

dossier medicina

di Riccardo Renzi

Genetica

Nuove tecniche mirate a escludere rischi e garantire attendibilità

Lo sviluppo

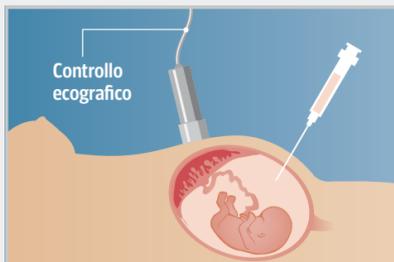
Scoperta cinese e tecnologie californiane

Harmony, Prenatest, Panorama, MaterniT23 sono i nomi suggestivi con i quali i nuovi test prenatali del Dna fetale vengono commercializzati in tutto il mondo a partire dallo scorso anno. Frutto delle scoperte del cinese di Hong Kong Dannis Lo e delle tecnologie americane della Silicon Valley, il nuovo business ha trovato fertile terreno in California, dove sono sorte quattro aziende diverse per prodotti tecnologicamente molto simili e sono nati quattro laboratori nei quali i prelievi affluiscono da tutto il mondo. La paternità scientifica comunque riconosciuta all'Università cinese di Hong Kong, dove lavora lo scopritore Dannis Lo, ha portato poi alla creazione di un quinto laboratorio in Cina, che distribuisce referti anche nei Paesi europei. Inevitabilmente è scoppiata una battaglia commerciale a livello globale, non senza "colpi bassi". Da fonti americane si sono avanzate preoccupazioni per il fatto che tanto materiale genetico si concentri in un istituto cinese, dove potrebbe essere usato per non ben chiari fini militari. I cinesi, da parte loro, hanno avuto buon gioco in questo momento a rispondere che sono caso mai le aziende americane ad aver dimostrato scarsa indipendenza dalle loro agenzie governative. Dal 2012 esiste anche in Europa un sesto centro di "lettura" del test (Prenatest), in Germania, nato come filiale di una delle case madri americane. Ciò significa che tutti i prelievi (10-20 millilitri di sangue materno) eseguiti in Italia, offerti da diversi centri privati a un prezzo che attualmente è sceso sotto i 1000 euro, vengono poi spediti all'estero per essere elaborati e richiedono quindi in media 15 giorni di attesa per il referto. In realtà i centri di analisi per gli italiani sono quelli americani e quello cinese, perché il più vicino, quello tedesco, può operare per contratto solo per la Germania, Austria, Svizzera e Lichtenstein, ma non per l'Italia.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Ecco i metodi che si possono utilizzare oggi

AMNIOCENTESI



IN CHE COSA CONSISTE

È un esame diagnostico che consiste nel prelievo di una piccola quantità di liquido amniotico dalla cavità uterina. Il prelievo si esegue con un ago che aspira il liquido attraverso l'addome, sotto controllo ecografico

CHE COSA PUÒ SCOPRIRE

Oltre a valutare eventuali alterazioni cromosomiche, fornisce informazioni sulla stato di maturazione del feto

QUANDO SI EFFETTUA

Per effettuare la diagnosi prenatale viene eseguita tra la 15ª e la 18ª settimana di gravidanza

QUALI SONO I RISCHI

Prevede un rischio di aborto fino tra lo 0,5% e l'1%

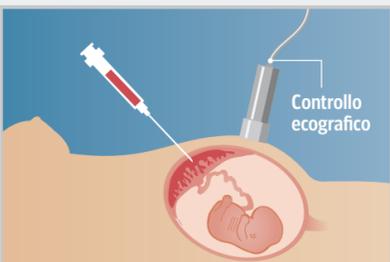
QUANTO È SENSIBILE

Fornisce una risposta certa al 100%

DOVE SI ESEGUE

Nelle strutture pubbliche l'amniocentesi è eseguita gratuitamente alle donne dai 35 anni e in altri casi di rischio previsti dai protocolli nazionali

