



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

## ***Giornata Nazionale Parkinson 25 Novembre 2023***



### **Screening genetico in pazienti affetti da Malattia di Parkinson**

**Dr.ssa Bonato Giulia**

MD, Neurologist, PhD Student

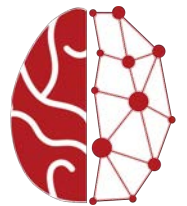
Parkinson and Movement Disorders Unit

ERN – Rare Neurological Diseases

Study Centre for Neurodegeneration (CESNE)

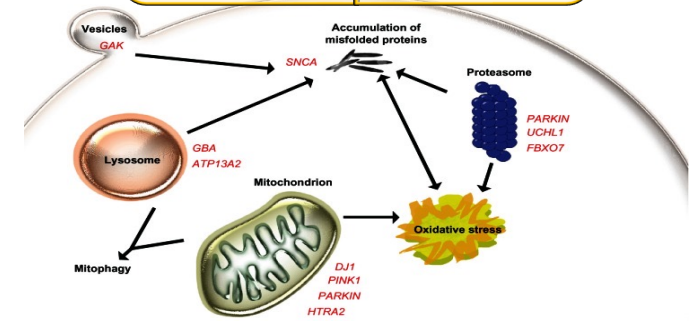
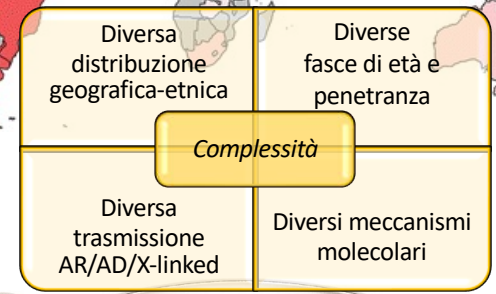
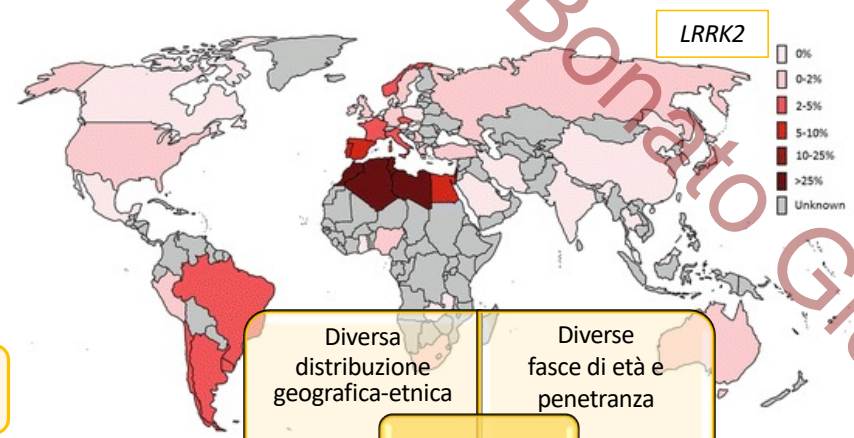
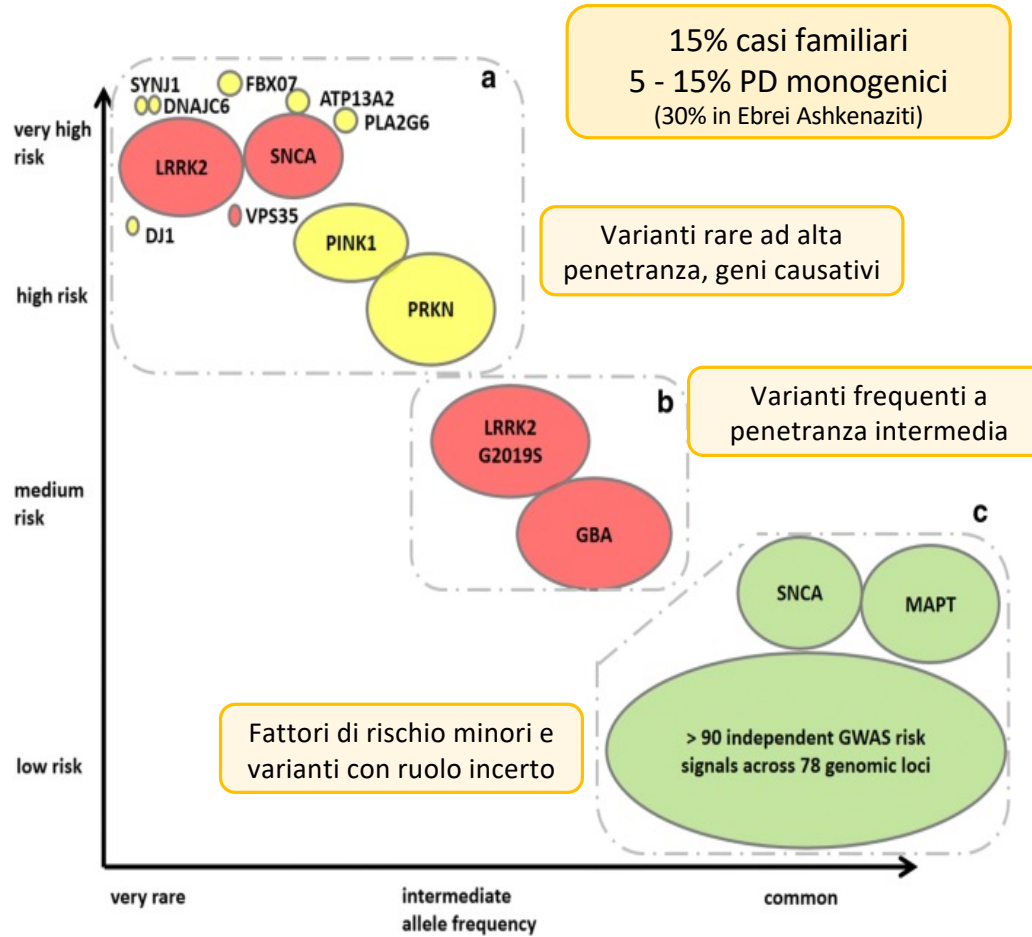
Department of Neuroscience, University of Padua

