

I PARKINSONISMI GENETICI

Enza Maria Valente^(1,2), Alessandro Ferraris^(1,3), Bruno Dallapiccola^(1,3)

⁽¹⁾Neurogenetics, CSS-Mendel Institute, Rome;

⁽²⁾Dept. of Medical and Surgical Pediatric Sciences, University of Messina, Messina;

⁽³⁾Dept. of Experimental Medicine and Pathology, University La Sapienza, Rome.

ABSTRACT

Nell'ultimo decennio sono stati identificati numerosi geni causativi di parkinsonismi a trasmissione autosomica dominante o recessiva. Studi mutazionali su ampie casistiche hanno dimostrato che le forme genetiche di parkinsonismo sono rare, e soltanto il 20% circa dei casi con esordio giovanile e non oltre il 3% dei pazienti con esordio tardivo sono affetti da un parkinsonismo su base genetica. Tuttavia, lo studio delle forme genetiche di MP e parkinsonismi ha rappresentato un evento di enorme importanza, in quanto ha permesso di identificare e caratterizzare alcuni meccanismi patogenetici responsabili della neurodegenerazione non soltanto nelle forme familiari ma anche nei più comuni casi sporadici. È emerso inoltre che mutazioni in geni differenti possono convergere in vie patogenetiche comuni, principalmente l'aggregazione ed il malripiegamento di proteine anomale, la disfunzione della via ubiquitina-proteasoma e la disfunzione mitocondriale. Lo studio di tali meccanismi permetterà di orientare la ricerca verso strategie innovative basate sulla neuroprotezione.

Parole chiave: Malattia di Parkinson, alfa-sinucleina, parkina, PINK1, DJ-1, LRRK2-dardarina

Dr. Enza Maria Valente

Neurogenetics, CSS-Mendel Institute
viale Regina Margherita 261
00198 Rome
Tel +39 06 4416 0537
fax: +39 06 4416 0548
email: e.valente@css-mendel.it

Introduzione

Nell'ultimo decennio, l'identificazione di numerosi geni causativi di parkinsonismi a trasmissione autosomica dominante o recessiva ha portato un notevole contributo alla comprensione del processo neurodegenerativo. Sebbene i geni causativi di parkinsonismo siano responsabili di una percentuale relativamente bassa di casi (prevalentemente con storia familiare positiva), è verosimile che i meccanismi patogenetici identificati nelle forme monogeniche possano giocare un ruolo rilevante anche nella patogenesi della più comune forma sporadica di Malattia di Parkinson (MP) ad eziologia multifattoriale. In particolare, lo studio della funzione delle proteine codificate dai geni causativi di parkinsonismi mendeliani e la comprensione dei processi di morte neuronale associati a mutazioni in tali proteine hanno portato ad identificare e caratterizzare alcuni importanti meccanismi neurodegenerativi implicati nella MP, come il danno da stress ossidativo, l'eccessiva deposizione intracellulare di proteine a conformazione anomala, l'alterazione della via ubiquitina-proteasoma e la disfunzione mitocondriale. Tutti i geni sinora identificati sembrano essere coinvolti in una complessa via patogenetica comune, caratterizzata da uno squilibrio tra l'accumulo di aggregati proteici e la capacità dei neuroni di smaltirli efficientemente. Tuttavia, un numero sempre crescente di evidenze sperimentali suggerisce che l'alterazione della funzione mitocondriale possa rappresentare il primo evento chiave scatenante il processo neurodegenerativo nella MP e che, oltre alla via ubiquitina-proteasoma, la cellula metta in atto un altro potente meccanismo protettivo, la via autofagica, per liberarsi di proteine dannose e organelli danneggiati. I progressi nelle conoscenze del processo neurodegenerativo stanno aprendo nuove interessanti prospettive per lo sviluppo di strategie terapeutiche e neuroprotettive innovative.

