

Messo a punto a Hong Kong un esame che individua nel plasma materno il Dna del feto e scopre se ha un cromosoma 21 in più, che è la causa della sindrome di Down. La nuova analisi ha superato il confronto con la tecnica tradizionale con una ricerca su 753 partorienti

Diagnosi prenatale

Un test del sangue manda in pensione l'amniocentesi

ARNALDO D'AMICO

Un test sul sangue materno "made in China" manda in pensione l'amniocentesi. Attualmente, il prelievo di liquido amniotico è consigliato (e gratuito in qualche paese come il nostro) per le donne sopra i 35 anni di età. Tra breve questo nuovo test, visto il basso costo e l'assenza di rischio di aborto, potrebbe essere esteso a tutte le donne indipendentemente dall'età e relegare l'amniocentesi a pochi casi. Un ribaltamento totale delle linee guida seguite finora.

La rivoluzione sta nelle nove pagine del primo numero di quest'anno del *British Medical Journal* (l'articolo è all'indirizzo web in alto destra della pagina) dove un pool di 24 ricercatori in 13 ospedali e università di Amsterdam, Londra e perlopiù di Hong Kong riferiscono il loro ampio studio. In sintesi: all'università di Hong Kong è stata messa a punto una versione ancora più raffinata e potente dei test genetici tipo Next Generation Sequencing (Ngs) che in poche ore decodificano i tre miliardi di "lettere" di un Dna umano contro i due anni richiesti dai test di prima generazione di dieci anni fa, quello con cui Craig Venter svelò la prima mappa del genoma umano. Il test poi è stato verificato su 753 partorienti cinesi ed europee. Risultato: amniocentesi, villocentesi e test genetico hanno la stessa capacità di individuare la trisomia 21, la causa della sindrome di Down, che è la principale preoccupazione che porta a fare l'amniocentesi.

Ma senza il rischio (l'uno per cento) di aborto connesso a amniocentesi e villocentesi perché il test riesce a ripescare nel sangue della madre il Dna del feto e ad analizzarlo. Nulla a che vedere, infine, col Tritest che, misurando alcune proteine fetali nel sangue materno, fornisce solo una percentuale di probabilità che il feto sia un Down. La versione commerciale dello Ngs utilizzabile dagli ospedali dovrebbe essere pronta in un paio di anni.

«È una ricerca rivoluzionaria e la sua pubblicazione era stata preceduta da alcune indiscrezioni circolanti da mesi nel nostro ambiente — dice Giuseppe Novelli, ordinario di Genetica umana, presi-

de di Medicina e direttore del Centro di genetica medica all'Università Tor Vergata di Roma — Dimostra concretamente che l'impiego del test renderà inutile il 90% delle oltre centomila amniocentesi che ogni anno in Italia si praticano, quasi sempre per scoprire la trisomia 21».

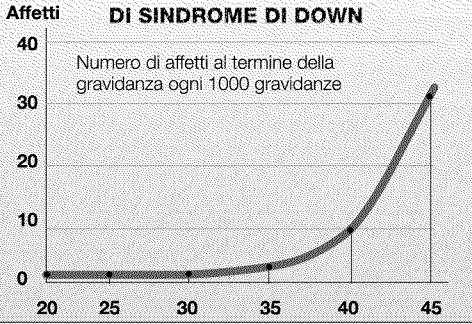
La validazione del test è stata realizzata recuperando nei vari ospedali le cartelle cliniche e il sangue di 753 donne incinte (in molti ospedali si conservano i prelievi dei degenti proprio per fare ricerche) che si erano sottoposte ad amniocentesi o villocentesi perché in età avanzata (media 35,6 anni), quando il rischio di mongolismo 21 sale sensibilmente. Infatti le mappe cromosomiche avevano svelato 86 casi di trisomia 21, poco più di una gravidanza su dieci. I campioni di sangue poi sono stati spediti a vari laboratori, tutti all'oscuro dei risultati delle amniocentesi, dotati della nuova tecnologia Ngs. In sintesi si tratta di una sofisticata apparecchiatura con il sistema di analisi molecolare del Dna, un computer per l'elaborazione dei dati biologici e una connessione Internet per il confronto delle sequenze di Dna decodificate con i database internazionali dove sono memorizzate le sequenze di Dna umano disponibili. In poche ore la macchina sforna le sequenze genetiche del Dna della madre, di quello del feto passato nel sangue materno e del numero di geni collocati nel cromosoma 21. Quando ne trova il triplo nel Dna del feto vuol dire che questo ha tre cromosomi 21, invece dei due che normalmente vi devono essere. Il confronto con le mappe cromosomiche prodotte con amniocentesi e villocentesi ha dato il cento per cento di coincidenze.