**Prof. Angelo Antonini**  
**Dr.ssa Miryam Carecchio**

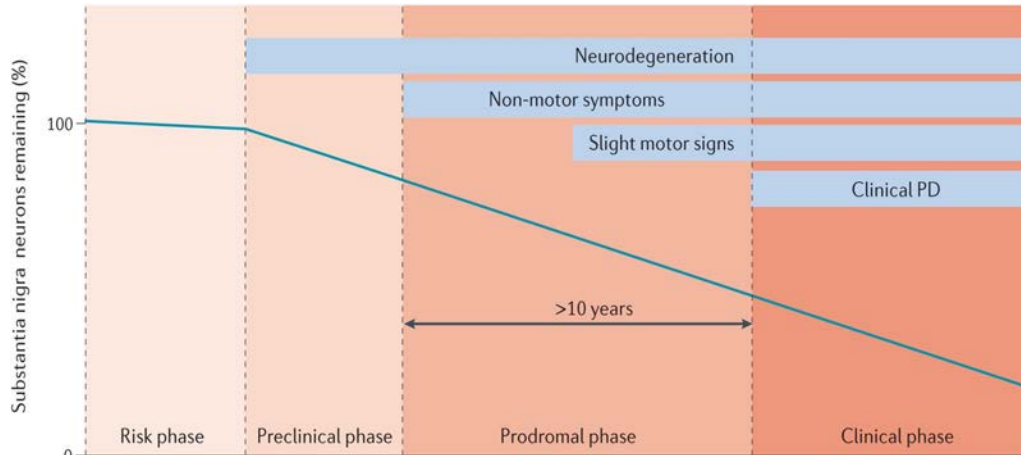


© Dr.ssa Bonato Giulia

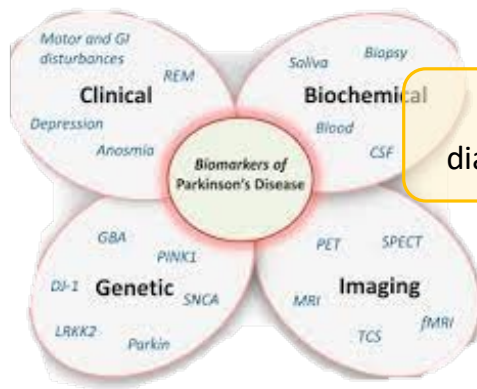
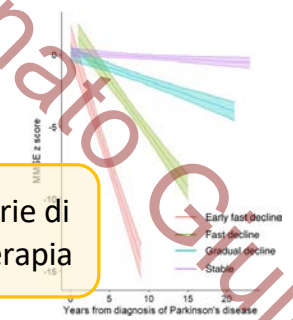
# PARKINSON E GENETICA



# PARKINSON E GENETICA: PERCHÉ?

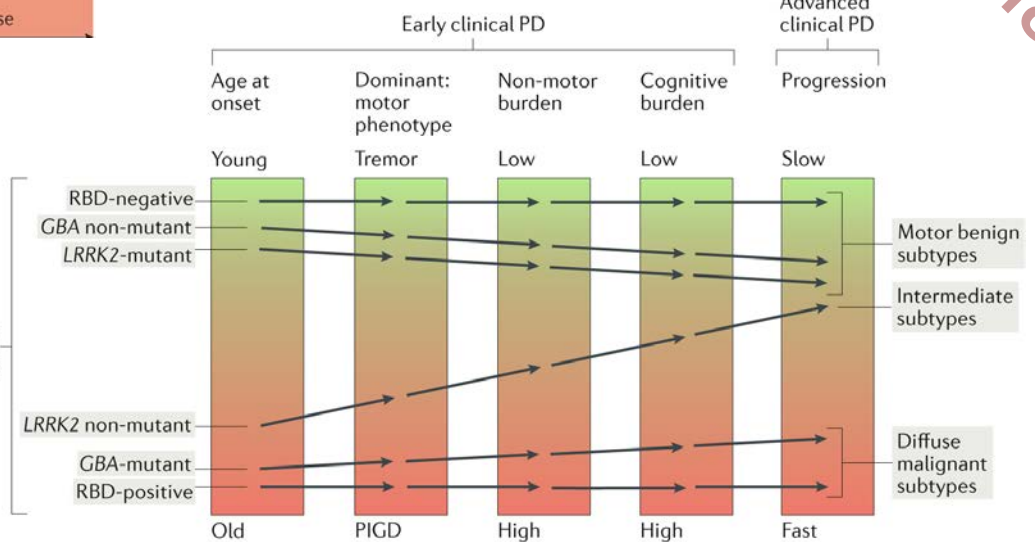


Definizione delle traiettorie di malattia e di risposta a terapia



Ricerca di biomarker di diagnosi precoce e prognosi

Example prodromal phenotypes



© Dr. Susanna Bonato *Giulia*

# PARKINSON E GENETICA: PERCHÉ?



Studio meccanismi



Future target-therapies  
molecolari



Studi epidemiologici di  
popolazione e di  
associazione genotipo-  
fenotipo  
(ROPAD, PARKNET)

Diagnosi definitiva  
+  
Counseling familiare  
(valutazione rischio di  
trasmissione ai figli)



# PARKINSON E GENETICA: PERCHÉ?

**GBA**

Type of treatment	Mechanism	Drug name
Substrate reduction therapy	Glucosylceramide synthase inhibition	Venglustat (GZ/SAR402671)
Chaperone	Inhibitory chaperone that facilitates transportation of GCase to the lysosome	Ambroxol
Activator	GCase activator	BIA 28-6156/LTI-291
Gene therapy	Replacement of mutated <i>GBA</i> with WT copy of the gene	PR001

