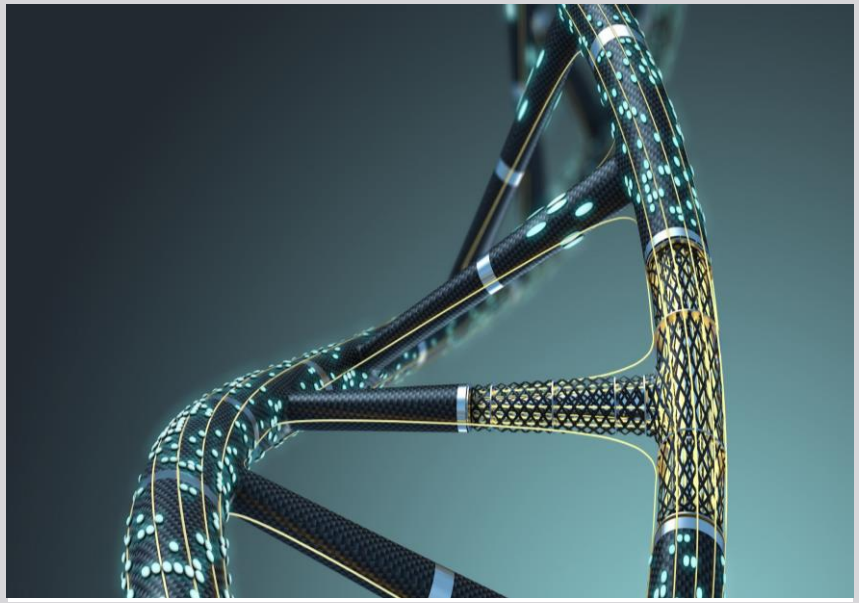


Provider

Nova Salus

srl – n. 16 – Evento n. 3950

- 1^ edizione 2024

CORSO DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE INTERATTIVO
«La genetica oggi, fra malattia infettiva e malattia cronico degenerativa»

BASI GENETICHE DELLA MALATTIA DI PARKINSON: PASSATO, PRESENTE E FUTURO

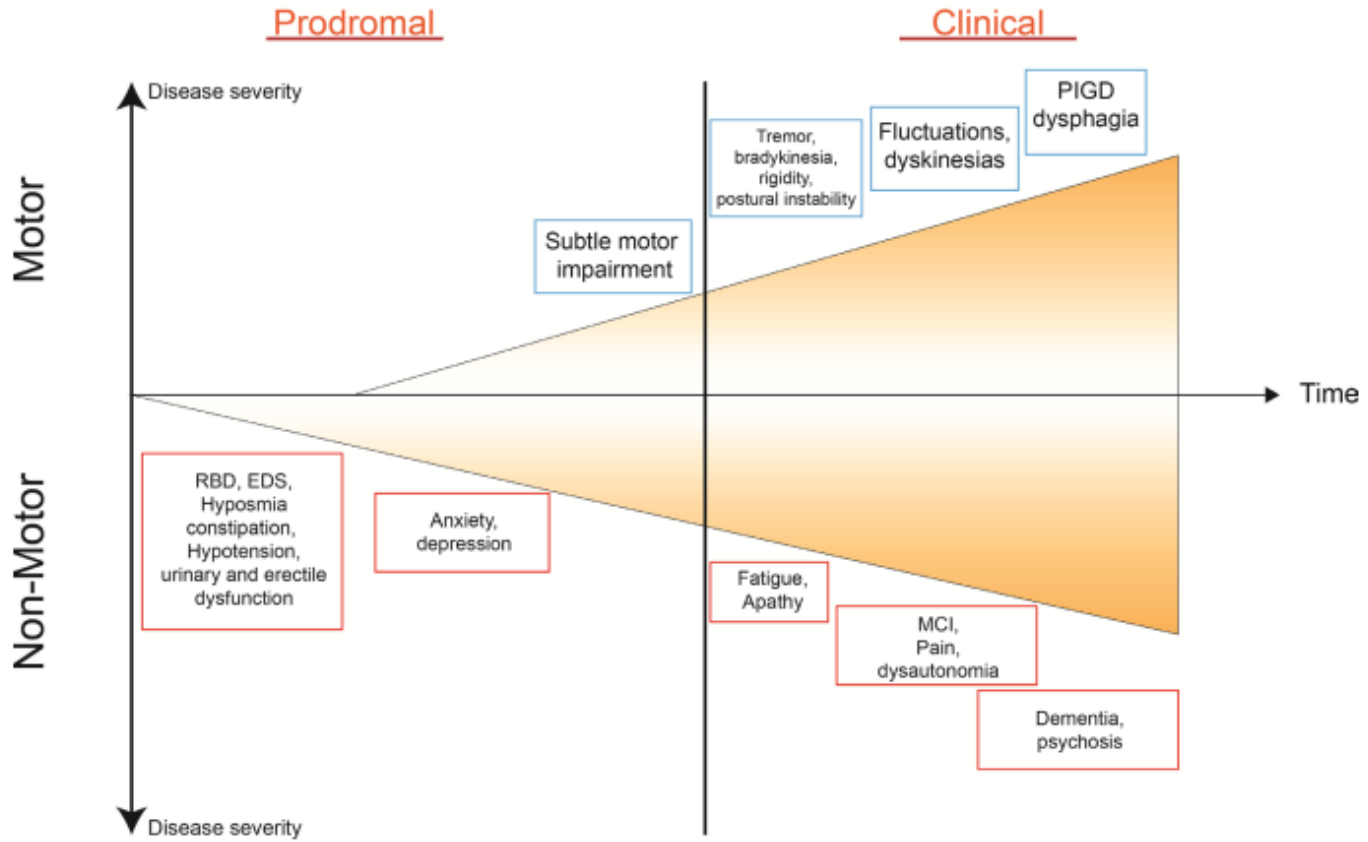
Dott.ssa Ilaria Angilletta
Phd in Neuroscienze , Imaging e Scienze Cliniche

MALATTIA DI PARKINSON (PD)

Sintomi motori (Insorgenza variabile): tremore, rigidità muscolare, bradicinesia e spesso instabilità posturale.

Sintomi non motori (fase prodromale): possono precedere la diagnosi formale della malattia di Parkinson di anni.

Demenza e/ o psicosi si verificano nel 30% -40% dei casi durante la progressione della malattia.

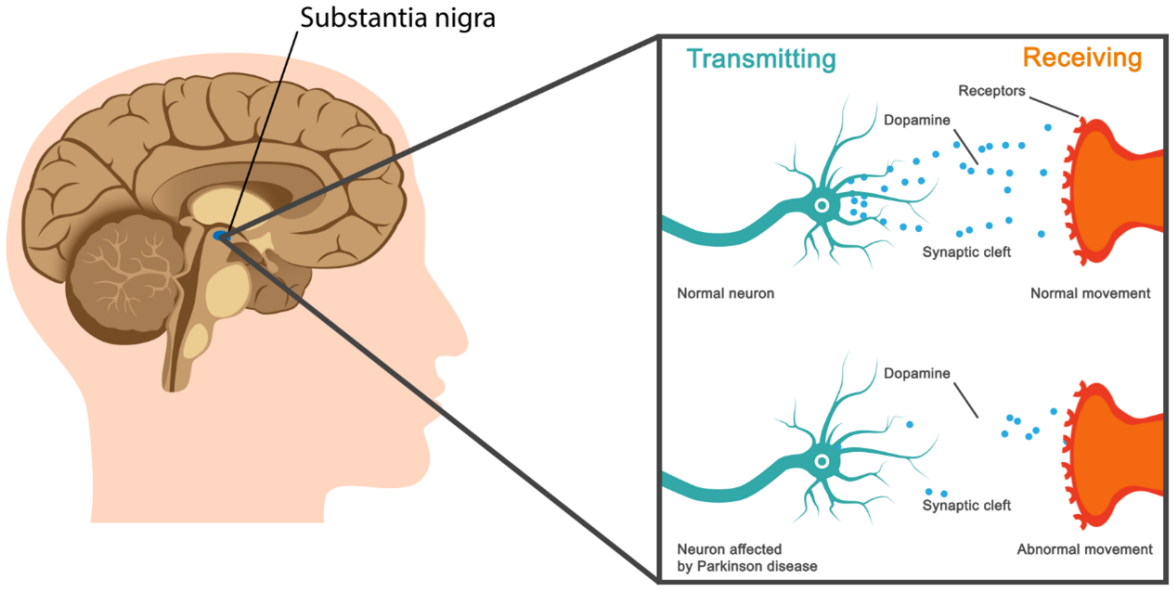


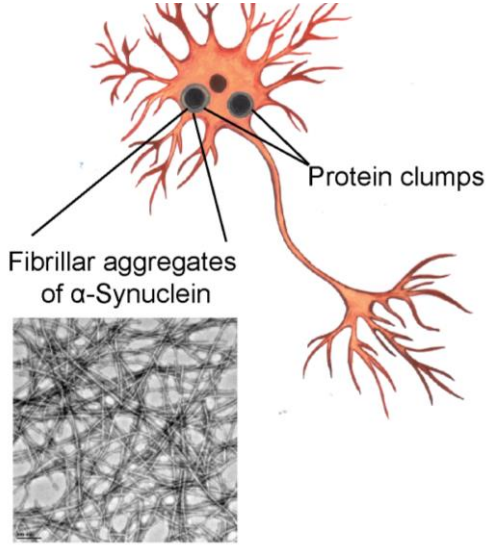
PIGD (instabilità posturale e dell'andatura); RBD, (disturbo del comportamento del sonno in fase REM); EDS (eccessiva sonnolenza diurna); MCI (lieve deficit cognitivo)

Jankovic J, et al. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **2020**;91:795-808.

MECCANISMO FISIOPATOLOGICO

- **Morte dei neuroni dopaminergici** nella substantia nigra pars Compacta
- **Diminuzione del livello di dopamina** nello striato
- Nella maggior parte dei casi, la morte dei neuroni è preceduta dalla comparsa dei cosiddetti **corpi di Lewy** - inclusioni citoplasmatiche costituite principalmente da **alfa-sincucleina fibrillare, ubiquitina, proteina tau** e altre proteine.





<u>Morte di almeno il 50% di neuroni dopaminergici e riduzione dei livelli di dopamina di circa il 70-80%.→ SINTOMI MOTORI</u>

Jankovic J, et al. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **2020**;91:795-808.

DIAGNOSI

La diagnosi della malattia di Parkinson è **clinica.**

Un'importante caratteristica diagnostica di supporto è una buona risposta alla **terapia dopaminergica.**

Neuroimaging del trasportatore di dopamina con Tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone **(DAT-SPECT)** o fluoro-dopa tomografia ad emissione di positroni **(PET)** sono utilizzate per confermare il deficit dopaminergico.

LA MALATTIA DI PARKINSON È UNA MALATTIA GENETICA?

