

IVNPD – Gruppo di lavoro Genetica

Raccomandazioni per la segnalazione nel referto di varianti in geni mitocondriali *POLG* e *TWINK*

Varianti patogenetiche in *POLG* e *TWINKL* sono responsabili di fenotipi clinici, diversi da malattia di Parkinson, che si associano talvolta a sindromi parkinsoniane. Caratteristicamente, essendo entrambe le proteine coinvolte nel replisoma del DNA mitocondriale, mutazioni patogenetiche in questi geni si associano ad accumulo secondario di delezioni multiple nel DNA mitocondriale, che possono essere associate o meno a riduzione del numero di copie dello stesso. Questi difetti secondari del genoma mitocondriale sono prevalentemente a carico di tessuti post-mitotici e di specifici organi quali il fegato, nel caso di *POLG*.

Il riscontro di varianti patogenetiche, in questi geni, in pazienti con Parkinson idiopatico, ad oggi, non può essere considerato di valenza diagnostica, ma andrebbe comunque segnalato in vista di possibili evidenze scientifiche nel futuro.

Per questo motivo, questi geni potrebbero essere inclusi nel “minimal gene set”, ma dovrebbero essere trattati al momento come geni candidati e non strettamente associati al Parkinson idiopatico. La loro valenza va sempre messa nel contesto clinico, per cui parkinsonismi associati a ptosi o ad oftalmoplegia possono essere indicativi di una diagnosi sindromica specifica nel caso di mutazioni patogene in *POLG* e *TWINK*.

Per cui, nel caso del “minimal gene set” per la diagnosi molecolare del Parkinson idiopatico, le varianti in questi geni dovrebbero essere refertate solo nel caso in cui il paziente abbia espresso il suo consenso a conoscere eventuali “Secondary Findings” e le varianti individuate dovrebbero essere classificate come di incerto significato, ma con l’eventualità che possano essere riclassificate in futuro alla luce di nuove conoscenze.

POLG

1. Frase introduttiva

Il gruppo di lavoro consiglia di inserire una frase introduttiva che spieghi l’associazione del gene con altre patologie diverse dal Parkinson, ma che comunque introduca gli aspetti emergenti in letteratura.

*Il gene POLG1 (MIM * 174763) codifica per la polimerasi del DNA mitocondriale (pol ©). Varianti patogenetiche in POLG1 causano oftalmoplegia esterna progressiva a trasmissione sia dominante che recessiva (PEO) (MIM *157640, *258450), sindrome di Alpers-Huttenlocher (MIM * 203700) e atassia ad esordio tardivo con neuropatia (SANDO e SCAE) (MIM* 607459). Varianti patogenetiche in POLG1 si associano ad accumulo di delezioni multiple del DNA mitocondriale in tessuti post-mitotici (muscolo scheletrico) e a riduzione del numero di copie del DNA mitocondriale (deplezione), quest’ultima particolarmente correlata alle forme infantili ed evidente nel fegato.*

Ad oggi, fenotipi parkinsoniani, nella maggior parte dei casi levodopa-responsivo, sono stati riportati in diverse famiglie con PEO dominante (Luoma 2004; Mancuso 2004).

2. Frase da aggiungere in base al tipo di variante identificata.

Poiché i dati di letteratura sono ancora limitati, è prematuro affermare che le varianti in *POLG* siano chiaramente causative di parkinsonismi isolati e/o di malattia di Parkinson levodopa-responsiva. Il gruppo di lavoro propone, pertanto, di classificare le varianti identificate nel gene *POLG* come di incerto significato:

2.1 Varianti già descritte in letteratura come patogenetiche in pazienti con parkinsonismo.

Esempio di frase da utilizzare:

La variante identificata XXX è stata descritta in letteratura in pazienti con (indicare il fenotipo riportato nel paper) e parkinsonismo (indicare referenza del paper che descrive il caso). Poiché, ad oggi, queste varianti sono chiaramente patogenetiche solo per forme sindromiche che associano miopia ad altri sintomi e segni di disfunzione del sistema nervoso periferico e centrale, si consiglia un approfondimento diagnostico in tal senso.

Alla luce delle conoscenze attuali non è altresì possibile attribuire alla variante identificata un chiaro ruolo patogenetico per forme di parkinsonismo isolato e/o Parkinson idiopatico. Pertanto, la variante va classificata come variante di significato incerto non escludendo che possa essere riclassificata in futuro alla luce di nuove evidenze scientifiche.

