

PRIMO PIANO UNA MISSIONE POSSIBILE

SULLE ORME DI LEJEUNE

«La storia del medico mi ha cambiato la vita, ridandomi una certezza. Troveremo una cura per la trisomia 21». La ricerca di Pierluigi Strippoli

«Gli uomini raramente apprendono ciò che credono già di sapere».

Barbara Ward

Professore associato di Biologia Applicata presso il dipartimento di Istologia, Embriologia e Biologia applicata dell'università di Bologna, Pierluigi Strippoli è anche responsabile del laboratorio di Genomica dello stesso dipartimento.

Laureato in medicina nel 1990 da subito si orienta verso la ricerca per scoprire i meccanismi e le cause delle malattie. Quando nel 1998 diventa ricercatore, comincia a lavorare con la professoressa Maria Zannotti e i suoi studi si concentrano sulla genetica.

«È stata la professoressa Zannotti a parlarmi degli studi di Jérôme Lejeune di cui è stata allieva a Parigi alla fine degli anni Sessanta. Ed è stata proprio lei a portare a Bologna in modo del tutto pionieristico le tecniche del professore francese. In un certo senso mi piace pensare che siamo una filiazione diretta del laboratorio di Lejeune», racconta il professor Strippoli.

Studiare la trisomia 21 non era proprio quello che aveva in mente e le ragioni erano puramente accademiche. La sindrome di Down è stata la prima malattia

genetica scoperta (1959) ed è anche la più frequente, presentandosi in un caso ogni 700 nati. «Eravamo un gruppo di ricerca molto piccolo, pensavo che non avremmo mai avuto le forze per fare qualcosa di significativo, ma soprattutto credevo che ci fossero migliaia di ricerche su questa malattia». Ma la professoressa insiste suggerendo di studiare uno specifico gene localizzato sul cromosoma 21 e Strippoli, per accontentarla, fa una rapida ricerca della letteratura esistente per dimostrare le sue ragioni.

E qui avviene, per la prima volta in questa vicenda, l'inaspettato: «Non ho trovato quasi nulla. Era un campo di ricerca molto interessante, addirittura quasi deserto, così abbiamo iniziato a lavorarci noi e in poco tempo abbiamo pubblicato sette studi. Inoltre, uno dei geni del cromosoma 21, sfuggito alla catalogazione nell'ambito del progetto genoma, è stato identificato nel nostro laboratorio dalla collega Lorenza Vitale». Il lavoro all'inizio procede molto bene, c'è entusiasmo e voglia, ma col tempo la carica iniziale si affievolisce: mancano completamente i finanziamenti ed è impossibile fare ricerca senza soldi.

Ma l'imprevisto riaccade: «A marzo dello scorso anno alcuni amici mi hanno consigliato di andare a Parigi dove si sarebbe tenuta un'importante conferenza sulla trisomia 21. Lì avrei conosciuto la dottoressa Ombretta Salvucci, un incontro che ha cambiato tutta la mia vita. Ho scoperto che non avevo ancora capito a pieno l'importanza della mia ricerca, ma soprattutto che era venuta meno un'ipotesi forte sul fatto che realmente la malattia potesse essere curata». Al Convegno Strippoli conosce la famiglia di Lejeune, la fondazione a lui dedicata e tutte le vicende, per un certo verso drammatiche, legate alla vita del medico francese. Da quel momen- ➤

La sindrome di Down è stata la prima malattia genetica scoperta ed è la più frequente.

«Non volevo studiarla, credevo che ci fossero già migliaia di ricerche». E qui avviene, per la prima volta in questa vicenda, l'inaspettato: «Era un campo di ricerca quasi deserto»



**L'INCONTRO
E LA MOSTRA**

"Che cos'è l'uomo perché te ne ricordi?. Genetica e natura umana nello sguardo di Jérôme Lejeune".
Alle ore 15, in sala A3, partecipano Birthe Bringsted Lejeune e Clara Lejeune Gaymard, rispettivamente moglie e figlia del medico francese; Carlo Soave, curatore della mostra e docente di Fisiologia Vegetale all'Università degli Studi di Milano. Introduce Marco Bregni, presidente dell'Associazione Medicina e Persona.
La mostra è nel padiglione A1