UN PO’ DI STORIA…

- **1817:** E 'stato descritto da James Parkinson nel suo 'saggio sulla paralisi tremante', e comunemente indicato come 'malattia di Parkinson'(PD);

- **1872-1873:** Jean Martin Charcot ha identificato le sue caratteristiche cliniche;

Il ruolo del rischio genetico nella malattia di Parkinson è stato oggetto di dibattito fino ai tempi recenti.

- **1996:** Identificazione delle prime mutazioni responsabili della malattia di Parkinson (PD) (Polymeropoulos et al. 1996).

P.Ala30Thr mutazione missenso nel gene della alfa-sinucleina **(SNCA)** è stata identificata in una grande famiglia tedesca con eredità autosomica dominante in quattro generazioni.

È UNA MALATTIA GENETICA?

SI, MA…

85% dei pazienti che hanno PD non hanno una storia familiare di PD

La storia familiare può essere limitata da:

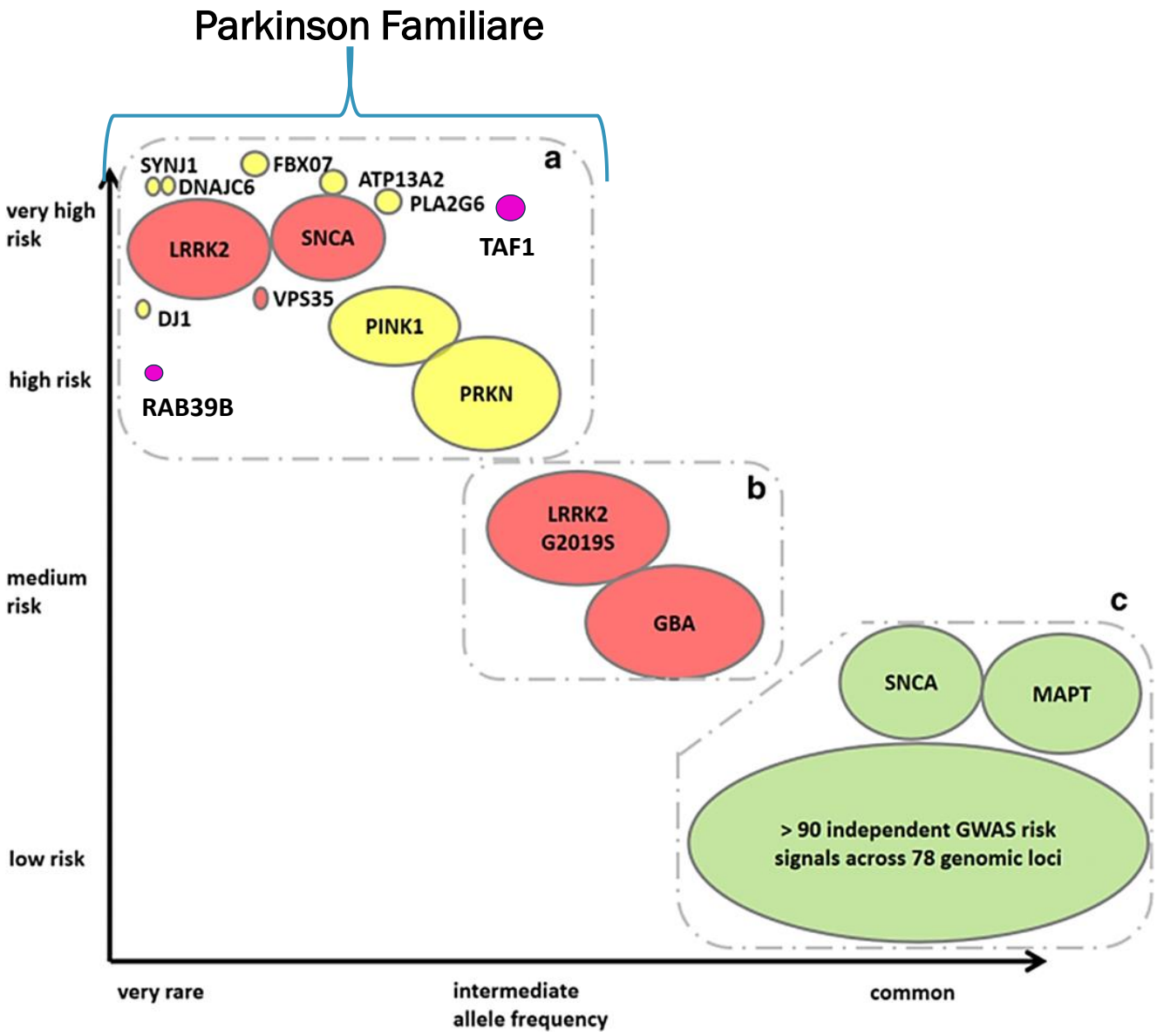
- *Diagnosi errata*
- *Mancanza di conoscenza della famiglia*
- *Morte precoce*
- *Piccola famiglia*
- *Non-paternità*
- *Mutazione de novo*

Molti geni PD sono FATTORI DI RISCHIO !

QUALI GENI SONO ASSOCIATI ALLA MALATTIA DI PARKINSON?

5-10% di PD è PD familiare (monogenico)

- AD PD autosomica dominante
- AR PD Autosomica recessivo
- X-LINKED
- MODALITA' DI TRASMISSIONE DUBBIA



Dorsey ER et al, J Parkinsons Dis. **2023**;13(2):203-218.

PARK1/SNCA (AD)

Alpha-synicleina → Corpi di Lewy

- **Mutazioni frequenti:** variazione del numero di copia (duplicazione, triplicazione) o mutazioni missense
- Incidenza: 0.2% forma sporadica; 1-2% forme familiari
- **Inizio:** <50 anni
- **Caratteristiche cliniche:** fluttuazioni motorie prominenti
- **Altre caratteristiche:** Manifestazioni non motorie e manifestazioni psichiatriche
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa

PARK8/LRRK2 (AD)

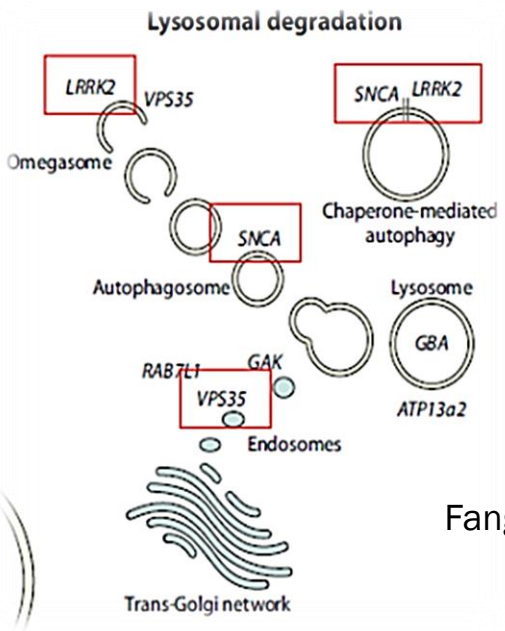
Chinasi ricca di leucina 2 (dardarina) →Carenza del sistema lisosomiale e defiit nel controllo del traffico vescicolare sinaptico e processi di autofagia

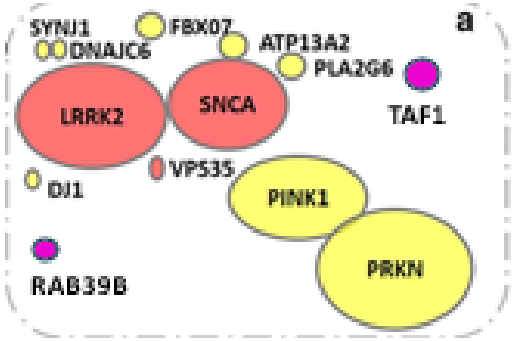
- **Mutazione frequente**: mutazioni missenso
- **Incidenza:** 1% forma sporadica; 4% forme familiari
- Inizio: 40-80 anni
- **Caratteristiche cliniche:** Forma classica con tremore predominante
- **Altre caratteristiche:** Un rischio significativamente più elevato di ictus e suscettibilità ad alcuni tumori
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa

PARK17/ VPS35 (AD)

Complesso del retromero→Compromissione della maturazione di endolysosomi, autophagia e riciclaggio dei recettori della membrana

- **Mutazione frequente:** mutazione missense di un punto (p.D620N)
- **Incidenza:** Rara
- **Inizio:** 50 anni
- **Caratteristiche cliniche:** Forma classica con tremore predominante
- **Altre caratteristiche:** Meno manifestazioni non motorie
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa





Fangzhi Jia et al. Genes **2022**, 13, 471

PARK2/PRKN (AR)

Parkin E3 ubiquitina ligasi →Deregolazione dell'omeostasi mitocondriale

- **Mutazione frequente:** la maggior parte di queste mutazioni sono grandi delezioni/duplicazioni derivanti da un crossover omologo ineguale (ad es. delezione dell'esone 6)
- **Incidenza:** 1% dei casi (gli eterozigoti possono avere ↑ rischio di PD)
- **Esordio:** circa 30 anni
- **Caratteristiche cliniche:** Forma classica con distonia degli arti inferiori, discinesie, iperreflessia. Progressione lenta
- **Altre caratteristiche**: Lievi manifestazioni non motorie
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa

PARK6/PINK1 (AR)

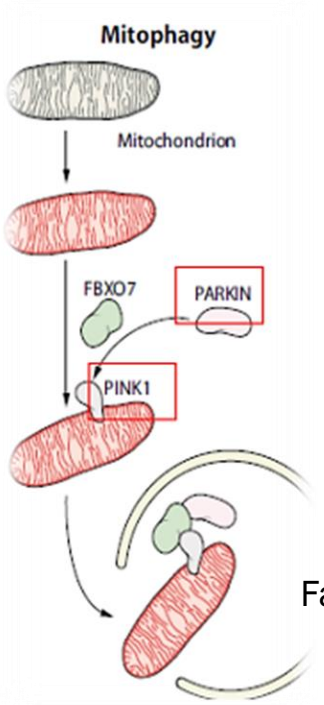
PTEN chinasi 1→ Deregolazione del metabolismo mitocondriale e dello stress ossidativo

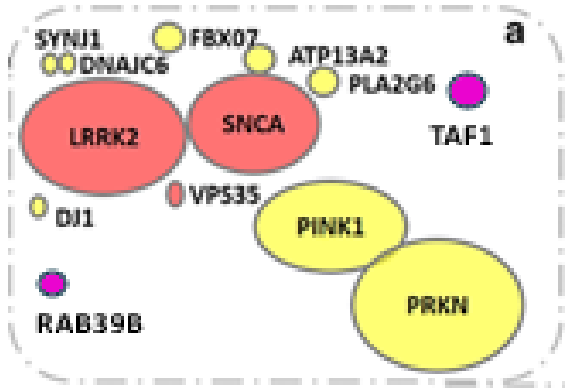
- **Mutazione frequente:** Mutazioni missenso (p.Leu347Pro)
- **Incidenza:** 1% dei casi (gli eterozigoti possono avere ↑ rischio di PD)
- **Esordio**: circa 30 anni
- **Caratteristiche cliniche:** Forma classica con distonia e discinesie degli arti inferiori, fluttuazioni motorie. Progressione lenta
- **Altre caratteristiche:** deterioramento cognitivo e psicosi che si verificano raramente
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa

