

# SE QUEL CHE GERCHI C'È

**Un progetto unico al mondo. Nato sulle orme di Lejeune. Mentre i finanziamenti si concentrano sulla diagnosi prenatale, il genetista PIERLUIGI STRIPPOLI lavora sulla sindrome di Down. Perché «quando la natura condanna, il compito della medicina non è eseguire la sentenza, ma commutare la pena»**

DI ANNA LEONARDI

«**M**olta osservazione» è il *must have* di ogni ricercatore. Ma lui sa che non è scontato saper guardare. Al microscopio e ad occhio nudo. E sa anche che le sorprese più grandi nella vita gli sono arrivate così. A costo anche di virate improvvise. Per questo, è la prima cosa che insegna agli studenti di Medicina che frequentano

il suo corso sul metodo scientifico. Alla partenza li inchioda tutti davanti alla frase del Premio Nobel Alexis Carrel: «Molta osservazione e poco ragionamento conducono alla verità; poca osservazione e molto ragionamento portano all'errore». Pierluigi Strippoli è professore di Genetica all'Università di Bologna e responsabile del Laboratorio di Genomica del Dipartimento di Medicina specialistica, diagnosti-

ca e sperimentale. Ha 53 anni e da quattro è a capo di un progetto di ricerca unico al mondo: studiare la funzione del cromosoma 21 responsabile della sindrome di Down, quando presente in tre copie invece delle normali due, e trovare la causa della disabilità intellettiva che la accompagna. «Siamo rimasti in pochi a fare ricerca sulla trisomia 21 per il semplice fatto che tutto l'interesse scientifico, e i finanzia- >>

» menti, si sono concentrati sulla diagnosi prenatale che permette di individuare, sempre prima e senza rischi, la terza copia del cromosoma 21», racconta Strippoli, la cui ricerca sta in piedi oggi quasi esclusivamente grazie alle donazioni. «Eppure un bambino su 400, e uno su 700 nati vivi, ha la trisomia 21. Non la si può considerare una condizione rara. Anzi, di tutte le anomalie genetiche è quella con incidenza più alta». Nel mondo, oggi le persone con la sindrome di Down sono 6 milioni e hanno un'aspettativa di vita che supera i 62 anni, mentre negli anni Settanta era di 25 e agli inizi del Novecento di 9. «Questo per un miglioramento delle condizioni di vita, ma soprattutto perché è diventato possibile intervenire sulla patologia correlata più grave, che è la cardiopatia. Oggi, dunque, quello che ci rimane da risolvere è il problema della disabilità intellettiva, su cui stiamo indagando noi con risultati che continuano a sorprenderci».

Il loro sforzo è titanico e insieme originale. Il mondo scientifico internazionale, infatti, va tutto in un'altra direzione. Basti pensare alla recente notizia dell'Islanda, primo Paese "Down free". Lì la natalità di bambini Down ha raggiunto lo zero per via dei test prenatali effettuati da un semplice prelievo di sangue dalla madre e della possibilità di abortire, in caso di positività, anche oltre le 16 settimane di gravidanza. Davanti a questo conflitto tra progresso e ricerca, Strippoli ripete le parole di Jérôme Lejeune, il pediatra genetista francese che scoprì nel 1959 l'anomalia del cromosoma 21 e curò più di 9mila bambini: «Quando la natura condanna, il compito della



medicina non è eseguire la sentenza, ma commutare la pena».

**Dopo la laurea in Medicina nel '90, non ha più indossato il camice e si è dedicato alla ricerca. Come è arrivato a interessarsi alla trisomia 21?**

**Non la si può considerare rara. È l'anomalia genetica con l'incidenza più alta**

È accaduto in maniera imprevedibile. Nel 2011 ho incontrato un amico oncologo canadese, Mark Basik, a cui avevo raccontato dei miei studi sul cancro del colon, iniziati con Enzo Piccinini. Gli parlai anche di una mia ricerca sul cromosoma 21 che stava praticamente sgonfiandosi. Non c'erano interesse e fondi. Lui mi disse che a Parigi stava per aprirsi un convegno sugli avanzamenti della ricerca sulla sindrome di Down, a cui avrebbe

partecipato un'amica comune, Ombretta Salvucci, ricercatrice italo-americana, diventata amica della famiglia Lejeune. Non avevo nessuna intenzione di parteciparvi, ma alla fine, colpito dall'entusiasmo suo e di Ombretta, presi l'aereo e ci andai.