Una sinossi dei loci e geni che adottano la nomenclatura PARK è riportata in tabella. Questa presentazione tratterà di 5 geni inequivocabilmente causativi di parkinsonismo, due a trasmissione autosomica dominante (PARK1 / SNCA codificante per la proteina alfa-sinucleina, e PARK8 / LRRK2 codificante per la proteina LRRK2 / Dardarina) e tre con modalità di trasmissione autosomica recessiva (PARK2 / Parkin, PARK6 / PINK1 e PARK7 / DJ-1).

MP e parkinsonismi a trasmissione autosomica dominante

PARK1/4 - SNCA - alfa-sinucleina

Il locus PARK1 / PARK4 sul braccio corto del cromosoma 4 si identifica con il gene SNCA, codificante per la proteina alfa-sinucleina. L'importanza storica di questo gene deriva dal fatto che SNCA è stato il primo gene ad essere identificato come causativo di MP ereditaria a trasmissione autosomica dominante in un'ampia famiglia della Campania con ramificazioni negli Stati Uniti (la famiglia di Contursi), aprendo la strada ad una vera e propria rivoluzione negli studi sulla genetica e sui meccanismi patogenetici della MP. Inoltre, pur essendo raramente mutata nei pazienti parkinsoniani, l'alfa-sinucleina è una proteina estremamente importante nella MP in quanto rappresenta la componente principale dei corpi di Lewy, le caratteristiche inclusioni citoplasmatiche formate da aggregati proteici presenti nei neuroni aminergici sopravvissuti alla degenerazione in pazienti con MP idiopatica. Le mutazioni di SNCA rappresentano una causa molto rara di MP familiare, con sole 3 mutazioni missenso (A30P, E46K, A53T) sinora identificate in una decina di famiglie. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che anche la duplicazione o triplicazione del gene SNCA (in assenza di mutazioni puntiformi) possono causare MP a trasmissione dominante. I portatori di mutazioni nel gene alfa-sinucleina presentano un quadro clinico tendenzialmente più grave della MP classica, caratterizzato da parkinsonismo talora associato a demenza e allucinazioni visive di severità variabile. Gli studi autoptici hanno dimostrato atrofia della sostanza nera e numerosi corpi di Lewy positivi per alfa-sinucleina e ubiquitina all'interno dei neuroni aminergici residui, non soltanto nella sostanza nera ma anche nel troncoencefalo e in regioni corticali, un quadro neuropatologico sovrapponibile con quello osservato nella demenza con corpi di Lewy. Lo studio di famiglie con duplicazione o triplicazione del gene SNCA ha dimostrato una correlazione tra numero di copie, livelli di espressione del gene e gravità del quadro clinico. I portatori di triplicazione presentano un fenotipo più grave con esordio precoce, disautonomia, deterioramento cognitivo ed evoluzione rapida della malattia. Viceversa, i portatori di duplicazione del gene presentano un fenotipo simile alla MP idiopatica.

L'identificazione di duplicazioni e triplicazione del gene SNCA come causa di MP familiare e la relazione diretta tra dose genica e gravità clinica ha dimostrato inequivocabilmente che l'aumento dei livelli della proteina alfa-sinucleina wild-type rappresenta di per sé un fattore tossico per i neuroni aminergici ed induce danno neuronale anche in assenza di mutazioni specifiche che alterino la sequenza aminoacidica della proteina. Tale scoperta ha incrementato l'interesse verso il possibile ruolo dannoso di una eccessiva espressione di alfa-sinucleina come fattore patogenetico anche nei pazienti con MP idiopatica. Questa ipotesi è stata confermata da numerosi studi di associazione (caso-controllo) che hanno dimostrato che un determinato allele di un polimorfismo presente nel promotore del gene SNCA (REP1) induce una maggiore espressione di alfa-sinucleina ed è associato con un rischio aumentato di sviluppare MP.

