



Pio
Istituto
dei Sordi

Prot. N°	48/16
Ricevuto il	11/2/16
Risposto il	

SETTORE:.....
.....Anno: _____

PROGETTI

Modulo "Richiesta di contributo economico per Progetti"

Denominazione: FONDAZIONE AUDIOLOGICA VARESE ONLUS
Sede Legale: Via SABOTINO n.12 C.a.p. 21100 Città VARESE
Sede Amministrativa:
Forma giuridica: FONDAZIONE
Data costituzione: 2003
Codice Fiscale/Partita I.V.A.: 95051160125
Iscrizione al Registro di/della: REGIONALE in data 14/11/2003 al n. 1593
Numero di telefono: 0332278506
Numero di fax: 0332278591
Sito Internet: www.audiologia.it
Indirizzo e-mail: segreteria.fav@gmail.com

Il sottoscritto/a (indicare nome e cognome) ROSANGELA ARANCIO
in qualità di PRESIDENTE nato a SIRACUSA il 28/06/1962 residente in Via PALATINO 11.
Città MILANO (Codice Fiscale: RNCRNG62H68I754L), telefono: 3459365787
e-mail: rosangelarancio@libero.it

chiede

un contributo per il progetto denominato:

La genetica della ipoacusia

Circa 1-3 bambini ogni 1000 nati presentano una sordità di grado medio-profondo tale da determinare conseguenze importanti sullo sviluppo del linguaggio e psicofisico.
Di queste forme il 60% ha una causa genetica. Le forme a base genetica sono per il 70% dei casi non sindromiche e per il 30% dei casi correlate a una sindrome più complessa, associata a dismorfie e malformazioni varie. I geni coinvolti nelle varie forme sono più di 100 ma alcuni più frequentemente responsabili delle forme non sindromiche, ad esempio i geni Connessina 26, Connessina 30, le mutazioni mitocondriali A1555G e A7445G. Per le forme sindromiche più frequenti quali le sindromi di Usher, Waardenburg, CHARGE, Treacher Collins, Noonan, BOR, Pendred, Alport, sono responsabili geni specifici es SLC26A4, PAX3, MITF, SOX10, MYO7CL ed altri.

La indagine genetica è fondamentale sia per comprendere la causa della sordità sia per definire i rischi di ripetizione nell'ambito di una famiglia, ricorrere alle terapie specifiche precoci, aiutare le famiglie nella loro pianificazione familiare ed evitare indagini o terapie inutili.

A Varese la collaborazione pluriennale tra la SSD Citogenetica e Genetica Medica e il reparto di Audiologia, ha permesso di studiare più di 1000 pazienti, nei quali sono stati indagati i geni Connexina 26, connexina30, mutazioni mitocondriali, Connexina 31, Connexina 43, micro RNA96.

Sono state identificate mutazioni nel 36% dei pazienti non sindromici ed è stata identificata la causa di patologie sindromiche in tutti i pazienti clinicamente selezionati. Tra i pazienti con mutazioni genetiche, l'87 % coinvolgevano la Connexina 26, il 10% le mutazioni mitocondriali, il 3% la Connexina30, l'1% il micro RNA 96. Sono state anche identificate mutazioni nuove mai riportate in letteratura

Tutti i pazienti, dopo inquadramento audiologico clinico, sono stati visitati nell'ambulatorio di genetica medica, sottoposti alle indagini genetiche specifiche utili e successivamente a tutte le famiglie è stata effettuata una consulenza genetica.

Per scoprire la causa dei pazienti in cui non sono state identificate mutazioni con i test effettuati, è in progetto di estendere lo studio ad altri geni utilizzando la tecnologia NGS (next generation sequencing) di prossima introduzione.

Nei pazienti sindromici in cui le indagini su singoli geni non hanno evidenziato mutazioni, è stata effettuata la indagine Array-CGH ad alta risoluzione che ha identificato CNV (Copy Number Variations) responsabili della patologia.

OBIETTIVI E FINALITA' del Progetto:

Allo scopo di proseguire nelle indagini genetiche sopra indicate, fondamentali per i bambini ed adulti affetti da ipoacusia e le loro famiglie, occorre finanziare un ricercatore biotecnologo esperto.

