

Genetica del tremore essenziale

Paola Mandich

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Sezione di Genetica Medica, Università di Genova

Il tremore essenziale (TE) è il più comune disturbo del movimento nell'adulto con una prevalenza che varia dallo 0,5 al 5,6% nella popolazione al di sopra dei 40 anni e arriva al 15% nei soggetti di età superiore ai 65 anni. Al contrario della malattia di Parkinson, da un punto di vista clinico, il TE si caratterizza principalmente per la comparsa di tremore intenzionale (che si slatentizza o peggiora durante il movimento volontario). È tuttavia possibile anche la presenza di tremore a riposo. La distribuzione del tremore è perlopiù a carico degli arti superiori e del capo o della voce. Il TE presenta un andamento cronico progressivo con uno spettro clinico variegato, peggiorando con gli anni e nelle condizioni di stress psicofisico. In aggiunta al tremore i pazienti possono presentare altri segni e sintomi neurologici suggerendo che il TE non debba essere considerato un disturbo monosintomatico risultando, talora, altamente disabilitante. Infatti il tremore essenziale non determina una diminuzione dell'aspettativa di vita ma incide sulla qualità di vita e interferisce significativamente nello svolgimento delle attività quotidiane in molti pazienti. La definizione e la classificazione del TE sono ancora largamente basate sulla sintomatologia ma nessuna delle caratteristiche cliniche è altamente sensibile e specifica per questa condizione. Sebbene la malattia di Parkinson e il TE costituiscano due entità cliniche distinte è frequente una parziale sovrapposizione sintomatologica. Inoltre è talora possibile, nell'ambito della stessa famiglia, la presenza di individui con TE e di individui con malattia di Parkinson. Pertanto una diagnosi accurata del tipo di tremore è di fondamentale importanza per i pazienti e per i clinici per la formulazione della prognosi e per il tipo di trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico include farmaci beta-bloccanti (propranololo) e anticonvulsivanti (primidone, gabapentin). Il meccanismo di azione di questi farmaci sul TE è sconosciuto e la risposta farmacologica è nella maggior parte dei pazienti insoddisfacente e con significativi effetti collaterali. Molti pazienti riferiscono un temporaneo miglioramento della sintomatologia indotto da etanolo con il rischio che ciò induca all'abuso di questa sostanza. Un approccio terapeutico alternativo è costituito dal trattamento locale con tossina botulinica e dalla chirurgia stereotassica che vanno però riservati a casi significativamente invalidanti e refrattari alle terapie mediche. L'eziopatogenesi del TE è ancora ignota e ciò contribuisce all'assenza di sviluppo di farmaci efficaci per questa condizione. Molto recentemente è stato proposto un modello murino privato del gene per il recettore alfa-1 dell'acido gamma-amino-butirrico (GABA) che potrebbe fornire preziose informazioni sulla malattia umana. Nella maggioranza dei pazienti con TE viene riportata una storia familiare positiva. È generalmente accettato il fatto che la malattia sia trasmessa con modalità autosomica dominante in almeno il 50% dei casi e la penetranza, età-dipendente, è considerata elevata. Inoltre la malattia presenta anticipazione in molte

famiglie con una percentuale di casi pediatrici maggiore di quanto precedentemente segnalato. Nonostante il TE sia conosciuto come malattia familiare da ormai più di un secolo, le indagini genetiche non hanno permesso finora l'identificazione di un gene responsabile della patologia. Due gruppi di ricerca hanno dimostrato, in famiglie di origine etnica diversa (islandese e americana), l'associazione di TE con marcatori delle regioni cromosomiche 3q13.1 (ETM1) (1) e 2p22-25 (ETM2) (2). Recentemente Shatunov e coll. hanno identificato una regione (6p23) che è risultata associata a TE in due famiglie nordamericane di origine caucasica (3). Tale risultato non ha ottenuto conferma in altre casistiche. Nella popolazione italiana gli studi di linkage ad oggi effettuati non hanno confermato l'associazione per nessuno dei loci sopra riportati dimostrando l'eterogeneità genetica del TE e suggerendo che almeno un quarto locus sia responsabile della patologia. La mappa fisica di ETM2 e la sistematica ricerca di mutazioni in geni contenuti nella regione hanno rivelato una variante nel gene HS1-BP3 in due famiglie non correlate tra loro (4). Una successiva analisi in un diverso campione di 222 pazienti con TE ha però escluso che questa variante sia correlata alla patogenesi della malattia. Più recentemente Lucotte e coll. hanno riportato un'associazione positiva tra la suscettibilità al TE e l'età di esordio e un polimorfismo funzionale nel recettore D3 per la dopamina (Ser9Gly DRD3) localizzato nel locus ETM1. Tale dato, ottenuto in uno studio caso-controllo, condotto su una popolazione francese è stato successivamente confermato su un campione di pazienti di origine americana (5). Il recettore D3 potrebbe essere coinvolto nella regolazione della locomozione in quanto espresso a livello cerebellare come dimostrato nelle cellule del Purkinje del ratto. Lo stesso gruppo ha inoltre dimostrato come la variante analizzata di DRD3 aumenti l'affinità per la dopamina e la risposta di c-AMP dopamino-mediata. Tale riscontro è stato considerato estremamente interessante anche per le possibili ricadute terapeutiche per il TE. Il dato di associazione di DRD3 con l'insorgenza di TE non è tuttavia stato replicato in diversi studi su popolazioni sia caucasiche sia asiatiche (6). Nella popolazione italiana l'analisi di associazione del polimorfismo Ser9Gly del recettore D3 della dopamina non ha evidenziato un'associazione significativa con il TE. Inoltre non sono emerse differenze significative relativamente ai parametri clinici (età di esordio, gravità clinica del tremore ecc) nei differenti genotipi esaminati. Uno studio di tipo caso-controllo condotto in soggetti affetti rispetto a controlli sani appaiati per età e sesso provenienti dalla medesima area geografica, non ha evidenziato differenze significative tra i diversi genotipi (7). Un recente lavoro di Blair e coll., effettuato mediante un approccio complesso costituito da analisi di linkage, studio di associazione e test di trasmissione di disequilibrio su un gruppo di 433 pazienti, ha definitivamente escluso un ruolo per DRD3 nella patogenesi del TE (8). La presenza di fattori eziopatogenetici comuni tra TE e la malattia di Parkinson è stata ampiamente dibattuta. Tan e coll. hanno descritto un'associazione tra TE e polimorfismi genetici responsabili della malattia di Parkinson, successivamente esclusa nella popolazione italiana (9; Pigullo S. et al. *Mov. Disord.* 2003, 18:823-6). Recentemente Deng e coll. hanno escluso le mutazioni del gene dardarina più frequentemente coinvolte nella patogenesi della malattia di Parkinson (LRRK2 I2012T, G2019S e I2020T) in una casistica di 272 pazienti con TE (10). Nessuno dei pazienti presentava mutazioni patologiche ovvero polimorfismi all'interno delle sequenze esaminate. Il dato riportato da Deng e coll. è stato confermato anche nei pazienti di origine italiana. L'assenza di tali mutazioni non esclude tuttavia la possibilità di individuare altre

