

# IVNPD – Gruppo di lavoro Genetica

## SOP refertazione analisi molecolare del gene *C9orf72*

### 1. Indicazione al test

L'espansione di C9orf72 è attualmente la più frequente causa genetica di forme familiari e sporadiche di Sclerosi Laterale Amiotrofica (ALS) e Demenza Frontotemporale (FTD) (*DeJesus-Hernandez M. et al., 2011*), ma il suo ruolo patogenetico è stato anche riconosciuto in altre demenze, compresa la AD, diversi parkinsonismi e malattie simili alla Corea di Huntington. Nonostante queste informazioni che rivelano il contributo importante di tale alterazione in diverse malattie associate a demenza, una precisa correlazione genotipo-fenotipo è tuttora mancante a causa della ridotta penetranza e della espressività variabile (*Gendron TF et al. 2018, Cooper-Knock J et al. 2014*). Occorre inoltre considerare che nelle varie popolazioni è stata osservata una notevole variabilità nella frequenza di distribuzione dell'espansione di C9orf72 (*Moore et al., 2020*).

L'indicazione ad eseguire tale indagine è pertanto strettamente connessa ad una valutazione clinica, strumentale e di diagnostica di laboratorio.

### 2. Tipologia del test

Il gruppo di lavoro raccomanda di specificare nel referto la metodica utilizzata. In caso dell'utilizzo di metodiche home made (non distribuite commercialmente) indicare se è stata eseguita una validazione interna (in conformità a quanto previsto dall'art.5 par.5 del Regolamento UE 2017/746)

### 3. Classificazione ed interpretazione degli alleli

Il gruppo di lavoro osserva che l'assenza di espansione è univocamente considerata un allele normale, che le espansioni di notevoli dimensioni (>60/80) sono univocamente considerate patologiche ma non esiste un cut-off univoco che separi gli alleli patologici da quelli normali. Una specifica ricognizione condotta tra gli istituti afferenti all'istituto virtuale conferma questa eterogeneità interpretativa (fig.1)

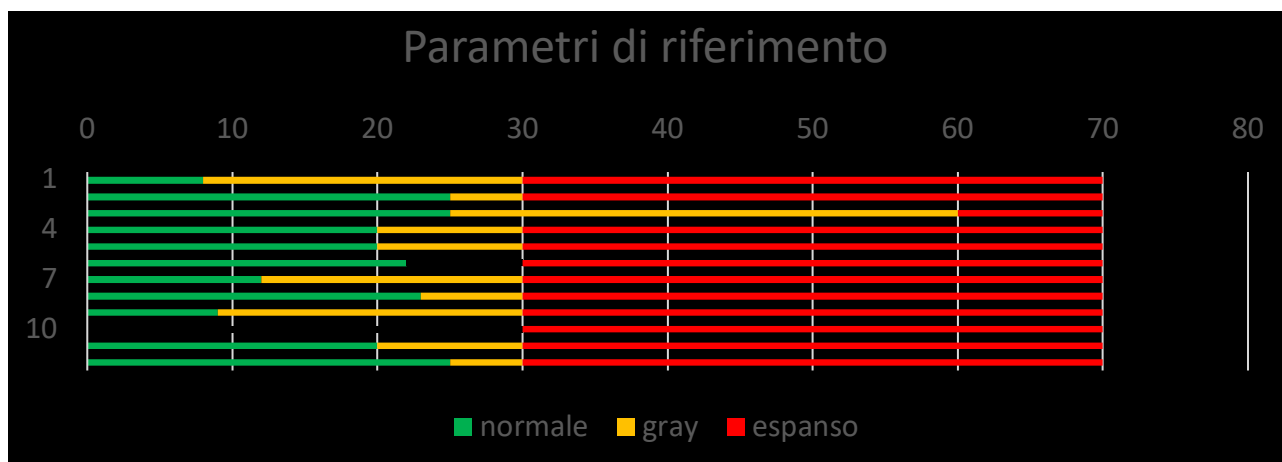


Fig.1. Criteri interpretativi relativi all'indagine per C9orf72 adottati nei centri afferenti all'IVN Demenze

Per uniformare i criteri interpretativi è stato suggerito uno studio collaborativo volto alla determinazione della distribuzione degli alleli in soggetti di età  $\geq 70$  anni neurologicamente sa

ni. Il centro coordinatore ha richiesto ed ottenuto l'approvazione del proprio comitato etico. Siamo pertanto in attesa di conoscere i tempi per l'erogazione dei fondi destinati al progetto.

#### **4. Standardizzazione delle metodiche**

Il gruppo di lavoro rileva che sarebbe auspicabile utilizzare la medesima tecnologia tra tutti i centri afferenti all'istituto virtuale. Lo studio proposto potrebbe inoltre essere utilizzato per promuovere la certificazione IVD dell'unico test commercialmente disponibile (AmplideX® PCR/CE *C9orf72* Kit - Asuragen) (allegati IX-XI del Regolamento UE 2017/746).

#### **5. Consulenza genetica**

Il gruppo di lavoro consiglia di includere in tutti i referti che riportano alleli espansi l'indicazione alla consulenza genetica. Ad esempio, nel referto si può aggiungere la seguente frase:

*Si raccomanda consulenza genetica. In particolare, per una corretta interpretazione, il risultato riportato nel presente referto deve essere discusso con il genetista medico e con il neurologo di riferimento.*

#### **6. Ulteriori considerazioni**

In considerazione dell'insorgenza tardiva, espressività variabile e penetranza incompleta nonché della difficile correlazione tra genotipo-fenotipo il gruppo di lavoro raccomanda che un eventuale test genetico nei familiari di un soggetto con allele espanso, privi di evidenze neurologiche, debba seguire il percorso dei test presintomatici ed includere quindi consulenza genetica, visita neurologica, colloquio/i psicologico-clinico/i.

#### **Bibliografia**

- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-256. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.011.
- Gendron TF, Petrucelli L. Disease Mechanisms of C9ORF72 Repeat Expansions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 8(4):a024224. doi: 10.1101/cshperspect.a024224.
- Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathol*. 2014. 127(3):333-45. doi: 10.1007/s00401-014-1251-9.
- Moore KM, Nicholas J, Grossman M, et al., Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):145-156. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1.