

**Scienze** DIAGNOSI PRENATALE

# A PROVA di mamma



www.ecostampa.it

# Con un prelievo di sangue si può leggere il Dna del nascituro. E sapere se è sano. Ecco i test che rivoluzionano la gravidanza. E quando serve davvero conoscere il futuro

DI VALENTINA MURELLI

**V**aleria ha 37 anni ed è alla terza gravidanza, dopo due aborti spontanei. E anche questa volta i rischi ci sono. Tra gli accertamenti da fare c'è il cosiddetto bi-test, un esame che stima il rischio di alcune anomalie cromosomiche del nascituro combinando un'ecografia al dosaggio di ormoni nel sangue materno. E quello di Valeria accende un campanello di allarme: dice che c'è un rischio un po' più alto del normale che il bimbo sia affetto dalla sindrome di Down. In questi casi, in genere, il dubbio viene sciolto con un esame invasivo - villocentesi o amniocentesi - capace di fornire una mappa completa dei cromosomi fetali. Un esame dall'esito certo, ma che comporta un rischio concreto di aborto (un caso ogni 200-300). Fino a pochi mesi fa non c'era molta scelta: o procedere con l'amniocentesi, mettendo in pericolo la vita di un bimbo magari sano, o correre il rischio di vederlo nascere malato. Valeria certo non vuole rischiare un altro aborto. Si informa e scopre che, in realtà, un'alternativa c'è, un nuovo test che si esegue con un sempli-

ce prelievo di sangue materno. Non è ancora disponibile in Italia - bisogna recarsi in Svizzera o in Germania - e non è a buon mercato: il costo si aggira intorno ai 1.300 euro. Ma per lei è una chance in più e così si unisce alle 150 future mamme che dallo scorso agosto hanno varcato la frontiera e raggiunto il laboratorio privato ProCrea di Lugano, il più vicino al nostro Paese a offrire il Praenatest di LifeCodexx. La chance di Valeria, però, è solo una delle novità che si apprestano a rivoluzionare la medicina prenatale. Vediamole.

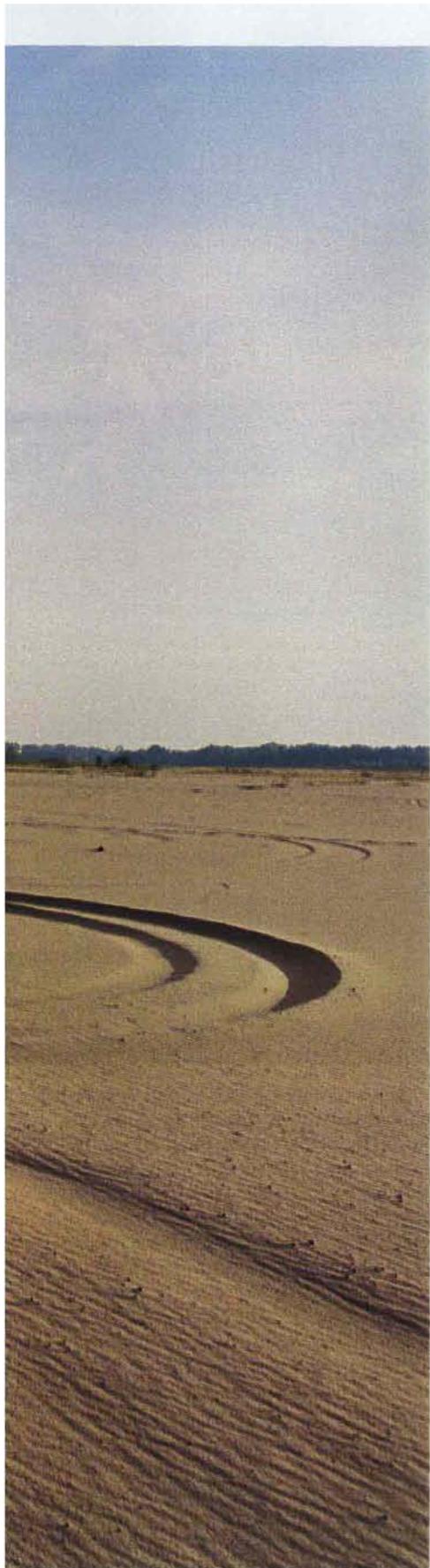
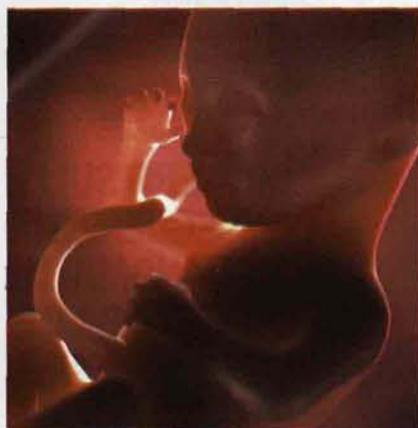
## IL DOMANI IN UNA GOCCIA

