

Morbo di Parkinson familiare

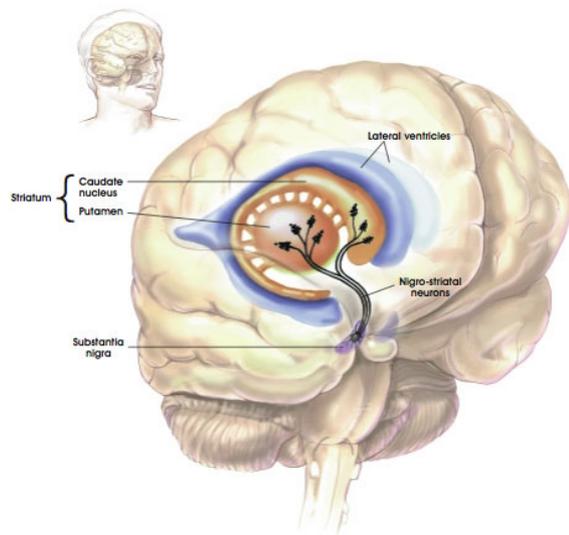
Analisi di mutazioni nei geni LRRK2 (PARK8), sinucleina (SNCA) e glucocerebrosidasi (GBA)

Il **morbo di Parkinson** (Parkinson's disease, PD) è la seconda malattia neurodegenerativa in ordine di diffusione, dopo il morbo di Alzheimer. La diagnosi di PD si basa sulla presenza di almeno due dei tre sintomi: tremore a riposo, rigidità e bradicinesia, oltre che sulla responsività alla terapia con L-dopa. La malattia è legata alla perdita progressiva di neuroni dopaminergici e può essere causata da mutazioni mendelianamente trasmissibili. Il PD affligge più dell'1% della popolazione al di sopra dei 55 anni, ed oltre il 3% dei soggetti oltre i 75 anni di età. L'incidenza media globale è di circa 13 individui colpiti su centomila persone. Il 15% di tutti i casi di PD è di tipo *familiare* ed è legato a mutazioni in alcuni geni principali, tra cui **PARK8** (LRRK2) e **PARK1**(sinucleina). Recentemente, una forte associazione è stata riscontrata fra mutazioni nel gene **GBA** (glucocerebrosidasi) e forme di PD a insorgenza precoce.

PARK8

Il gene PARK8 codifica per la proteina LRRK2 (Leucine rich repeat kinase 2). Le mutazioni in PARK8 sono responsabili di una quota compresa tra il 5 ed il 15% dei casi di PD familiare e di oltre l' 1% dei casi classificati come sporadici. La mutazione più frequente è la G2019S, e copre circa il 90% delle alterazioni del gene associate alla malattia. La valutazione combinata della G2019S e della mutazione della arginina in posizione 1441 (R1441G, R1441C, R1441H) ha una sensibilità diagnostica vicina al 97%. La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico dominante.

Il test del PARK8 consiste in una PCR seguita da analisi di restrizione. Il suo valore è diagnostico nel caso di sospetto PD o predittivo in presenza di comprovata storia familiare di PD



PARK1 (Sinucleina)

Le mutazioni missenso del gene della sinucleina sono estremamente rare, mentre la moltiplicazione dei geni SNCA sono complessivamente responsabili di circa il 2% delle forme familiari di PD. La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico dominante.

Il test del PARK1 consiste nel sequenziamento completo del gene e nell'impiego della tecnica MLPA per la rilevazione di riarrangiamenti. Il test è consigliato nei casi di comprovata storia familiare di PD.

GBA

Le mutazioni L444P e N370S nel gene della *glucocerebrosidasi* (GBA) sono fortemente associate a forme precoci di PD (dai 50 anni in su). Tale associazione è presente in diversi gruppi etnici, inclusa la popolazione europea e globalmente si riflette in aumento del rischio di oltre 5 volte. Dati relativi ad una popolazione italiana di soggetti parkinsoniani hanno evidenziato la presenza delle due mutazioni nel 2,8 % dei casi, contro lo 0,21 % nei controlli (Sidransky et al). Le mutazioni in GBA sono legate in modo specifico con PD con presenza di corpi di Lewy.

Il test del GBA consiste nella rilevazione delle mutazioni L444P e N370S attraverso il sequenziamento degli esoni 10 e 9 del gene.

INDICAZIONI TEST storia familiare o sospetta diagnosi di morbo di Parkinson.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

Bibliografia

- Sidransky E et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 361(17):1651-6, 2009 .
- Harbo HF et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. European Journal of Neurology16: 777, 2009.
- Antonini A. et al. Epidemiologia della malattia di Parkinson. Neurol Sci 26:S277-S279, 2005.
- Healy D et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. Lancet Neurol. 7(7): 583-590, 2008.
- Pankratz N and Foroud T. Genetics of Parkinson disease. Genet Med. 9(12):801-1, 2007.