

DEFICIT DEL RECETTORE NICOTINICO NEURONALE A6 IN UN CASO DI PARKINSONISMO INFANTILE

SERENA GALOSI¹, Vincenzo Leuzzi¹, Marco Tartaglia², Viviana Cordeddu², Simone Martinelli², Cristina Limatola³

¹ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università Sapienza, Roma - Italy, ² Istituto Superiore di Sanità, Roma - Italy, ³ Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università Sapienza, Roma - Italy

Introduzione: La riduzione dell'incidenza della Malattia di Parkinson tra i fumatori è un dato acquisito in letteratura a partire dai primi studi epidemiologici effettuati negli anni '60. Sulla base di queste osservazioni una serie di studi hanno indagato il ruolo dei recettori nicotinici neuronali (nAChRs) nella Malattia di Parkinson dal punto di vista patogenetico e terapeutico.

I nAChRs sono omo- o etero-pentameri che si assemblano intorno ad un canale ionico centrale; i sottotipi recettoriali contenenti le subunità $\alpha 4$, $\alpha 6$ e $\beta 2$ sono le popolazioni maggiormente rappresentate a livello dei gangli della base.

La subunità $\alpha 6$ in particolare presenta una distribuzione molto limitata nel sistema nervoso centrale ed è altamente espressa nei recettori nicotinici presinaptici dei neuroni nigrostriatali, che facilitano il rilascio di dopamina e rivestono un ruolo trofico sulle altre popolazioni neuronali.

Nessuna mutazione di geni codificanti per queste subunità è stata finora descritta come causa di disturbo del movimento.

Case report: Riportiamo il caso di un bambino di 8 anni affetto da parkinsonismo infantile con uno sviluppo psicomotorio normale fino agli otto mesi di vita, quando è insorto un quadro di deterioramento neurologico progressivo caratterizzato da jerk degli arti superiori, rigidità, distonia e ipotono assiale. L'analisi del liquido cefalorachidiano ha mostrato in due diverse determinazioni (15, 32 mesi) una riduzione dei livelli di acido omovanillico. In seguito alla positività del trial con L-Dopa/Carbidopa è stata avviata terapia con un miglioramento dei sintomi motori e dell'ipotono assiale. A partire dai tre anni di vita alla rigidità e alla bradi/ipocinesia progressive si sono associati sintomi bulbari (disfagia e mutismo acinetico). Dai quattro anni di vita la comparsa di deterioramento di fine dose e di fenomeni *on-off* ha richiesto un progressivo incremento della L-Dopa/Carbidopa. Un esteso *work up* neurogenetico e neurometabolico, comprendente il sequenziamento dei geni *TH*, *GCHI*, *SR*, *PTPS*, *GFRP* e l' Array-CGH, non ha mostrato alcuna alterazione.

Risultati: Il sequenziamento dell'esoma ci ha permesso di individuare una mutazione *missense* in eterozigosi (p.Phe176Ser) del gene *CHRNA6*, codificante per la subunità $\alpha 6$ del recettore nicotinic neuronale.

Abbiamo sequenziato *CHRNA6* in un campione di 225 soggetti (190 con Parkinson Giovanile, 35 con fenotipo analogo al nostro caso) e non abbiamo identificato ulteriori varianti genetiche.

Gli studi funzionali di espressione su cellule muscolari di *C. Elegans* e su linee cellulari hanno dimostrato una perdita di funzione con inattivazione funzionale del recettore nicotinic. A livello neuronale in *C. Elegans* abbiamo inoltre dimostrato un effetto di dominanza negativa dell'allele mutato sull'allele *wild type*.

Conclusioni: Il gene *CHRNA6* si configura come un eccellente candidato nella patogenesi di questo grave disturbo del movimento.

Gli studi di espressione hanno permesso di dimostrare una patogenicità legata ad una perdita di funzione, per un effetto di dominanza negativa che determina un'alterazione dei meccanismi allosterici che controllano l'apertura del canale e l'assemblaggio delle subunità.