2.2 Varianti rare o assenti nei database di popolazione con predizioni patogenetiche.

Esempio di frase da utilizzare:

La variante identificata XXX 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. 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. È possibile che questa variante possa essere riclassificata in futuro alla luce di nuove evidenze scientifiche.

3. Consulenza genetica

Il gruppo di lavoro consiglia di includere in tutti i referti 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.

4. Ulteriori considerazioni

Frase da aggiungere a seguito della sezione 2.2

In considerazione all'espressività variabile, alla presenza dei casi subclinici e alla penetranza incompleta, nonché della difficile correlazione tra genotipo-fenotipo il gruppo di lavoro consiglia l'esecuzione di indagini diagnostiche di approfondimento.

TWINKLE

1. Frase introduttiva

Il gruppo di lavoro consiglia di inserire una frase introduttiva che spieghi l'associazione del gene con altre patologie diverse dal Parkinson, ma che comunque introduca gli aspetti emergenti in letteratura.

*Il gene TWNK (MIM * 606075) codifica per una elicasi mitocondriale essenziale per la replicazione del DNA mitocondriale. Varianti patogenetiche in TWNK causano oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) con delezioni multiple del DNA mitocondriale (MIM *609286), sindrome da deplezioni del DNA mitocondriale (MIM * 271245) e Sindrome di Perrault (MIM* 616138). Ad oggi, fenotipi parkinsoniani, nella maggior parte dei casi, levodopa-responsivi sono stati riportati in diverse famiglie con PEO dominante e solo in un caso è stato trovato in pazienti con solo sindrome parkinsoniana (Breen, 2020).*

2. Frase da aggiungere in base al tipo di variante identificata.

Poiché dati di letteratura sono ancora troppo poveri, risulta difficile dichiarare che le varianti in TWNK siano responsabili di parkinsonismi puri, come anche a malattia di Parkinson levodopa-responsiva. Il gruppo di lavoro propone, pertanto, di classificare le varianti identificate nel gene TWNK come di incerto significato:

2.1 Varianti già descritte in letteratura come patogenetiche in pazienti con parkinsonismo.

Esempio di frase da utilizzare:

La variante identificata XXXX è stata descritta in letteratura in pazienti con (indicare il fenotipo riportato nel paper) e parkinsonismo (indicare referenza del paper che descrive il caso). Poiché, ad oggi, queste varianti sono chiaramente patogenetiche solo per forme sindromiche che associano miopia ad altri sintomi e segni di disfunzione del sistema nervoso periferico e centrale, si consiglia un approfondimento diagnostico in tal senso.

Alla luce delle conoscenze attuali non è altresì possibile attribuire alla variante identificata un chiaro ruolo patogenetico per forme di parkinsonismo isolato e/o Parkinson idiopatico. Pertanto, la variante va classificata come variante di significato incerto non escludendo che possa essere riclassificata in futuro alla luce di nuove evidenze scientifiche.

2.2 Varianti rare o assenti nei database di popolazione con predizioni patogenetiche.

Esempio di frase da utilizzare:

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. 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. È possibile che questa variante possa essere riclassificata in futuro alla luce di nuove evidenze scientifiche.

3. Consulenza genetica

Il gruppo di lavoro consiglia di includere in tutti i referti 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.

4. Ulteriori considerazioni

Frase da aggiungere a seguito della sezione 2.2

In considerazione all'espressività variabile, alla presenza dei casi subclinici e alla penetranza incompleta, nonché della difficile correlazione tra genotipo-fenotipo il gruppo di lavoro consiglia l'esecuzione di indagini diagnostiche di approfondimento.

Referenze

Breen, D. P., Munoz, D. G., & Lang, A. E. (2020). Twinkle-associated familial parkinsonism with Lewy pathology Cause or predisposition? *Neurology*, 95, 644–647.

Luoma, P., Melberg, A., Rinne, J. O., Kaukonen, J. A., Nupponen, N. N., Chalmers, R. M., Oldfors, A., Rautakorpi, I., Peltonen, L., Majamaa, K., Somer, H., & Suomalainen, A. (2004). Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase γ mutations: Clinical and molecular genetic study. *Lancet*, 364(9437), 875–882.

Mancuso M, Filosto M, Oh SJ, DiMauro S. A novel polymerase gamma mutation in a family with ophthalmoplegia, neuropathy, and parkinsonism. *Arch Neurol* 2004;61:1777–1179.