Conoscere le condizioni del bimbo che verrà, ma senza rischi: è il Sacro Graal della diagnosi prenatale e ci si sta avvicinando a grandi passi. Era il 1997 quando Dennis Lo, oggi alla Chinese University di Hong Kong, scopriva che nel sangue materno circola Dna di origine fetale. E allora perché non recuperarlo e analizzarlo per scoprire eventuali malattie? Oggi la tecnica è realtà e in alcuni Paesi (Italia compresa) è utilizzata per sapere, già a 8-9 settimane di gravidanza, il sesso del nascituro (utile in caso di rischio di malattie legate al sesso). Sempre più vicina anche la diagnosi di malattie genetiche come la talassemia, finora eseguita a partire da villocentesi: le sperimentazioni hanno dato buoni risultati e si lavora a un test clinico.

Non solo: negli ultimi mesi diversi gruppi di ricerca hanno annunciato di aver sequenziato l'intero genoma fetale a partire da un prelievo di sangue materno. Il che significa che in futuro saremo in grado di identificare molto precocemente in un feto tutte le eventuali varianti genetiche associate a malattie. I tempi? «Non più di 2-3 anni per le prime applicazioni», secondo Faustina Lalatta, responsabile di Genetica medica del Policlinico di Milano.

Già oggi, però, è possibile cercare frequenti anomalie cromosomiche, in particolare le trisomie 21, 18 e 13, misurando ▶

RICOSTRUZIONE ARTISTICA DI UN FETO ALLA VENTOTTESIMA SETTIMANA



**Scienze**

**Prevenzione**

**OCCHIO A COSA PORTI IN TAVOLA**

Obesità, diabete, malattie cardiovascolari e psichiatriche, cancro. Tutte condizioni che dipendono da un mix: predisposizioni genetiche, stile di vita, esposizioni ambientali, ma anche caratteristiche della vita in utero. L'attenzione dei ricercatori si sta concentrando sempre più sui nutrienti che arrivano al feto durante la gravidanza, perché contribuiscono a modulare l'attività dei geni del bimbo in sviluppo. «Nella vita uterina è un balletto continuo di geni che si accendono e si spengono e perché tutto funzioni bene occorre che il balletto sia diretto correttamente», spiega Irene Cetin, direttore dell'Unità di ostetricia e ginecologia del Sacco di Milano e del Centro di ricerche fetali Giorgio Pardi: «I nutrienti in arrivo dall'alimentazione materna attraverso la placenta incidono sulla regia del balletto, e se non sono equilibrati possono avere conseguenze non solo sullo sviluppo fetale, ma anche sulla salute del bambino a lungo termine».

Il primo ad accorgersi più di vent'anni fa di una correlazione tra vita fetale e salute adulta è stato il medico inglese David Barker, notando che un peso alla nascita inferiore ai 2,5 chili si associa a un maggior rischio di patologie cardiovascolari intorno ai 50-60 anni. «Oggi è chiaro che questa correlazione esiste per molte condizioni, dall'ipertensione al diabete, dalle allergie all'autismo ad alcuni tipi di cancro», chiarisce Cetin. Questo non significa che se la dieta della mamma in gravidanza è squilibrata, sicuramente il figlio si ammalerà di una di queste malattie. Però è un fattore di rischio, per di più facilmente prevenibile, soprattutto se si comincia a prestare attenzione alla dieta ancora prima del concepimento.

