

Istituto Giannina Gaslini



La ricerca internazionale coordinata dall'Istituto G. Gaslini di Genova sulla rara malattia malformativa che provoca segni e sintomi neurologici importanti



Genova, 9 giugno 2017 – I ricercatori e i medici e del reparto di Neurochirurgia e del Laboratorio di Neurogenetica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova hanno coordinato una ricerca clinica e genetica internazionale, che ha portato all'individuazione di alcuni geni responsabili della Malformazione di Chiari tipo I.

I ricercatori hanno esaminato l'intero patrimonio genetico degli individui affetti e non affetti di due famiglie e hanno identificato, mediante il sequenziamento con tecnologie di ultima generazione, mutazioni a carico di due geni che controllano la differenziazione delle cellule precursori, che daranno origine all'osso occipitale. I risultati della ricerca sono stati pubblicati dalla rivista scientifica internazionale "European Journal of Human Genetics".

“Questa ricerca costituisce il primo passo fondamentale sia per comprendere i meccanismi molecolari che causano la Malformazione di Chiari 1 sia per consentire una precisa diagnosi molecolare di casi con caratteristiche simili, rendendo così più efficace la presa in carico di pazienti e famiglie affetti da questa rara malformazione genetica e prefigurando anche un possibile percorso di prevenzione” commenta la dottoressa Valeria Capra coordinatrice del Laboratorio di Neurochirurgia.



Patrizia De Marco, Valeria Capra, Elisa Merello (foto:

Laboratorio Fotografico Gaslini)

La patologia

La Malformazione di Chiari I è una patologia complessa multifattoriale, la cui patogenesi non era ad oggi ancora compresa. È considerata una malattia rara, la cui incidenza è stimata 1 su 1.280. La ricorrenza di più casi nello stesso nucleo familiare e l'associazione con altre sindromi malformative ne suggeriscono il coinvolgimento di fattori genetici.

Questa malformazione interessa la giunzione cranio-cervicale con erniazione di una parte del cervelletto nel canale cervicale. Può causare segni e sintomi neurologici importanti quali cefalea, rigidità nucale, fenomeni di compressione sulle strutture del tronco cerebrale e sui centri neuro-vegetativi con conseguente rischio di apnee notturne e aritmie cardiache, disfagia, disfonia, ecc.

“La Malformazione viene diagnosticata mediante la Risonanza Magnetica che offre informazione sulla morfologia e l'entità della dislocazione delle strutture cerebellari, l'eventuale idrocefalo associato e le eventuali conseguenze idrodinamiche sul midollo spinale. I bambini che presentano segni neuroradiologici e sintomi neurologici importanti devono essere sottoposti ad intervento neurochirurgico, che normalmente risolve il problema” spiega il dottor Armando Cama, direttore dell'UOC Neurochirurgia dell'Istituto G. Gaslini.

I risultati dello studio

“Prima di questa ricerca nessuna causa genetica era stata ancora identificata. Sequenziando il DNA dei membri di due nuclei familiari Italiani, in cui la patologia si trasmette in maniera autosomica-dominante, il nostro studio ha portato all'identificazione di geni predisponenti a forme familiari della malformazione” sottolinea la dottoressa Patrizia De Marco biologa del Laboratorio di Neurochirurgia.

La tecnica di sequenziamento di nuova generazione, chiamata ‘Exome Sequencing’, efficace per sequenziare le regioni codificanti del genoma, ha permesso di individuare due rare mutazioni patogenetiche in due componenti della via di segnale WNT canonica, LRP4 e DKK1, negli individui affetti di due famiglie.

“La Malformazione di Chiari tipo 1 familiare di tipo autosomica dominante sembra essere un disordine causato da mutazioni di inibitori di WNT. Per la prima volta abbiamo dimostrato un ruolo del gene DKK1

nella morfogenesi delle strutture craniche anche nell'uomo così come già noto in modelli animali. Mutazioni a carico di DKK1 sono responsabili anche di una piccola percentuale di casi sporadici della malformazione. Altri geni modificatori possono essere coinvolti nell'insorgenza della patologia e nella modulazione del fenotipo clinico" conclude la dottoressa Elisa Merello biologa del Laboratorio di Neurochirurgia.

fonte: ufficio stampa