VILLOCENTESI



IN CHE COSA CONSISTE

La villocentesi consiste nel prelevare dalla placenta una certa quantità di villi coriali, piccolissime propaggini che derivano dall'ovulo fecondato e hanno quindi lo stesso patrimonio genetico dell'embrione. Anche in questo caso si utilizza un ago attraverso l'addome sotto controllo ecografico

CHE COSA PUÒ SCOPRIRE

Valuta eventuali alterazioni cromosomiche e dà informazioni sulla maturazione del feto

QUANDO SI EFFETTUA

Si esegue tra la 10ª e la 13ª settimana di gravidanza

QUALI SONO I RISCHI

Prevede un rischio di aborto superiore all'amniocentesi perché praticata in fase più precoce, in un periodo in cui il rischio di aborto spontaneo è maggiore. Depurando i dati di questo fattore, il rischio di aborto indotto è analogo, tra lo 0,5 e l'1 per cento

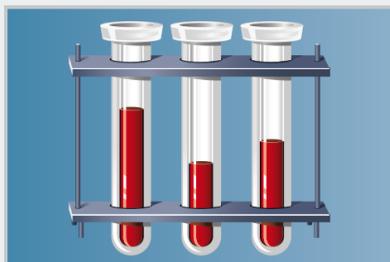
QUANTO È SENSIBILE

Fornisce una risposta certa al 100%

DOVE SI ESEGUE

Nelle strutture pubbliche valgono le stesse regole dell'amniocentesi

TRITEST



IN CHE COSA CONSISTE

È un test di screening che consiste in un prelievo di sangue e il dosaggio di tre sostanze: l'alfa fetoproteina (una proteina prodotta dall'embrione), l'estriolo non coniugato (un ormone femminile prodotto soltanto durante la gravidanza) e la gonadotropina corionica (un ormone prodotto dall'embrione)

CHE COSA PUÒ SCOPRIRE

Fornisce una stima del rischio che il feto sia affetto da trisomia 21 (sindrome di Down) e trisomia 18 (sindrome di Edwards)

QUANDO SI EFFETTUA

Viene effettuato tra la 15ª e la 17ª settimana

QUALI SONO I RISCHI

Nessuno

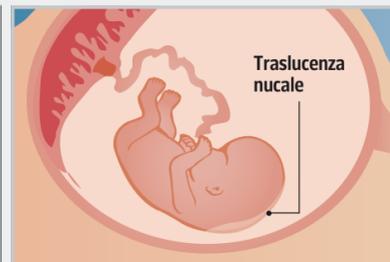
QUANTO È SENSIBILE

L'attendibilità è del 60%, con un 10% di falsi positivi

IL LIMITE

Già oggi è considerato superato dal test cosiddetto «combinato»

TEST COMBINATO



IN CHE COSA CONSISTE

È un test di screening che consiste in un prelievo di sangue e in un'ecografia. L'esame del sangue valuta il dosaggio di due sostanze, la PAPP-A (proteina del plasma associata alla gravidanza) e la gonadotropina corionica (ormone prodotto dall'embrione). L'ecografia tende a valutare tra l'altro la «traslucenza nucleare», fessura della pelle della nuca del feto che all'ecografia risulta traslucida

CHE COSA PUÒ SCOPRIRE

L'aumento di spessore di questa fessura, valutato insieme con gli altri due esami, è associato con la sindrome di Down

QUANDO SI EFFETTUA

Si eseguono tra l'11ª e la 13ª settimana

QUALI SONO I RISCHI

Nessuno

QUANTO È SENSIBILE

L'attendibilità è del 90%; falsi positivi è del 5%

DOVE SI ESEGUE

Il test è usato come screening: in Italia è fornito dalla sanità pubblica per tutte le gestanti solo nella regione Toscana

Test del «Dna libero» Per ora è molto costoso e si esegue solo in pochi laboratori al mondo. Non abolisce gli altri esami, ma il suo ingresso costringerà a rivedere le strategie di indagine