PARK7/DJ1 (AR)

Deglycasi→influenza la sopravvivenza cellulare in ambienti ossidativi

- **Mutazione frequente:** mutazioni missenso
- **Incidenza:** Rara
- **Esordio:** circa 20 anni
- **Caratteristiche cliniche:** Forma classica
- **Altre caratteristiche:** Lievi manifestazioni non motorie
- **Terapia:** Buona risposta alla levodopa



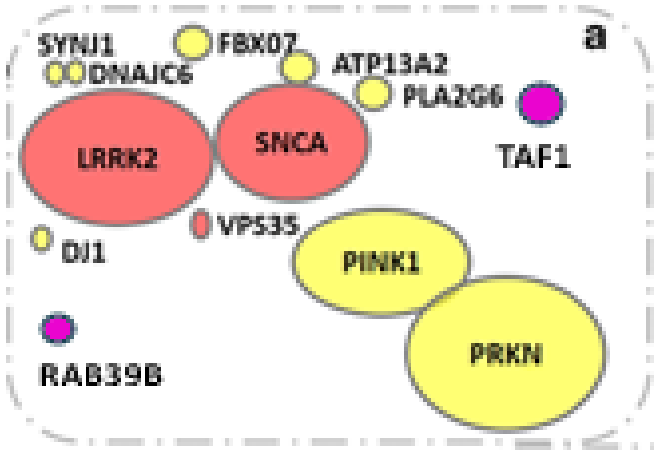


Fangzhi Jia et al. Genes **2022**, 13, 471

TAF1 Distonia-parkinsonismo legato all'X (XDP) Malattia di Lubag (XR)

TATA-Box Binding Protein Associated Factor 1→Sconosciuto

- **Incidenza:** È stato trovato solo in persone di origine filippina. Questa condizione colpisce gli uomini molto più spesso delle donne.
- **Inizio:** circa 40 anni
- **Mutazione frequente:** Inserimento di un SINE-VNTR Alu (SVA) tipo retrotransposone in intron 32 del gene TAF1
- **Caratteristiche cliniche:** distonia in genere in una zona, il più delle volte gli occhi, la mascella o il collo, e in seguito si diffonde in altre parti del corpo. Progressione lenta nella forma classica del parkinsonismo
- **Altre caratteristiche:** Lievi manifestazioni non motorie
- **Terapia:** Sconosciuto



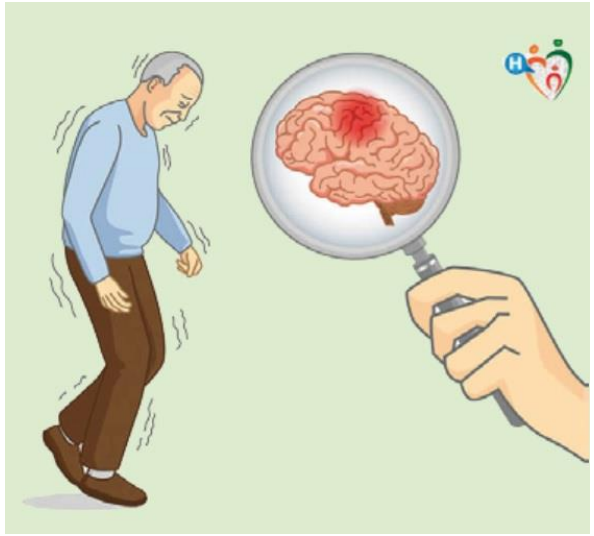
RAB39B Sindrome di Waisman (XR)

Famiglia oncogenica RAS→ alterazione nel traffico vescicolare, corpi di Lewy e perdita gangli basali neuronali

- **Incidenza:.** Questa condizione colpisce gli uomini molto più spesso delle donne
- **Inizio:** Infanzia
- **Mutazione frequente:** Delezioni o mutazioni puntiformi
- **Caratteristiche cliniche:** Parkinsonismo giovanile e decorso più aggressivo
- **Altre caratteristiche:** Ritardo mentale precoce, Autismo, Convulsioni, Macrocefalia
- **Terapia:** Sconosciuto

FORME ATIPICHE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

- ATP13A2 (AR): **Sindrome di Kufor-Rakeb (KRS). Esordio giovanile.** Compromissione cognitiva e paralisi dello sguardo supranucleare.
- DTCN1 (AD): **Sindrome di Perry. Esordio adulto.** Parkinsonismo rapidamente progressivo, depressione e cambiamenti di umore, perdita di peso e cambiamenti respiratori progressivi, principalmente tachipnea e ipoventilazione notturna.
- DNAJC6 (AR): **Esordio giovanile.** Progressione molto rapida della malattia e perdita di deambulazione dopo 10 anni dall'esordio. Disabilità intellettuale, convulsioni e altri disturbi del movimento (ad esempio distonia, spasticità, mioclono).
- FBXO7 (AR): **Esordio giovanile.** Segni piramidali, disartria e discinesia. Manifestazioni psichiatriche, come allucinazioni visive, aggressività, disinibizione e disturbi di controllo impulsivo, sono importanti in questi pazienti come complicanza della terapia dopaminergica.
- PLA2G6 (AR): **Esordio adulto.** Distrofia neuroassonale infantile, neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello, la maggior parte soffre di distonia. Le presentazioni neuropsichiatriche quali la depressione, la psicosi ed il declino conoscitivo sono comuni.
- SYNJ1(AR): **Insorgenza precoce.** Segni atipici come distonia, convulsioni, disturbi cognitivi e ritardo dello sviluppo.



Fangzhi Jia et al. Genes 2022, 13, 471

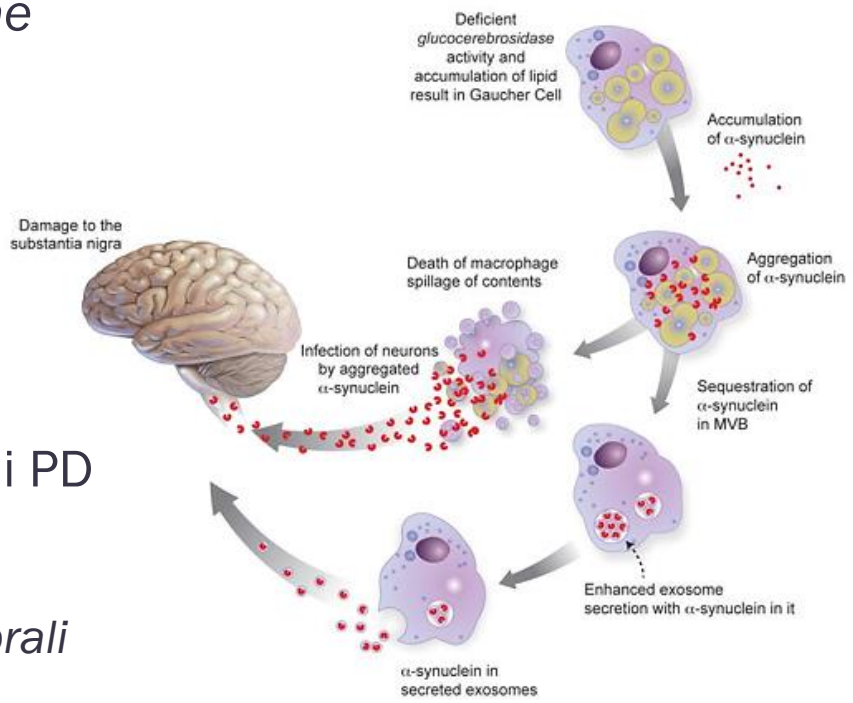
MUTAZIONI DEL GENE GBA

- Due copie mutate di GBA (Glucosilceramidasi beta 1) causano la malattia di Gaucher

Malattia da accumulo lisosomiale che causa l'accumulo di tossine

  - Ingrossamento della milza e del fegato
  - Disturbo del movimento oculare
  - Anemia
  - Basso numero di piastrine
  - Convulsioni.

- Una copia anomala di GBA è associata al rischio di malattia di PD



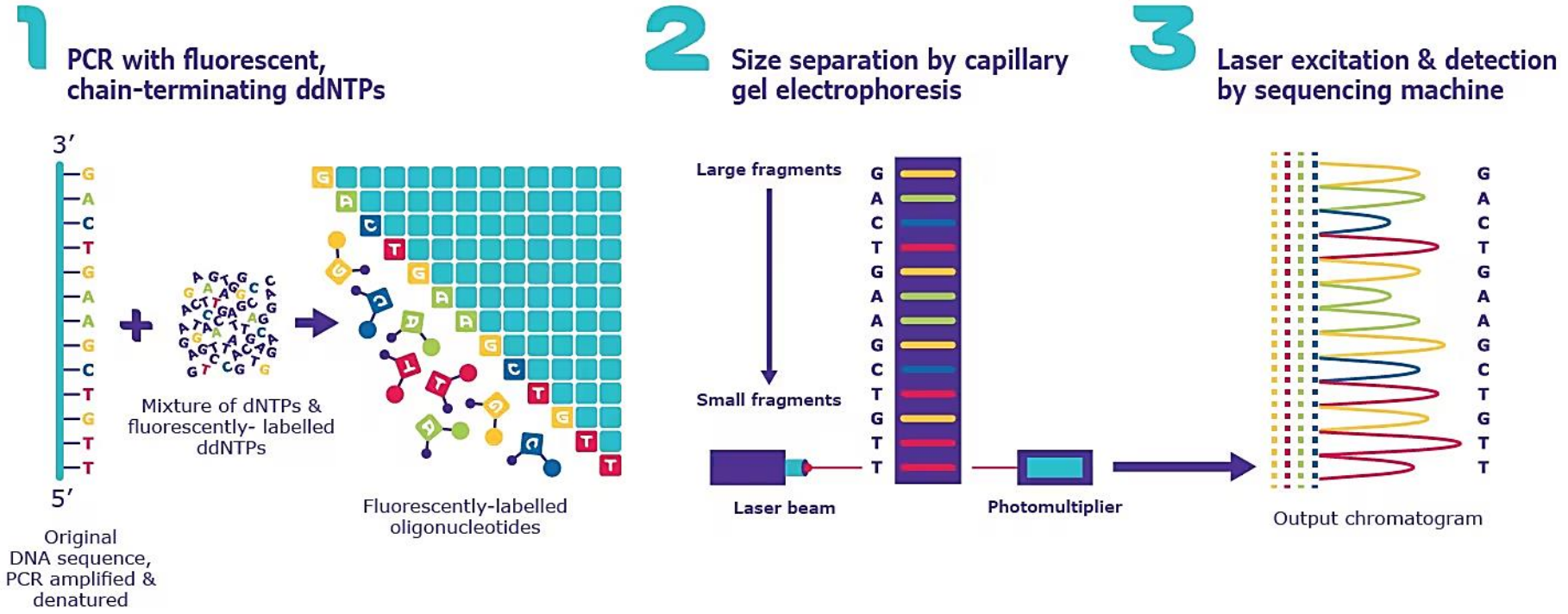
  - *Si ripiega in modo errato e può accumularsi nelle cellule cerebrali*
  - *Provoca l'accumulo di alfa-sinucleina*
  - *Ridotta funzione dei lisosomi (importante per la funzione cellulare e il riciclaggio)*

- **Circa il 49%** dei pazienti affetti da Gaucher presenta molti sintomi di Parkinson durante la progressione della malattia.
- Ad oggi, **più di 130 varianti** significativamente patogenetiche nel gene GBA sono state identificate in circa l'8,5% dei pazienti con malattia di Parkinson. Tuttavia, questo numero varia significativamente tra le diverse etnie (10-31% negli **ebrei ashkenazi**).
- Malattia di Parkinson **ad esordio precoce (<50 anni), con un decorso più aggressivo** in termini di demenza e progressione motoria.

