

XII Congresso Nazionale SIMMESN 2022

Bari 9-11 novembre 2022

PREMIO MIGLIORE POSTER

Correlazione genotipo *GBA*- fenotipo Parkinson in una coorte di 252 pazienti in Toscana

RINALDI M¹, TONIN R¹, FEO F¹, FALLIANO S¹, CARDONA F³, CLEMENTE F³, MATASSINI C³, RAMAT S⁴, CAREMANI L⁴, GOVONI A⁴, DELLA BONA M⁵, La MARCA G⁵, GUERRINI R^{1,2}, MORRONE A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Fir, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI Firenze, Firenze, Italy, ³Dip di Chim Ugo Schiff, (DICUS), UNIFI, Firenze, Italy, ⁴Parkinson Unit, AOU Careggi, Firenze, Italy, ⁵Lab Screen Neonat, Chim Clin e Farm, Firenze, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: il gene *GBA* codifica l'enzima lisosomiale β -glucocerebrosidasi (GCase) la cui riduzione o assenza è causativa della malattia di Gaucher. Varianti in *GBA* rappresentano il principale fattore di rischio genetico per lo sviluppo della malattia di Parkinson (MP). Una netta correlazione tra le differenti varianti nel gene e la gravità del quadro clinico della MP non è stata ancora del tutto chiarita. È invece già riportata un'attività ridotta dell'enzima GCase nei pazienti con MP, portatori e non di varianti nel gene *GBA*.

METODI/PAZIENTI: screening dell'attività enzimatica di GCase su DBS su una larga coorte di pazienti con MP. Sequenziamento NGS del gene *GBA* su un sottogruppo di pazienti con attività di GCase ≤ 5 $\mu\text{mol/h/L}$. Validazione del chaperone farmacologico CF30 sui fibroblasti di due pazienti Gaucher.

RISULTATI: l'attività dell'enzima GCase è stata misurata ≤ 5 $\mu\text{mol/h/L}$ in 78 pazienti. L'analisi del sequenziamento del gene *GBA* sui 78 pazienti ha individuato 22 portatori. Le varianti comuni identificate sono state p.(Asn370Ser), p.(Leu444Pro), p.(Glu326Lys), p.(Asp409His) e p.(Thr369Met) e sono associate a un esordio più precoce della MP, a una più elevata frequenza di complicazioni sia motorie (discinesie e fluttuazioni) sia non-motorie (funzioni cognitive e del comportamento del sonno REM). Nei fibroblasti di due pazienti omozigoti per le varianti *GBA* p.(Asn370Ser) e p.(Leu444Pro), la somministrazione di CF30 ha evidenziato un incremento dell'attività di GCase.

DISCUSSIONE: nella coorte di 252 pazienti con MP analizzati, in linea con quanto già riportato in letteratura, l'8.7% è risultato essere portatore eterozigote di varianti in *GBA* clinicamente rilevanti per la progressione della MP. L'attività di GCase, aumentata grazie alla somministrazione del chaperone CF30, potrebbe rappresentare un potenziale target terapeutico per la MP.

Ringraziamenti e Fondi: AMMeC ONLUS; MuTaParGa 2018.0942; LysoLate DD 15397/2018