

lo scenario

Negli ultimi vent'anni la ricerca scientifica si è concentrata sulla diagnosi prenatale: gli studi per identificare i feti down (e liberarsene) sono almeno dieci volte superiori a quelli finalizzati a trovare i meccanismi della malattia e a cercare di curarla

IN DIFESA DELLA VITA

DI EMANUELA VINAI

Il difetto genetico responsabile della Sindrome di Down può essere corretto. Queste le conclusioni di uno studio rivoluzionario pubblicato su Nature da un gruppo di ricercatori di tre diverse università nordamericane che definiscono il risultato «il primo passo importante verso lo sviluppo di una "terapia cromosomica"». Un progresso determinante in questo tipo di ricerche, perché dimostra che, per ora in una coltura cellulare in vitro, è possibile intervenire direttamente per silenziare il cromosoma "in più" responsabile della sindrome di Down. Nell'uomo, infatti, vi sono 23 coppie di cromosomi, tra cui due cromosomi sessuali, per un totale di 46 cromosomi. Le persone con la sindrome di Down, hanno invece 47 cromosomi: anziché due copie del cromosoma 21 ne hanno tre e questa "trisomia 21" causa disabilità cognitive, problemi cardiaci e del sistema immunitario. Questo cromosoma sovrannumerario è causa dell'elevata complessità genetica e variabilità genotipica associata alla sindrome di Down, rispetto alle malattie genetiche causate dal difetto di un singolo gene. Questo ha reso difficile la ricerca legata a questa specifica patologia e la correzione genetica sembrava impresa impossibile. I ricercatori hanno però trovato una via di ingresso sfruttando la funzione naturale di un gene chiamato Xist (da X-inactivation gene), che normalmente "spegne" uno dei due



PIONIERE



L'INTUIZIONE STRAORDINARIA DI JÉRÔME LEJEUNE

Jérôme Lejeune nasce nel 1926 a Montrouge, vicino a Parigi. Ha studiato medicina ed è diventato ricercatore presso il Centro Nazionale della Ricerca Scientifica di Parigi nel 1952. Lejeune è stato il fondatore della prima clinica specializzata per Trisomia 21 all'ospedale dei bambini di Necker di Parigi. Nel luglio del 1958, mentre stava studiando i cromosomi legati alla sindrome di Down, ha scoperto l'esistenza di un cromosoma in più nella coppia 21. Con questa scoperta del tutto innovativa, il medico francese è riuscito a definire con più precisione l'anomalia genetica. Per la prima volta si era stabilito un legame tra una disabilità intellettuale e la sua causa genetica. In riconoscimento dei suoi risultati, nel 1964, Lejeune viene nominato dottore honoris causa e membro di numerose accademie e università straniere. Ha ricevuto diverse onorificenze per i suoi studi sulle patologie cromosomiche, fra le quali il premio Kennedy nel 1962, il premio William Allan, il massimo riconoscimento per un genetista, nel 1969, e il premio Griffuel nel 1993. È stato dichiarato Servo di Dio dalla Chiesa Cattolica. Il 25 febbraio 2007 l'arcivescovo André Vingt-Trois nomina padre Jean Charles Naud, priore dell'abbazia di Saint Wandrille, postulatore della causa di beatificazione di Lejeune; l'annuncio viene dato durante la XIII Assemblea generale della Pontificia Accademia per la Vita. Il processo diocesano per la causa di beatificazione e di canonizzazione si è concluso mercoledì 11 aprile 2012, nella cattedrale di Notre-Dame de Paris. Nel 1996, in memoria dello scienziato, nasce la "Fondazione Jérôme-Lejeune", istituita per proseguire la sua azione a favore delle persone con malattie mentali. (C.D.O.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Trisomia 21, correzione in corso

Allo studio una terapia cromosomica per intervenire sul difetto genetico

cromosomi X che definiscono il sesso femminile. Osservando i meccanismi con cui il gene agisce, gli studiosi hanno quindi pensato di servirsi di questa sua abilità, trasferendolo, tramite un enzima, in cellule staminali pluripotenti in coltura derivate da pazienti affetti da sindrome di Down. E il gene Xist ha svolto il lavoro che ci si aspettava da

lui: ha rivestito la terza copia del cromosoma 21 silenziandolo, ossia modificando la sua struttura in modo tale che non possa più esprimere geni. Confrontando cellule con e senza il cromosoma supplementare silenziato, si è osservato che il gene Xist aiuta a correggere gli schemi insoliti di crescita e di differenziazione cellulare osservati

nelle cellule derivate da persone con la sindrome di Down. La notizia ha rapidamente fatto il giro della comunità scientifica e non solo, poiché, sulla lunga distanza, apre scenari inediti per una terapia in grado di intervenire su una patologia che, solo in Italia, si stima colpisca circa 38mila persone, di cui il 61% ha più di 25 anni.