Un nuovo esame sul sangue materno cambia la diagnostica prenatale

Può individuare su frammenti del Dna alcune malformazioni

Dal primo gennaio di quest'anno circola in Italia, e dal 2011 negli Usa, una nuova offerta per le future mamme: un test, detto del Dna libero o del Dna fetale, che promette, con un semplice prelievo di sangue, di prevedere con certezza «quasi assoluta» la sindrome di Down e altre alterazioni cromosomiche del nascituro, senza dover ricorrere a esami invasivi come amniocentesi o villocentesi. Circola su Internet, ma viene anche proposto negli studi medici. Nel mare di proposte diagnostiche, genetiche e non, per non parlare di miracolose staminali, questo esordio è passato abbastanza inosservato. Eppure si tratta di un test che rappresenta una novità clamorosa. Non è ancora l'esame perfetto, capace di scoprire con certezza tutte le possibili alterazioni genetiche che possono provocare malformazioni o malattie nel nascituro, che è da decenni uno degli obiettivi della ricerca. Ma questa volta ci siamo vicini, tanto vicini da sconvolgere nel prossimo futuro le strategie sanitarie e da porre fin d'ora problemi di ordine medico, etico ed economico.

L'esame in questione, che richiede un semplice prelievo di sangue materno, è in grado,

ad esempio, di individuare la trisomia 21, cioè l'alterazione cromosomica che comporta la sindrome di Down (1 su 1000 nati) con il 99,5% di probabilità, più di qualsiasi altro test di screening conosciuto, con un'affidabilità vicinissima a quella degli unici esami diagnostici «sicuri», cioè amniocentesi e villocentesi, ma senza il rischio di aborto che questi esami comportano. Lo stesso vale per le altre due trisomie più comuni, la «18» (sindrome di Edwards, 1 su 6 mila nati) e la «13» (sindrome di Patau, 1 su 10 mila), se pure con un'accuratezza minore, comunque superiore al 90%. I falsi positivi sono, a seconda degli studi, tra lo 0,1 e lo 0,5%. È già in commercio con almeno con almeno 5 brand diversi, a un prezzo elevato, ma che dagli inizi del 2012 è già sceso sotto i 1000 euro. Da quest'anno anche alcuni laboratori privati italiani dispongono del kit di prelievo: da qui il materiale biologico viene spedito in uno dei sei laboratori al mondo che sono per ora in grado di svolgere questa analisi.

«I dati degli studi finora effettuati sono schiacciati — dice il professor Luigi Fedele, direttore della clinica di ostetricia e ginecologia della Mangiagalli di Milano —. Siamo all'inizio di un cambiamento

epocale, soprattutto per l'Italia, dove si registra una percentuale molto alta, più che negli altri Paesi, di amniocentesi e villocentesi. Speriamo di poter offrire a tutte le donne questo test, una volta che sia ufficialmente validato».

Ma come è nato e come è stato sviluppato questo test? Fin dagli anni '90 gli scienziati cercavano di percorrere quella che sembrava la strada più logica: individuare nel sangue materno cellule fetali e cercare di decifrarne il patrimonio genetico. Cellule fetali sono effettivamente presenti nel flusso sanguigno, ma la loro «lettura» si rivelò assai ostica, perché occorreva estrarle, coltivarle e sottoporle a un'analisi genetica. Tali cellule si rivelarono poco adatte a questo processo, perché spesso non erano integre, perché era molto complesso coltivarle e anche perché, si scoprì successivamente, nel sangue di una madre non primipara è possibile trovare le cellule dei figli precedenti. La svolta venne nel '97, quando un professore cinese di Hong Kong, Dannis Lo, annunciò in un famoso articolo sulla rivista *The Lancet* la presenza nel sangue di filamenti di Dna libero, piccoli frammenti circolanti composti da una mescolanza di materiale genetico materno e

fetale, certamente prodotti dalla gravidanza in corso. Apparentemente questa «materia prima» sembrava ancora più difficile da decifrare. E invece questa «strada laterale», come spesso avviene nella scienza, si è rivelata molto più feconda, grazie alle tecniche di sequen-

za di Dna che la «libreria» genetica classifica come caratteristici dei un determinato cromosoma. Dopo di che si procede a una valutazione quantitativa. La trisomia 21, responsabile della sindrome di Down, è così chiamata perché accanto ai due cromosomi 21,

