

## **G.A.S.B.I. e i Difetti del Tubo Neurale: un impegno per la ricerca e la prevenzione**

**E. Merello, P. De Marco, A. Moroni, A. Cama, V. Capra**

# **Laboratorio U.O. Neurochirurgia-Istituto G. Gaslini di Genova**

**e-mail: [valeriacapra@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:valeriacapra@ospedale-gaslini.ge.it)**

*La ricerca sta assumendo ormai ovunque un ruolo sempre più preponderante quale presupposto del progresso umano e dello sviluppo scientifico e tecnologico. Infatti la ricerca riveste un ruolo essenziale per il benessere individuale e collettivo in termini di possibilità di miglioramento di qualità della vita. Tuttavia, nel nostro paese, meno dell'1 per cento del PIL nazionale viene destinato al sostegno degli studi scientifici e tali fondi risultano ormai esigui a fronte della maggior richiesta di risorse economiche per permetterne il rilancio in ambito nazionale ed internazionale.*

*Nell'ambito dei Difetti del Tubo Neurale (DTN), come in altri settori sanitari, sono attualmente in corso, sia in Europa che oltreoceano, studi promossi per identificare il coinvolgimento genetico e i fattori di rischio ambientali e nutrizionali alla base di tali malformazioni. Numerosi trials clinici confermano che l'acido folico o vitamina B9, presente in un'ampia varietà di alimenti, riveste un ruolo rilevante durante gli stadi precoci dello sviluppo embrionale poichè l'embrione, che è in fase di rapido accrescimento e differenziazione, attinge esclusivamente dalle risorse materne per il proprio sviluppo. Una carenza di questa vitamina durante le prime fasi della gravidanza aumenta fortemente il rischio di alcune malformazioni e in particolare il rischio di insorgenza dei DTN. L'incidenza di queste malformazioni in Italia è di un bambino ogni 1500 nati; solo l'8% delle famiglie presenta più di un individuo affetto e ciò implica che la maggior parte dei casi di DTN si manifesta in modo sporadico, ovvero che **qualsunque coppia è a rischio di avere bambini affetti da DTN**. E' stato ampiamente dimostrato che un'adeguata supplementazione periconcezionale con acido folico riduce del 70% sia l'insorgenza che la ricorrenza dei DTN.*

*Presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova vengono seguiti da lungo tempo più di 1500 bambini affetti da patologie malformative a carico del sistema nervoso centrale. Da una decina d'anni le normali attività di diagnostica e di clinica sono state affiancate da un'attività di ricerca di tipo genetico-molecolare. I progetti di ricerca svolti fino ad oggi si prefiggono di individuare alcune delle cause genetiche dei DTN: particolare attenzione è stata negli ultimi anni rivolta all'identificazione di alcuni fattori di rischio connessi con il metabolismo dell'acido folico.*

*L'acido folico è un fattore essenziale nella biosintesi di due molecole fondamentali come il DNA e l'RNA ed è coinvolto in un ciclo detto di metilazione di estrema importanza per la cellula poichè in ultima analisi interviene nella regolazione dell'espressione genica. Alcuni ricercatori pertanto si sono concentrati sullo studio del metabolismo di tale vitamina e sui geni codificanti per le diverse attività enzimatiche coinvolte nel metabolismo dei folati. In alcuni di essi sono state identificate alcune varianti polimorfiche (mutazioni geniche presenti anche in individui sani) che sono oggi considerate importanti fattori genetici di rischio per i DTN, in quanto compromettono la funzionalità degli enzimi per i quali codificano andando ad alterare le numerose reazioni metaboliche in cui l'acido folico svolge il ruolo di cofattore essenziale.*

*In un primo tempo il laboratorio della U.O. di Neurochirurgia del Gaslini si è occupato di evidenziare da un punto di vista epidemiologico l'esistenza di un complesso meccanismo di ereditarietà alla base di queste gravi malformazioni e di sottolineare l'importanza del reclutamento di famiglie multigenerazionali per l'approccio a successivi studi clinici. In seguito, in collaborazione con il gruppo del Prof. Andria dell'Università Federico II di Napoli, ha contribuito ad uno studio di associazione per stimare il ruolo del polimorfismo C677T del gene MTHFR (metilene-tetraidrofolato reduttasi), enzima chiave del ciclo del folato, quale fattore di rischio per i DTN. Dai risultati ottenuti emerge che il genotipo omozigote 677TT è associato ad un moderato aumento del rischio.*