**Cosa accadde?**

Rimasi folgorato da come gli studi di Lejeune fossero ancora attuali e dicessero cose che meritavano di essere verificate. Questo fa impressione se si pensa che gli articoli di genetica diventano "datati" in un paio di anni. Ma soprattutto capii quanto fosse vicino a scoprire come risolvere la disabilità intellettiva nella sindrome: su questo lui aveva una teoria che nessuno, dopo la sua morte, nel 1994, aveva mai più perseguito. L'ultima sera del convegno la moglie di Lejeune, la signora Birthe, diede una cena a casa sua, durante la quale mi chiese di cosa mi



**IN TEAM.** In alto, il professor Guido Cocchi e la dottoressa Chiara Locatelli nel reparto di Pediatria al Sant'Orsola di Bologna. A sinistra, Strippoli con la dottoressa Lorenza Vitale. Qui sopra, il loro team nel laboratorio di Genomica dell'Università di Bologna.

occupassi. Io bofonchiai qualcosa sul cromosoma 21, lei mi disse: «Sì, ma se vuole studiare la trisomia, deve vedere i bambini». Così tornai a Bologna e bussai alla porta dello studio del professore Guido Cocchi, che da trent'anni segue il *follow-up* dei bambini con sindrome di Down all'Ospedale Sant'Orsola. Gli dissi dell'idea di riprendere in mano la ricerca di Lejeune e della necessità di osservare i suoi pazienti. Così mi rimisi il camice e mi infilai nel "codazzo" del giro visite tra specializzandi e studenti.

**Cosa ha imparato?**

Che la disabilità nelle persone con trisomia 21 è minore di quanto si creda. C'è un enorme divario tra comprensione ed espressione. Sono pienamente coscienti, ma poi qualcosa si inceppa, come se ci fosse un blocco organico, più che un deficit della personalità. E questo

mi ha portato a dar ancora più credito alla teoria di Lejeune, per cui la sindrome di Down è una malattia metabolica che provoca un'intossicazione cronica delle cellule. Da qui siamo partiti per formulare un nuovo progetto di ricerca clinico-sperimentale sulla trisomia 21. Nel 2014, dopo l'approvazione del Comitato Etico dell'ospedale, la nostra ricerca ha preso il via, nello scetticismo di tanti colleghi.

**L'hanno seguita tutti nel suo laboratorio?**

Solo la dottoressa Lorenza Vitale, mia compagna di studi sin dall'Università. Lei, dopo anni, mi ha confidato: «Tu sei tornato da Parigi che non eri più tu. Ho capito che poteva cominciare qualcosa

di grande». Oggi con noi lavorano altre quattro persone, che vanno avanti, anno per anno, grazie a borse di studio. E qualche tesista che si appassiona e viene a darci una mano. Rispetto agli standard, siamo un gruppo esiguo.

**In cosa consiste la ricerca? Su cosa state lavorando?**

Abbiamo due piste. Il primo filone cerca nella terza copia del cromosoma 21 i geni responsabili della disabilità intellettiva. Lejeune era convinto che tra i 300 geni presenti, ci fossero «tanti innocenti e pochi colpevoli». Noi oggi, grazie ai calcoli che ci consente la bioinformatica, vogliamo rintracciare quali sono i geni che innescano la sindrome. Per prima cosa, abbiamo preso in esame tutti gli studi degli ultimi 50 anni su bambini con trisomia parziale (cioè che hanno solo una parte della terza copia del cromosoma 21) e abbiamo visto che alcuni hanno sviluppato la sindrome e altri no, e chi aveva la sindrome aveva in comune lo stesso frammento del cromosoma. Questo semplice ragionamento logico ha voluto dire

**In quel segmento, meno di un millesimo di cromosoma, non ci sono geni conosciuti**

poter individuare all'interno del cromosoma la regione "critica", ossia dove sono i "colpevoli". Nei due anni successivi, abbiamo preso in esame i casi di 125 bambini. Combinando i loro dati è affiorata una mappa che evidenzia che c'è un solo punto, molto piccolo, che è comune a tutti i bambini con la sindrome e che, invece,

non è mai presente nei bambini che non ce l'hanno. Questo è stato il primo traguardo che ha segnato un avanzamento obbiettivo, pubblicato sul *Human Molecular Genetics* nel 2016.