«L'alimentazione ideale è la più varia possibile, ricca di frutta e verdura e con un buon apporto di latticini, pesce, legumi e cereali integrali», spiega Cetini. Con l'aiuto del proprio medico, inoltre, è bene capire se serve un integratore, per esempio di calcio o ferro.

«Tutte le donne che desiderano un figlio, comunque, dovrebbero assumere acido folico, perché riduce il rischio di malformazioni e sembra ridurre anche quello di patologie da insufficienza placentare». E se non ci sono controindicazioni, sì a una giusta attività fisica durante l'attesa, per esempio nuoto, yoga o camminate veloci e a un po' di vita all'aria aperta, per assimilare grazie al sole la vitamina D.

nel sangue materno la quantità relativa del Dna di questi cromosomi rispetto a uno standard: se per esempio c'è un eccesso di Dna di cromosoma 21, significa che molto probabilmente il feto è affetto dalla sindrome di Down. Con un margine d'errore che si sta riducendo. «Non siamo ancora alla certezza, ma ci stiamo avvicinando», afferma Lalatta: «I primi test promettevano di identificare il 96 per cento dei casi di malattia, ora siamo già intorno al 99».

Il nuovo metodo viene dagli Usa, ma le aziende che lo propongono sono già lanciate alla conquista del mercato mondiale, a partire dalla partnership tra la pioniera del settore, la Sequenom, con la tedesca Life-Codexx. In Italia attualmente non circola nessuno di questi test, ma alcuni ospedali, come il Sacco di Milano, si stanno organizzando per eseguire il prelievo e inviare il sangue alle aziende per l'analisi.

Il business è enorme. Ma non manca un aspetto critico. «Questi test valutano al massimo tre anomalie cromosomiche. È vero che si tratta delle più diffuse, ma è chiaro che rimangono aperte altre possibi-

lità di rischio», spiega la genetista: «Se per esempio in famiglia ci sono casi di ritardo mentale, potrebbe essere preferibile un'indagine più ampia o più specifica. Insomma, bisogna sapere esattamente che cosa offre l'esame, perché c'è il rischio di venire falsamente rassicurati e trovarsi poi con una malattia del bambino che non si era messa in conto». Ecco perché bisogna affidarsi a un genetista, che può aiutare a individuare caso per caso il test migliore.

**INGRANDIMENTO MOLECOLARE**

Stessa indicazione anche per il cosiddetto microarray, un nuovo metodo per l'analisi dei cromosomi fetali che analizza il Dna del