PARK8 - LRRK2 - dardarina

Il gene LRRK2 è stato recentemente identificato all'interno del locus PARK8 (cromosoma 12) e codifica per una proteina di 2517 aminoacidi denominata LRRK2 o dardarina (dal termine basco "dardara" che significa "tremore"). Il gene è espresso in tutti tessuti, sebbene a bassi livelli. Nonostante questo gene sia l'ultimo identificato nella famiglia delle forme monogeniche di MP, esso riveste un'importanza fondamentale. Infatti, è stato recentemente dimostrato che una specifica mutazione che sostituisce una glicina con una serina in posizione 2019 della proteina (G2019S) rappresenta in assoluto la causa nota più frequente di parkinsonismo ereditario. A seguito di un effetto fondatore, tale mutazione è responsabile di circa il 5-8% dei casi con MP a trasmissione autosomica dominante e del 2% circa dei casi sporadici di MP nella popolazione caucasica. In alcune popolazioni come quella araba nord-africana e quella ebraica aschenazita, la frequenza di tale mutazione può raggiungere il 40% dei casi di MP. Sono state identificate poche altre mutazioni nel gene LRRK2, notevolmente più rare, che sono distribuite in regioni geniche codificanti per domini funzionali della proteina. La penetranza delle mutazioni di LRRK2 aumenta con l'età ma non diventa mai completa. Infatti sono stati descritti alcuni individui ottuagenari portatori sani della mutazione G2019S.

Il quadro clinico associato alla mutazione G2019S e ad altre mutazioni di LRRK2 è caratterizzato da MP senza caratteristiche atipiche, con età di esordio variabile dalla terza all'ottava decade (l'età media di esordio è attorno alla quinta-sesta decade). È da notare che, data la penetranza ridotta e correlata all'età, la mutazione G2019S si riscontra anche in pazienti con storia familiare negativa ed esordio tardivo della malattia, pertanto del tutto indistinguibili dalle comuni forme idiopatiche di MP sinora considerate "non genetiche". A fronte del quadro clinico classico, le anomalie neuropatologiche associate a mutazioni di LRRK2 gene sono notevolmente variabili, anche in pazienti portatori della stessa mutazione e persino all'interno della stessa famiglia. Oltre al quadro più comune caratterizzato dalla tipica neuropatologia della MP con corpi di Lewy, sono riscontrabili quadri di malattia a corpi di Lewy diffusi, degenerazione selettiva della sostanza nera senza corpi di Lewy e presenza di aggregati della proteina tau simili alle anomalie riscontrate nella paralisi sopranucleare progressiva. Le cause di tale variabilità neuropatologica a fronte di una stessa anomalia genetica non sono note. In letteratura sono descritti alcuni pazienti omozigoti per la mutazione G2019S, che tuttavia presentano un quadro clinico indistinguibile da quello degli eterozigoti.

Parkinsonismi a trasmissione autosomica recessiva

Sinora sono stati identificati tre geni causativi di parkinsonismo a trasmissione autosomica recessiva (Parkin, PINK1 e DJ-1). Il quadro clinico delle forme recessive è solitamente caratterizzato da età di esordio giovanile (< 40-45 anni di età), lenta progressione della malattia e ottima risposta alla terapia con levodopa, con occasionale associazione di caratteristiche atipiche quali distonia all'esordio, fluttuazioni diurne della sintomatologia e iperreflessia osteotendinea. Tuttavia mutazioni in tali geni possano essere talora responsabili di quadri clinici ad esordio più tardivo e presentazione indistinguibile dalla MP

idiopatica.

