



Ruolo del data base BIOPKU in pazienti con diagnosi genetica di fenilchetonuria/iperfenilalaninemia: la nostra esperienza



Concetta Aloï¹, Alessandro Salina¹, Michela Cassanello¹, Olga Mazza¹, Renata Bocciardi⁴, Mohamad Maghnie², M. Cristina Schiaffino³

¹ Labsem, Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS G. Gaslini

² Clinica Pediatrica e Endocrinologia G. Gaslini, DINO GMI, Università degli Studi di Genova

³ Clinica Pediatrica e Endocrinologia, IRCCS G. Gaslini

⁴ UOC Genetica Medica, IRCCS G. Gaslini, DINO GMI, Università degli Studi di Genova

email: concettaaloi@gaslini.org

BACKGROUND

La **fenilchetonuria (PKU)** (OMIM # 261630) è un difetto del metabolismo degli aminoacidi (1:10000 neonati) **causato da varianti bialleliche patogenetiche del gene PAH** codificante l'enzima fenilalanina idrossilasi (12q22-q24.2) che converte la fenilalanina (Phe) in tirosina (Tyr).

Elevati livelli ematici di Phe determinano **alterazioni nello sviluppo del sistema nervoso centrale**. Una **diagnosi precoce di PKU** è possibile grazie al **programma di screening neonatale (SN)**. Lo SN viene effettuato nelle prime ore di vita, mediante un prelievo di sangue dal tallone del neonato e depositato su un apposito cartoncino di carta assorbente (**Dried Blood Spot, DBS**).

Le linee guida internazionali raccomandano il controllo per tutta la vita della concentrazione di Phe nel sangue con la dieta e/o terapia medica.

Sapropterina dicloridrato è un preparato sintetico di tetraidrobiopterina (**BH4**), il cofattore naturale di PAH.

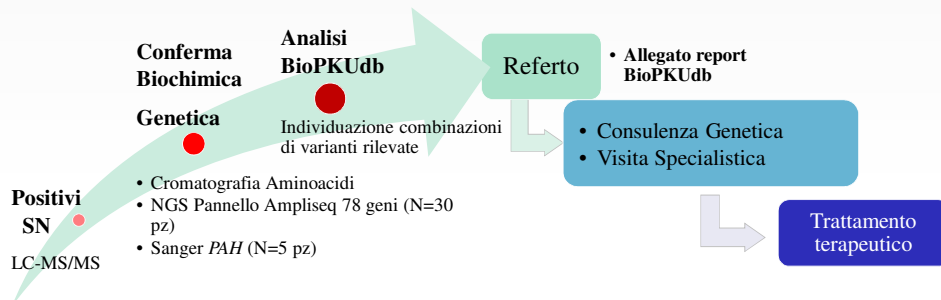
BioPKUdb è un banca dati pubblica nella quale sono riportate **1553 varianti patogenetiche di PAH**, i **genotipi di 17839 pazienti con fenilchetonuria/iperfenilalaninemia (HPA)**, i loro rispettivi **fenotipi clinici** e la loro **responsività al trattamento con BH4**.

SCOPO DELLO STUDIO

Genotipizzare soggetti con alterazione rilevata al programma di SN per **PKU/HPA** e **valutare** l'utilità di **BioPKUdb** nella pratica clinica

PAZIENTI E METODI

- I **35 neonati**, individuati nel programma di Screening Neonatale, presentavano alti livelli di Phe e livelli di Tyr normali o bassi
- Indagine Molecolare: NGS (Ampliseq) di 78 geni causativi di errori congeniti del metabolismo o Sanger di **PAH**
- Analisi BioPKUdb (<http://www.biopku.org>)



RISULTATI

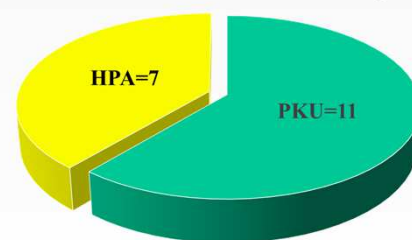
Analisi Molecolare

- 88% dei casi (N=31 probandi): varianti patogenetiche bialleliche in **PAH**
- in 4 neonati: rilevata una sola variante patologica allo stato eterozigote
- c.115_117delTTC, p.Phe39del** è risultata "novel"

Analisi BioPKUdb

- Il **51% (N=18)** delle varianti è presente in BioPKUdb:
 - 11** associate a pazienti con **PKU**
 - 7** a soggetti con **HPA**
- La responsività delle combinazioni di varianti a BH4 è del 50%
- (di una non sono riportati dati)

BioPKUdb: Predizione Fenotipo



BioPKUdb: Risposta a BH4



CONCLUSIONI

L'approccio **NGS** permette una **diagnosi genetica rapida**; l'utilizzo di **BioPKUdb** e l'incremento dei dati in esso riportati **rende più agevole la comprensione del dato genetico** identificato e indirizza il clinico ad un **rapido e corretto approccio terapeutico** nei pazienti con PKU/HPA.