» **Ma cosa avete trovato all'interno di questa regione critica?**

È un vero rompicapo, perché in quel segmento, che è meno di un millesimo del cromosoma, non ci sono geni conosciuti! La nostra ricerca mira a capire cosa c'è lì dentro che provoca la sindrome: per fare questo utilizziamo un metodo nuovo, il Crispr, che permette di modificare il genoma molto velocemente e che quindi a noi consente di vedere cosa succede alle cellule trisomiche se togliamo questo segmento comune a tutti i bambini con la sindrome di Down.

**E il secondo filone della ricerca?**

È la Metabolomica: preleviamo plasma e urine dai nostri pazienti e vi dosiamo il più alto numero di sostanze per studiarne le alterazioni. Questo sempre per verificare l'intuizione di Lejeune per cui la sindrome è causata dalla formazione di alcuni sottoprodotti tossici che vanno poi a colpire i neuroni. Oggi, grazie a questi dosaggi, sappiamo quali sono i valori più alterati nei nostri pazienti e quali sono le sostanze candidate come responsabili. I risultati di questo studio sono al momento in revisione per la pubblicazione presso una rivista scientifica internazionale.

**Ma i dati emersi dalle due ricerche come si combinano? E dove portano?**

Quando riusciremo a fondere i risultati, capendo cosa c'è nel cromosoma a squilibrare il metabolismo e quali sostanze si producono a causa di questo metabolismo alterato, si potrà pensare di proporre una terapia. Eliminando o somministrando la sostanza critica, l'intero sistema tornerà a uno stato di



normalità. Lejeune aveva sintetizzato tutto ciò con un disegno: un'enorme macchina dove ogni ingranaggio rappresenta una sostanza e ogni cinghia un enzima che trasforma una sostanza in un'altra. Nel momento in cui uno di questi ingranaggi non gira come dovrebbe, va troppo lento o troppo veloce, la macchina smette di funzionare in modo perfetto. Noi al momento abbiamo individuato qual è la zona dove probabilmente tutto si blocca. Ci manca di capire il punto specifico.

**La madre le dice: «Non puoi guidare, hai un cromosoma in più». E lei: «Allora? Non si può togliere?»**

**Questo significa che la disabilità intellettiva potrebbe regredire...**

Tutto sta andando in questa direzione. Ma le scoperte nella scienza autentica non sono "prodotti", come

si tende a dire oggi. Scoprire la cura potrebbe accadere a chiunque, prestissimo o fra dieci anni. Nella ricerca pura, la scoperta è sempre un avvenimento.

**Lejeune sentiva di essere a un passo dalla soluzione quando diceva: «È un'impresa intellettuale meno difficile che spedire un uomo sulla Luna». Cos'è la certezza per lei?**

Lejeune diceva anche: «Non posso lasciarvi credere di sapere che troveremo, in un tempo ben definito, il trattamento. Nessuno conosce la lunghezza del cammino da fare: sappiamo solo che i bambini sono qui e che, se occorreranno vent'anni, è necessario cominciare subito». La certezza è nell'ipotesi positiva: se una soluzione esiste, e se la cerco, la troverò sicuramente.

**E come questo cambia il modo di cercare?**



**IL MAESTRO.** Jérôme Lejeune e (seduta a destra) Maria Zannotti, sua allieva negli anni '60, che ha portato a Bologna la ricerca sulla trisomia 21.