(i cromosomi sono sempre in coppia) ce n'è un terzo o parte di un terzo. Ecco allora che una quantità anomala di frammenti di cromosoma 21, superiore a uno standard conosciuto, segnala la sindrome di Down. Analogamente si è proceduto per le altre due trisomie, la 18 e la 13. E non solo: la stessa stima può essere effettuata per i cro-

I falsi positivi sono, a seconda degli studi, tra lo 0,1 e lo 0,5 per cento

mosomi sessuali, la 24ª coppia, che sono chiamati X e Y, per la loro forma: come è noto le femmine hanno una doppia X e i maschi una X e un'Y. Ovviamente l'assenza di materiale Y definisce il sesso del nascituro, il che non sarebbe una gran scoperta, visto che basta

una semplice ecografia per ottenere lo stesso risultato. Quello che è interessante è il fatto che anche i cromosomi sessuali possono essere tre o anche uno solo, alterazioni non così rare come si pensa e che danno origine a diverse sindromi: quella di Klinefelter (XXY), di Jacob (XYY), di Turner (X), e quella detta Triplo (XXX). Anche queste anomalie dunque sono facilmente individuabili con la stessa tecnica. In questo campo si pone però il problema che in molti casi queste sindromi non comportano problemi di salute o mentali (molti se ne accorgono per caso da adulti di avere queste varianti) e si teme quindi un eccesso eugenetico.

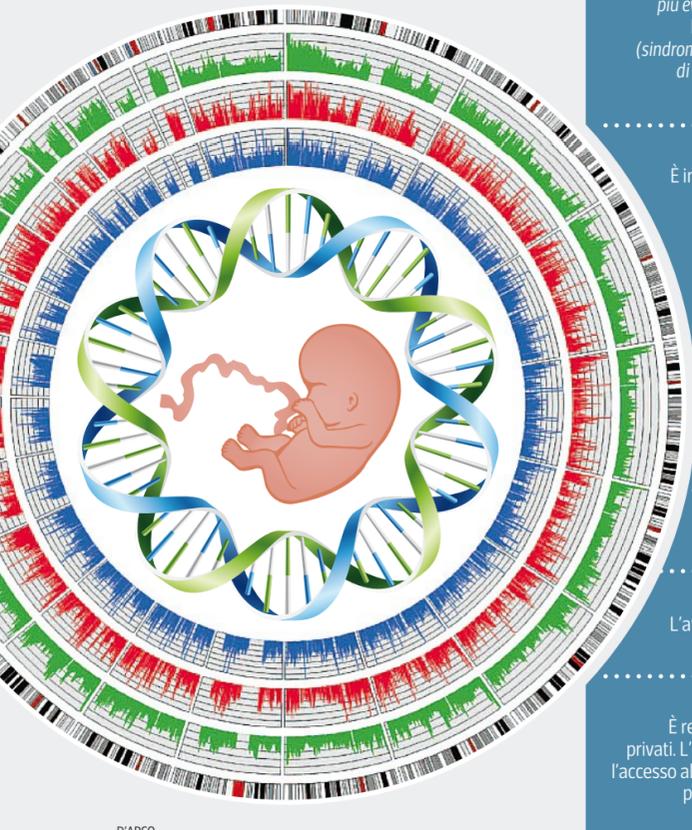
È stato lo stesso Lo, con la sua équipe di Hong Kong, a sviluppare nell'arco di un decennio le idee e le tecniche che hanno portato alla realizzazione del test. Dopo di che è iniziata la battaglia commerciale, tuttora in corso, che ha portato alla nascita di quattro società californiane e di una cinese che si contendono un mercato che si prospetta molto lucroso.