varianti ovvero neomutazioni nell'ambito di altre sequenze, codificanti e non, del gene LRRK2. Il fallimento di studi successivi nel replicare i dati di associazione ottenuti da un gruppo è deludente e può derivare da diversi fattori. Gli studi di associazione genetica sono infatti influenzati da diverse variabili con effetti confondenti. Nella maggior parte degli studi il campione analizzato è relativamente di piccole dimensioni, la popolazione dei pazienti include sia casi familiari sia casi sporadici, i criteri diagnostici clinici applicati sono variabili. La possibilità di diagnosi di TE scorretta, poiché il tremore può essere un sintomo di esordio di altre patologie neurodegenerative, è un altro fattore che può rendere complessa la classificazione dei pazienti. Inoltre esiste una significativa eterogeneità sia clinica sia genetica tra i pazienti con TE e la penetranza incompleta della malattia, ovvero l'assenza di malattia in soggetti portatori obbligati del difetto genetico che segrega con il TE nella famiglia, è un importante fattore confondente nell'analisi di linkage. Per superare questi problemi è necessario utilizzare approcci multipli nell'identificazione dei geni di suscettibilità al TE. La dissezione del quadro clinico e l'analisi accurata di sottotipi su base sia clinica sia neurofisiologica è preliminare a qualsiasi studio genetico. Solo un reclutamento di questo tipo potrà consentire la ricerca di geni-malattia secondo gli approcci comunemente utilizzati negli studi di genetica classica (analisi di linkage, analisi di geni candidati, studi di associazione caso-controllo) in sottogruppi di pazienti omogenei e distinti tra loro. Nelle famiglie con TE con chiara trasmissione mendeliana autosomica dominante la strategia che include l'analisi di linkage per l'identificazione di loci associati e la successiva analisi dei geni candidati all'interno delle regioni identificate rimane l'approccio più efficace. Tuttavia è fondamentale il follow up a lungo termine dei pazienti e la rivalutazione clinica dei soggetti a rischio della famiglia non ancora affetti. L'aggiornamento dell'informazione clinica può infatti consentire il raggiungimento di valori di significatività di associazione in famiglie precedentemente non analizzabili per la presenza di molti soggetti giovani non informativi nei quali è impossibile attribuire l'assenza di malattia all'età, alla non penetranza oppure al fatto di non avere ereditato la mutazione predisponente. Un altro aspetto critico della ricerca eziopatogenetica sul TE è la caratterizzazione di altre manifestazioni neurologiche che possono accompagnare il tremore. Queste comprendono disturbi extrapiramidali, distonia, emicrania e ipoacusia; si riscontrano variamente associate al tremore e in alcune famiglie cosegregano con il tremore stesso. Anche in questo caso una accurata valutazione clinica dei pazienti e dei loro famigliari è fondamentale per eventualmente suddividere i pazienti in base alle manifestazioni associate che possono suggerire, in un determinato sottogruppo di pazienti, l'analisi di specifici geni candidati.

- 1) Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genetics* 1997; 17: 84–87.
- 2) Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22–p25. *Movement Disorders* 1997; 12: 859–864.
- 3) Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129: 2318–2331.
- 4) Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated
- 5) Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, et al. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proceedings. National Academy of Sciences. United States of America* 2006; 103: 10753–10758.
- 6) Tan EK, Prakash KM, Fook-Chong S, et al. DRD3 variant and risk of essential tremor. *Neurology* 2007; 68: 790–791.
- 7) Vitale C, Gulli R, Ciotti P, et al. DRD3 Ser9Gly Variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *European Journal of Neurology* (in press).
- 8) Blair MA, Ma S, Phibbs F, et al. Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism Related Disorders* 2008; 14:471-475.
- 9) Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, Khajavi M, Jankovic J, Ashizawa T. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology* 2000; 54: 1195–1198.
- 10) Deng H, Le W, Davidson AL, Xie W, Jankovic J. The LRRK2 I2012T, G2019S, and I2020T mutations in patients with essential tremor. *Neurosci Lett* 2006; 407: 97–100.