LA STORIA

Dalla scoperta medica al processo di beatificazione

Ancora oggi, nella storia della medicina, il nome di Jérôme Jean Louis Marie Lejeune non ha il risalto che invece dovrebbe avere. Nato a Montrouge (Francia) il 13 giugno 1926, è stato un pediatra e genetista, scienziato e medico. Entra a far parte del Cnrs nel 1952 e diventa uno dei massimi esperti sull'effetto biologico delle radiazioni nucleari, poi alcuni studi sul funzionamento del Dna lo portano ad appassionarsi a tutte le malattie dell'intelligenza. Nel 1959 scopre che la causa della sindrome di Down è la trisomia 21, ossia la presenza di un cromosoma 21 in eccesso nel patrimonio ereditario, correlando per la prima volta nella storia della scienza un sintomo clinico (in questo caso la disabilità intellettiva) a una specifica alterazione genetica. La scoperta è fondamentale anche da un punto di vista sociale: fino agli anni Cinquanta questi bambini venivano segregati in quanto si riteneva che il padre e la madre potessero essere alcoolizzati, sifilitici oppure che il bambino fosse frutto di un disordine morale nei genitori. L'aver scoperto la correlazione fra materiale genetico e patologie spinge Lejeune a studiare altre malattie. Nel 1963 scopre la causa della sindrome *cri du chat* (grido di gatto): l'anomalia del cromosoma 5. L'anno successivo diventa professore di genetica alla facoltà di medicina di Parigi, cattedra creata appositamente per lui. Viene poi nominato dottore honoris causa e membro di numerose accademie e università straniere. Riceve onorificenze per i suoi studi sulle patologie cromosomiche,

fra le quali: il premio Kennedy nel 1962, il premio William Allan nel 1969 ed il premio Griffuel nel 1993. La scoperta della causa della sindrome di Down dà anche la possibilità di riconoscere la patologia quando il feto è ancora in utero, offrendo involontariamente su un piatto d'argento la possibilità di abortire tutti i trisomici ancor prima della loro nascita. Nel sostenere le sue idee a favore della vita Lejeune viene abbandonato dal mondo accademico, ma questo non basta a frenare la convinzione e la forza con cui le sostiene: «La compassione per i genitori è un sentimento che ogni medico dovrebbe avere. Non è commettendo un crimine che si protegge qualcuno da una disgrazia. E uccidere un bambino è semplicemente omicidio. Non si dà sollievo al dolore di un essere umano uccidendone un altro. Quando la medicina perde tale consapevolezza, non è più medicina». Jérôme Lejeune muore a Parigi il 3 aprile 1994. Durante il funerale, Bruno, uno dei bambini con sindrome di Down su cui Lejeune aveva compiuto gli esami grazie ai quali viene scoperta la causa della trisomia 21, sale sull'altare e strappa il microfono al celebrante: «Grazie professore, per merito tuo sono fiero di me stesso». La Fondazione Lejeune sostiene la ricerca scientifica, l'assistenza medica e la difesa sociale per i bambini con disabilità intellettiva (www.fondationlejeune.org). Il 25 febbraio 2007, l'arcivescovo di Parigi André Vingt-Trois apre il processo di beatificazione. L'11 aprile 2012, nella cattedrale di Notre-Dame, si è conclusa la fase diocesana e la causa è passata a Roma.

►to le ricerche del team bolognese riprendono spedite, pur nelle difficoltà economiche. Quello che impressiona di più il professor Strippoli è la sicurezza di Lejeune nell'affermare che una cura per questa malattia potesse esserci: «La troveremo. È impossibile che non riusciamo a trovarla. È un'impresa intellettuale meno difficile che spedire un uomo sulla luna. Se trovo come guarire la trisomia 21, allora si aprirà la strada verso la guarigione di tutte le altre malattie di origine genetica».

La croce di Lejeune

Due le piste seguite dallo scienziato francese: da una parte l'inattivazione del cromosoma in eccesso; dall'altra il tentativo di trovare meccanismi specifici all'interno delle cellule trisomiche e una volta individuati pensare a una terapia farmacologica da somministrare anche dopo la nascita, in modo da ridurre la disabilità intellettiva dei bambini colpiti da questa patologia. Queste due ipotesi sono percorse da un numero limitatissimo di gruppi di ricerca per due ragioni fondamentali.

«La prima è scientifica: siccome il cromosoma è una lunga molecola di Dna che contiene molti geni, si pensa che sia disperante provare a capirci qualcosa. In molte delle più comuni malattie genetiche c'è un solo gene implicato, come nella distrofia muscolare. Nella trisomia 21 abbiamo un intero cromosoma in più, che contiene almeno 230 geni e non sappiamo quali di questi siano la causa della sindrome. In questo senso è stato per me fondamentale un insegnamento di don Luigi Giussani: l'ipotesi positiva è la questione di metodo più importante in assoluto per risolvere un problema usando la ragione. Non ammettere l'ipotesi che una soluzione possa esistere equivale a rinunciare in partenza a trovarla. Attenzione, parlo di ipotesi, tutto deve ancora essere verificato. Ma