Sul piano più strettamente scientifico, una ricerca multicentrica (NICE) conclusa nel 2011, guidata dall'Università di Stanford (ma finanziata da una delle case produttrici del test) e due studi indipendenti



Per saperne di più
sugli argomenti che riguardano
mamme e bambini
www.corriere.it/salute/pediatria

TEST DEL DNA FETALE



D'ARCO

IN CHE COSA CONSISTE

È un test di screening che prevede un prelievo di sangue materno, in cui identifica e «legge» filamenti di Dna cosiddetti «liberi», che comprendono parti di Dna fetale. Analizza (nei test più evoluti) 4 coppie di cromosomi: la 21 (sindrome di Down), la 18 (sindrome di Edwards), la 13 (sindrome di Patau) e i cromosomi sessuali (le loro eventuali anomalie)

CHE COSA PUÒ SCOPRIRE

È in grado di rilevare le anomalie riguardanti le tre coppie di cromosomi (trisomie) e quelle sessuali. Nell'insieme rileva il 95% di tutte le anomalie cromosomiche del feto. Nel 3-4% di casi l'esame non è eseguibile

QUANDO SI EFFETTUA

Può essere eseguito a partire dall'10ª settimana

QUALI SONO I RISCHI

Nessuno

QUANTO È SENSIBILE

L'attendibilità è del 99,5%, i falsi positivi sono lo 0,1-0,5%

DOVE SI ESEGUE

È reperibile soltanto in laboratori privati. L'eventuale positività permette l'accesso all'amniocentesi nelle strutture pubbliche, indipendentemente dall'età della donna

In Toscana Iniziativa unica in Italia per ridurre amnio e villocentesi

Adesione allo screening con il «combinato»

La Toscana è stata la prima e unica regione italiana ad adottare un test di screening prenatale per la sindrome di Down, offrendo a tutte le donne che lo volessero il test cosiddetto «combinato», senza limitazioni di età, con l'obiettivo di ridurre gli interventi di amniocentesi e villocentesi.

Con ottimi risultati, come conferma il dottor Ettore Carriati, che dirige l'Unità multidisciplinare di diagnosi e terapia dei difetti congeniti, il centro che si occupa della diagnosi prenatale presso l'ospedale Meyer di Firenze.

«Non abbiamo dati recentissimi», — precisa il dottor Carriati — ma in ogni caso al 2011 le amniocentesi si sono ridotte del 30 per cento. Abbiamo condotto recentemente un'indagine tra le gestanti «anziane», di 39 anni. Poco più della metà hanno rinunciato a sottoporsi all'amniocentesi dopo il risultato favorevole del test combinato, pur essendo state informate che questo test ha una sensibilità del 90 per cento».

Pensate di utilizzare i nuovi

test del Dna fetale?

«È ancora presto per dirlo. A oggi si tratta di un test di screening prenatale, ha cioè la stessa funzione del test combinato. È giusto precisare «a oggi», perché la genetica ci sta abituando a passi da gigante molto veloci. Certo, c'è da dire che ha una sensibilità superiore,

La scelta

Il «doppio test» non invasivo è stato proposto a tutte le gestanti, senza limiti di età

oltre il 99%, con una percentuale di falsi positivi bassissima. Manca ancora uno studio su una popolazione ampia di donne non a rischio che confermi i dati, ma penso che questi non potranno cambiare di molto. Prevedo insomma che sarà il test del futuro e che avrà anche un ulteriore sviluppo scientifico che lo renderà an-

cora più completo e affidabile».

Quindi pensa che le strutture del Servizio sanitario nazionale potranno adottare questo nuovo test?

«Il problema sarà soprattutto economico: anche se i prezzi potranno scendere, non saranno mai bassissimi perché ci sono diversi brevetti legati al costo del test. Sul piano tecnico-organizzativo penso che noi italiani saremo comunque perfettamente in grado di gestirlo, anche senza doverci appoggiare a strutture estere. Basterebbe per altro un solo laboratorio in Italia per soddisfare tutte le richieste».