Riboldi, et al. **2019**

TEST GENETICI MOLECOLARI

- **Il test mirato al gene Sanger/MLPA** può essere appropriato in circostanze limitate (ad esempio, una storia familiare di malattia di Gaucher indica una maggiore probabilità di coinvolgimento del GBA)
- **Test di di varianti mirate.** In una famiglia con una diagnosi molecolare accertata di malattia di Parkinson (cioè, una variante patogena correlata alla malattia di Parkinson è stata identificata in un membro della famiglia affetto), sarebbe indicato un test mirato per la variante familiare.

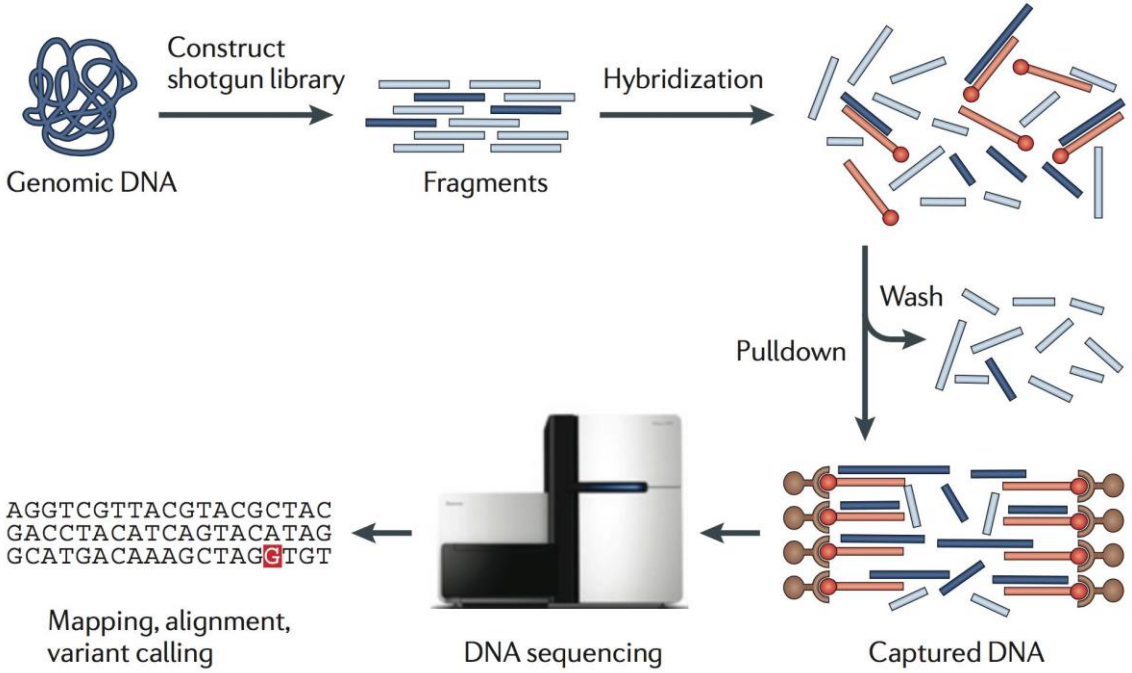


TEST GENETICI MOLECOLARI 2.0 (NGS)

- **Un pannello multigenico NGS** che include alcuni o tutti i geni ha maggiori probabilità di identificare una causa genetica della malattia di Parkinson, limitando l'identificazione di varianti nei geni che non spiegano il fenotipo sottostante.

Nota: i geni inclusi nel pannello e la sensibilità diagnostica del test utilizzato per ciascun gene variano a seconda del laboratorio ed è probabile che cambino nel tempo. Inoltre, non hanno permesso l'identificazione di nuovi geni correlati.

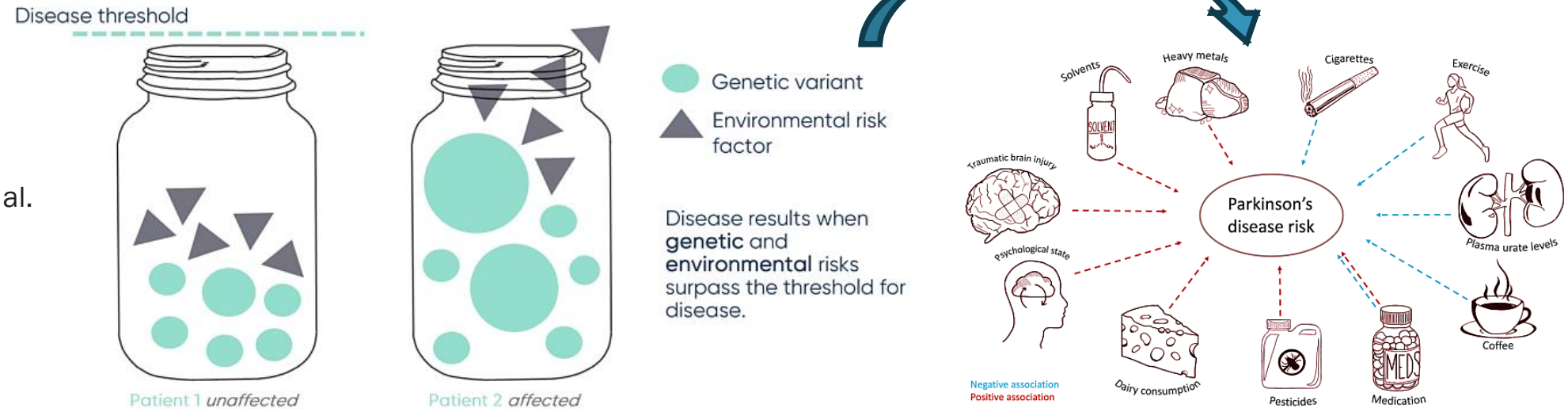
- **Test genomici completi : WES:** Sequenziamento dell'intera parte codificante del DNA; **WGS**: Sequenziamento dell'intero genoma.



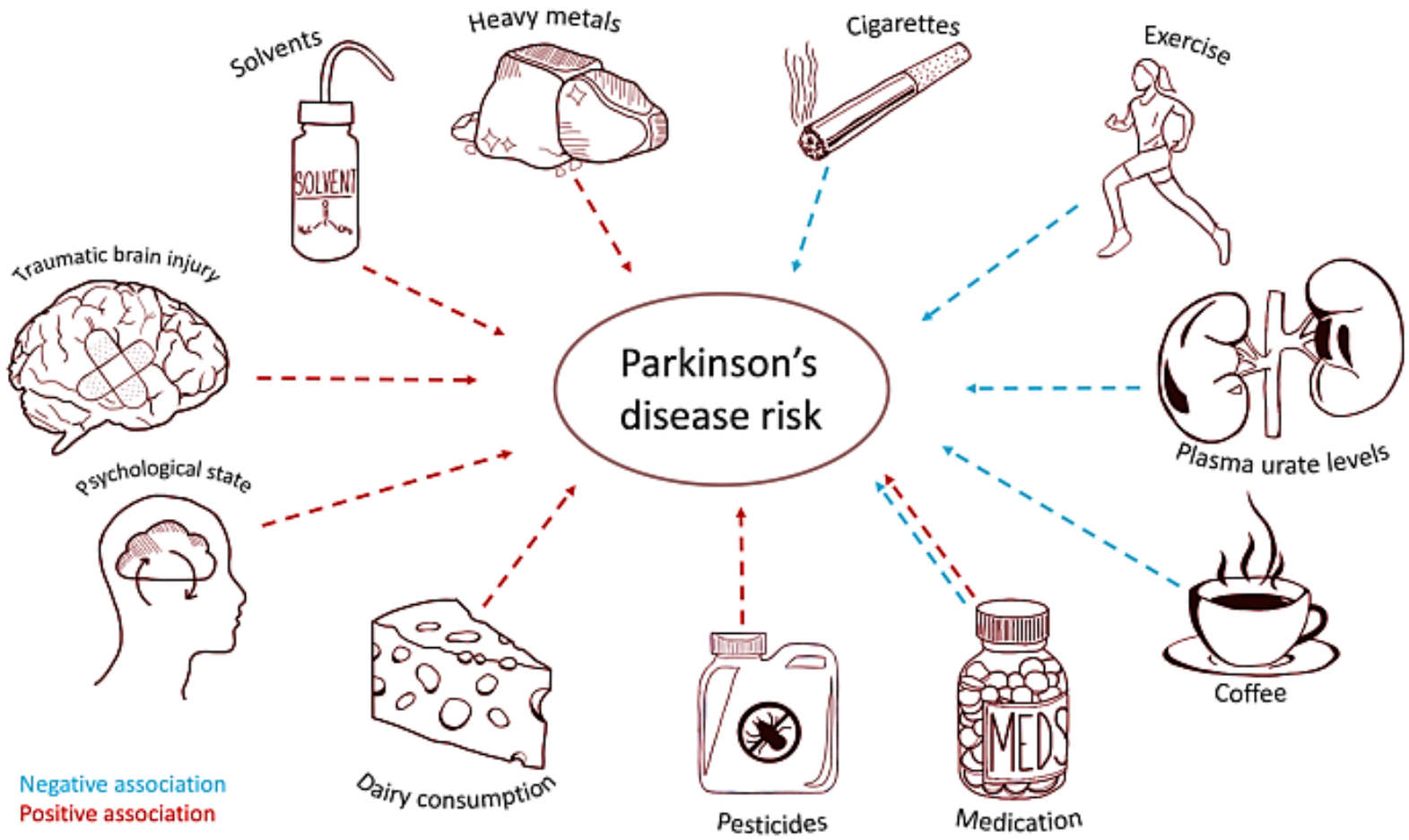
I GENI AGISCONO DA SOLI O IN COMBINAZIONE TRA LORO?