Questa ipotesi mi ha incoraggiato ad aprire il più possibile il campo di ricerca, ad utilizzare delle metodiche "aperte", cioè prive di preconcetti, che mi permettano di guardare il più possibile la realtà che sto studiando. Con la bioinformatica, per esempio, possiamo analizzare milioni di dati, senza lasciare fuori niente. Un metodo più circoscritto, perché dettato da idee più forti, mi farebbe guardare solo in una finestra che ho deciso io, precludendo la possibilità di osservazioni originali.

#### Chi finanzia la vostra ricerca?

Di fatto le donazioni: in particolare, una Fondazione privata di Milano, alcuni genitori, l'azienda Illumia e tanta gente che ci incontra. A Dozza, vicino a Imola, un intero paese organizza due cene all'anno. I negozianti forniscono le materie prime, i giovani servono a tavola e le *arzdore*, le intramontabili mas-

saie romagnole, tirano la pasta per più di 200 invitati. Sono tante le iniziative di questo tipo che permettono alla nostra ricerca di continuare. Per questo, quando pubblichiamo i nostri articoli sulle riviste scientifiche, nei ringraziamenti noi mettiamo le "arzdore", mentre altri Telethon e i fondi europei. Quelle sono anche occasioni in cui le famiglie di bambini con trisomia ci conoscono e si conoscono tra di loro. È anche accaduto che donne in attesa di un figlio con sindrome di Down, incontrando l'esperienza di altre famiglie, hanno trovato il sostegno per andare incontro a una prova grande.

#### Cosa significa avere un figlio con sindrome di Down?

Una volta una madre mi ha detto: «Se penso a tutte le lacrime dei primi mesi... oggi non potrei farne a meno. La nostra famiglia con lui è più unita. Ci si vuole più bene. Ci ha fatto scoprire cos'è l'essenziale della vita». Questo perché nelle persone con la sindrome c'è un aspetto compensativo per cui generano intorno a loro un clima affettivo molto intenso. Si tende a dire che sono più buoni, più affettuosi. Ma in realtà è qualcosa di più sottile. Sanno tirare fuori il bene da ognuno, perché sono capaci di chiedere di essere amati. Ma questo può generare un grande equivoco...

#### Cioè?

Siccome amo il bambino, amo la sua malattia. Trovo che sia una posizione scivolosa tanto quanto l'opposta: "Siccome odio la malattia, elimino il bambino". Nonostante questa loro straordinaria capacità di essere felici, c'è un momento nel loro sviluppo in cui si

accorgono di essere più lenti, di avere capacità inferiori e questo può provocare tanta sofferenza. Una mamma mi ha raccontato di una discussione con la figlia per via della patente. La ragazza, a 18 anni, voleva guidare la macchina e la madre dopo mille spiegazioni, esasperata, le ha detto: «Insomma, lo sai perché non puoi, perché hai un cromosoma in più». E la ragazza: «Allora? Non si può togliere?». Loro si aspettano qualcosa da noi e noi abbiamo il dovere di curarli, di metterli in condizione di esprimere tutta la razionalità che in loro è presente.

#### Cosa ha voluto dire per lei «molta osservazione», quando, a quarantasette anni e una carriera ben avviata, si è coinvolto in una cosa completamente nuova?

Io ho una natura stanziale, poco incline ai cambiamenti: lego la bicicletta allo stesso palo di via Belmeloro 8, in università, da trentacinque anni. Non amo viaggiare, non amo i convegni. Da quando mi sono dedicato a questa nuova ricerca ho dovuto vincere ogni tipo di resistenza. Prima fra tutte quella di accettare

la responsabilità di un progetto così. Ma i fatti si sono imposti con una tale forza che alla fine non è stato possibile non arrendersi. Lo stupore per gli studi e l'umanità di Lejeune, conoscere i bambini con la sindrome, avere il supporto di alcuni colleghi, trovare a fatica, ma puntualmente, i finanziamenti. E soprattutto la letizia:

sentire che ero più me stesso ad andare dietro a tutto questo. Il mio "sì" nasce guardando questi fatti totalmente imprevedibili. Sono i momenti in cui quello che Dio fa prevale su qualunque pensiero. ■

**Un intero paese organizza due cene all'anno per permettere alla nostra ricerca di continuare**