Ci sono attualmente richieste da parte delle mamme per eseguirlo?

«Qualcuna, ma ovviamente non siamo in grado di soddisfarle, perché per ora il test è disponibile soltanto negli studi privati. Non c'è però ancora molta pressione. Ho l'impressione che ci sia una certa diffidenza o almeno non abbastanza fiducia, perché è una cosa nuova e perché è difficile da capire: un conto è spiegare che

si preleva una cellula del feto e la si esamina, altro è parlare di filamenti di Dna. C'è poi molto inquinamento commerciale attorno ai test genetici e affini»

Non c'è ancora, in Italia, alcuna validazione ufficiale a livello ministeriale?

«Non mi risulta, ma c'è una presa di posizione della Sigu, la

Fiducia

Oltre la metà delle donne si è sentita rassicurata dal primo risultato favorevole

Società italiana di genetica umana, che mi trova perfettamente d'accordo. Questa tecnica è stata approvata come screening e non può quindi sostituire per ora la diagnostica degli esami invasivi, e il test deve inoltre essere eseguito sempre dopo la consultazione di un genetista».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

condotti da un centro pubblico inglese guidato dal prestigioso professor Kypros Nicolaides, hanno portato alla validazione del test da parte di molte società scientifiche, americane e internazionali. Non c'è invece alcuna approvazione da parte dell'FDA o da parte dell'Emea, perché l'esame viene considerato test di screening e non diagnostico.

«Ed è giusto che sia così, questo concetto deve essere chiaro — spiega il ginecologo e chirurgo fetale Nicola Persico, della clinica Mangiagalli, che ha lavorato a Londra con lo stesso Nicolaides —. Gli unici esami diagnostici certi sono amniocentesi e villocentesi. Il che significa che se una donna risultasse positiva a uno di questi test, che sono probabilistici, dovrebbe sottoporsi all'esame per confermare la diagnosi. Tutti gli studi comunque sono per ora convincenti: manca, è tuttora in corso, un grande studio su una vasta popolazione di gestanti (non solo quelle considerate a rischio), soprattutto per chiarire la quantità di falsi positivi. Ciò detto non si può negare che siamo di fronte a un grande passo avanti, perché permetterebbe di ridurre drasticamente il numero di amniocentesi».

Quale impatto potrebbe avere, insomma, il test del Dna fetale sulla diagnosi prenatale in Italia, soprattutto nell'ambito del servizio sanitario? «Il test arriva in un momento di grande confusione. L'Italia ha un record di amniocentesi, in Lombardia viene effettuata nel 19% delle gravidanze, in Italia nel 18%. Essendoci un rischio dell'1% circa di aborto, si perde una quantità inaccettabile di feti sani. La normativa tuttora in vigore, la legge Bindi del 1998, prevede che si possa praticare l'amniocentesi a tut-

te le donne che lo richiedono dai 35 anni in su. Ma nel frattempo l'età della gravidanza si è innalzata e quindi le amniocentesi sono aumentate. Oggi sappiamo inoltre che quasi la metà delle sindromi di Down si ritrovano in figli di donne sotto i 35 anni. La normativa è quindi del tutto inefficace. Tant'è vero che nel 2010 le linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità hanno raccomandato il test «combinato» come screening per tutte le donne, che possano poi eventualmente sottoporsi ad amniocentesi — prosegue Persico. Il test combinato, che comprende il dosaggio di due ormoni del sangue e un'ecografia per valutare anche la traslucenza nucale è un ottimo test che identifica il 90% dei casi, con una percentuale di falsi positivi del 5%. Già questo esame, adottato come screening in diversi Paesi, a partire dalla Gran Bretagna, potrebbe ridurre a un quarto le attuali amniocentesi. Ma le raccomandazioni dell'Iss sono rimaste tali. Abbiamo linee guida, non obbligatorie, diverse dalla legge, che invece è obbligatoria, e quindi c'è un gran caos, ogni centro, ogni Regione va per conto suo. Solo la Toscana con una legge regionale ha adottato lo screening con il «combinato» per tutte le donne. In Lombardia cerchiamo di proporre il test combinato a più donne possibili, ma dobbiamo chiedere un contributo per coprire i costi».

