

STUDIO DI UNA FAMIGLIA AFFETTA DA CHARCHOT MARIE TOOTH DI TIPO 1A MEDIANTE MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION (MLPA).

Simona De Toffol¹, Francesca Dulcetti¹, Anna Maria Ruggeri¹, Pietro Paolo Maggio², Federico Maggi¹, Giuseppe Simoni¹, Francesca Romana Grati¹.

¹Ricerca e Sviluppo, Citogenetica e Biologia Molecolare, TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.A., Busto Arsizio, Varese

²U.O.C di Citogenetica e Genetica Molecolare, P.O. "Sacro Cuore di Gesù", Gallipoli, Lecce.

La malattia di Charchot Marie Tooth (CMT) è la più frequente tra le polineuropatie genetiche e presenta una vasta eterogeneità clinica e genetica con un'incidenza complessiva di 1:2500. La CMT di tipo 1A è la forma più comune e rappresenta il 70-80% di tutti i casi CMT.

La maggior parte dei casi CMT1A (>98%) è caratterizzata dalla duplicazione di una regione di 1.5 Mb comprendente il gene PMP22 (17p11.2-p12). Tale sbilanciamento deriva probabilmente da un evento di crossing-over ineguale tra due regioni omologhe fiancheggianti il gene PMP22.

In questo lavoro è stata indagata la presenza di tale duplicazione mediante MLPA specifico per la regione CMT1/HNPP in un paziente di 60 anni con diagnosi clinica di CMT1A. L'analisi ha confermato la presenza della duplicazione dei geni TEKT3, PMP22 e COX10 interni alla regione CMT1/HNPP. L'indagine estesa successivamente anche ai tre figli con segni presintomatici della malattia e alla nipote asintomatica ha confermato la presenza della duplicazione nei primi ed un contributo normale in quest'ultima. I risultati ottenuti sono stati confermati mediante polimorfismi STR specifici.

L'analisi MLPA è stata in grado di evidenziare variazioni del numero di copie del gene in maniera rapida ed efficace; ciò la rende una metodica particolarmente adatta alla routine diagnostica di CMT1A soprattutto se confrontata con i più comuni sistemi finora utilizzati per la diagnosi molecolare della malattia, caratterizzati da una scarsa sensibilità, elevato costo, lunghi tempi d'esecuzione (Southern Blot, PFGE, FISH) o da una possibile non informatività (STR). Inoltre, MLPA consente anche di evidenziare casi con riarrangiamenti coinvolgenti solo alcuni esoni di PMP22 altrimenti non riconoscibili con altre metodiche.