



LA GENETICA

**Fresco[®]
Parkinson
Institute**



Fondazione IRCCS
Ca' Granda
Ospedale Maggiore
Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Materiale prodotto
dal team di Neurologi
del Centro Fresco di Milano

IL RUOLO DELLA GENETICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Le cause della malattia di Parkinson (MP) sono sconosciute nella maggioranza dei casi. Generalmente si ritiene che una combinazione di fattori genetici e ambientali ne sia responsabile e che l'entità del coinvolgimento di ciascuno di questi fattori vari da persona a persona. La comprensione della connessione tra la MP e la genetica può aiutarci a capire come la malattia si sviluppa e come potrà essere curata.

La genetica e la sua rilevanza nelle malattie

La genetica è il campo della scienza che esamina che studia i geni, l'ereditarietà e la variabilità genetica negli individui. Un ruolo centrale in questa disciplina lo svolge il DNA. Si può pensare al DNA di ognuno di noi come ad una raccolta di migliaia di geni che, in collaborazione con l'ambiente, contribuiscono a determinare ciò che siamo. Ogni gene è come una ricetta utilizzata per preparare specifiche proteine, necessarie al nostro corpo per funzionare normalmente. Le modifiche nei nostri geni, note come mutazioni o varianti, possono modificare la ricetta, alterando la forma e la funzione delle proteine nel nostro corpo. Queste modifiche sono per lo più innocue, ma in alcuni casi possono influenzare il nostro rischio di sviluppare una malattia.

La genetica del Parkinson

Negli ultimi anni, gli scienziati hanno compiuto progressi significativi nella comprensione delle basi genetiche della MP in quanto hanno identificato diversi geni che sono causativi o che aumentano il rischio di sviluppare la malattia.

La MP è raramente determinata da una singola mutazione genetica (forme monogeniche). Si ritiene al momento che le forme monogeniche siano responsabili di circa il 10-15% di tutti i casi di MP. Alcuni gruppi etnici, come gli ebrei ashkenaziti e i berberi/arabi nordafricani, sono più frequentemente portatori di specifiche mutazioni collegate alla MP.

Le mutazioni vengono trasmesse da una generazione all'altra o possono occorrere "de novo" nelle persone. I principali modelli di ereditarietà delle malattie genetiche sono: 1) autosomico dominante, 2) autosomico recessivo, 3) legato al cromosoma X. Nelle forme dominanti la MP è presente anche nelle generazioni precedenti anche se non necessariamente in tutte le generazioni. Nelle forme recessive i genitori sono portatori sani di mutazioni, che solo quando presenti in combinazione in un singolo soggetto determinano la MP. Nelle forme legate al cromosoma X la madre (solitamente asintomatica) trasmette al figlio maschio la mutazione genetica che determina la MP. Tutte e tre queste modalità di trasmissione sono state descritte nella malattia di Parkinson. Ogni forma monogenica di MP ha la sua forma specifica di ereditarietà.

Se una persona risulta positiva per una determinata mutazione genetica associata al Parkinson - come una mutazione nei geni LRRK2, GBA1 e SNCA - il suo rischio potrebbe aumentare, ma potrebbe non sviluppare mai il Parkinson (concetto di penetranza incompleta della mutazione). Alcune mutazioni "deboli" che aumentano solo lievemente il rischio di MP vengono definiti fattori di rischio genetici.

Gene	Ereditarietà	Frequenza
<i>GBA1</i>	Fattore di rischio (o autosomica dominante)	5-15% di tutti i pazienti
<i>LRRK2</i>	Autosomica dominante (o fattore di rischio)	1-5% di tutti i pazienti
<i>RAB32</i>	Autosomica dominante (o fattore di rischio)	Rara
<i>SNCA</i>	Autosomica dominante ad elevata penetranza	Rara
<i>VPS35</i>	Autosomica dominante ad elevata penetranza	Molto rara
<i>PRKN</i>	Autosomica recessiva	10-15% dei pazienti ad esordio precoce
<i>PINK1</i>	Autosomica recessiva	5% dei pazienti ad esordio precoce
<i>PARK7</i>	Autosomica recessiva	Molto rara
<i>VPS13C</i>	Autosomica recessiva	Molto rara
<i>RAB39</i>	Legata al cromosoma X	Molto rara

Caratteristiche cliniche dei sottotipi genetici più comuni:

- **GBA1:** Le caratteristiche cliniche della MP associata a mutazioni di *GBA1* sono quelli tipici della MP. Tuttavia, questa forma è caratterizzata, nel complesso, da un esordio più precoce, da una progressione motoria leggermente più rapida e da un rischio maggiore di declino cognitivo, psicosi e disautonomia. È possibile che la stimolazione cerebrale profonda (DBS) possa peggiorare i sintomi cognitivi in questi pazienti.

