei primi anni di vita e dopo i 50 anni d'età.

Test genetico positivo (= presenza della mutazione identificata nei malati della famiglia) e  
Test genetico non disponibile (= non è nota la mutazione APC nei malati della famiglia):

In assenza di sintomi, l'inizio della sorveglianza endoscopica è consigliato tra i 10-14 anni. In assenza di lesioni, l'esame deve essere ripetuto ogni uno-due anni fino ai 30 anni. Dopo tale età, ai soggetti per i quali non è disponibile il test genetico viene consigliato di eseguire un controllo ogni 5 anni.

Test genetico negativo (= assenza della mutazione identificata nei malati della famiglia)

Data la recente applicazione del test genetico nella pratica clinica, viene oggi consigliata l'esecuzione di un esame endoscopico entro i 20 anni e di un successivo esame a 26-30 anni.

*Cosa si può fare quando l'endoscopia rivela la presenza della poliposi ?*

**Il numero delle lesioni adenomatose nei soggetti FAP è quasi sempre così elevato che solo la rimozione di tutto il grosso intestino riesce ad assicurare una protezione adeguata.** Il motivo per cui è molto importante eliminare le lesioni adenomatose è, infatti, che nel tempo esse possono acquisire caratteristiche di tipo maligno: in presenza di poliposi diffusa può accadere che la rimozione delle lesioni durante i controlli endoscopici non riesca ad assicurare una pulizia efficace in modo tempestivo.

Le indicazioni mediche internazionali, derivate principalmente dall'esperienza del Registro delle Poliposi del St. Mark's Hospital di Londra, sono di eseguire l'intervento di rimozione dell'intestino attorno ai 20 anni e, comunque, preferibilmente mai oltre i 25 anni.

La rimozione dell'intestino a scopo profilattico ha permesso di modificare profondamente la storia naturale della malattia riducendo in modo significativo il rischio di sviluppare un tumore maligno del colon-retto in giovane età.

*Quali sono le conseguenze dell'intervento chirurgico?*

Ogni situazione clinica ha delle particolarità. La scelta della modalità chirurgica (ne vengono proposte più d'una) con cui eseguire l'intervento può e deve essere dettagliata con l'aiuto del chirurgo e dei riabilitatori che interverranno nel periodo post-operatorio. Infatti, la rimozione del grosso intestino richiede un periodo di rieducazione delle funzioni corporee.

Si tratta in ogni caso di un intervento chirurgico importante che deve essere eseguito da un chirurgo con esperienza specifica. Poiché si tratta di un intervento di tipo preventivo che non riveste carattere di urgenza, è possibile pianificarlo e valutare le diverse opzioni con tranquillità.

*Si può fare qualcosa per evitare lo sviluppo della poliposi ?*

Attualmente non esistono dati che dimostrano che farmaci o diete particolari sono in grado di modificare lo sviluppo della malattia. Abbiamo dei dati sperimentali che indicano che ciò potrebbe essere possibile e sulla base di essi è in corso uno studio su persone giovani con la mutazione APC ma senza segni di malattia. Ci vorranno diversi anni prima di avere qualche risposta.

Pertanto, non ci sentiamo di consigliare ai portatori di mutazione APC alcun regime dietetico o stile di vita particolare rispetto a quelli (dieta mediterranea ricca di fibre e povera di grassi; esercizio fisico; astensione dal fumo) che sembrano essere indicati per prevenire diversi tipi di malattie in tutta la popolazione.

*La malattia interessa anche altri organi oltre al colon-retto ?*

Si possono avere altre manifestazioni di malattia. Misure di sorveglianza specifiche sono consigliate dai protocolli internazionali solo nei soggetti che presentano poliposi intestinale e riguardano il tratto digestivo superiore (esofago-gastro-duodenoscopia da eseguirsi ogni 3 anni, con particolare

attenzione alla zona attorno alla papilla di Vater). Con una certa frequenza, infatti, i soggetti FAP formano polipi anche nello stomaco e nel duodeno.

*Il test genetico ci dice qualcosa sull'età di insorgenza dei polipi o sul rischio di manifestazioni in altre sedi ?*

Sono state osservate delle correlazioni tra la sede della mutazione APC e la presenza di alcune caratteristiche della malattia (es. età d'insorgenza e numerosità delle manifestazioni colon-rettali, rischio di sviluppare alcune manifestazioni extra-intestinali). **Tuttavia, questi dati sono preliminari ed è anche noto che le manifestazioni della FAP sono molto variabili anche fra persone della stessa famiglia**, cioè con la stessa mutazione APC, per cui è probabile che altri fattori genetici oltre ad APC siano in grado di condizionare lo sviluppo della malattia. Inoltre, è possibile che parte della variabilità sia legata a fattori ambientali.

## PROSPETTIVE

*L'identificazione del gene APC porterà cambiamenti nella prevenzione o nel trattamento della FAP ?*

A quasi dieci anni di distanza dall'isolamento del gene APC, l'unica applicazione clinica di tale scoperta rimane quella dell'utilizzo del test genetico nell'identificazione delle persone a rischio.

Questo è un risultato importante della ricerca perché consente di evitare controlli non necessari a tutte le persone che non risultano portatrici della mutazione APC presente nei familiari malati.

Inoltre, l'identificazione del gene responsabile di una malattia ereditaria è il punto di partenza per arrivare ad un cambiamento nel modo di prevenire o di curare quella malattia.

Rappresenta, infatti, il passaggio fondamentale ed indispensabile per riuscire a conoscere cosa di specifico succede nelle cellule e nei tessuti in cui la malattia si sviluppa e, quindi, per cercare modi mirati ed efficaci per evitare, o contenere, i danni prodotti dalla mutazione genetica.

Non possiamo sapere se e quando dagli studi in corso potranno derivare informazioni che siano utili anche a coloro che hanno ereditato la mutazione APC ma è ragionevole pensare che ciò possa avvenire in futuro. Riteniamo che la ricerca sia un motore fondamentale per migliorare le conoscenze e la pratica medica.

**Speriamo di essere riusciti a rispondere ai quesiti che Vi hanno spinto a chiedere la consulenza genetica e di essere stati d'aiuto nelle scelte future riguardanti la Vostra salute.**

**Siamo a disposizione per ulteriori chiarimenti.**