Un aspetto ancora non ben definito nell'ambito dei parkinsonismi recessivi è il frequente riscontro di singole mutazioni in eterozigosi sia in pazienti parkinsoniani che in soggetti sani. Il ruolo di tali mutazioni è ancora ampiamente controverso e numerose ipotesi sono in atto. In prima istanza, non può essere esclusa la presenza di una seconda mutazione non riscontrabile con le metodiche tradizionali di analisi (ad esempio mutazioni introniche o in regioni regolatrici del gene). In seconda ipotesi, la seconda mutazione potrebbe trovarsi in un gene diverso da quello in cui è riscontrata la mutazione eterozigote, supportando una possibile teoria "digenica" (come ad esempio ipotizzato in una famiglia con mutazioni eterozigoti nei geni PINK1 e DJ-1). Tale ipotesi è stata esclusa in molti pazienti eterozigoti, almeno per quanto riguarda i tre geni noti. E' inoltre possibile che le singole mutazioni, quando in eterozigosi, siano neutrali ed il loro riscontro in pazienti con MP possa pertanto rappresentare una semplice coincidenza. Questo sembra di difficile ammissione, dato la frequenza relativamente elevata di tali singole mutazioni in casistiche di pazienti. L'ipotesi al momento più interessante è che le mutazioni eterozigoti possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di MP idiopatica e che la presenza di tali mutazioni, non sufficiente da sola allo sviluppo della malattia, possa concorrere con altri fattori genetici ed ambientali al raggiungimento di una "soglia di malattia", superata la quale vi sarebbe lo sviluppo del fenotipo conclamato. Questo spiegherebbe anche il riscontro delle mutazioni in eterozigosi più frequentemente in pazienti sporadici, al contrario delle mutazioni omozigoti o eterozigoti composte più frequentemente identificate in pazienti con familiarità recessiva. Tale ipotesi, almeno per quanto riguarda i geni Parkin e PINK1, è supportata da studi di neuroimmagini funzionali (PET e RM funzionale), che hanno dimostrato la presenza di alterazioni significative, seppure a livello subclinico, in soggetti sani portatori di singole mutazioni in eterozigosi, come ad esempio la perdita di terminali dopaminergici afferenti allo striato o la riorganizzazione di alcuni circuiti neuronali. Il confronto della frequenza di singole mutazioni in popolazioni comparabili di pazienti e controlli ha prodotto risultati contraddittori. Mentre alcuni studi riportano una frequenza di tali mutazioni (nel gene parkin o PINK1) significativamente maggiore nei pazienti rispetto ai controlli, altri riscontrano frequenze simili nei due gruppi, non permettendo di giungere ad alcuna conclusione definitiva.

PARK2 - parkin

Mutazioni nel gene PARK2, codificante per la proteina con attività ubiquitin-ligasica parkina, rappresentano la causa più frequente di parkinsonismo ad esordio giovanile, con una prevalenza inversamente proporzionale all'età di esordio dei pazienti.

La frequenza delle mutazioni nel gene PARK2 in pazienti con parkinsonismo ad esordio giovanile (<45 anni) raggiunge quasi il 50% dei casi familiari a trasmissione autosomica recessiva (individui affetti nella stessa generazione con genitori sani; frequente consanguineità tra i genitori) e il 10-15% dei casi sporadici. In questi ultimi, le mutazioni si riscontrano soprattutto in casi ad esordio molto precoce (< 20 anni) mentre sono rare nei pazienti con età di esordio più elevata.

Tuttavia, è da notare che l'età di esordio può variare nei membri di una stessa famiglia, raggiungendo persino la settima decade di vita. L'età media di esordio è variabile a seconda della casistica studiata. Infatti, molti studi hanno analizzato casistiche selezionate (che includevano soltanto pazienti con esordio giovanile oppure casi familiari) mentre sono rari e ad oggi incompleti gli studi che analizzano la frequenza di mutazioni del gene PARK2 in popolazioni non selezionate di pazienti con MP.

Sono state identificate numerosissime mutazioni, che sono distribuite lungo tutto il gene e comprendono sia mutazioni puntiformi (missenso o troncanti) che riarrangiamenti genici (delezioni o moltiplicazioni di uno o più esoni). Non vi sono correlazioni evidenti tra genotipo e fenotipo e, sebbene i pazienti con mutazioni del gene PARK2 presentino più frequentemente manifestazioni cliniche atipiche come la distonia all'esordio e le fluttuazioni diurne, nessun elemento clinico permette di distinguere i pazienti portatori da quelli non portatori di mutazioni. Il quadro neuropatologico è solitamente caratterizzato da una perdita di neuroni dopaminergici della sostanza nera e del locus coeruleus, più selettiva rispetto alla MP idiopatica e solitamente associata ad assenza di corpi di Lewy. Tuttavia, sono stati descritti rari casi con riscontro neuropatologico di corpi di Lewy o aggregati neurofibrillari simili a quelli osservati nelle taupatie. Le cause di tale variabilità non sono ancora chiare, ma potrebbero essere legate a specifiche mutazioni che riducono invece di abolire completamente la funzione della proteina. Nei pazienti con MP idiopatica, la proteina parkin si riscontra all'interno dei corpi di Lewy.