-
- **LRRK2 (dardarina):** I pazienti con mutazione di LRRK2 mostrano caratteristiche cliniche e progressione tipiche della MP. Spesso manifestano forme ad insorgenza tardiva con caratteristiche cliniche tipiche di parkinsonismo asimmetrico dominato dal tremore con bradicinesia e rigidità. Il deterioramento cognitivo e l'iposmia sono meno comuni in questi pazienti. La maggior parte dei pazienti ha una risposta eccellente al trattamento dopaminergico.
 - **SNCA (alfa-sinucleina):** I pazienti con mutazione di SNCA hanno solitamente un esordio dei sintomi nella quarta o quinta decade, ma circa un terzo ha un'età di esordio ancora più precoce. Il declino cognitivo è più frequente rispetto alla media della MP. Caratteristiche motorie atipiche, come la distonia cervicale precoce, i segni piramidali e la sindrome dell'arto alieno, possono essere presenti. Molti pazienti presentano una buona risposta ai trattamenti dopaminergici e in alcuni casi possono essere sottoposti a DBS con beneficio sulle abilità motorie.
 - **PRKN (Parkina):** Mutazioni di PRKN determinano MP giovanile ad insorgenza tipicamente nella terza o quarta decade. All'esordio le manifestazioni cliniche includono spesso distonia degli arti inferiori. La depressione è piuttosto comune in assenza di compromissione cognitiva. Di solito, i pazienti con MP associata a PRKN hanno una risposta eccellente alla levodopa e una progressione più lenta della malattia. Le discinesie sono comuni nelle fasi successive.
 - **PINK1:** Mutazioni di PINK1 sono associate alla PD a insorgenza precoce. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle dovute alle mutazioni di PRKN, con la distonia degli arti inferiori come caratteristica clinica predominante. I pazienti con MP associata a PINK1 di solito mostrano una buona risposta alla levodopa e una lenta progressione della malattia.

Perché è importante la genetica nella MP

Fino a pochi anni fa i test genetici non venivano offerti frequentemente alle persone con MP a causa della scarsa utilità clinica percepita da molti neurologi e dei presunti alti costi dell'analisi. Al contrario, i test genetici possono aiutare i neurologi a dare informazioni più accurate sul decorso della malattia e sulla risposta clinica ai trattamenti. Inoltre, l'avvento delle tecniche di innovative di sequenziamento genico ha drasticamente ridotto i tempi ed i costi dell'analisi genetica.

Attualmente, non esistono linee guida internazionali per quanto riguarda i test genetici nella MP. L'opinione attuale degli esperti è che, almeno nei paesi sviluppati, i test genetici dovrebbero essere offerti a tutte le persone con MP con insorgenza della malattia prima dei 50 anni, presenza di familiari con MP, specifiche discendenze etniche o caratteristiche cliniche suggestive di una specifica causa genetica. Poiché sono in corso studi clinici sperimentali che stanno testando terapie per trattare le persone con MP portatrici di determinate mutazioni genetiche sembra ragionevole ampliare l'offerta di test genetici anche a persone con insorgenza più tardiva della MP. Consultate il vostro medico per determinare se siete idonei a partecipare a studi clinici basati sui geni.

Le terapie avanzate nella MP includono la DBS e l'infusione di gel intestinale di levodopa/carbidopa (Duodopa) e vengono utilizzate quando i trattamenti farmacologici tradizionali diventano meno efficaci o mal tollerati dai pazienti. Nonostante i test genetici non vengano eseguiti routinariamente prima dell'inizio di terapie avanzate, una caratterizzazione genetica di questi pazienti è fondamentale per raccogliere dati e aumentare la nostra conoscenza. Il ruolo della genetica in questo ambito è al centro di numerose indagini da parte dei ricercatori. Al momento sono disponibili diverse pubblicazioni sulla risposta clinica alla DBS in alcune forme monogeniche. Più specificamente, tutte le forme monogeniche studiate (LRRK2, GBA1, PRKN) mostrano una soddisfacente risposta dei sintomi motori (rallentamento, rigidità e tremore) alla stimolazione. Meno chiaro è l'effetto a lungo termine sulle funzioni cognitive nei pazienti con portatori di mutazioni GBA1 ma studi collaborativi internazionali stanno cercando di dare una risposta chiara a questo punto.

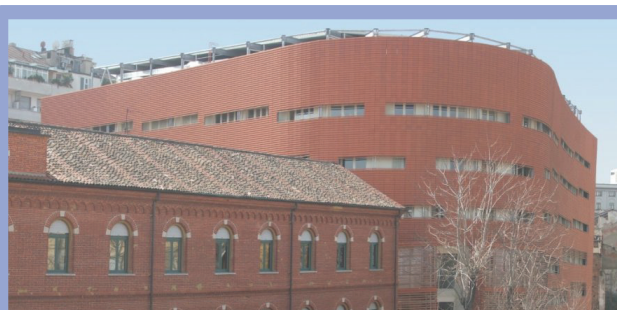
Informazioni per i pazienti e per i loro familiari

Dal momento che le forme monogeniche della MP rappresentano circa il 10-15% del totale e i geni a bassa penetranza (ad esempio GBA1 e LRRK2) sono i più frequentemente coinvolti, i parenti asintomatici possono essere, nella maggior parte dei casi, rassicurati e informati sul basso rischio di sviluppare la MP.

I test genetici nei familiari asintomatici dovrebbero essere considerati con estrema cautela. I parenti dovrebbero essere attentamente consigliati da esperti genetisti sui pro e i contro del test, anche prendendo in considerazione il carico psicologico per i possibili portatori di mutazioni, data l'assenza di trattamenti preventivi sicuramente efficaci. È importante sottolineare l'attuale incertezza sul ruolo di molte varianti genetiche (varianti di significato sconosciuto - VUS), per cui è possibile che il referto genetico riporti un risultato difficilmente interpretabile. Infatti, quando viene offerto il test genetico per la MP, è fondamentale offrire counselling prima e dopo il test presso un centro con specifica esperienza.

Conclusioni

Le persone con MP possono sottoporsi al test genetico, specialmente in caso di una storia familiare positiva o un'età di esordio dei sintomi precoce. I test genetici possono fornire informazioni importanti sulla prognosi della malattia, sulla risposta al trattamento e sul rischio di MP nei familiari. I test genetici dovrebbero essere eseguiti con cautela e sempre sotto la guida di uno specialista.



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO
Padiglione Monteggia – Piano terra
Via Francesco Sforza 35, 20122 Milano

Materiale prodotto dal team
del Centro Fresco di Milano