- Un recente studio di associazione a livello di genoma (GWAS) ha identificato **>90 alleli di rischio** che rappresentano collettivamente il 16-36% dell'ereditabilità della malattia di Parkinson.
- Sta diventando chiaro che non agiscono in modo isolato, potenzialmente coerente con **meccanismi oligogenici.**
- **Circa 1/3 dei casi di PD** con una causa monogenica nota sono risultati avere uno o più alleli rari aggiuntivi per i geni mendeliani che causano il parkinsonismo (ad esempio le varianti GBA).

Nalls, Mike A et al. *The Lancet. Neurology* vol. 18,12 (**2019**)



FATTORI AMBIENTALI



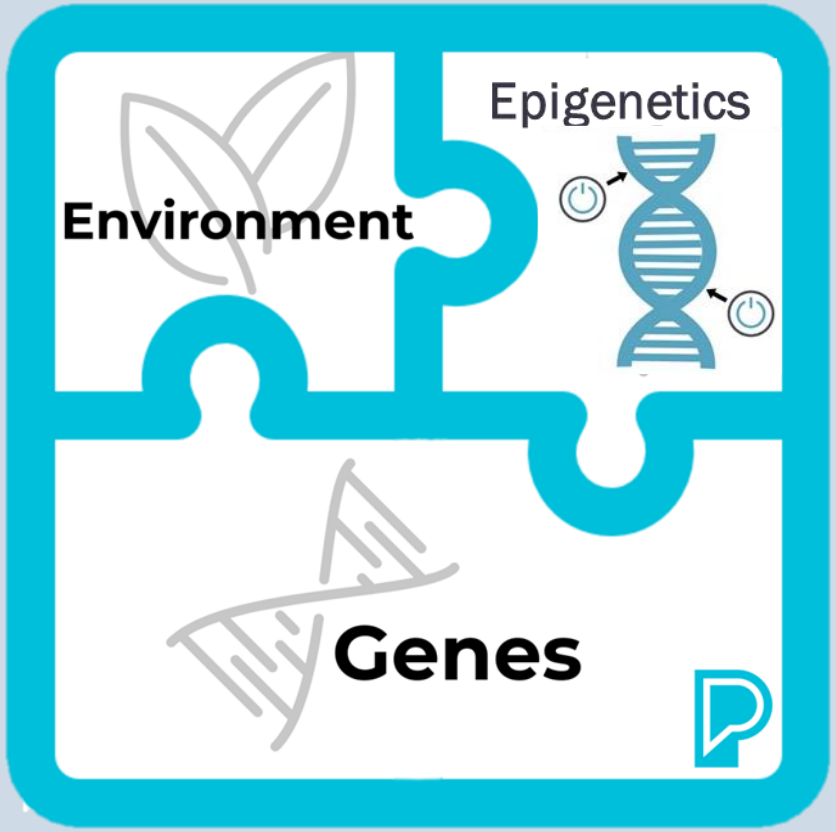
Evidenze recenti hanno evidenziato che **il fumo, il consumo di caffè, l'esposizione ai pesticidi e i metalli pesanti** (manganese, arsenico, piombo, ecc.) possono potenzialmente influenzare il rischio di sviluppo della malattia di Parkinson almeno in parte attraverso modificazioni epigenetiche.

Tsalenchuk, M.,et al, . *npj Parkinsons Dis.* 9, 123 (**2023**).

UNA MALATTIA MULTIFATTORIALE COMPLESSA

La malattia di Parkinson è considerata una malattia multifattoriale, a penetranza incompleta, in cui **fattori** sia **genetici** che **ambientali** contribuiscono alla sua patogenesi.

I meccanismi molecolari che collegano questi due fattori restano ancora oscuri**... L'EPIGENETICA?**



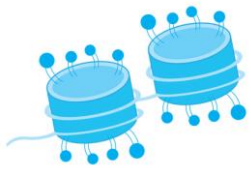
AMBIENTE E MALATTIA DI PARKINSON

Nei pazienti affetti da Parkinson:

Metilazione del DNA

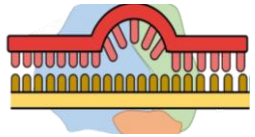
Diminuzione globale del livello di metilazione del DNA, sia nel cervello (inclusi lo striato e la substantia nigra) che nei tessuti periferici (ad es. citocroma P450).

Acetilazione degli Istoni



I livelli di acetilazione degli istoni H2A, H3 e H4 hanno dimostrato di essere significativamente più alti nei neuroni dopaminergici isolati dal mesencefalo dei pazienti con PD

MiRNA e altri RNA non codificanti

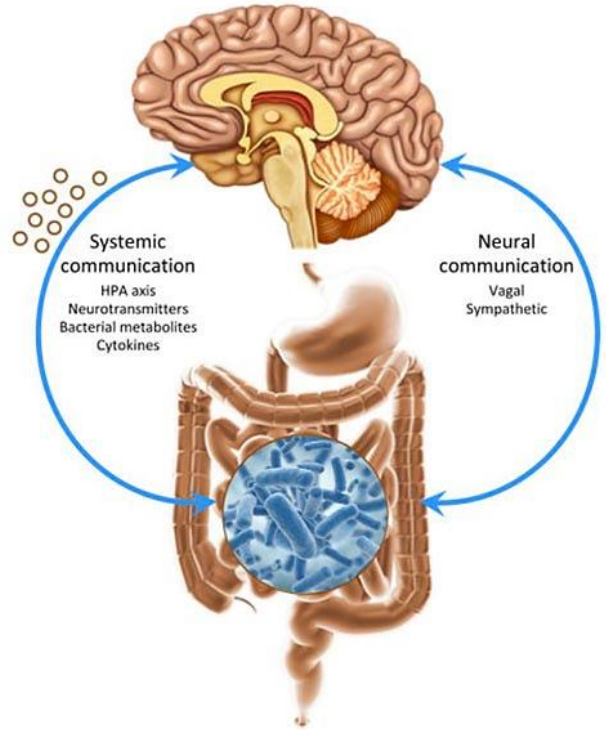


125 miRna sono espressi in modo differenziale nella corteccia prefrontale dei pazienti con PD rispetto ai controlli (ad es. MiR-7, miR-203a-3p e miR-153 sono in grado di legarsi e sottoregolare l'espressione del gene SNCA)

Angelopoulou, E. et al,. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 175.

MICROBIOMA E PARKINSON

- È stato proposto che **l'asse intestino-cervello** svolga un ruolo importante nella patogenesi del Parkinson
- I pazienti affetti da PD sono stati spesso osservati con disturbi gastrointestinali che hanno preceduto l'insorgenza dei sintomi motori; Si osserva una **significativa disbiosi intestinale** rispetto alle persone sane.
- Il modello microbiologico di PD della microflora intestinale può innescare un'infiammazione locale seguita dall'aggregazione di α-sinucleina, una ridotta produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), metabolismo lipidico, funzione immunoregolatrice e permeabilità intestinale, che contribuiscono alla patogenesi del Parkinson.



I pesticidi esercitano effetti sia diretti che indiretti sul sistema nervoso:

-I meccanismi diretti : tossicità sui neuroni dopaminergici della substantia nigra.

-I meccanismi indiretti : alterazioni del microbioma intestinale con molteplici effetti successivi, come la permeabilità intestinale (che porta a un aumento dell'esposizione ai pesticidi che si autoalimenta).

Kulcsarova K,et al,. J Parkinsons Dis. **2023**;13(7):1079-1106.

MESSAGGI DA PORTARE A CASA...

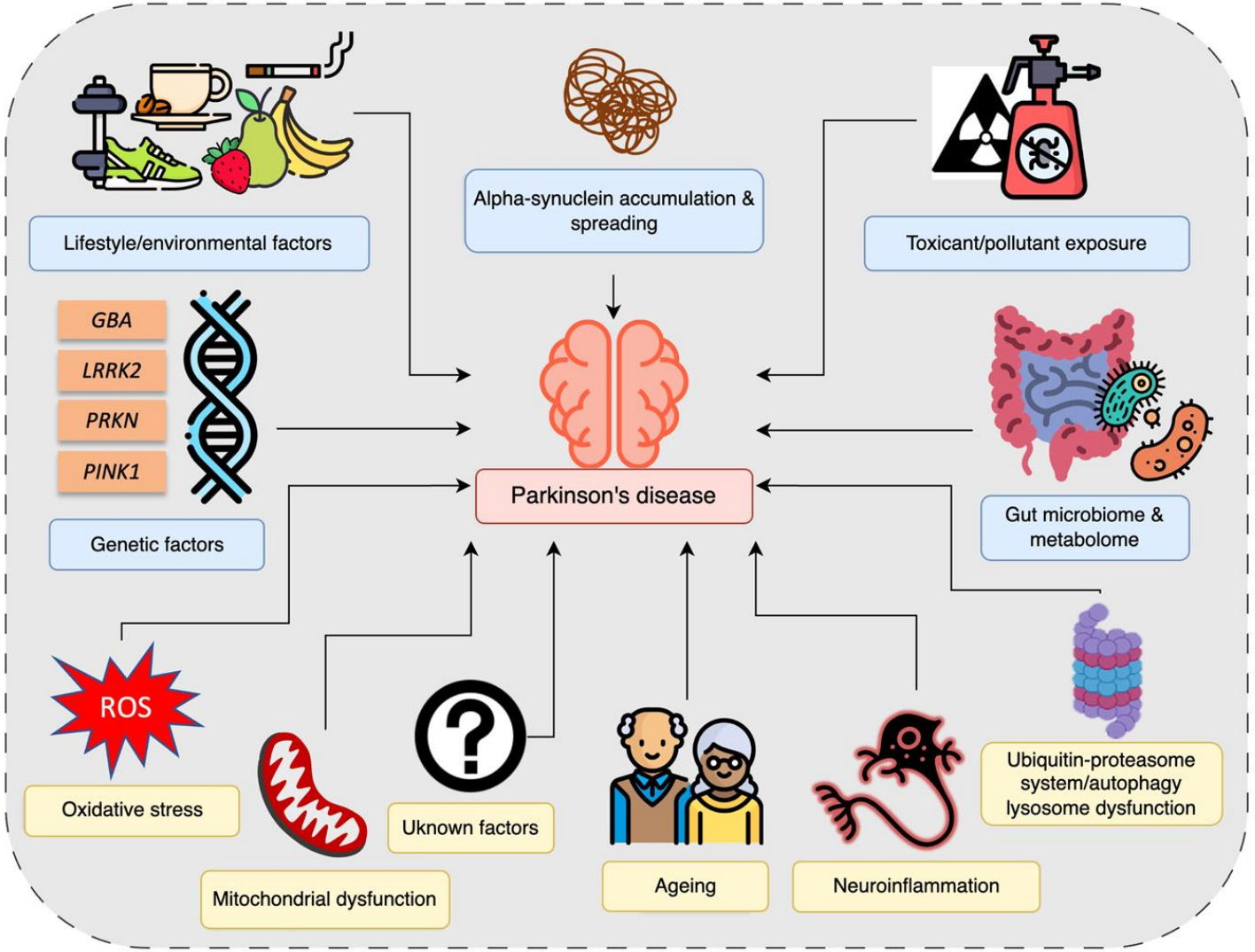
- **Anamnesi personale:** l'età di insorgenza e l'età alla diagnosi possono aiutare a distinguere le cause monogeniche autosomiche dominanti e recessive della malattia di Parkinson
- **Anamnesi clinica:** in genere la presenza di alcune caratteristiche cliniche può fornire indizi, come un significativo deterioramento cognitivo.
- **Anamnesi familiare:** È necessario ottenere un'anamnesi familiare di tre generazioni, con particolare attenzione a qualsiasi individuo con un disturbo del movimento e/o un disturbo neurodegenerativo
- **Approcci di test genetici molecolari:** possono includere una combinazione di test mirati al gene (test multigenico o test a singolo gene) e test genomici completi (WGS, WES).

