

IVNPD – Gruppo di lavoro Genetica

SOP refertazione analisi molecolare del gene LRRK2 in pazienti con malattia di Parkinson

1. Classificazione ed interpretazione delle varianti LRRK2

Il gruppo di lavoro raccomanda di segnalare come patogenetiche le varianti N1437H, R1441G, R1441C, R1441H, Y1699C, G2019S e I2020T del gene LRRK2.

2. Penetranza

Le varianti N1437H, R1441G, R1441C, R1441H, Y1699C, G2019S e I2020T del gene LRRK2 sono state associate a malattia di Parkinson. Per tutte le varianti, è stata dimostrata una penetranza incompleta ed età correlata. Ciò significa che potrebbero essere riscontrate anche in soggetti sani o affetti da altre malattie (incluse quelle neurologico, es. demenza) e andrebbero interpretate come “secondary findings”. Il gruppo di lavoro consiglia di riportare queste varianti come “secondary findings” nel caso in cui il gene *LRRK2* sia inserito nel pannello genico analizzato (es. utilizzo di un pannello più ampio “malattie neurodegenerative” in paziente con demenza, oppure pannello “disturbi del movimento” in paziente con distonia), riportando nel commento che la variante è stata associata a malattia di Parkinson con penetranza incompleta ed età correlata.

Si segnala che l'analisi del pannello genico ha identificato la presenza in eterozigosi della variante xxx nel gene LRRK2. Specifiche varianti missenso in eterozigosi nel gene LRRK2, tra cui la variante in oggetto, sono associate a malattia di Parkinson a trasmissione autosomica dominante e penetranza incompleta (Trinh J, Guella I, Farrer MJ. JAMA Neurol 2014;71:1535–1539).

3. Classificazione delle varianti nuove

Le varianti LRRK2 loss of function (es: troncanti o splicing) sono state riportate in più studi come verosimilmente non associate ad un aumentato rischio di m. di Parkinson. Data l'assenza di evidenze che il meccanismo d'azione di LRRK2 sia la perdita di funzione, si suggerisce di prestare particolare attenzione nella classificazione ACMG, deflaggando il criterio PVS1 che spesso invece è flaggato in automatico in presenza di varianti troncanti.

Il gruppo di lavoro suggerisce di inserire la seguente frase a commento del referto.

La variante identificata non è stata precedentemente descritta in pazienti con malattia di Parkinson né in soggetti sani, ed è predetta risultare in una proteina tronca. Ad oggi le evidenze suggeriscono che non vi sia associazione tra varianti troncanti del gene LRRK2 e aumentato rischio di sviluppare malattia di Parkinson (Whiffin N et al. Nat Med 2020;26:869–877).

Viceversa, le varianti missenso novel sono solitamente classificate come VUS e l'interpretazione necessariamente resta più incerta. Ad esempio:

La variante identificata non è stata precedentemente descritta in pazienti con malattia di Parkinson né in soggetti sani. Secondo le linee guida ACMG la variante è classificata come variante di significato incerto. Altre varianti missenso del gene LRRK2 sono state associate ad aumentato rischio di sviluppare malattia di Parkinson; tuttavia alla luce delle conoscenze attuali non è possibile attribuire alla variante identificata un chiaro ruolo patogenetico, né escludere un

suo coinvolgimento nella patogenesi della malattia. E' possibile che questa variante possa essere riclassificata in futuro alla luce di nuove evidenze scientifiche.

5. Riscontro di più varianti

Sembra che il riscontro di più varianti del gene *LRRK2* in uno stesso individuo non sia raro (42% ha almeno 2 varianti rare). Tuttavia, se entrambe le varianti non rientrano tra quelle definite come patogenetiche, il gruppo di lavoro consiglia di classificarle come VUS (vedi sopra). In quest'ottica, ad oggi, non sembra necessario richiedere l'estensione dell'analisi ai familiari disponibili per definire la fase delle varianti identificate.

6. Consulenza genetica

Il gruppo di lavoro consiglia di includere in tutti i referti positivi l'indicazione alla consulenza genetica. Ad esempio, nel referto si può aggiungere la seguente frase:

Si raccomanda consulenza genetica. In particolare, per una corretta interpretazione, il risultato riportato nel presente referto deve essere discusso con il genetista medico e con il neurologo esperto di malattia di Parkinson.