*Dal momento che tale variante da sola non è sufficiente a rendere conto del complesso quadro di tali malformazioni, la ricerca si è spostata verso ulteriori fattori genetici di rischio. L'attenzione è stata rivolta allo studio dei geni codificanti per i recettori dell'acido folico, poichè tale vitamina interagisce con essi per poter penetrare all'interno della cellula. L'identificazione, in alcuni bambini affetti da mielomeningocele (MMC), di mutazioni a carico del gene codificante per uno dei recettori (FR alpha) che ne riducono la funzionalità, ha permesso di ipotizzare che la quota di folati utilizzabile da questi bambini durante il periodo fetale risultasse insufficiente, pur in presenza di un apporto dietetico adeguato di folato, contribuendo così all'insorgenza della malattia e costituendo un fattore di rischio rilevante per la popolazione generale portatrice. Studi recenti svolti in Italia e in altri laboratori stranieri hanno riguardato il ruolo di nuovi polimorfismi in geni coinvolti nel metabolismo del folato.*

*In seguito ai risultati ottenuti ed alle evidenze emerse sino ad oggi si va rafforzando l'ipotesi di una patogenesi multifattoriale e probabilmente di origine poligenica dei DTN; tuttavia il panorama risulta essere ancora incompleto ed è necessario proseguire ed ampliare le indagini al fine di identificare nuovi geni responsabili per queste gravi malformazioni. Studi aggiuntivi dovranno essere eseguiti per meglio definire anche tutti i possibili fattori di rischio ambientale.*

*A tale scopo l'**ASSOCIAZIONE GENITORI ASSOCIATI SPINA BIFIDA ITALIA (GASBI)** ha accettato di supportare la ricerca svolta dal Laboratorio U.O. Neurochirurgia dell'Istituto Gaslini di Genova elargendo una borsa di studio per un biologo dell'importo di € 18.878.*

*L'obiettivo proposto è quello di approfondire lo studio di nuovi polimorfismi nei geni coinvolti nel ciclo del folato e di valutare se l'interazione tra gene e gene potrà essere considerata un ulteriore fattore di rischio per l'insorgenza di tali anomalie. Grazie all'ausilio di modelli sperimentali murini, sarà possibile effettuare l'analisi mutazionale di geni umani omologhi ai geni candidati nel topo. Inoltre, nuove tecnologie ci permetteranno di realizzare studi di associazione non più basati su uno o pochi polimorfismi, bensì sull'individuazione dei cosiddetti aplotipi-malattia, costituiti da una serie di varianti polimorfiche presenti contemporaneamente su un certo gene e altamente correlabili ad una certa patologia: lo scopo sarà quello di identificare più efficacemente le basi genetiche di una malattia multifattoriale come i DTN.*

*Questo studio si prefigge anche di ottenere dai dati scientifici alcune ricadute pratiche. In particolare vorremmo proporre un test di screening genetico-metabolico su donne prive di alcuna storia familiare per i DTN e/o altre malformazioni congenite al fine di individuare alterazioni geniche predisponenti e/o squilibri metabolici che potranno essere facilmente corretti mediante un'adeguata somministrazione di folati. Il fine ultimo consisterà nel fornire all'utenza un test di valore diagnostico-predittivo che renderà possibile la valutazione della suscettibilità genetica che ciascun individuo presenta per i DTN effettuando ambulatorialmente semplici dosaggi plasmatici associati a screening di natura molecolare. Questi ultimi appartengono al gruppo dei test predittivi di suscettibilità genetica i quali consentono l'individuazione dei genotipi che non sono di per sè stessi causa di malattia, ma comportano un aumento del rischio a sviluppare*

*una determinata patologia in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, o alla presenza di altre componenti genetiche predisponenti. Nell'ambito di questo servizio di screening, le donne sottoposte all'analisi, verranno educate, attraverso interviste e consulenze genetiche, ad assumere un comportamento corretto in relazione ad una futura gravidanza al fine di tutelare, con un'attenta ed adeguata prevenzione, sia la salute della donna che del concepito.*

*E' auspicabile che a breve termine la ricerca possa portare all'individuazione di ulteriori fattori di suscettibilità allo sviluppo dei DTN e che la migliore informazione su queste patologie insieme ad una mirata strategia preventiva possano portare ad una sensibile diminuzione della loro incidenza.*