

Utilizzo della stimolazione magnetica transcranica come biomarcatore nella malattia di Niemann-Pick di tipo C.

La malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC) è una malattia ereditaria rara, caratterizzata dall'accumulo di lipidi e disturbi neurologici progressivi. È causata dalla mutazione in omozigosi dei geni *NPC1* o *NPC2*, anche se sono stati descritti alcuni casi di malattia in familiari con eterozigosi. Ad oggi, è stata approvata una cura per la malattia di NPC (Miglustat), con un significativo beneficio sui sintomi neurologici. La diagnosi precoce di NPC diventa pertanto cruciale per un tempestivo trattamento.

Nella provincia di Brescia sono stati identificati alcuni degli unici casi italiani di NPC e di numerosi portatori di un singolo gene mutato (con un cluster in ValleCamonica). Un tempo considerati non a rischio, i portatori di singola mutazione possono sviluppare nel tempo malattie neurodegenerative, ma non è oggi noto se questo sia dovuto al gene mutato o a fattori non correlati. Attualmente non si conosce il grado di compromissione cerebrale nei portatori di singola mutazione poiché non si dispone di biomarcatori affidabili di malattia.

In questo ambito, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) ha permesso di evidenziare delle alterazioni della trasmissione corticale nei pazienti affetti da NPC e in alcuni portatori asintomatici di malattia. La TMS è una metodica non invasiva, di facile utilizzo, sicura e scevra da effetti collaterali, che permette di valutare la trasmissione corticale dipendente dalla trasmissione colinergica, glutamatergica, GABergica e della plasticità sinaptica.

In questo studio abbiamo valutato, tramite TMS e una batteria cognitiva standardizzata, una ampia casistica di soggetti portatori di una singola mutazione del gene *NPC1*, per definire eventuali alterazioni subcliniche di malattia.

Soggetti non affetti, ma portatori di una singola mutazione del gene *NPCI*, hanno mostrato un significativo deficit della trasmissione colinergica e delle abilità cognitive di tipo esecutivo.

Questi dati suggeriscono come l'essere portatori di mutazioni del gene *NPCI* in eterozigosi possa determinare deficit cognitivi subclinici, verosimilmente dovuti alla compromissione della trasmissione colinergica cerebrale e che questo, in soggetti predisposti, possa portare allo sviluppo di malattie neurologiche neurodegenerative.

Sono necessari ulteriori studi su un ampio campione di soggetti per definire il miglior approccio farmacologico in pazienti con malattia neurologica neurodegenerativa e portatori di mutazioni *NPCI* in eterozigosi.