

IL 2° PREMIO CEPPELLINI A MARIA NEW

All'Istituto di Genetica Medica dell'Università di Torino, il 24 settembre, è stato consegnato, da parte del FIRMS (Fondazione Internazionale di Ricerca in Medicina Sperimentale), il 2° Ruggero Ceppellini Award alla statunitense Maria New, di origini italiane, che ha tenuto un'interessante conferenza ("*Update on congenital adrenal hyperplasia*") davanti a una folta platea di ricercatori e docenti. Ha introdotto l'illustre ricercatrice – cui due giorni prima era stata conferita la laurea *honoris causa* in Medicina, in occasione dell'inaugurazione del Campus Luigi Einaudi - il prof. Fabio Malavasi. Pediatra endocrinologa al Mount Sinai Medical Center di New York, la New si occupa da decenni di iperplasia surrenale congenita (sindrome adrenogenitale), una malattia genetica autosomica recessiva che comporta l'ingrossamento delle ghiandole surrenali, che producono in eccesso ormoni maschili per mancanza di un enzima. Nel maschio gli effetti possono passare inosservati: a volte compare ipospadia o una posizione anomala dei genitali esterni, che tendono a essere più grossi del normale; si manifesta un precoce sviluppo fisico. Se il feto è femmina nasce in genere con genitali esterni gravemente malformati e simili a quelli di un maschio: il clitoride è ipertrofico e sembra un pene, si ha anche una sorta di sacco scrotale dovuto a ingrossamento delle grandi labbra, vagina e uretra possono confluire. Tali ambiguità comportano gravi problemi, anche psicologici e comportamentali, e spesso per risolverli si affrontano dolorosi interventi chirurgici mutilanti: infatti sesso genetico (presenza o assenza del cromosoma Y, quindi del gene SRY), sesso gonadico (ovaie e testicoli non sono influenzati), sesso genitale interno ed esterno, sesso riconosciuto alla nascita, sesso legale e ruolo sessuale dell'individuo finiscono per non corrispondere. Anche il comportamento infantile è in genere anomalo, a volte perfino nella scelta dei giocattoli (bambole invece di giochi maschili, per esempio). La crescita ossea è rallentata e la statura è generalmente bassa. L'enzima coinvolto nella maggioranza dei casi è la 21-idrossilasi, responsabile di una delle tappe che portano alla sintesi di cortisolo e aldosterone nel surrene (catalizza il passaggio dal 17-idrossiprogesterone a 11-deossicortisolo, precursore del cortisolo, e il passaggio da progesterone a deossicorticosterone, precursore dell'aldosterone); la sua deficienza, dovuta a mutazione del gene CYP21, sul braccio corto del cromosoma 6, che riguarda gli esoni 1 e 7, porta ad un accumulo di composti intermedi, tra cui il principale è proprio il 17-idrossiprogesterone. L'ipotalamo rileva l'assenza in circolo di cortisolo e induce l'ipofisi a secernere ACTH, o ormone adrenocorticotropo, che stimola le ghiandole surrenali ad iniziare le tappe di produzione di cortisolo a partire dal colesterolo; le ghiandole si ingrossano cercando di potenziare il processo ma non fanno altro che aumentare l'accumulo del 17-idrossiprogesterone. Da questa molecola si ha una deviazione della sintesi ormonale verso metaboliti che non richiedono la 21-idrossilasi: si sintetizzano quindi steroidi androgeni, quali il testosterone, che portano alla virilizzazione del feto femmina (pseudovera virilizzazione), come nella forma detta "classica", a esordio neonatale. Esiste anche una forma "non classica" ad insorgenza tardiva, con iperandrogenismo variabile e sintomi quali l'acne cistica e l'irsutismo, o addirittura asintomatica, scoperta solo con test ormonali e studi genetici. Le possibili mutazioni rilevate sono infatti più di cinquanta (soprattutto mutazioni puntiformi, ma anche piccole e grandi delezioni e inserzioni); una quindicina di esse, le più frequenti, sono dovute alla ricombinazione intergenica di DNA tra CYP21 e il suo omologo al 95% CYP21P (pseudogene). Il gene è localizzato sul locus del complesso d'istocompatibilità HLA (Human Leukocyte Antigens) del cromosoma 6. La mancata sintesi dell'aldosterone, necessario per il mantenimento dell'omeostasi del sodio, porta spesso a gravi forme cliniche caratterizzate da perdita di sali. Per i genitori a rischio è comunque possibile la diagnosi prenatale, analizzando il DNA embrionale estratto dai villi coriali o per amniocentesi; la tipizzazione HLA (studio degli alplotipi HLA) o l'analisi diretta del gene possono mostrare se il feto ha ereditato entrambe le copie del gene mutato. In questo caso, se il feto è femmina, si può intervenire prima della nascita con terapia farmacologica (è stato provato il dexametazone, un glucocorticoide), evitando la clitoromegalia e la virilizzazione. Dallo studio delle frequenze delle mutazioni è

emersa una differenza tra popolazioni e gruppi etnici: gli Ebrei Ashkenazi presentano la maggiore frequenza degli eterozigoti per il gene CYP21 nella forma non classica; anche gli Eschimesi Yupik dell'Alaska occidentale hanno un'alta frequenza della mutazione. La forma classica compare con la frequenza di 1:10000/16000 nascite, la forma non classica in 1:1000. Parlando della tipizzazione HLA, la New ha ricordato che il lavoro di Ceppellini, sicuramente uno dei fondatori dell'immunogenetica, è stato fondamentale anche per poter arrivare a queste tecniche diagnostiche; la genetica al servizio dell'endocrinologia è stata una grande conquista. Al termine della conferenza si è svolta una breve cerimonia di intitolazione dell'Istituto di Genetica Medica di via Santena a Ruggero Ceppellini, che qui, per circa trent'anni, fu docente e ricercatore d'eccellenza: insieme alla figlia di Ceppellini, Maria, e ai nipoti, ha avuto l'onore di scoprire la targa con la dedica all'illustre bisnonno il piccolo pronipote Pietro.

Per approfondire la figura di Ruggero Ceppellini vedi www.liceoberchet.it/storia/CeppelliniRuggero1917-1988

Milano, 25 settembre 2012 Anna Busca