In oltre il 50% dei pazienti sottoposti ad analisi mutazionale, viene identificata una sola mutazione in eterozigosi, nonostante un protocollo di screening completo che prevede la ricerca di mutazioni puntiformi, alterazioni dello splicing, delezioni o moltiplicazioni esoniche e mutazioni nel promotore del gene. Le mutazioni eterozigoti sono riscontrate anche nei soggetti sani, con una frequenza tendenzialmente minore rispetto a quella riscontrata nei pazienti e variabile nelle diverse casistiche analizzate. Uno studio effettuato su individui con parkinsonismo recessivo non selezionati per età di esordio ha dimostrato che l'età media dei portatori di singola mutazione nel gene parkin è di circa un decennio superiore a quella dei pazienti con due mutazioni, ma comunque inferiore rispetto ai pazienti senza mutazioni, portando ad ipotizzare che lo status di portatore eterozigote possa influenzare non soltanto il rischio di sviluppare la MP ma anche (o soprattutto) l'età di esordio. Ulteriori studi sono necessari per confermare questo dato recente.

PARK6 - PINK1

Mutazioni del gene PINK1, localizzato nel braccio corto del cromosoma 1 e codificante per una protein-chinasi a localizzazione mitocondriale, rappresentano la seconda causa più comune di parkinsonismo a trasmissione recessiva dopo le mutazioni di Parkin. La prevalenza di mutazioni del gene PINK1 è nettamente inferiore rispetto a quella di Parkin, aggirandosi attorno al 2% dei pazienti con parkinsonismo ad esordio giovanile. L'età di esordio media sembra essere tendenzialmente più alta rispetto a quella dei pazienti con mutazioni del gene Parkin (fine quarta-inizio quinta decade), tuttavia sono

stati descritti casi con esordio molto precoce (seconda-terza decade).

Le mutazioni sinora descritte sono numerose e distribuite lungo tutto il gene, ma prevalentemente concentrate nelle regioni codificanti per il dominio chinasi della proteina. La maggior parte delle mutazioni sono di tipo missenso ma sono riportate anche mutazioni troncanti. A differenza del gene Parkin, la frequenza di delezioni esoniche in PINK1 è nettamente inferiore, in quanto descritte finora soltanto in due pazienti, rispettivamente con una delezione di tre esoni in omozigosi e con una delezione completa del gene in eterozigosi composta. Il quadro clinico dei pazienti portatori di due mutazioni nel gene PINK1 è caratterizzato da un parkinsonismo tipico, con una minore frequenza di caratteristiche atipiche rispetto ai pazienti Parkin-positivi. Non sono disponibili reperti autoptici di pazienti con mutazioni omozigoti o eterozigoti composte del gene PINK1; pertanto non si hanno dati riguardo la presenza di corpi di Lewy. L'analisi di alcuni cervelli di pazienti portatori di singole mutazioni in eterozigosi ha riscontrato un quadro neuropatologico sovrapponibile alla MP idiopatica con presenza di corpi di Lewy. Inoltre, uno studio di espressione su cervelli di pazienti con MP idiopatica non portatori di mutazioni nel gene PINK1 ha dimostrato la presenza della proteina PINK1 in circa il 10% dei corpi di Lewy.