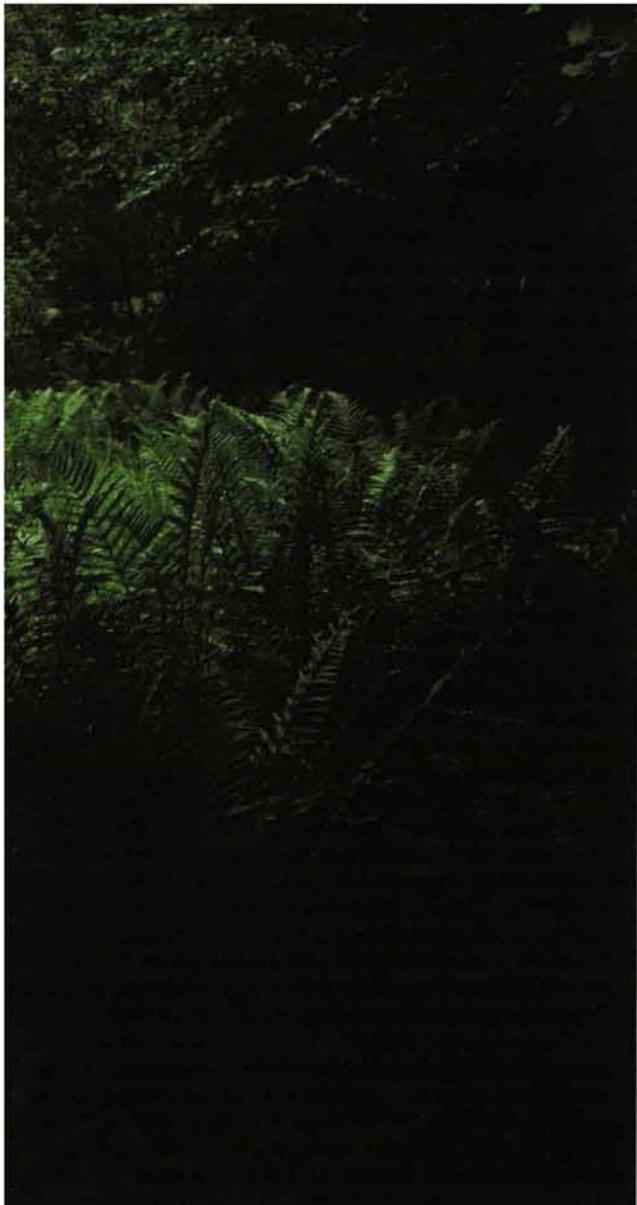
**È MISTERO SULLE  
CONSEGUENZE DI  
MOLTE ANOMALIE.  
PERCIÒ LA MAPPA DEI  
GENI PUÒ ESSERE UNO  
STRESS INUTILE**



www.ecostampa.it

nascituro confrontandolo su un apposito chip (il microarray, appunto) con del Dna normale, per individuare eventuali anomalie. La tecnica fornisce i risultati in tre giorni, contro i 15-20 che servono per un'analisi tradizionale. Ma è davvero confrontabile con il vecchio esame? Gli studi più recenti dicono di sì: a eccezione di alcune anomalie piuttosto rare, il microarray «vede» tutto quello che vede un test classico, e cioè tutte le alterazioni importanti della struttura cromosomica. Ma vede anche qualcosa in più, permettendo di diagnosticare patologie molto rare. È come una lente di ingrandimento più potente.

L'analisi con microarray è già ampiamente utilizzata in particolari condizioni. Ma molti laboratori privati la propongono come analisi di prima linea a tutte le donne che richiedono amniocentesi o villocentesi,



## Questa legge mi dà l'ansia

Talassemia, fibrosi cistica, atrofia muscolare spinale. Ci sono casi in cui i futuri genitori sanno di essere portatori sani di una malattia genetica. Spesso, allora, si decide per la diagnosi prenatale: amnio o villocentesi seguite dall'analisi dei geni fetali, per scoprire se il bimbo sarà sano o malato, ed eventualmente decidere di interrompere la gravidanza. Un percorso lungo, pieno di ansia e, in presenza di malattia, di dolore. In realtà un'alternativa scientifica ci sarebbe ed è la diagnosi preimpianto. Si tratta di passare attraverso una procedura di fecondazione assistita, producendo embrioni che possono essere sottoposti a una sorta di biopsia per identificare quelli malati. E impiantare solo quelli sani. Ma in Italia accedere a questa alternativa è oggi se non proprio impossibile, di sicuro una faticosissima corsa a ostacoli. Colpa della legge 40 del 2004 sulla procreazione medicalmente assistita. «La legge prevedeva che alla tecnica potessero accedere solo coppie sterili o infertili e le prime linee guida per la sua applicazione vietavano la diagnosi preimpianto: un paradosso rispetto alla possibilità, in un secondo momento, di eseguire la diagnosi prenatale e abortire», afferma Gianni Baldini, docente di Biodiritto all'Università di Firenze e avvocato di alcune associazioni di pazienti. C'è voluta una lunga serie di sentenze per cambiare le cose. Nel 2007, i tribunali di Cagliari e di Firenze hanno dato ragione a due coppie sterili e portatrici di malattia genetica che avevano fatto ricorso contro il divieto. L'anno successivo, il Tar del Lazio ha fatto cadere il divieto per tutti i genitori nelle stesse condizioni. La tecnica, però, potrebbe interessare anche a coppie che, pur avendo un rischio genetico elevato, non hanno problemi a concepire. Anche in questo caso, i primi spragli si sono aperti con un paio di sentenze ordinarie che hanno imposto la diagnosi preimpianto anche per coppie non sterili, e con la sentenza della Corte europea dei diritti dell'uomo (Cedu) che ha dato ragione a una coppia italiana (fertile) portatrice di fibrosi cistica, che chiedeva di poter ricorrere all'indagine. Tuttavia, l'iter è tutt'altro che automatico. «Il medico non può applicare una sentenza della Corte europea, ci vuole un giudice», spiega Baldini. Quindi bisogna ancora passare da un tribunale. Senza contare che «ormai i centri pubblici italiani hanno perso strumentazioni e competenze per eseguire una diagnosi preimpianto», sostiene l'avvocato. Tocca rivolgersi ai privati, con una spesa non indifferente. Anche qui è intervenuto un tribunale, quello di Cagliari, che nel 2012 ha stabilito l'obbligo per le strutture pubbliche di eseguire la tecnica, avvalendosi se necessario di convenzioni con altri centri.