PROSPETTIVE FUTURE

Il concetto di Parkinson come singola malattia dovrebbe essere riconsiderato.

È necessario adottare un **approccio più olistico**, che ci permetta di poter analizzare un paziente a 360°.

Identificare **nuovi marcatori per approcci diagnostici, prognostici e terapeutici personalizzati.**



Müller-Nedebock, A.C., et al, *npj Parkinsons Dis.* 9, 110 (**2023**).

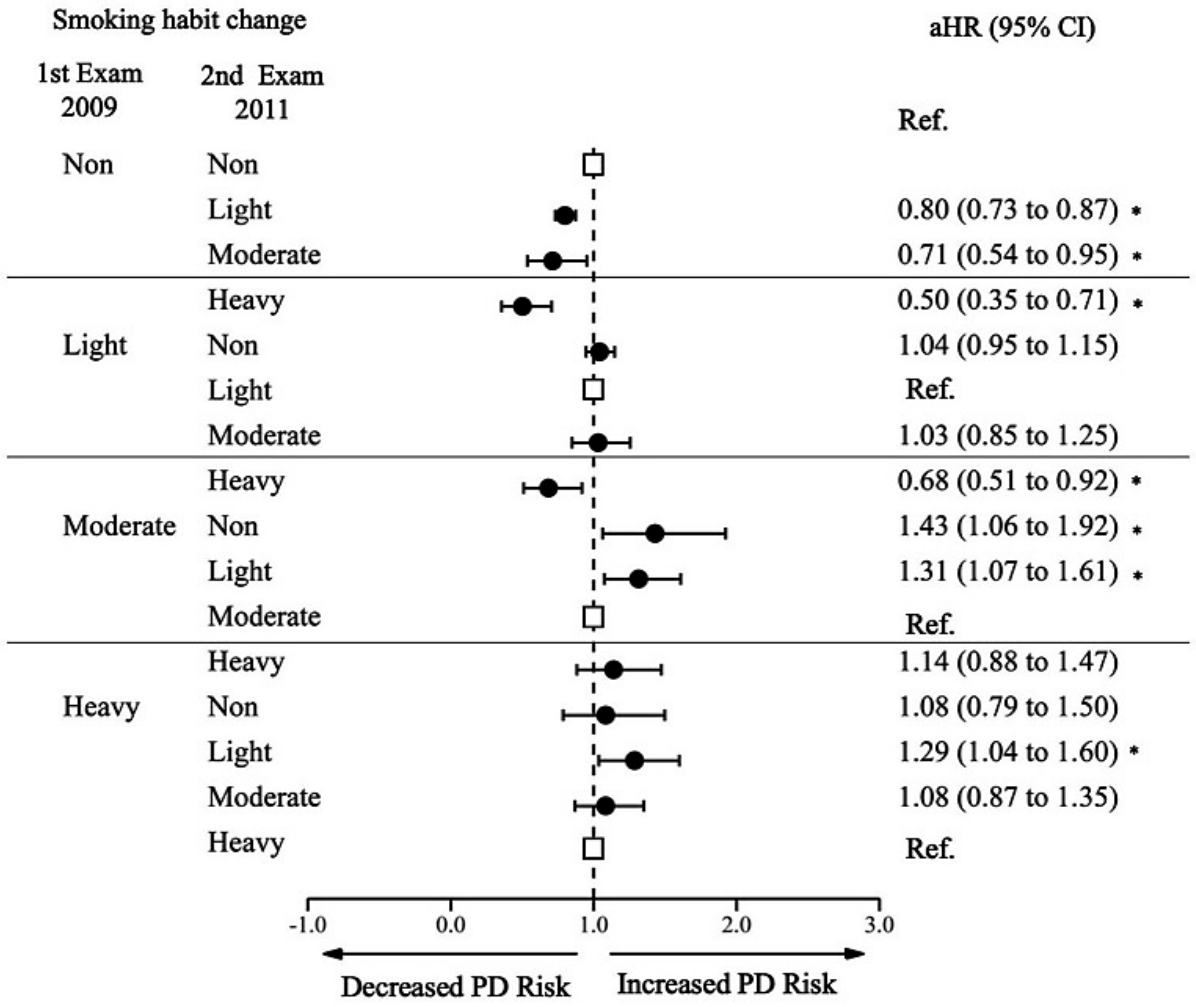
LABORATORIO DI GENETICA MEDICA

CAST-
UNIVERSITÀ G.D'ANNUNZIO-
CHIETI- PESCARA

Prof. Liborio Stuppia

Prof.ssa Valentina Gatta

Dott.ssa Ilaria Angilletta
Phd in Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche

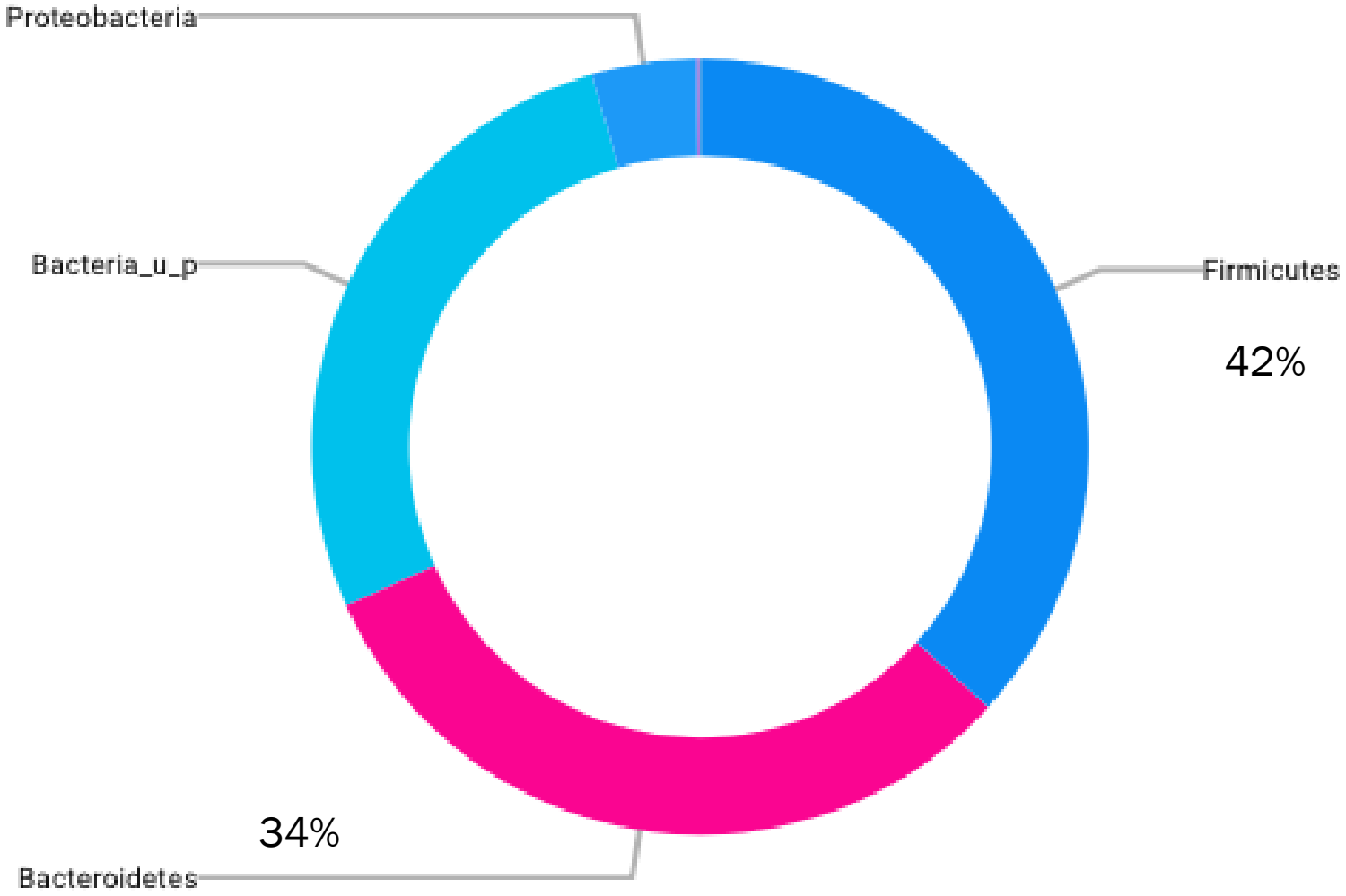


Risk of Parkinson's Disease by changes in cigarette smoking; Ref., Reference; aHR, Adjusted Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.
The aHR was derived from the model, adjusting for factors including age, sex, income, baseline body mass index, baseline drinking status, and history of diabetes or dyslipidemia.
An asterisk (*) indicates values that are statistically significant.