Il biotecnologo si occuperà degli aspetti tecnici e di interpretazione dei risultati delle indagini molecolari per la diagnosi di ipoacusia a base genetica. Collaborerà con lo staff medico della SSD Citogenetica e Genetica Medica e della SSD Audiologia.

DESTINATARI del Progetto:

pazienti Servizio di Audiovestibologia

La casistica di Varese

Sono stati indagati dal punto di vista genetico 1011 pazienti affetti da ipoacusia profonda (età da 1 a 89 anni), di cui 914 non sindromici (90.4%), 41 con sindromi note associate a ipoacusia e 56 con sindromi non note. Tutti i pazienti sono stati indagati clinicamente presso la UO di audiologia ed è stata loro effettuata una visita genetica ambulatoriale. Nessuna famiglia si è rifiutata di firmare i consensi per effettuare gli approfondimenti genetici indicati o per fotografie e di estendere alla famiglia le indagini. Le modalità di trasmissione identificate sulla base degli alberi genealogici sono state :60% recessive,17% dominanti, 4% mitocondriali,2%X-linked . Le indagini molecolari effettuate a tutti i pazienti non sindromici sono state: sequenziamento del gene GJB2(esone 2 e promotore UTR), delezioni d13s1830 e d13s1854 (GJB6) , analisi delle mutazioni mitocondriali A7445G (gene MTTS1) e A1555G (gene MTRNR1), micro RNA96 (MIR96) geni GJB3 e GJA1. Per le forme sindromiche sono state effettuate le indagini geniche specifiche e la indagine array-CGH; le sindromi più riscontrate sono: Waardenburg, Usher, Pendred, BOR, sindromi da microriarrangiamento (CNVs). La frequenza di mutazioni patogenetiche nei pazienti non sindromici è di 27% (248 /914). Le mutazioni riscontrate sono 35delG omozigote(63,5%), eterozigote composto GJB2(24%),doppio eterozigote GJB2 /GJB6 (3%), mitocondriali (5%). Mutazioni nel promotore probabilmente patogenetiche sono state riscontrate in 10

casi (8 casi in eterozigosi composta in trans, 2 casi in omozigosi). In altri 11 casi sono presenti dei polimorfismi frequenti in sud America. Mutazioni nuove in GJB2 mai descritte in letteratura sono state riscontrate in 4 casi. La rara mutazione G130V nel gene GJB2 è responsabile di forme dominanti anche senza lesioni cutanee, al contrario di quanto finora riportato. Due famiglie con ipoacusia dominante hanno mostrato mutazioni in MIR96, ma la mutazione in entrambe non segrega con la patologia indicando che mutazioni in MIR96 sono rare in Italia e non sufficienti a determinare ipoacusia. Mutazioni mitocondriali sono state riscontrate in 23 famiglie (16 casi A1555G, 5 casi A7445, 1 caso con doppia mutazione A1555G / R127H, 1 caso con mutazione nuova). Delezioni nella gene GJB6 sono state riscontrate in eterozigosi composta con mutazioni GJB2, nel 2% dei casi mutati (0.7 del totale) Nessuna delezione di 13s1854 è stata identificata indicando la sua assenza in Italia. Mutazioni in GJA1 sono state riscontrate in eterozigosi in 14 pazienti (c.758C>T , 104insA, 16701102del C) tutte sono polimorfismi e riscontrati anche in controlli. In GJB3 sono state riscontrate mutazioni eterozigoti per lo più polimorfiche. Conclusioni: le mutazioni più frequenti sono in GJB2, GJB6 e mitocondriali. Le varianti all'interno della regione non codificante GJB2 sono a significato incerto; GJA1 non presenta mutazioni patogenetiche certe, le varianti in GJB3 sono non patogenetiche; mutazioni in MIR96 non sono sufficienti a determinare la ipoacusia, la mutazione G130V non è obbligatoriamente associata a lesioni cutanee. Infine la analisi array CGH effettuata nei casi di sindromi ignote ha permesso di identificare CNV patogenetiche in 5 pazienti. Le CNV sono: del 1p36.3, del 4q13.1-3, del 4q28.1 + del 18q12,3, dup 17p13.3, del 22q13,1. Questi dati suggeriscono che la indagine array-CGH debba essere inserita nel percorso diagnostico della ipoacusia congenita sindromica e probabilmente anche non sindromica.

TEMPI DI REALIZZAZIONE del Progetto: dal 01/03/2016 al 31/12/2016