assicurando una diagnosi precoce e sicura di un centinaio di malattie cromosomiche. In effetti, chiamando le segreterie di questi laboratori e chiedendo informazioni sul test tradizionale, si viene caldamente incoraggiate a eseguire al suo posto il nuovo microarray. Il costo? Dai 1.000 ai 1.800 euro.

Ma non sempre è opportuno, ed è il motivo per cui alcuni centri pubblici - come il Policlinico e il Sacco a Milano o il Policlinico Tor Vergata a Roma - sono scettici. Il fatto è che non conosciamo ancora il significato clinico preciso di tutte le anomalie che si possono osservare e c'è il rischio di individuarne alcune di cui non si conoscono le conseguenze. Il test si trasforma allora in un boomerang, che lascia mamma e papà nel terrore che prima o poi il bambino manifesti qualche terribile malattia. E c'è anche chi, di fron-

te a tanto stress, decide di interrompere la gravidanza. Per il momento, insomma, l'indicazione ufficiale è alla cautela: sì ai microarray in alcune situazioni, no come test di screening per tutte.

### TUTTO NEL PRIMO TRIMESTRE

Non tutto, però, nel corso di una gravidanza si gioca sullo stato dei cromosomi fetali. Altre condizioni possono comprometterne l'esito: per esempio l'insorgenza di diabete gestazionale o di preeclampsia, una condizione molto pericolosa caratterizzata da ipertensione e presenza di proteine nelle urine. Anche in questo caso qualcosa si muove. «In genere, queste condizioni si manifestano nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, quando ormai il danno è fatto. Ora, però, la tendenza della ricerca è di concentrare l'attenzione sul primo trimestre, per individuare

segnali precoci che possano aiutare a prevenirle o a gestirle», racconta Giancarlo Di Renzo, della Medicina perinatale e della riproduzione dell'Università di Perugia. Altre ricerche riguardano sostanze presenti nel sangue materno, come l'ormone della crescita della placenta che è correlato a preeclampsia, oppure varianti genetiche associate a diabete.

Certo, siamo ancora all'inizio e non sempre ai successi della ricerca corrispondono soluzioni cliniche immediate. Nel caso del rischio preeclampsia, per esempio, si può suggerire una terapia preventiva con aspirinetta, ma non è chiaro quanto sia davvero efficace. Ciò che oggi è certo è che i segnali d'allarme precoce portano a intensificare i controlli e a proporre interventi preventivi nell'ambito dello stile di vita e della dieta. Già questo può fare molto. ■

Foto: P. 96-97: I. Omulecki - Gallerystock/Contrasto, SPL - Corbis; I. Omulecki - Gallerystock/Contrasto