



## INFORMATIVA

### Analisi Molecolare del Gene della dardarina (*LRRK2* - *PARK8*) in pazienti con Malattia di Parkinson

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 Malattia di Parkinson

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 a 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 MdP sia il risultato di una interazione tra i fattori ambientali a cui il paziente è stato esposto durante la propria vita (sostanze tossiche, farmaci, stili di vita, ecc.) e una predisposizione genetica ereditata all'interno della famiglia.

Uno dei geni più frequentemente coinvolti nelle forme genetiche di MdP è il gene *LRRK2*.

La mutazione p.G2019S è in assoluto la più frequente e circa il 2% dei soggetti affetti da Malattia di Parkinson, in Italia, sono portatori di questa mutazione.

La mutazione p.G2019S viene definita dominante perché basta avere una sola copia del gene mutato per poter manifestare la malattia e solitamente anche uno dei due genitori ha manifestato la patologia.

Essere portatore di questa mutazione non è però condizione sufficiente a sviluppare la Malattia di Parkinson, infatti il portatore ha una predisposizione genetica a sviluppare il Parkinson con l'aumentare dell'età (questo comportamento genetico si definisce penetranza incompleta).

In particolare, si è riscontrato che la probabilità per un portatore della mutazione p.G2019S di sviluppare la MdP è circa del 15% a 60 anni, del 25% a 70 anni e del 33% a 80 anni. Quindi, si può dedurre che prima dei 50 anni il rischio è molto basso e che nel 70% dei casi le persone portatrici della mutazione p.G2019S non svilupperanno mai la MdP nell'arco della propria vita. E' quindi evidente che, anche nei portatori della mutazione p.G2019S come nelle altre forme di MdP, devono intervenire contemporaneamente sia i fattori genetici che i fattori ambientali (sostanze



tossiche, farmaci, stili di vita, ecc.) per scatenare la malattia.

I pazienti affetti da Malattia di Parkinson correlata alla mutazione p.G2019S sul gene LRRK2 hanno una progressione dei sintomi (età di esordio, sintomatologia, decorso) assolutamente identica ai pazienti non portatori della mutazione. La ricerca e l'identificazione della mutazione p.G2019S nel gene LRRK2 viene eseguita sia nei pazienti con familiarità che nei casi ad insorgenza sporadica.

Ad oggi l'individuazione della mutazione nel gene non consente di avere nessun vantaggio strettamente medico nella terapia neuroprotettiva e/o preventiva della malattia, ma non è escluso che nuove ricerche lo rendano possibile in futuro. I familiari sani di un soggetto portatore della mutazione p.G2019S possono a loro volta richiedere il test genetico per sapere se sono anche loro portatori della mutazione ed hanno quindi una maggiore probabilità di sviluppare la MdP rispetto alla popolazione generale.

## 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 soggetti affetti da Malattia di Parkinson. Per l'analisi di questo gene possono essere utilizzate le seguenti metodiche:

- Ricerca di mutazioni mediante sequenziamento dell'intero gene *LRRK2*.
- Ricerca della sola mutazione G2019S nell'esone 41 del gene *LRRK2* mediante sequenziamento diretto della regione interessata.

## 3. Finalità del test

Lo scopo del test è di identificare, nel gene indagato, il difetto responsabile della patologia che si è manifestata nella sua famiglia.

Da questa conoscenza deriva la possibilità di:

- Confermare le basi genetiche della Malattia di Parkinson (MdP) riscontrata nel paziente.
- Definire il rischio genetico dei familiari del soggetto affetto.

## 4. Possibili risultati del test :

- Presenza della mutazione p.G2019S nel gene LRRK2.  
Viene identificato il difetto genico responsabile del quadro clinico del paziente.
- Assenza di mutazioni. Non è possibile confermare il carattere ereditario della MdP.
- Identificazione di una mutazione diversa da quella ricercata, la cui patogenicità non è nota o dimostrata. Non è possibile confermare che il difetto genetico individuato sia causa della Malattia di Parkinson riscontrata nel paziente.

### Possibili risultati per i familiari:

Quando la mutazione del soggetto affetto è nota, è possibile ricercare questa mutazione nei soggetti imparentati con il paziente.

- Presenza della mutazione: conferma dello stato di portatore.
- Assenza della mutazione: esclusione dello stato di portatore.

## 5. Quali notizie inattese possono emergere dal test:



- Mancata correlazione familiare imputabile ad una 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 del gene *LRK2*, un test negativo non è conclusivo in quanto la mutazione responsabile della patologia in quella data famiglia potrebbe essere una mutazione presente 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 in 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, da contaminazione dei campioni in esame da DNA estraneo, da rare varianti genetiche che possono interferire con l'analisi (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 30 giorni lavorativi), definendo con il paziente le modalità di ritiro del referto.

**A chi chiedere ulteriori informazioni:** Dott.ssa Manuela Seia Tel. 02 55032433