La frequenza di singole mutazioni in eterozigosi è persino superiore rispetto a quella riscontrata in parkin (circa 75% dei pazienti mutati). Un recente studio su un'ampia casistica di oltre 700 casi sporadici di MP e relativi controlli sani ha riscontrato singole mutazioni in eterozigosi nell'1.2% dei pazienti verso lo 0.3% dei controlli, dimostrando una significativo arricchimento di tali mutazioni nei pazienti con MP. Tuttavia altri studi non hanno confermato il dato, riportando frequenze simili in gruppi di pazienti e controlli.

PARK7 - DJ-1

Mutazioni nel gene DJ-1 rappresentano la causa più rara di MP a trasmissione recessiva, con una frequenza inferiore all'1% nei pazienti con esordio precoce della malattia. Il quadro clinico è sovrapponibile a quello delle altre forme a trasmissione recessiva, con frequente riscontro di segni atipici come la distonia all'esordio, che può interessare anche il distretto craniale e cervicale. Sono frequenti inoltre i disturbi psichiatrici, talora gravi. Le rare mutazioni sinora descritte sono sia di tipo missenso che delezioni multiesoniche, e sono state descritte sia in omozigosi che in eterozigosi, queste ultime con significato patogenetico non definito. Infatti a differenza dei dati riportati per parkin e PINK1, gli studi di neuroimmagini funzionali in soggetti sani portatori di singole mutazioni eterozigoti di DJ-1 non sembrano mostrare alterazioni di tipo subclinico. Studi neuropatologici in pazienti con mutazioni in DJ-1 non sono ad oggi disponibili.

Problemi diagnostici e consulenza genetica nella MP

Se da una parte l'identificazione di numerosi geni causativi di MP ha rivoluzionato l'approccio del neurologo clinico a questa malattia, bisogna ricordare che al momento soltanto il 20% circa dei casi di MP ad esordio giovanile e non oltre il 3% dei casi di MP ad esordio tardivo sono dovuti a mutazioni in

geni specifici.

La nuova era della genetica della MP ha permesso di sviluppare test genetici diagnostici, ma allo stesso tempo ha portato alla ribalta nuove ed importanti problematiche. 1) Mentre in alcuni pazienti la familiarità positiva indica chiaramente una forma genetica (dominante o recessiva) di MP, in molti casi il quadro clinico tipico e l'assenza di storia familiare possono rendere una forma genetica indistinguibile dalla più comune forma idiopatica della malattia. Pertanto, non sempre è semplice selezionare i pazienti che possono essere portatori di una possibile forma genetica di MP, e che quindi andrebbero indirizzati ad un'adeguata consulenza genetica e ad un eventuale test genetico. 2) Nel sospetto di una forma genetica, la scala di priorità dei geni da analizzare non è sempre intuitiva, a seguito delle scarse correlazioni genotipo-fenotipo con sovrapposizione dei fenotipi associati a forme genetiche differenti, e per la possibile presenza di fenocopie e di fattori genetici quali la penetranza incompleta, che possono rendere difficile l'interpretazione della modalità di trasmissione della malattia all'interno di una famiglia. 3) Una volta selezionato il gene da analizzare, i risultati dell'indagine genetica possono essere di non semplice interpretazione. La maggior parte dei geni sono grandi e, con l'esclusione di G2019S nel gene LRRK2, non vi sono "hot spots" mutazionali. La grande varietà di mutazioni possibili, tra cui le mutazioni puntiformi ed i riarrangiamenti esonici, richiede l'utilizzo combinato di tecnologie complementari, spesso complesse e costose e non sempre comunemente disponibili in laboratorio. Le tecniche utilizzate spesso non presentano una sensibilità diagnostica del 100%, e conseguentemente non tutte le mutazioni possono essere correttamente identificate. 4) Una volta effettuato un test genetico questo andrebbe sempre accompagnato con un'appropriata consulenza genetica, che a sua volta comporta ulteriori importanti problematiche. Infatti, a seguito della ridotta sensibilità delle tecnologie utilizzate e della notevole eterogeneità genetica della MP, un risultato negativo non esclude la base genetica della malattia. In caso di referto positivo risulta difficile effettuare correlazioni tra il tipo di mutazione identificata e la possibile evoluzione del quadro clinico e fornire elementi prognostici utili alla gestione della malattia o alla scelta delle terapie più appropriate. Infine, il riscontro di una singola mutazione in eterozigosi nell'ambito dei geni recessivi rappresenta un risultato al momento non interpretabile, soprattutto in termini di rischio di ricorrenza nella famiglia.

