

SINDROME DI DOWN

Geni disattivati in laboratorio

di **Lucio Luzzatto**

Nell'era attuale la genetica si è concentrata soprattutto sulla struttura e sulla funzione di singoli geni: si sono identificati i geni responsabili di più di un migliaio di malattie ereditarie (dette monogeniche); si sono trovati numerosi geni che contribuiscono a malattie più complesse (poligeniche) come il diabete, l'arteriosclerosi, l'Alzheimer; si cercano i geni verosimilmente implicati in malattie ancora più complesse, come quelle psichiatriche, ad esempio l'autismo; si cercano, meno verosimilmente, i geni per "l'intelligenza"; e non mi stupirei se presto qualcuno dirà di aver trovato i geni per vincere in borsa o alla roulette. Questa preminenza del ruolo di singoli geni è evidente anche quando consideriamo le applicazioni terapeutiche: la terapia genica, preconizzata sin dall'inizio degli anni 80, è divenuta finalmente una realtà, sia pure a oggi solo per poche rare malattie genetiche. Ad esempio, in bambini con gravi carenze immunologiche dovute a difetto di un singolo gene, si può inserire nelle cellule appropriate il corrispondente gene normale e ottenere così la guarigione; e forse ben presto si farà lo stesso anche per l'emofilia e per la talassemia.

Di fronte a questi progressi, sembra che ci siamo quasi dimenticati che uno dei fondamenti della genetica medica è stato lo studio dei cromosomi. Nel 1948 Jérôme Lejeune fece per primo la conta giusta dei cromosomi umani: sono 46, cioè 22 paia più XX nelle donne e XY negli uomini; e nel 1959 scoprì che in una malattia congenita relativamente comune, la sindrome di Down, i cromosomi erano invece 47, perché i pazienti hanno una copia extra del cromosoma 21: in

gergo, una trisomia del 21. Come ciò determini le manifestazioni della sindrome non è ancora chiaro nei dettagli, ma si tratta certamente di quello che, ancora in gergo, si chiama un effetto di dose. Un cromosoma è molto più complesso di un gene: anzitutto come dimensioni – il cromosoma 21 contiene 225 geni; e poi come struttura, perché al Dna dei geni sono intimamente abbracciate le proteine che costituiscono la cromatina, e che in vari modi regolano le attività dei singoli geni. Stante la moltitudine dei geni implicati, non è sorprendente che avere una copia in più di un cromosoma crei problemi, prima nel corso dello sviluppo embrionale, e ancora dopo la nascita: tanto che le trisomie di altri cromosomi che non siano il 21 risultano praticamente sempre letali.

Se correggere il difetto di un singolo gene con la terapia genica non è stato facile, la sfida di correggere i guai dovuti a un intero cromosoma soprannumerario potrebbe intimidire chiunque: ma non Jeanne B. Lawrence della University of Massachusetts. Ella ha pensato che asportare fisicamente quel cromosoma fosse davvero troppo difficile; si applicò invece a renderlo artificialmente inattivo. In questa idea aveva dalla sua un precedente naturale che coinvolge metà del genere umano. Le donne infatti hanno sì due copie del cromosoma X, ma in ciascuna delle loro cellule solo uno dei due è attivo: l'altro viene inattivato (quasi completamente) per effetto di una molecola di Rna assai particolare, prodotta da uno dei pochi geni attivi di quel X inattivo, chiamato Xist (per X inactive-specific transcript). Non sappiamo esattamente come l'Rna prodotto da Xist funzioni: ma esso si comporta un po' come un sorvegliante scrupoloso che percorre il cromosoma in su e in giù, mettendo continuamente dei paletti che stabilizzano la cromatina in modo tale che i geni

rispettivi non possano attivarsi. La struttura di base della cromatina è la stessa in tutti i cromosomi: perciò Lawrence e collaboratori hanno inserito il gene Xist in un punto ben preciso del cromosoma 21 di cellule con trisomia del 21, e hanno ottenuto un risultato spettacolare: sono riusciti a spegnere l'espressione dei geni dell'intero cromosoma.

Da questo esperimento, corredato da numerose prove e da necessari controlli, e pubblicato il 15 agosto 2013 su «Nature», scaturisce immediatamente la domanda se si potrà davvero curare la sindrome di Down in questo modo. Lawrence ha dimostrato che il gene Xist è in grado di correggere il difetto della trisomia anche in cellule staminali ottenute da pazienti, e perciò – si presume – in qualunque tessuto generato da tali cellule staminali. Ma la vera difficoltà consiste nel fatto che le alterazioni patologiche che portano a questa sindrome hanno luogo precocemente nell'embrione: come si potrà intervenire a quello stadio? Per analogia, se abbiamo fatto degli errori nel costruire una Ferrari (scusate il paragone: un organismo umano è ben più complesso di una Ferrari), riusciremo a mettere le cose a posto quando la macchina è già pronta? È stata poi avanzata un'altra riserva sul lavoro di Lawrence: ci sono motivi di ritenere che la sindrome di Down sia dovuta a un effetto di dose di solo pochi tra i 225 geni del cromosoma 21: potrebbe bastare allora silenziare quei pochi. Personalmente penso che il lavoro sia più che importante, anzitutto perché si tratta di un *tour de force* che fa avanzare di un altro passo il potenziale terapeutico delle biotecnologie; e poi per il motivo non meno importante che, quando si è finalmente capito che le persone con sindrome di Down possono essere validamente inseriti nella società civile, si dia anche a loro e alle loro famiglie una nuova speranza.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Jeanne Lawrence ha spiegato su Nature come è riuscita a rendere inattivo il cromosoma 21, la cui copia extra è causa di una nota malattia congenita