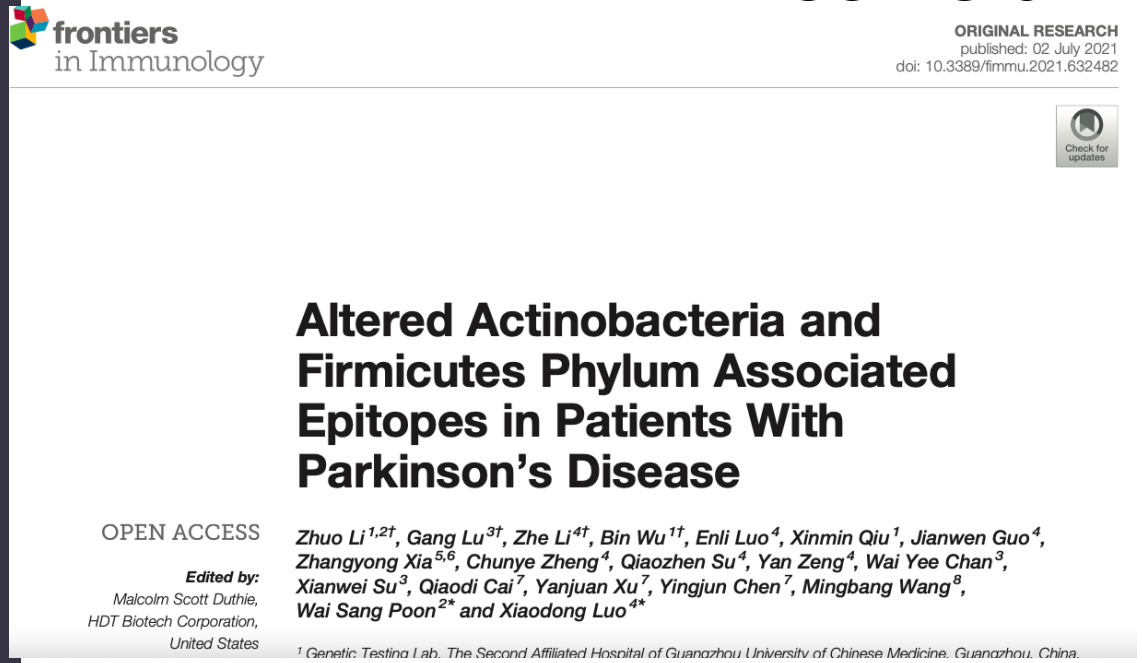
Abbiamo confermato la presenza di un effetto protettivo dose-risposta del fumo contro il rischio di PD. Inoltre, abbiamo anche dimostrato che i cambiamenti di abitudine al fumo possono influenzare l'incidenza della PD. Ulteriori studi sono giustificati per trovare i possibili meccanismi per gli effetti protettivi del fumo sulla PD, che possono presentare approfondimenti sull'eziologia della PD.
(Jung, Se Young et al.. 2023)

La nicotina, in particolare, è stato suggerito di salvaguardare contro l'insorgenza di PD modulando i livelli di dopamina. Migliora l'attività del circuito della dopamina facilitando il rilascio di dopamina all'attivazione del recettore della nicotina
(Bono et al., 2021).

RESULTS OF THE FIRST PROJECT



RESULTS OF THE FIRST PROJECT



frontiers in Immunology

ORIGINAL RESEARCH
published: 02 July 2021
doi: 10.3389/fimmu.2021.632482

Altered Actinobacteria and Firmicutes Phylum Associated Epitopes in Patients With Parkinson's Disease

OPEN ACCESS

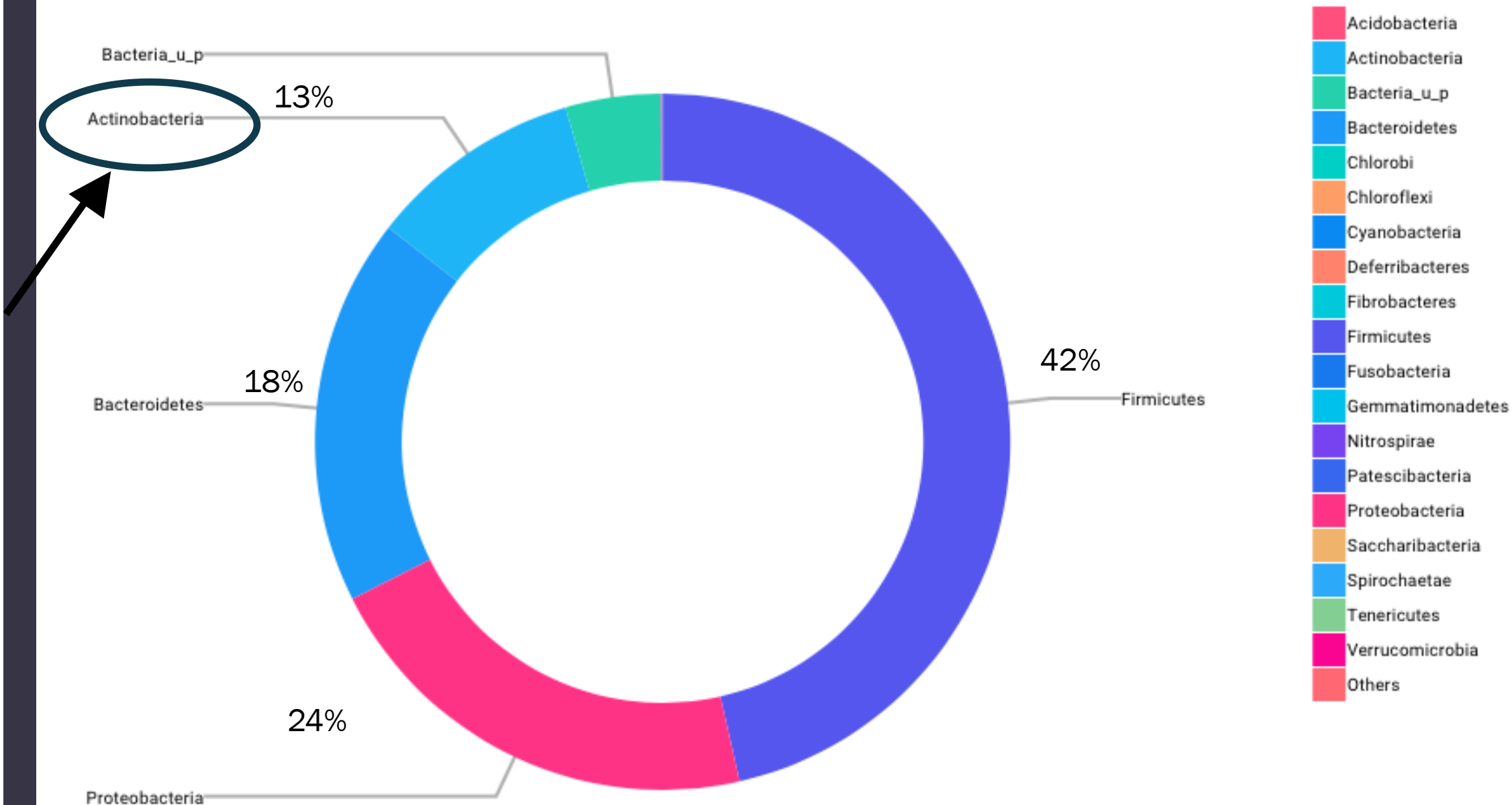
Edited by:
Malcolm Scott Duthie,
HDT Biotech Corporation,
United States

Zhuo Li[1,2†], Gang Lu[3†], Zhe Li[4†], Bin Wu[1†], Enli Luo[4], Xinmin Qiu[1], Jianwen Guo[4], Zhangyong Xia[5,6], Chunye Zheng[4], Qiaozhen Su[4], Yan Zeng[4], Wai Yee Chan[3], Xianwei Su[3], Qiaodi Cai[7], Yanjuan Xu[7], Yingjun Chen[7], Mingbang Wang[8], Wai Sang Poon[2*] and Xiaodong Luo[4*]

[1] Genetic Testing Lab, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, China,

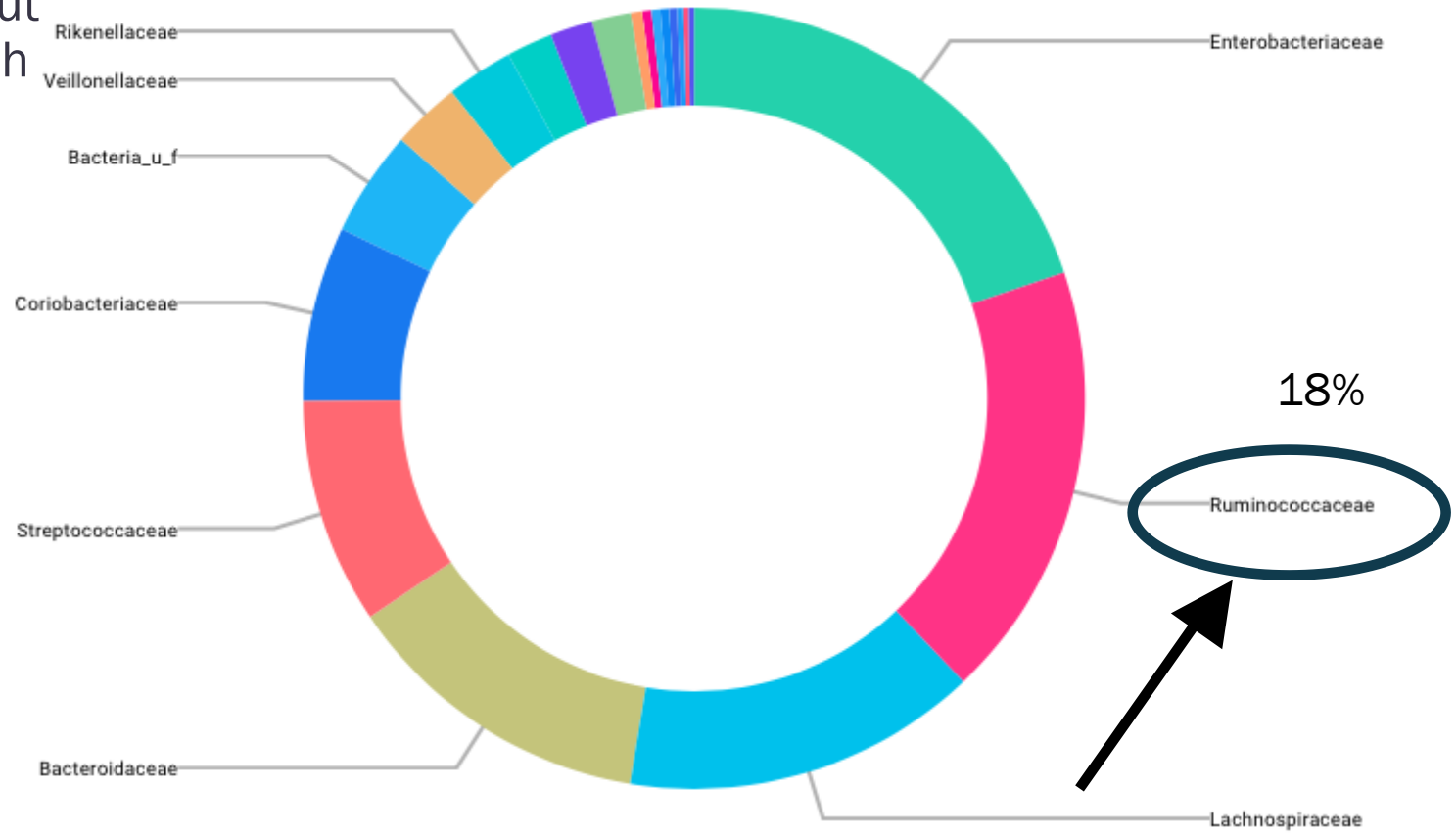
*This further indicates that the potentially dominant bacteria of the **Actinobacteria** phylum may exert effects on immunity via these candidate MEs.*

- In the study, 27 candidate bacterial biomarkers and twenty-eight candidate epitope peptides were significantly different between the PD patients and control groups. Further, different PD patients were positively associated with abnormal inflammatory indicators [neutrophil percentage (NEUT.1), monocyte count/ percentage (MONO/MONO.1), white blood cell count (WBC)] and five candidate bacterial biomarkers (c_Actinobacteria, f_Bifidobacteriaceae, g_Bifidobacterium, o_Bifidobacteriales, p_Actinobacteria) from Actinobacteria phylum, and they were also positively associated with histidine degradation and proline biosynthesis pathways, respectively.