Plaude l'Associazione Scienza & Vita, che ricorda come «la medicina ha il compito di curare e non di bypassare il problema attraverso la soppressione del concepito con difetti genetici. Per questo la scoperta pubblicata su Nature è un altro passo avanti verso il curare e non l'eliminare il malato». Paola Ricci Sindoni e Domenico Coviello,

presidente e copresidente nazionali, hanno sottolineato l'importanza della ricerca che «una volta superata la fase di sperimentazione, pone le basi per trovare i bersagli terapeutici e mettere a punto cure "ad hoc". Si dimostra ancora una volta che esiste una scienza che lavora per l'uomo e non contro l'uomo».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

IDENTIKIT

SPORT, STUDIO, INTERESSI E RELAZIONI UN'ESISTENZA PIENA. ORA PIÙ LONGEVA

Attualmente in Italia un bambino su 1.200 nasce con sindrome di Down. Questo è quanto riportato dalla Associazione italiana persone down (Aipd). Grazie allo sviluppo della medicina e alle maggiori cure dedicate a queste persone, la durata della loro vita si è molto allungata: oggi si può parlare di un'aspettativa di vita di 62 anni, destinata a crescere ulteriormente in futuro. Si stima che oggi vivano in Italia circa 38 mila persone con sindrome di Down di cui il 61% ha più di 25 anni. Negli ultimi tre decenni, l'aspettativa di vita di un paziente che presenta sindrome di Down è passata da una media di 25 anni a 60. A inizio del secolo scorso era appena di 9 anni. Si legge sul sito dell'Aipd: «Le persone Down possono fare sport e frequentare gli amici, vanno a scuola e possono imparare a leggere e scrivere. I giovani e gli adulti con sindrome di Down possono apprendere un mestiere e impegnarsi in un lavoro svolgendo in modo competente e produttivo». Ma soprattutto, fanno sapere dall'associazione, le persone affette da trisomia 21 «sanno fare molte cose e ne possono imparare molte altre. Perché queste possibilità diventino realtà occorre che tutti imparino a conoscerli e ad avere fiducia nelle loro capacità». (C.D.O.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

ELEMENTI DI TROPPO

TRE ANOMALIE, UN UNICO EFFETTO

Esistono tre tipi di anomalie cromosomiche nella sindrome di Down, il loro effetto finale è comunque identico: nelle cellule dei vari organi i geni del cromosoma 21 sono in triplice dose. L'anomalia più frequente è la Trisomia 21 libera completa (95% dei casi): in tutte le cellule dell'organismo vi sono tre cromosomi 21 invece di due; ciò è dovuto al fatto che durante le meiosi delle cellule germinali la coppia dei 21 non si è disgiunta come avrebbe dovuto (90% dei casi durante la meiosi della cellula uovo materna, 10% durante la meiosi degli spermatozoi paterni). Più raramente si riscontra la Trisomia 21 libera in mosaicismo (2% dei casi): nell'organismo della persona con la sindrome sono presenti sia cellule normali con 46 cromosomi che cellule con 47 cromosomi (la non disgiunzione della coppia 21 in questo caso si è verificata alle prime divisioni della cellula uovo fecondata). Infine, il terzo tipo di anomalia, anch'essa rara, è la Trisomia 21 da traslocazione (3% dei casi): il cromosoma 21 in più (o meglio una parte di esso, almeno il segmento terminale) è attaccato ad un altro cromosoma di solito il numero 14, 21, o 22.

Cure per la sindrome di Down? L'Italia non ci crede

ricerca all'avanguardia

Strippoli (Università di Bologna): si investe di più in altri settori. Il nostro scopo? Identificare composti naturali o farmaci la cui miscela inibisce le attività presenti in eccesso nelle cellule trisomiche