«Abbiamo già avviato la validazione del test per le altre trisomie, più rare — scrivono i ricercatori a conclusione del loro articolo — Mala possibilità più interessante che si apre è quella di eseguire sul Dna del feto recuperato nel sangue materno i test per tutte le malattie ereditarie».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Una sofisticata apparecchiatura computerizzata che decodifica automaticamente i geni e li confronta via Internet con le banche dati biologiche umane di tutto il mondo

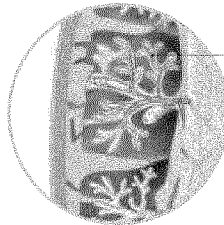
RISCHIO DI SINDROME DI DOWN



VILLOCENTESI

È un prelievo dei villi della placenta per diagnosticare anomalie cromosomiche

QUANTO DURA
30 min



Villi della placenta

QUANDO SI EFFETTUA
Dalla 10ª settimana

A CHI SI CONSIGLIA
Donne over 35 o a rischio di anomalie cromosomiche

RISCHIO DI ABORTO
1%

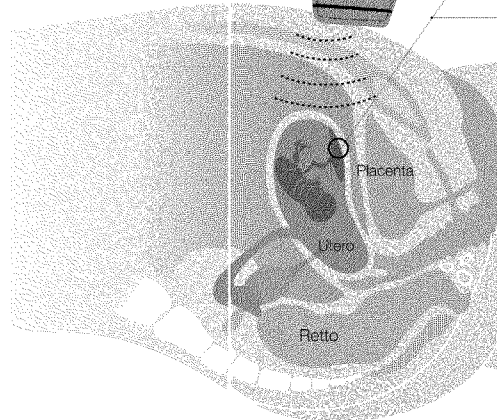
COME SI REALIZZA

1 Come nell'aniocentesi si esegue un controllo ecografico durante tutto l'esame



Villi della placenta

2 Si introduce un ago attraverso la parete addominale per prelevare dei piccoli frammenti placentari



3 I frammenti placentari (villi coriali) vengono inviati al laboratorio per l'analisi

AMNIOCENTESI

È un prelievo di liquido amniotico per diagnosticare anomalie cromosomiche

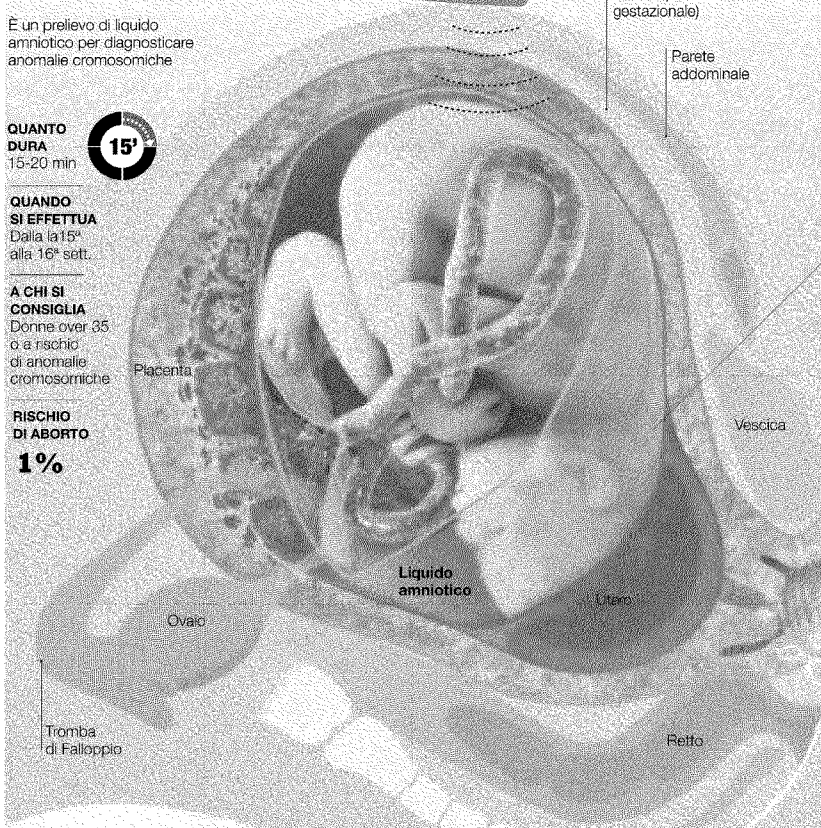
QUANTO DURA
15-20 min



QUANDO SI EFFETTUA
Dalla 15ª alla 16ª sett.