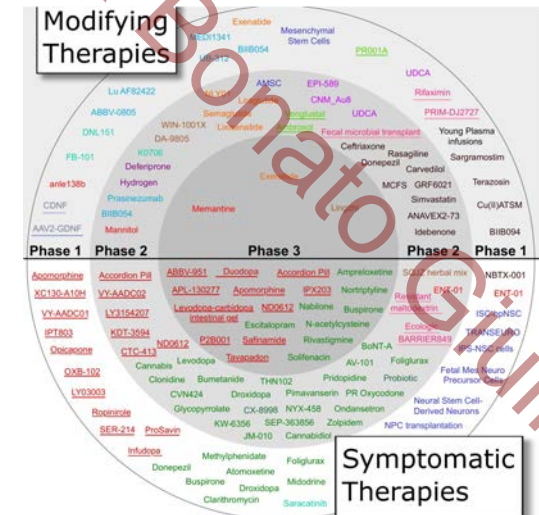
**PARK2**

Mechanism	Drug name	Registered clinical trial (clinicaltrials.gov) or reference	Cohort	Phase	Curr. status
Parkin activators; autoinhibitory mechanism disruptors	WO-2018/023029 WO-2010/011839	Miller and Muqit (2019)	-	Preclinical	Data limited to <i>in vitro</i> assays.
Selective inhibitors of ubiquitin-specific protease 30	MF-094 MF-095	Kluge et al. (2018)	-	Preclinical	Data limited to <i>in vitro</i> assays

**LRRK2**

Mechanism	Drug name	Registered (clinicaltrials.gov) or reference
LRRK2 kinase inhibitor	DNL151	NCT04557800 NCT04056689
	DNL201	NCT04551534 NCT03710707
	PFE-360	Baptista et al. (2020)
p.G2019S selective LRRK2 kinase inhibitor	GNE-7915	Baptista et al. (2020)
	MLi-2	Baptista et al. (2020)
Antisense oligonucleotide (inhibit translation)	EB-42168	Bright et al. (2021)
Antisense oligonucleotide (Induces skipping of exon 41)	BIIB094	NCT03976349
GTPase modulator	ASO 41-1	Korecka et al. (2020)
	FX2149	Li et al. (2015)

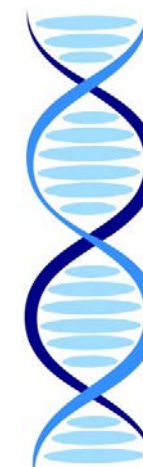
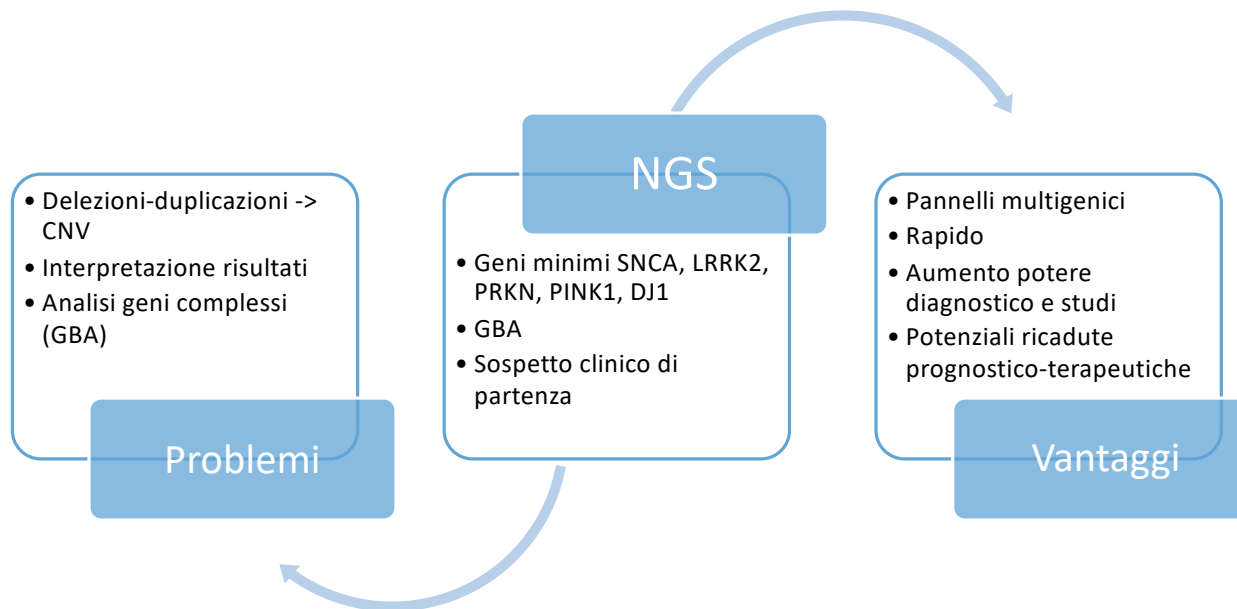
**SNCA**



