



INFORMATIVA

Analisi Molecolare del gene della parkina (PRKN) in pazienti con Malattia di Parkinson ad Esordio Giovanile (≤ 40 ANNI).

Nella relazione di cura fra medico e paziente è importante che vi siano dei momenti in cui confrontarsi sulle scelte di salute: in particolare, è suo diritto ricevere tutte le informazioni necessarie per poter scegliere in modo consapevole.

Questo documento ha lo scopo di affiancare il medico nel fornirle un'informazione corretta e completa sul test che sta per eseguire, affinché Lei possa esprimere una scelta libera e informata.

1. Breve informativa sulla patologia

Si stima che la Malattia di Parkinson (MdP) colpisca circa 1:1000 della popolazione mondiale e che in Italia la frequenza sia di 4:1000, con circa 230.000 pazienti affetti di cui circa 40.000 con esordio dei sintomi a meno di 45 anni. La malattia si manifesta mediamente all'età di 58 anni, con una sintomatologia a lenta progressione, caratterizzata prevalentemente da lentezza dei movimenti, tremore a riposo, rigidità, compromissione dell'equilibrio e deambulazione a passi piccoli e strascicati. L'evoluzione della malattia porta ad un aumento progressivo dell'invalidità.

La terapia attualmente disponibile è solo sintomatica, cioè migliora i sintomi, ma non incide sul corso della malattia che progredisce nel tempo. Ad oggi, non ci sono farmaci di tipo preventivo o neuro-protettivo che permettano di fermare o rallentare la MdP. Nel tempo i sintomi tendono a peggiorare ed è necessario un continuo aggiustamento della terapia.

Aspetti Genetici nella Malattia di Parkinson

Si ritiene, in generale, che la Malattia di Parkinson sia il risultato di un'interazione tra i fattori ambientali a cui il paziente è esposto durante la propria esistenza (sostanze tossiche, farmaci, stili di vita, ecc.) e una predisposizione genetica ereditata all'interno della famiglia.

Il gene della parkina (*PRKN*) è il più frequentemente mutato nei casi familiari di MdP ad insorgenza precoce e funziona con un meccanismo recessivo (entrambi i geni ereditati dai genitori sono mutati).

Le alterazioni più frequenti che si possono riscontrare nel gene *PRKN* (circa 60% dei casi) sono delezioni (perdite) di interi segmenti del gene (esoni) che contengono le informazioni per produrre la proteina.

Nel rimanente 40% dei casi le mutazioni responsabili della malattia sono mutazioni puntiformi (alterazioni della sequenza genica di piccole dimensioni). Raramente sono state identificate duplicazioni (inserzioni) di interi segmenti del gene (esoni) che contengono le informazioni per produrre la proteina.

I pazienti con MdP dovuta a difetti sul gene della parkina di solito manifestano precocemente, in genere prima dei 40 anni, i sintomi classici della malattia (lentezza dei movimenti, tremore e rigidità), ma l'evoluzione è lenta e la risposta alla terapia è molto buona.

L'individuazione delle mutazioni o delle delezioni del gene *PRKN* porta a un miglior inquadramento diagnostico del soggetto affetto e permette di prevedere meglio l'evoluzione della malattia e, in prospettiva, di fare scelte terapeutiche più adatte al paziente. Inoltre, l'identificazione di mutazioni su geni causanti MdP permette una corretta valutazione dei rischi di ricorrenza della malattia nei familiari. La trasmissione recessiva di una malattia genetica implica che fratelli e sorelle hanno un rischio del 25% di avere lo stesso quadro genetico del soggetto affetto. In questi casi la loro probabilità di sviluppare la malattia è alta, anche se non è possibile sapere con certezza l'età di esordio.

Mutazioni e/o delezioni su altri geni responsabili della Malattia di Parkinson vengono trovate soprattutto nelle forme familiari, dove c'è più di un affetto all'interno della famiglia e dove spesso è presente una forte



richiesta da parte di tutti i componenti familiari di sapere quali sono i rischi di ricorrenza della malattia. La ricerca delle delezioni nel gene *PRKN* viene eseguita mediante utilizzo di un kit MLPA specifico per identificare mutazioni e/o delezioni anche in altri geni implicati nella MdP familiare. L'utilizzo di questa metodica potrebbe quindi portare all'identificazione di mutazioni e/o delezioni in geni diversi da *PRKN* il cui significato patogenetico verrà discusso in sede di consulenza genica al ritiro del referto.

