

**ID: 170**

Area di Laboratorio

Poster

Parole chiave: talassemia NTDT, screening, splicing, analisi di sequenza

### **CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DI MUTAZIONI RARE NEL GENE BETA-GLOBINICO IN PAZIENTI CON TALASSEMIA DI TIPO NTDT**

**Stella Puzone<sup>1</sup>, Maria Rosaria Storino<sup>1,2</sup>, Mariarosaria Giuliano<sup>1</sup>, Aldo Filosa<sup>3</sup>, Silvia Costantini<sup>3</sup>, Patrizia Cinque<sup>3</sup>, Francesca Aquila<sup>1</sup>, Paola Izzo<sup>1,2</sup>, Michela Grosso<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dip. Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Italia; <sup>2</sup>CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli;

<sup>3</sup>U.O.S.D. Malattie Rare del Globulo Rosso, AORN A. Cardarelli, Napoli; [michela.grosso@unina.it](mailto:michela.grosso@unina.it)

Le forme di talassemie non trasfusione-dipendenti (NTDT) presentano un'elevata eterogeneità clinica e molecolare, spesso di difficile valutazione. Recentemente, sono giunte alla nostra osservazione due pazienti con NTDT per le quali non era stato finora possibile definire in modo esaustivo il genotipo responsabile di tali condizioni.

Una paziente di 72 anni presentava una severa anemia ipocromica microcitica (Hb 8,5 g/dL, MCV 58,6 fL, MCH 15,1 pg, MCHC 25,8 g/dL), HbA2 7,2 %, HbF 2,2 %, e assetto marziale nella norma. All'esame obiettivo presentava pallore, splenomegalia, litiasi biliare e bronchiti ricorrenti. L'analisi di sequenza del gene  $\beta$ -globinico ha mostrato la presenza allo stato omozigote di una rara mutazione nella regione 5'UTR, HBB:c.[ $-29G>A$ ] che attiva un sito criptico di inizio della traduzione a monte del normale codone ATG e che determina un frameshift di lettura e la comparsa di un codone di terminazione prematuro più a valle. Tale mutazione, descritta come responsabile di  $\beta^+$ -talassemia, finora non era mai stata riportata in omozigosi, ma solo in combinazione con altri difetti  $\beta$ -talassemici.

Un'altra paziente di 51 anni mostrava una forma di NTDT meno severa, con anemia ipocromica microcitica (Hb 9,0 gr/dL, MCV 70,1 fL), HbA2 5,5% e HbF 4,0%, e assetto marziale nella norma. L'analisi molecolare ha mostrato la presenza in eterozigosi della mutazione di tipo  $\beta^\circ$ , HBB:c.[ $92+1G>A$ ], e di una nuova mutazione nel codone 10, HBB:c. [ $33C>G$ ], ( $GCC>GCG$ , Ala>Ala). Poiché tale mutazione non determina una sostituzione aminoacidica, non è chiaro il suo significato clinico. Tuttavia, poiché per lo stesso codone è riportata una mutazione simile di tipo  $\beta^+$ , ( $GCC>GCA$ , Ala>Ala), che attiva un sito criptico di splicing, un effetto simile si può ipotizzare anche per la sostituzione nucleotidica da noi osservata che, pertanto, in associazione con una mutazione di tipo  $\beta^\circ$ , può essere responsabile della forma di talassemia di tipo NTDT osservata in questa paziente.

Ancora oggi, presso diversi centri che si occupano di talassemia, si trovano in gestione pazienti con fenotipo clinico ascrivibile a quello di NTDT e per i quali è stata individuata una sola alterazione genica. La disponibilità di un'ampia gamma di metodiche per l'identificazione di difetti rari o finora mai descritti è quindi di fondamentale importanza per la definizione completa del genotipo e per un efficace programma di prevenzione per le emoglobinopatie.