Selezione dei pazienti per trial su nuove terapie disease modifying gene-specifiche

# TEST GENETICO

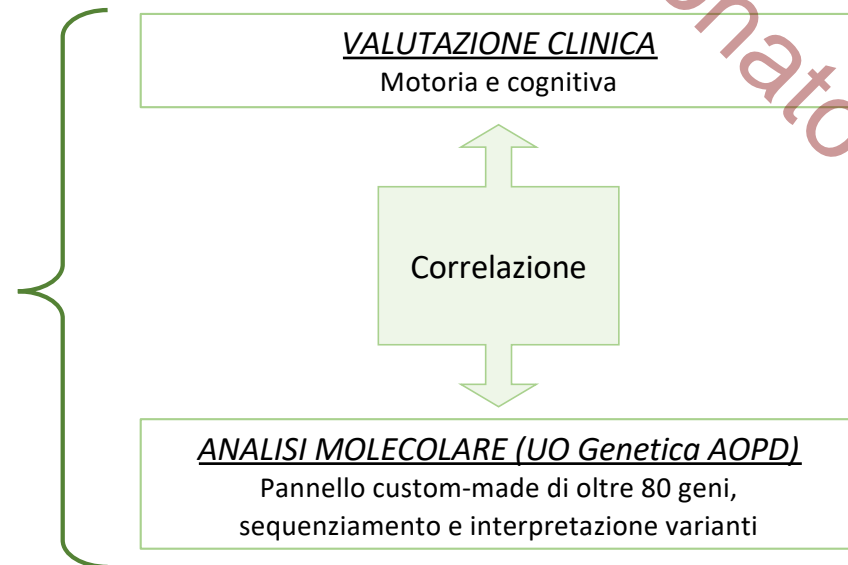
... dal 1997 avvio della ricerca genica sul PD con scoperta di SNCA ...



# IL NOSTRO PROTOCOLLO

## Criteri di inclusione

- 1 Età di esordio < 55 anni
- 2 Familiarità positiva
- 3 Decorso atipico - rapido



Testati 245 pazienti con parkinsonismo.  
Dati preliminari su 218 PD

## RISULTATI GENETICI

Quasi il 50% dei pazienti ha almeno una variante genetica

**Diagnosi eziologica genetica possibile in 20% circa dei pazienti** -> oltre la metà dovuto a mutazioni del gene **GBA**, seguite da LRRK2 e PARK2  
17% varianti incerte