2. Informazioni sul test

L'analisi genetica molecolare è il test che analizza frammenti di DNA che viene estratto da un campione di sangue venoso o saliva. Il test serve ad identificare l'anomalia presente nel patrimonio genetico dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson.

Per l'analisi molecolare vengono utilizzate le seguenti metodiche:

- Ricerca di mutazioni mediante sequenziamento diretto del gene *PRKN*.
- Ricerca di delezioni estese a tutto il gene della parkina

3. Finalità del test

Lo scopo del test è di identificare nel gene indagato i difetti (mutazioni e/o delezioni) responsabili della patologia che si è manifestata nella sua famiglia. Da questa conoscenza deriva la possibilità di:

- Confermare la problematica genetica alla base della Malattia di Parkinson riscontrata nel paziente.
- Definire il rischio genetico dei familiari del soggetto affetto.

4. Possibili risultati del test:

Per il soggetto affetto da Malattia di Parkinson:

- Presenza di mutazioni e/o delezioni e/o duplicazioni: in entrambi gli alleli del gene *PRKN*. Caratterizzazione dei difetti genici responsabili del quadro clinico del paziente.
- Assenza di mutazioni e/o delezioni e/o duplicazioni: non è possibile confermare il carattere ereditario della MdP.
- Identificazione di una sola mutazione e/o delezione e/o duplicazioni: la presenza di un solo difetto genico non esclude che ci siano altre varianti che a oggi non si riescano a identificare e la cui patogenicità non è nota.
- Presenza di mutazioni e/o delezioni in altri geni implicati nella MdP (*SNCA*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2* e *ATP13A2*). Caratterizzazione dei difetti genici responsabili del quadro clinico del paziente.

Per i familiari:

Mutazione nota - Quando le alterazioni geniche del soggetto affetto sono note, è possibile ricercarle nei familiari del paziente.

- Presenza di entrambe le mutazioni/delezioni/duplicazioni in fratelli o sorelle con sintomatologia simile al paziente. Conferma che il quadro diagnostico riscontrato è imputabile ai difetti genetici individuati.
- Presenza di una sola mutazione/delezione/duplicazioni in un familiare: conferma dello stato di portatore.
- Assenza della mutazioni/delezioni / duplicazioni note: esclusione dello stato di portatore.

5. Quali notizie inattese possono emergere dal test:

- Mancata correlazione familiare imputabile a presumibile non-paternità.
- Possibilità di evidenziare caratteristiche genetiche diverse da quelle per cui è stata richiesta l'indagine.

Secondo le norme di legge attuali, Lei può chiedere di non essere informato di tali risultati.



Potrà pertanto dichiarare la sua volontà nell'allegato consenso informato al trattamento dei dati genetici.

6. Possibili limiti del test:

Nella ricerca di mutazioni/delezioni del gene *PKRN*, un test negativo non è conclusivo in quanto le alterazioni responsabili della patologia in quella data famiglia potrebbero essere in un altro gene implicato nella Malattia di Parkinson. In tal caso il rischio di ricorrenza nella famiglia è comunque più alto di quello della popolazione generale.

Si ricorda che, in assoluto, gli studi sul DNA non costituiscono un test diagnostico definitivo per tutti i casi e non sono esenti da possibilità di errore diagnostico. Tali errori possono essere dovuti a scambio di campioni, errori di identificazione e ad errori di definizione del genotipo. Questi ultimi possono derivare da tracce di contaminazione nelle reazioni di PCR, da contaminazione dei campioni in esame da DNA estraneo, da rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi, da risultati falsi negativi o falsi positivi.

Pertanto la probabilità di errore diagnostico ammonta all'1% circa.

7. Conservazione campione biologico e dati genetici

Il suo campione biologico verrà conservato presso il Laboratorio di Genetica Medica per il periodo di tempo strettamente necessario all'eventuale verifica dei risultati, salvo diversa disposizione da Lei espressa nell'allegato consenso informato al trattamento dei dati genetici e potrà essere utilizzato per controlli di qualità interni ed esterni in forma anonimizzata. I suoi dati genetici verranno conservati presso il Laboratorio secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

8. Modalità e tempi di consegna dei referti

I risultati dell'esame, sia negativi che positivi, saranno immediatamente comunicati all'interessato/a dal medico Genetista o dallo Specialista che ha proposto il test, secondo i tempi concordati (tempo di risposta circa 60 giorni lavorativi), definendo con il paziente le modalità di ritiro del referto.

A chi chiedere eventualmente ulteriori informazioni:

Dott.ssa Manuela Seia - Tel: 02 55032433