Al momento i test genetici per le forme mendeliane di MP sono disponibili in Italia soltanto in pochi laboratori selezionati, e dovrebbero essere consigliati dal neurologo specialista con cautela e soltanto dopo attenta valutazione del quadro clinico e della storia familiare del paziente. In particolare, l'analisi molecolare dei geni causativi di parkinsonismo recessivo andrebbe effettuata nei pazienti con MP ad esordio giovanile, soprattutto in quelli con chiara modalità di trasmissione autosomica recessiva (ad esempio più fratelli affetti con genitori sani, consanguineità dei genitori), progressione lenta della malattia e risposta alla terapia con levodopa eccellente e prolungata nel tempo. E' indicata in prima istanza l'analisi del gene parkin (comprendente sia la ricerca di mutazioni puntiformi che di riarrangiamenti esonici) e successivamente dei geni PINK1 e poi DJ-1. Nonostante le mutazioni del gene SNCA siano molto rare, moltiplicazioni di questo gene

dovrebbero essere ricercate in pazienti con chiara trasmissione dominante, età di esordio più precoce rispetto alla forma idiopatica (ad es. nella quinta decade) e più rapida progressione della malattia, soprattutto se accompagnata dalla comparsa precoce di deterioramento cognitivo, fenomeni allucinatori e disautonomia. Infine un discorso a parte merita l'analisi della comune mutazione G2019S nel gene LRRK2. Come si è detto, tale mutazione è responsabile di circa il 2% dei casi sporadici di MP con fenotipo indistinguibile dalla forma idiopatica. L'analisi di questa singola mutazione, al contrario dei test precedentemente elencati, è di semplice esecuzione e di costi ridotti, e presenta una sensibilità pressoché completa. Per tale motivo è possibile che in futuro questa indagine molecolare, oltre ad essere indicata nei pazienti con chiara trasmissione dominante della malattia, possa essere inserita nell'ambito dei test diagnostici di routine anche nei casi sporadici di MP, pur con le limitazioni della consulenza genetica legate alla penetranza ridotta ed espressione variabile del gene, che rendono difficili valutazioni prognostiche sull'evoluzione della malattia nei pazienti portatori di mutazione.

BIBLIOGRAFIA

- Douglas MR, Lewthwaite AJ, Nicholl DJ (2007) Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Expert Rev Neurother* 7:657-666
- Shih MC, Felicio AC, de Oliveira Godeiro-Junior C, et al (2007) Molecular imaging in hereditary forms of parkinsonism. *Eur J Neurol* 14:359-368
- Valente EM, Ferraris A (2007) Heterozygous mutations in genes causing parkinsonism: monogenic disorders go complex. *Lancet Neurol* 6:576-578
- Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE (2007) Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 6:652-662
- Hardy J, Cai H, Cookson MR, et al (2006) Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Neurol* 60:389-398
- Farrer MJ (2006) Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 7:306-318

Tabella 1 – Loci e geni PARK

locus	cromosoma	gene	modalità di trasmissione
*PARK1/PARK4	4q21-q23	SNCA (alfa-sinucleina)	AD
*PARK2	6q25-q27	parkin	AR
PARK3	2p13	-----	AD
PARK5	4p14	UCH-L1	AD
*PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
*PARK7	1p36	DJ-1	AR
*PARK8	12p11-q13	LRRK2 (dardarina)	AD
PARK9	1p36	ATP13A2	AR
PARK10	1p32	-----	locus di suscettibilità (Islanda)
PARK11	2q36-37	-----	locus di suscettibilità

L'asterisco segnala i cinque geni discussi in questa presentazione.