Quindi il test fetale, una volta che fosse approvato ufficialmente, potrebbe sostituirlo? «A mio parere sarebbe un errore, perché l'ecografia che viene fatta nel combinato è molto preziosa: se eseguita con competenza può rilevare almeno la metà delle malformazioni e molti problemi del neonato e della gestante che

non si vedono con un test genetico. Lo stesso Nicolaides ha proposto uno schema che prevede il test combinato come primo esame di screening per tutte, Dna fetale oltre una certa soglia di rischio molto larga (circa il 25% dei casi) e infine amniocentesi o villocentesi nei casi positivi. In ogni caso bisognerà uscire dall'attuale confusione, in cui prosperano studi privati che garantiscono amniocentesi «sicure» o si eseguono ecografie sbrigative».

«Il test combinato è un'indicazione perfetta per fare il Dna fetale, che sarebbe più corretto

Record

In Italia l'amniocentesi viene effettuata nel 18 per cento delle gravidanze

Valore intatto

L'ecografia, se bene eseguita, può svelare problemi che non si vedono con un test genetico

Consulenza

Per capire il vero significato degli esami prenatali è necessario uno specialista

chiamare Dna totale — dice Antonio Farina, medico ricercatore al Sant'Orsola di Bologna dopo aver lavorato negli Usa e uno dei maggiori esperti in materia —. Attualmente come gamma di informazioni il test offre l'80% di quello che può fornire un'amniocentesi e sul restante 20% si sta lavorando. Certo questo esame avrà un grosso impatto, ma per ora sembra destinato a un pubblico medio alto, sia per il costo sia perché serve una certa cultura: basta pensare che i referti arrivano in inglese. Prevedo poi che ci vorrà qualche anno prima che le strutture pubbliche possano organizzarsi, perché bisogna disporre di genetisti e addestrare il personale. In alternativa si potrà ricorrere a convenzioni con strutture private».

«Ci sono ancora dei limiti in questo test», — conclude Luigi Fedele — perché non copre tutta la mappa cromosomica e c'è un margine di falsi positivi. È importante poi che questo, come qualsiasi esame prenatale, sia accompagnato da un colloquio, in cui vengano spiegati con chiarezza i limiti e le conseguenze di quello che si sta facendo. Oggi c'è il rischio del «fai da te», con una consulenza magari via Internet. Questo va assolutamente evitato. Bisogna in ogni caso che la politica sanitaria si faccia carico di questa problematica, visto che siamo di fronte a una delle più importanti scoperte degli ultimi anni».

Il nuovo test del Dna fetale è caduto nella realtà italiana come un sasso non proprio in uno stagno, ma in acque già agitate. Sembra a questo punto necessario prendere decisioni che facciano chiarezza per risolvere i vecchi e i nuovi problemi.

Riccardo Renzi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Per i Tuoi Capelli, un miracolo della Natura!

in FARMACIA e ERBORISTERIA

Stress, cambi di stagione, inquinamento, trattamenti estetici e squilibri alimentari e/o ormonali, minacciano la salute dei tuoi capelli?

Dalla natura, **MiglioCres®** è la risposta per avere:

CAPELLI FORTI grazie all'estratto di Miglio.

CAPELLI FOLTI con l'estratto di Ortica che aiuta a prevenire il diradamento.

CAPELLI NUTRITI E RIGENERATI grazie al complesso vitaminico ACE, il selenio, la metionina, il rame e lo zinco.

OFFERTA

60 capsule + 60 capsule

€ 45,00 € 22,50

Offerta valida fino al 31/12/2013

MiglioCres®

MiglioCres è in Capsule, Fiale e Shampoo.

il Salvacapelli®

www.migliocres.it

MiglioCres® è distribuito da F&F srl - 031/525522 - mail: info@f&f.it