Bacteria_u_p
Actinobacteria
13%
18%
Bacteroidetes
42%
Firmicutes
24%
Proteobacteria
Acidobacteria
Actinobacteria
Bacteria_u_p
Bacteroidetes
Chlorobi
Chloroflexi
Cyanobacteria
Deferribacteres
Fibrobacteres
Firmicutes
Fusobacteria
Gemmatimonadetes
Nitrospirae
Patescibacteria
Proteobacteria
Saccharibacteria
Spirochaetae
Tenericutes
Verrucomicrobia
Others

RESULTS OF THE FIRST PROJECT

- The family ***Ruminococcaceae*** is considered an important cellulose-degrading bacteria that also produce SCFAs. Findings for this gut microbiota in PD were mixed, which might be due to the disease duration.
- The increased abundance of *Ruminococcaceae* was found to correlate with longer PD disease duration (Hill-Burns et al., 2017).



ATYPICAL PD

- **ATP13A2 (AR):** *Kufor-Rakeb syndrome (KRS).* **Juvenile-Onset.** Cognitive impairment, and supranuclear gaze palsy. ATP13A2 encoded for ATPase Cation Transporting 13A2. Mutations impair lysosomal and mitochondrial function.
- **DTCN1 (AD):** *Perry syndrome*. **Adult-Onset.** Rapidly progressive parkinsonism, depression and mood changes, weight loss, and progressive respiratory changes, primarily tachypnea and nocturnal hypoventilation. DCTN1 encodes the main subunit of the dynactin complex. Mutations in DCTN1 decrease microtubule binding and lead to intracytoplasmic inclusions
- **DNAJC6 (AR): Juvenile onset**. Very rapid progression of the disease with loss of walking 10 years after onset. Intellectual disability, seizures, and other movement disorders (e.g., dystonia, spasticity, myoclonus). Encodes auxilin 1, a brain-specific form of auxilin and a co-chaperone protein involved in clathrin-mediated endocytosis of synaptic vesicles. Negative impact on synaptic neurotransmission, homeostasis, and signaling.
- **FBXO7 (AR): Juvenile Onset.** Pyramidal signs, dysarthria, and dyskinesia. Psychiatric manifestations, such as visual hallucinations, agitation, aggression, disinhibition and impulsive control disorder, are important in these patients as a complication of dopaminergic therapy**.** It interacts directly with PINK1 and parkin to engage in mitophagy**.**
- **PLA2G6 (AR):.Adult Onset.** Infantile neuroaxonal dystrophy, neurodegeneration with accumulation of iron in the brain, the majority suffer from dystonia. Neuropsychiatric presentations such as depression, psychosis, and cognitive decline are common. Phospholipase 2, catalyzes the hydrolysis of phospholipids to form arachidonic acid and other fatty acids. This is involved in phospholipid remodeling, apoptosis and synthesis of prostaglandins and leukotrienes.
- **SYNJ1(AR): Early Onset**. Atypical signs such as dystonia, seizures, cognitive impairment, and developmental delay. Synaptojanin-1 plays a crucial role in synaptic vesicle dynamics, including endocytosis and recycling.

RECENTLY DESCRIBED GENES

- **CHCHD2 (AR):** *Funayama et al.2015*, In the Japanese population, reported two missense mutations (p.T61I, p.R145Q) and one splice site mutation (c.300 + 5G > A) in the CHCHD2 gene.Typically it present classic parkinsonian features, with a significant response to levodopa.
  Its absence leads to chronic oxidative stress and therefore age-dependent neurodegeneration in dopaminergic neurons.

- **LRP10 (AD):** *Quadri et al.2016* studied through genome-wide linkage analysis of an Italian.Typically patients have dementia with Lewy bodies. Is a single-pass transmembrane protein and a member of a subfamily of LDL receptors, probably involves in vesicle tracking.

- **TMEM230 (AD):** *Deng et al.2016* studied a large Canadian pedigree. It is a protein involved in the trafficking of secretory and recycling vesicles, including neuronal synaptic vesicles.

- **UQCRC1(AD):** Was first reported by *Lin et al. in 2020* in a Taiwanese family. UQCRC1 is a critical component of complex III in the respiratory chain.

- **VPS13C (AR):** *Lesage et al.2021* studied this gene in family Turkish and French. VPS13C is a phospholipid transporter and localizes to contact sites between the endoplasmic reticulum (ER) and the late endosome.

PARKINSON'S DISEASE (PD)

Neurodegenerative disorder characterized by rest **tremor, muscle rigidity**, **slowed movement (bradykinesia)**, and often **postural instability.**

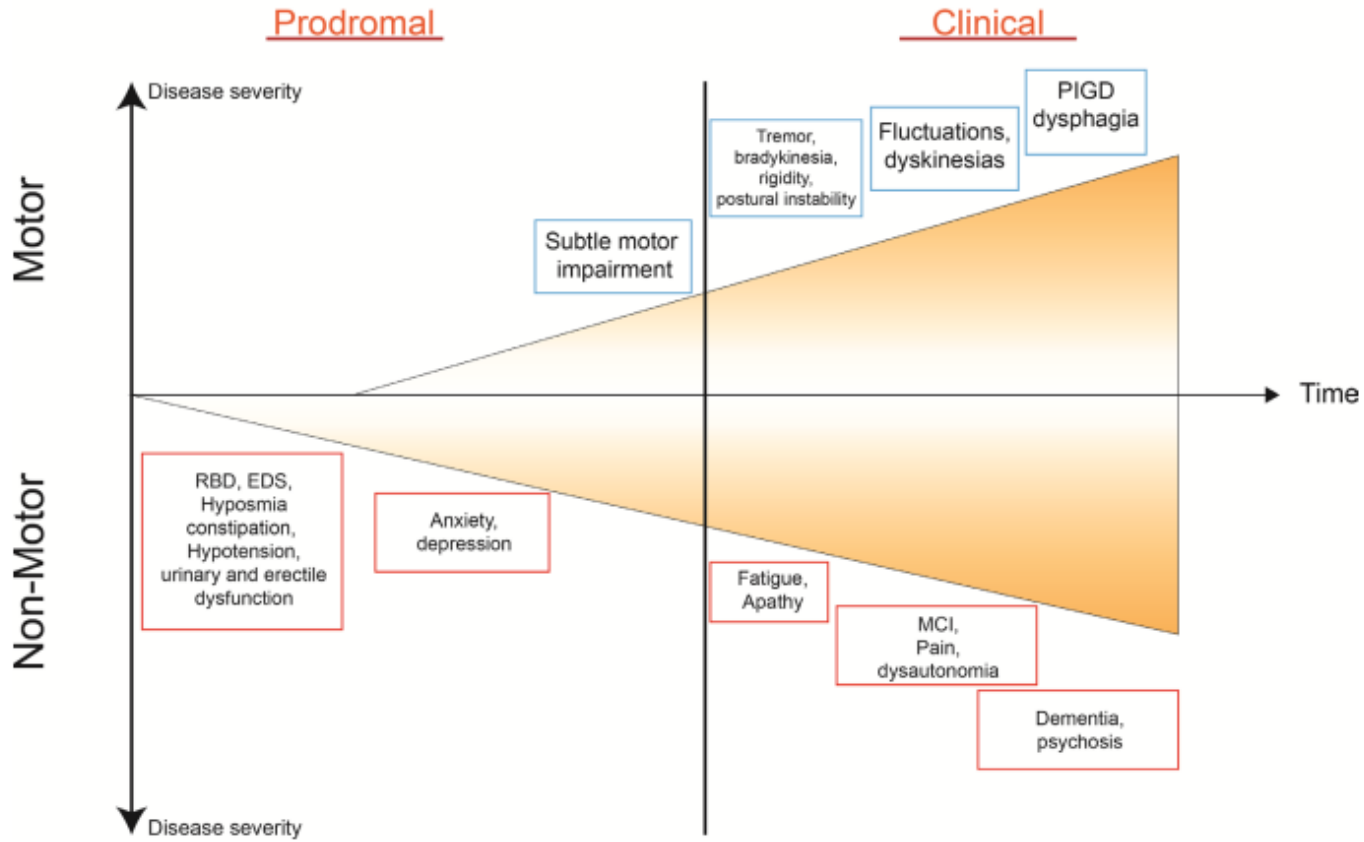
Incidence is about 1,9-22,1:100.000 people.

Onset is typically unilateral, commonly around age **60 years.**

Common associated **non-motor findings** (**prodromal phase**) may predate formal diagnosis of Parkinson disease by years.

With disease progression, bilateral manifestations, balance disturbances, and other complications such as levodopa-induced **dyskinesia** and **motor fluctuations develop.**

Dementia and/or psychosis occur in **30%-40%** of cases.



PIGD (postural instability-gait-disorder); RBD, (REM sleep behaviour disorder); EDS (Excessive daytime sleepines); MCI (Mild Cognitive Impairment)

Jankovic J, Tan EK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:795–808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338

IS 90-95 % OF PD SPORADIC PD OR NOT?

The term **sporadic PD** is often used to refer to cases without family history and is often differentiated from **familial PD.**

However, given our current understanding of the genetic architecture of Parkinson's disease, **these labels can be confusing and somewhat misleading !!!**

So, we now recognize that virtually all cases of PD likely have detectable genetic influences.

MONOGENIC VARIANTS OR RISK VARIANTS?

A recent great Genome-wide association study (GWAS) identified >**90 risk alleles** that collectively account for **16-36% of Parkinson's disease heritability.** When discussing genetic risk in Parkinson's disease, we should differentiate **risk variants** from **monogenic Mendelian causes**..

- **The risk variants** are relatively common, each one with a small individual effect size, but collectively they significantly increase disease risk.
- **A causative monogenic variant**, on the other hand, is a rare variant with a large effect size on the individual, and which is considered the etiological cause of the disease.

Complicating this differentiation is the fact that autosomal dominant forms of monogenic PD have characteristic **incomplete penetrance**, especially **age-dependent**, the **specific pathogenic variant** as well as the **patient's ethnicity**.

Nalls, Mike A et al. *The Lancet. Neurology* vol. 18,12 (**2019**)