se manca questa possiamo smettere di fare ricerca. Come hanno fatto gli americani a sbarcare sulla luna? Grazie a un'ipotesi fortissima che ci si potesse arrivare, grazie al lavoro di centinaia di migliaia di persone durato molti anni e investendo grosse risorse economiche. La seconda ragione per cui pochissimi fanno ricerca sulla sindrome di Down è legata alla pesantissima croce che Lejeune ha portato fino alla sua morte: avere individuato la causa della trisomia 21 ha permesso di poterla riconoscere anche quando il bambino è ancora in utero, e quindi di poter selezionare i feti da abortire. A causa delle sue posizioni a favore della vita è stato letteralmente perseguitato: «A morte Lejeune e i suoi mostriciattoli» si leggeva sui muri di Parigi, non ha più avuto avanzamenti di carriera, nessuno ha più finanziato le sue ricerche, la comunità scientifica ha cominciato a trattarlo come un appestato, alle conferenze era bersagliato con oggetti vari. E tutto questo ha avuto inizio dopo dieci anni di gloria mondiale, dopo aver ricevuto premi e riconoscimenti accademici, dopo essere arrivato a un passo dal premio Nobel. Oggi in Europa si stima che il 90 per cento delle donne che eseguono la diagnosi prenatale, di fronte alla sindrome di Down scelgono di abortire. Un collega brasiliano parla di una lotta contro il tempo: se non troveremo una soluzione il problema sarà risolto eliminando i malati. Ag- ►

IL PROFESSORE Pierluigi Strippoli

Laureato nel 1990, nel 1998 diventa ricercatore. Dal 2005 è professore associato di Biologia Applicata presso il dipartimento di Istologia, Biologia ed Embriologia dell'università degli studi di Bologna.



«Avere individuato la causa della trisomia 21 ha permesso di riconoscerla precocemente e quindi di potere selezionare i feti da abortire. A causa delle sue posizioni a favore della vita è stato perseguitato: «A morte Lejeune e i suoi mostriciattoli» si leggeva sui muri di Parigi»

PRIMO PIANO UNA MISSIONE POSSIBILE

► giungo anche che da qualche mese è stato pubblicato un lavoro che dimostra la fattibilità della diagnosi prenatale attraverso un semplice prelievo del sangue della madre. Se prima c'era qualche scrupolo a fare amniocentesi o villocentesi per la pericolosità dell'esame, domani non ci sarà più e la conseguenza è facile da capire».

Sono molti gli aspetti che stupiscono della vita di Lejeune. Ad esempio il fatto che lui non ha portato avanti la difesa dei nascituri per una ragione ideale o ideologica. Lo ha fatto perché gli è stato chiesto: un bambino trisomico dopo un dibattito televisivo sull'aborto aveva capito il pericolo incombente. In lacrime è andato dal professore dicendogli: «Vogliono ucciderci, noi siamo troppo deboli per difenderci, lo devi fare tu». È questa una delle ragioni per cui Lejeune si è coinvolto anche nell'aspetto divulgativo dei suoi studi.

Quello che ha cambiato totalmente la metodologia di Strippoli è stato l'incontro, sempre a Parigi, con la moglie del professore, madame Birthe. È stata lei a dirgli che doveva tornare a vedere i pazienti e il suggerimento è stato preso alla lettera. «Ho capito che non si può fare ricerca su una malattia se non si conosce a fondo il malato. Così, dopo 22 anni di laboratorio sono tornato in ospedale. Almeno una volta a settimana seguivo la visita dei bambini con sindrome di Down nell'ambulatorio del professor Guido Cocchi dell'Ospedale Sant'Orsola di Bologna, con cui si è avviata una collaborazione, e qui ho scoperto che sono bambini straordinari, con la capacità di generare intorno a sé una intensità affettiva superiore al normale. E poi ho conosciuto i loro genitori: dopo il dramma dell'accettazione della malattia, sono i primi a rendersi conto della grazia ricevuta attraverso i propri figli. Anche dal punto scientifico ho tratto importanti benefici: la sindrome di Down è una disabilità intellettiva meno grave di com'è descritta in certi testi accademici. Molti non lo credono, ma questi bambini capiscono tutto, hanno più che altro un problema nel linguaggio che gli impedisce di essere socialmente autonomi. Lejeune parlava di una "intossicazione cronica" dei neuroni, dovuta a un prodotto formatosi a causa del cromosoma 21 in eccesso. Se si riuscisse a purificare l'organismo da questa sostanza, probabilmente le sinapsi, i nessi tra neuroni, potrebbero riprendere una maggiore fluidità di funzionamento, consentendo un recupero della capacità comunicativa.