DI CATERINA DALI'OLIO

«**A**lla fine degli anni settanta, il professor Lejeune era convinto che si potesse trovare una terapia per curare la sindrome di Down, una patologia che è considerata irreversibile nella mentalità comune, essendo particolarmente complessa». Lo spiega Pierluigi Strippoli che guida un'equipe di ricerca sulla sindrome di Down nel Laboratorio di Genomica del dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale dell'Università di Bologna. Lejeune come era arrivato a questa considerazione? Si rese conto che il cromosoma in più presente nei bambini Down produceva un eccesso di proteine. L'uomo normalmente ha due cromosomi che producono una certa quantità di proteine. Con un cromosoma in più quelle proteine sono in eccesso. Definì questo fatto un'intossicazione cronica. Un'intuizione straordinaria perché di fronte a una struttura genetica alterata la medicina si sente impotente. Al contrario davanti a un'intossicazione si può agire identifi-

cando il componente in più e provando a inibirlo o a rimuoverlo. La ricerca sulla sindrome di Down però a tutt'oggi non è tra le più sviluppate... In Italia e non solo si investe di più sulle cosiddette malattie monofattoriali, dovute a singoli geni. Le ricerche sulla trisomia 21 sono portate avanti da pochissimi gruppi in tutto il mondo. Situazione paradossale perché si tratta di una condizione genetica molto comune.

I gruppi di ricerca come si rapportano alla materia? A livello internazionale ha preso piede la ricerca con alcuni ceppi di topi che possono mimare alcuni aspetti della trisomia 21. Poi ci sono gruppi di ricerca in biologia e in genetica molecolare. Noi cerchiamo di unire lo studio degli aspetti clinici con l'analisi delle mappe del cromosoma 21, che stiamo contribuendo a completare. Dopo 20 anni di ricerche in laboratorio, mi sono reso conto che era fondamentale tornare in reparto per identificare soggetti con caratteristiche che potrebbero illuminare alcuni aspetti della sindrome. Strategia che mi ha consigliato la stessa moglie di



Pierluigi Strippoli

Lejeune. Metodo già applicato da lui...

Ho iniziato a leggere i suoi lavori della fine degli anni settanta e mi hanno letteralmente illuminato. Cosa del tutto insolita dal momento che in medicina un testo che ha compiuto un anno è considerato vecchio. Lejeune aveva capito che si potevano legare tutti i sintomi della malattia a specifiche attività biochimiche codificate nel cromosoma. Ha compiuto studi biochimici per capire quali vie metaboliche fossero principalmente alterate nella sindrome. Oggi abbiamo la possibilità di continuare questi studi con strumenti molto più avanzati. Qual è il vostro punto di forza?

Stiamo analizzando a livello bioinformatico l'attività dei geni del cromosoma 21 anche nei tessuti normali, per identificare quelli maggiormente espressi negli organi più colpiti dalla sindrome: il cervello, il cuore e la tiroide. Vogliamo identificare le regioni critiche del cromosoma che sono le principali responsabili dei sintomi. Solo quando questo sarà stato fatto potremo ipotizzare una terapia razionale. A cosa serve oggi capire se un bambino è Down prima della nascita? Concretamente l'unica reale applicazione della conoscenza prenatale risiede nel prevedere con maggiore tempestività cure cardiologiche e cardiocirurgiche. Ma per questo basterebbe

l'ecografia. Sta diventando possibile identificare un cromosoma 21 in eccesso sequenziando il Dna fetale nel sangue materno con un'affidabilità del 99 per cento. Questo vuol dire che una mamma potrà sapere in anticipo con una certezza quasi assoluta se suo figlio è Down o no, senza ricorrere agli esami fortemente invasivi oggi disponibili. L'amniocentesi e la villocentesi, sebbene siano

la medicina si è provato a sconfiggere una malattia eliminando i malati, questo non ha mai portato a un progresso della medicina stessa. Al di là dell'evidente problema etico, ce n'è anche uno scientifico.

Qual è quindi il vostro scopo?

Identificare composti naturali o farmaci la cui miscela potrebbe riuscire a inibire le attività che sono presenti in eccesso nelle cellule trisomiche. Questi potrebbero essere somministrati dopo la nascita, e forse anche prima. Noi stiamo concentrando gli studi a livello pediatrico. Ci sono già stati sviluppi in questa direzione nel mondo: in Spagna stanno studiando un inibitore naturale, un polifenolo che si estrae dal tè verde. I dati preliminari non parlano di risultati eclatanti ma è interessante il principio alla base dello studio.

In che tempi potreste riuscire a scoprire qualcosa di risolutivo? Nella ricerca non si può mai prevedere nulla. Quello che è certo è che noi abbiamo preso una direzione precisa che potrebbe dare dei risultati concreti. Grazie alla mia esperienza ho capito che, quando si cerca una soluzione, qualcosa si trova sempre.

© RIPRODUZIONE RISERVATA