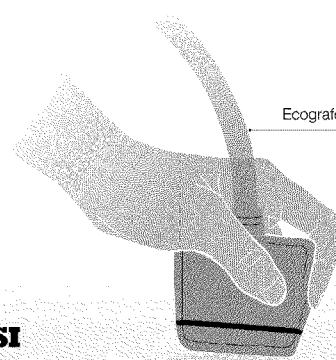
A CHI SI CONSIGLIA
Donne over 35 o a rischio di anomalie cromosomiche

RISCHIO DI ABORTO
1%



COME SI REALIZZA

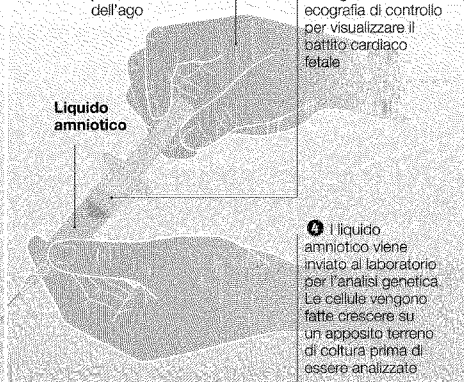
1 Si esegue un controllo ecografico, per verificare la posizione del feto, della placenta e la biometria fetale (per accertare le dimensioni fetali e quindi l'età gestazionale)



Ecografo

Parete addominale

2 Sotto continuo controllo ecografico, l'operatore sceglierà il punto più idoneo per l'inserimento dell'ago



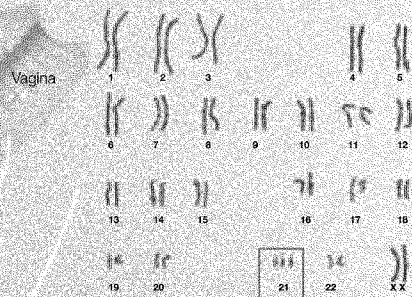
Liquido amniotico

3 Si aspira una piccola quantità di liquido amniotico. Dopo l'estrazione dell'ago, si effettua ecografia di controllo per visualizzare il battito cardiaco fetale

4 Il liquido amniotico viene inviato al laboratorio per l'analisi genetica. Le cellule vengono fatte crescere su un apposito terreno di coltura prima di essere analizzate

RESULTATO DI AMNIOCENTESI E VILLOCENTESI

MAPPATURA CROMOSOMICA DEL FETO



Il cromosoma 21 è in 3 copie anziché 1

NORMALE

LEI & LUI



ROBERTA GIOMMI *

SE I CONTROLLI IMPONGONO UNA SCELTA

Quando una coppia aspetta un bambino segue un protocollo di monitoraggio della gravidanza che prevede appuntamenti diagnostici e di controllo. È possibile sapere lo sviluppo, seguire le evoluzioni, scoprire eventuali imperfezioni o problemi, avere informazioni sul sesso. Le tradizioni popolari del nostro paese raccontano come in passato si cercasse di indovinare il sesso del nascituro, spesso leggendo segnali dettati dalla trasformazione del corpo materno. La salute dei bambini, la possibilità di intervenire in fretta per proteggere il loro benessere, il problema degli handicap non avevano risoluzione se non alla nascita. Oggi si possono avere queste informazioni nei primi mesi e si può per legge prendere decisioni, compreso l'aborto terapeutico. Ogni decisione comporta liberazione dal rischio, ma anche la creazione di una responsabilità forte che può determinare sensi di colpa, riflessi sulle gravidanze successive e sul rapporto di coppia. Oggi vivere la gravidanza serenamente è una garanzia portata da un protocollo medico che tutela, ma rende il periodo fortemente sottoposto a controlli. Il parto è investito da forti valenze di scelta, sul dibattito se debba essere naturale, non naturale, creativo o conservatore. Nello stesso tempo il fatto che il bambino/a e i suoi problemi compaiano da subito, comporta anche

che si chiami in gioco il padre, che diventa protagonista insieme alla madre di scoperte e decisioni. I fenomeni psichici e relazionali indotti dal crescere della competenza scientifica e dalla semplificazioni di alcuni esami o dalla possibilità di avere notizie in modo meno invasivo possibile, facilitano la presa in carico della madre e del padre rispetto al futuro. Ogni decisione determina una presa di responsabilità non facile che ha bisogno di accompagnamento.