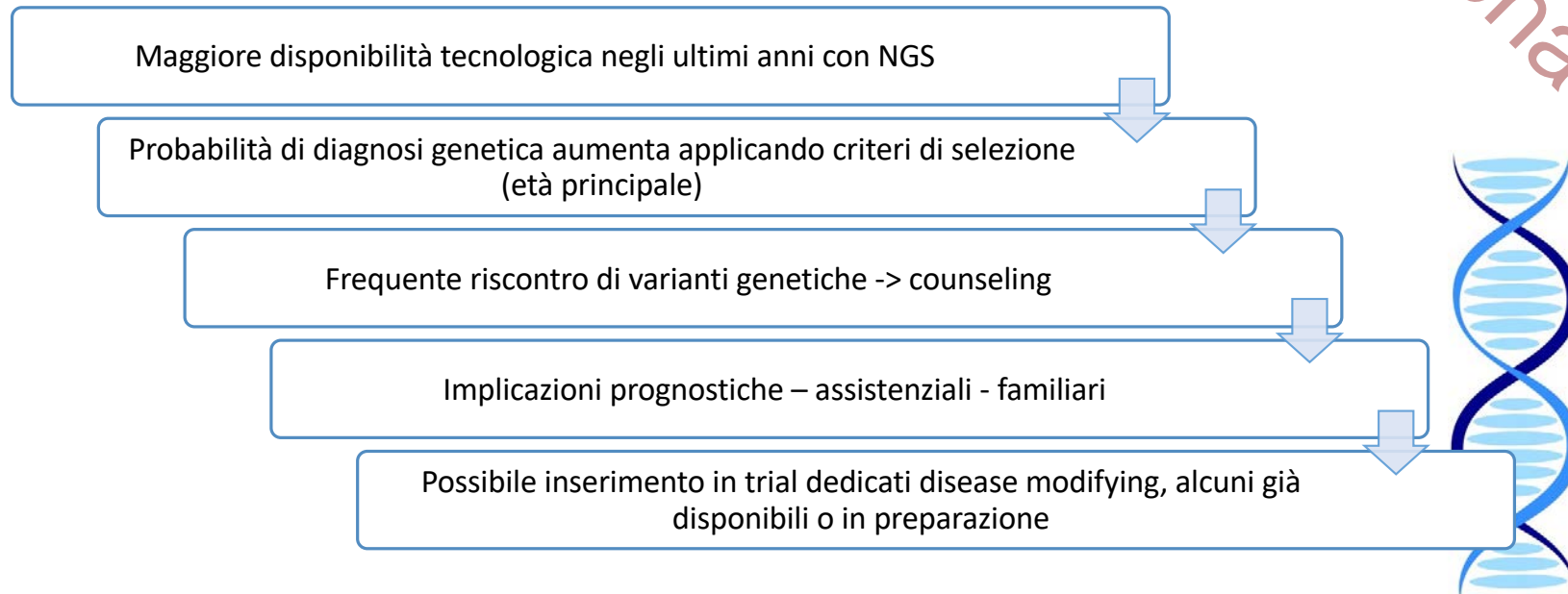
Implicazioni per rischio di trasmissione ai familiari e prognosi, geni diversi possono dare manifestazioni cliniche un po' diverse, con diverse risposte alla terapia e necessità terapeutiche particolari

Il criterio di selezione per **onset < 55 anni aumenta la specificità del test** e la probabilità a priori di individuare i pazienti positivi  
La **familiarità generica non è un criterio stringente**, per cui è possibile e sensato proporre il test anche in assenza di familiarità

PARK2	LRRK2	GBA
<ul style="list-style-type: none"><li>• Esordio giovanile</li><li>• Maggior incidenza di distonia e disturbi d'ansia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dominante</li><li>• Caratteristiche simili a PD idiopatico, insorgenza in VI decade e decorso lentamente progressivo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dominante</li><li>• Riscontro più frequente</li><li>• Principale fattore di rischio per PD (ma non assoluto)</li><li>• Possibili maggiori complicanze con disturbi del sonno, disautonomia e difficoltà cognitive</li></ul>



## CONCLUSIONI



## MOVEMENT DISORDERS PADOVA

Prof. Angelo Antonini  
Dr.ssa Miryam Carecchio  
Dr.ssa Marta Campagnolo  
Dr Andrea Guerra  
Dr.ssa Giulia Bonato  
Dr.ssa Valentina D'Onofrio  
Dr. Tommaso Carrer  
Dr. Dario Ciprietti  
Dr. Pierpaolo Santurelli  
Dr. Francesco Baroni  
Dr. Carmelo Fogliano  
Dr. Lorenzo Bresciani  
Dr. Vittorio Tuppo Rotunno  
Dr. Beatrice Savini

Dr.ssa Roberta Biundo  
Dr.ssa Eleonora Fiorenzato  
Dr.ssa Michela Garon  
Dr.ssa Valeria Cianci  
Dr.ssa Francesca Pistonesi  
Dr. Luca Weis  
Dr Valentina Misenti  
Dr Francesca Donato  
Dr Francesca Lai  
Dr Simone Cauzzo  
Dr Michele Sandre  
Dr Aron Emmi

**Grazie ...**



**Neurological Diseases  
(ERN-RND)**



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