La visione dell'insieme

«Gli uomini raramente apprendono ciò che credono già di sapere», ha detto la scrittrice inglese Barbara Ward. Si racchiude in questa affermazione l'idea più originale del team bolognese: riprendere tutti gli studi di Lejeune senza dare nulla per scontato. Dati gli enormi progressi scientifici, analizzare lavori vecchi di cinquant'anni sembra una cosa da pazzi. Secondo Strippoli invece è fondamentale: «Se una cosa è vera lo è sempre, Lejeune ha avuto intuizioni geniali e io voglio ripartire da quelle, supportato però dalle tecniche più moderne». Per esempio, la macchina di Lejeune, inventata dallo stesso professore, è costituita da centinaia di ingranaggi, tutti legati fra loro. Ogni ingranaggio rappresenta un composto cellulare. È uno strumento che serve per capire come queste sostanze cellulari interagiscono tra di loro e quali

sono gli ingranaggi che si inceppano nella trisomia 21. «È pazzesco che già cinquant'anni fa Lejeune avesse capito l'importanza di guardare l'insieme del meccanismo cellulare. All'epoca però non c'erano ancora gli strumenti per farlo, mancava la branca di studi: lui aveva la biochimica, oggi abbiamo la genomica, la post-genomica e la bioinformatica che sono in grado di darci in pochi giorni di lavoro informazioni dettagliate e complete sull'attività di tutti i 25 mila geni presenti nella cellula, mentre fino a pochi anni fa si poteva studiare un solo gene per volta. Confrontando le cellule trisomiche con quelle normali potremo arrivare a capire quali sono gli ingranaggi critici e quindi ipotizzare una terapia mirata».

Come finanziare le ricerche

Ci sono altri due filoni di ricerca portati avanti dal team di Strippoli. Da una parte generare, in collaborazione con la dottoressa Anna Berardi dell'Ospedale Civile di Pescara, cellule staminali trisomiche per poterle confrontare con quelle normali; dall'altra completare la mappa del cromosoma perché, nonostante si dia per scontato che il genoma umano sia completamente conosciuto, in realtà non c'è ancora un elenco preciso dei geni del cromosoma 21 e delle loro funzioni. La scienza e le tecnologie moderne sono di grande supporto. Quello che manca, ancora una volta, sono i finanziamenti. I costi che un laboratorio come quello di Strippoli deve affrontare sono diversi in base al tipo di ricerca: se per la mappa del cromosoma bastano poche decine di migliaia di euro, per un progetto strutturato negli anni ne servono qualche centinaio perché i reagenti e le analisi da fare sono molto costosi e occorre finanziare i giovani con borse di studio o posti da ricercatore.

«La ricerca sulla sindrome di Down è vista come una ricerca di serie B. Ci sono enti che scrivono esplicitamente nei loro bandi di chiedere contributi solo per malattie mono-geniche». Questo vuol dire

che a priori non prendono in considerazione le domande che riguardano la trisomia 21. «Tutto quello che è accaduto in quest'ultimo anno mi lascia però speranzoso. Diversi ricercatori quando vengono a conoscenza dei nostri studi chiedono di poter venire a lavorare nel nostro laboratorio. E poi, proprio ultimamente, ho lanciato un programma di fund-raising: in molti mi aiutano a organizzare cene e incontri per raccogliere fondi e poi si sono fatti avanti alcuni soggetti privati che sono intenzionati a entrare a far parte di questa avventura. Sul sito apollo11.isto.unibo.it, sotto il link "Le nostre ricerche", è possibile consultare i nostri studi e scaricare i progetti per sostenerli economicamente. La donazione viene fatta al dipartimento universitario con destinazione diretta al nostro laboratorio». Anche in questo Jérôme Lejeune aveva anticipato i tempi: «La gente dice: "Il prezzo delle malattie genetiche è alto. Se questi individui potessero essere eliminati precocemente, il risparmio sarebbe enorme!". Non può essere negato che il prezzo di queste malattie sia alto, in termini di sofferenza per l'individuo e di oneri per la società. Senza menzionare quel che sopportano i genitori! Ma noi possiamo assegnare un valore a quel prezzo: è esattamente quello che una società deve pagare per rimanere pienamente umana».

Daniele Guarneri

«La gente dice: "Il prezzo delle malattie genetiche è alto. Se questi individui potessero essere eliminati in modo precoce, il risparmio sarebbe enorme". Non può essere negato che il prezzo di queste malattie sia alto. Ma quel prezzo ha un valore: è quello che una società deve pagare per rimanere umana»