*www.irf-sessuologia.org

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LA NUOVA TECNICA

1 Si preleva il sangue della madre dove "filtra" il Dna del feto. La nuova tecnica riesce a individuarlo e ad analizzarlo

Donna in gravidanza (dopo la 13ª sett.)

Estrazione del sangue

2 Dal sangue si estrae il Dna libero nel plasma e si avvia ai sistemi di amplificazione che ne producono più copie per facilitare la decodificazione

Sangue della madre

Replicazione di Dna

3 Un sistema di analisi automatico decodifica i tre miliardi di "lettere" contenuti in ogni Dna

"Lettere" del Dna

Decodificazione

4 I dati sono elaborati da un computer che li confronta via Internet con le banche dati internazionali di Dna umano

DNA FETO+MADRE

"Lettere" del Dna

Individuazione del Dna

DNA MADRE

DNA FETO

5 Dal confronto si ottengono i geni di madre e feto. Se i geni che appartengono al cromosoma 21 del feto sono un terzo in più vuol dire che vi sono tre cromosomi 21 anziché i due normali

VALIDAZIONE DEL TEST

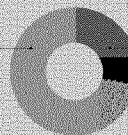
ESAME NON INVASIVO

0% RISCHIO DI ABORTO

IL RISULTATO AVVIENE IN POCHE ORE

7028

sono le malattie genetiche oggi conosciute



1139

sono le malattie genetiche recessive di cui è disponibile il test

INFOGRAFICA GAIA RUSSO

Giuseppe Novelli, professore di genetica umana a Roma
 “Le analisi sui genitori sono la prevenzione migliore”

“Ecco la via più sicura per avere figli sani”

«**Q**uando il test Ngs sarà disponibile anche per le altre anomalie cromosomiche più rare, l'amniocentesi sarà evitabile nel 95% dei casi. Restano fuori, per ora, altri difetti dei cromosomi rarissimi come traslocazioni e mosaicismi, alcuni dei quali però sono individuabili già oggi con l'ecografia sul feto che indirizzano all'amniocentesi. Ma la consulenza genetica sui genitori rimane la strada più appropriata per prevenire le malattie ereditarie», spiega Giuseppe Novelli, ordinario di Genetica umana, preside di Medicina e direttore Centro di genetica medica all'Università Tor Vergata di Roma.

La Sardegna era la regione con il record di casi di talassemia. Ora non ne ha più

Cosa intende per consulenza genetica sui genitori?

«Il colloquio con uno specialista in genetica medica e gli eventuali test sulla coppia in procinto di fare figli che risultino opportuni eseguire».

Non sarebbe più rassicurante per i genitori eseguire la totalità dei test genetici con l'amniocentesi?

«Potrebbe essere possibile in un futuro non troppo lontano. Un mese fa su *Science* è apparso un test sperimentale che, da solo, individua 476 geni-malattia diversi in poche ore, pari a un terzo dei test oggi praticabili. Invece con la tecnologia di oggi eseguire anche solo cento test genetici richiede spese e tempi enormi, incompatibili con qualunque sistema sanitario».

E nel frattempo, come si possono preven-

nire le malattie ereditarie?

«La prima cosa che i futuri genitori devono sapere è che il tre per cento dei neonati ha un handicap genetico grave che deriva dalle nuove mutazioni che avvengono nella specie umana. È un rischio molto più alto che ricevere una malattia genetica da genitori sani. Che invece si può prevenire con la classica consulenza genetica, il metodo con cui, ad esempio, la Sardegna da regione col record europeo di casi di talassemia ora non registra più un caso».

In cosa consiste?

«Un specialista in genetica umana, parlando con la coppia, ricostruisce i rispettivi alberi genealogici e raccoglie tutte le informazioni necessarie per capire se nelle due famiglie vi sono stati casi di malattie ereditarie. Poi si passa ai test genetici mirati. Se dal colloquio non sono emersi rischi particolari si possono fare i test per alcune delle patologie monogeniche più frequenti nella popolazione italiana (ad esempio, fibrosi cistica, ritardo mentale legato al sesso, anemia mediterranea ecc.). Se invece sono emersi sospetti di malattie ereditarie, si aggiungono i relativi test. Alla fine del percorso si ottengono delle percentuali di rischio precise».

E poi?

«In base al risultato lo specialista mette la coppia in condizione di decidere se fare ulteriori analisi sul Dna del feto (con l'amniocentesi o, nei paesi in cui è concesso, sull'embrione da fecondazione in vitro ndr) nei rari casi in cui la consulenza genetica ha scoperto

© RIPRODUZIONE RISERVATA

INFOGRAFICA PAULLA SIMONETTI

