

LA RICERCA

Poiché la Sindrome colpisce prevalentemente le femmine (anche se sono stati riportati in letteratura due casi di pazienti maschi con un cromosoma X supplementare e cioè con un corredo cromosomico 47, XXY) si è ipotizzato che la Sindrome di Aicardi sia una malattia genetica legata al cromosoma X e dunque proprio su questo cromosoma si troverebbe il gene responsabile della malattia.

Le ricerche effettuate a tuttoggi, basate soprattutto sulla traslocazione, indicano la probabile localizzazione del gene sul braccio corto del cromosoma X nella regione Xp22.3.

E' importante però notare che questa localizzazione non è stata ancora confermata.

Nel mondo vi sono soprattutto 3 istituti che studiano la Sindrome di Aicardi:

1. [Il Baylor College of Medicine of Houston – Texas \(USA\)](#)
2. [l'Università della California di San Francisco – \(USA\)](#)
3. [Il laboratorio di genetica medica di Nancy \(Francia\)](#)

BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE OF HOUSTON – TEXAS (U.S.A.)

In passato gli studi di quest'istituto si sono basati sul fatto che alcune bambine con Microftalmia (piccolezza congenita di uno o di entrambi i bulbi oculari) e anomalie della pelle hanno molte caratteristiche in comune con le bambine affette da Sindrome di Aicardi.

Come nella Sindrome di Aicardi, anche nella Microftalmia le persone affette sono unicamente di sesso femminile, hanno problemi con lo sviluppo degli occhi, malformazioni cerebrali (come l'agenesia del corpo calloso) e possono avere crisi epilettiche.

Studi effettuati negli ultimi anni dalla Dott.sa Huda Zoghbi e dal Dott. Andrea Ballabio hanno rilevato che la Microftalmia è causata da una delezione di una piccola parte del braccio corto di uno dei cromosomi X..

Successivamente sono stati effettuati dettagliati studi su geni che risultavano mancanti nelle bambine affette da Microftalmia che presentavano delezioni per vedere se questi potevano essere geni candidati per la Sindrome di Aicardi.

Sono state effettuate anche delezioni degli stessi geni su topi di laboratorio e sono state analizzate le loro caratteristiche.

Purtroppo non sono state trovate né mutazioni nel DNA di queste pazienti né caratteristiche nei topi che fossero simili a quelle della Sindrome di Aicardi.

Da quest'esperienza si è dedotto che la Sindrome di Aicardi e la Microftalmia non sono sindromi correlate tra loro.

Le ricerche sono tuttora in corso tramite l'analisi di altri geni localizzati sul cromosoma X..

Nel 2003 è stata eseguita un'analisi dettagliata delle caratteristiche patologiche su due cervelli affetti da Sindrome di Aicardi.

Tale analisi si è rivelata molto utile per una maggior comprensione della malattia.

Sono state inoltre fatte nuove osservazioni sugli Astrociti (un particolare tipo di cellule cerebrali) che hanno permesso di escludere un nuovo gene candidato chiamato FLN1 (Filamina).

Le ricerche attuali e future del Baylor Institute si focalizzano sulle seguenti aree:

1. Si stanno continuando a cercare mutazioni in diversi geni candidati localizzati sul cromosoma X., particolarmente per quanto riguarda i geni ARX e M6B

2. E' in programma uno studio clinico dettagliato su tutte le caratteristiche della sindrome allo scopo di comprendere meglio la patogenesi della malattia.
Partecipano a questo studio i seguenti dottori: [Dr. Ignatia B. Van den Veyer](#) (Ginecologa specializzata in genetica molecolare), [Dr. Gary Clark](#) (Neurologo pediatrico) e [Dr. Richard Alan Lewis](#) (Oftalmologo pediatrico esperto dell'aspetto genetico nelle malattie dell'occhio e dei disturbi dello sviluppo dell'occhio).
3. Si utilizzeranno per le ricerche strumenti d'avanguardia come i microarray, che permettono di trovare delezioni molto piccole o duplicazioni sul cromosoma X che non possono essere trovate dagli strumenti di ricerca tradizionali.

Ecco l'indirizzo completo del Baylor College of Medicine:

One Baylor Plaza
Houston – Texas 77030
Stati Uniti d'America
Tel. 001 713 798 4951
Sito web: www.bcm.edu

Ecco in dettaglio gli specialisti di quest'istituto che lavorano alla Sindrome di Aicardi:

DR. IGNATIA B. VAN DEN VEYER
(Ginecologa specializzata in Genetica molecolare)



Indirizzo postale:
Baylor College of Medicine
One Baylor Plaza, Rm 721E, mailstop BCM225
Houston, Texas 77030 – U.S.A.

Telefono: 001 713 798 4914
Fax : 001 713 798 5997
E-mail: iveyver@bcm.tmc.edu

DR. V. REID SUTTON
(Genetista molecolare)



Indirizzo postale:
Baylor College of Medicine
Texas Children's Hospital
Clinical Care Center
6701 Fannin, CC1560
Houston, Texas 77030, U.S.A.
Mail Stop CC1560

Telefono: 001 832 822 4296
Fax: 001 832 825 4294
E-mail: vsutton@bcm.tmc.edu

DR. GARY CLARK
(Neurologo pediatrico)



Indirizzo postale:
Pediatric Neurology Clinic Clinical Center
6701 Fannin, 9th FI
MC CC 950.04 Houston, TX 77030 – U.S.A.

Telefono: 001 832 822 1750

DR. RICHARD ALAN LEWIS
(Oftalmologo pediatrico)



Indirizzo postale:
Cullen Eye Institute, NC-206
Baylor College of Medicine
One Baylor Plaza
Houston, Texas 77030, U.S.A.

Telefono: 001 713 798 3030
Fax: 001 713 798 3042
E-mail: rlewis@bcm.tmc.edu

UNIVERSITY OF CALIFORNIA – SAN FRANCISCO (U.S.A.)

Il Dottor [Elliott Sherr](#) e i suoi collaboratori stanno studiando le cause genetiche dei disordini cognitivi e dell'epilessia, in particolare dei disordini dello sviluppo cerebrale inerenti il corpo calloso, come la Sindrome di Aicardi.

Lo scopo di questa ricerca è quello di migliorare la comprensione delle cause genetiche della Sindrome e di migliorare le cure previste per i pazienti.

Sono ammessi a questo studio pazienti con agenesia sia parziale che totale del corpo calloso.

Lo studio è partito nel 2003 e prosegue tuttora.

Ecco l'indirizzo completo dell'Università di San Francisco:

University of California San Francisco
Department of Neurology
505 Parnassus Ave., Box 0114
San Francisco, Ca., 94143-0114 – U.S.A.
Telefono: 001 415 476 1488
Fax: 001 415 476 3428
Sito web: www.ucsf.edu

Per ulteriori informazioni sullo studio si può cliccare il seguente collegamento::

<http://www.ucsf.edu/brain/callosum/callosum.htm>

Oppure chiedere informazioni al seguente indirizzo e-mail (scrivere in inglese):

wakahirom@neuropeds.ucsf.edu

O ancora inviare una lettera (sempre in inglese) al seguente indirizzo:

Brain Development Research Program
533 Parnassus Ave.
San Francisco, CA 94143-0748
U.S.A.

Ecco gli specialisti che lavorano a questo studio:

DR. ELLIOTT H. SHERR
(Neurologo pediatrico)



Indirizzo postale:

University of California San Francisco
Department of Neurology
505 Parnassus Ave., Box 0114
San Francisco, Ca., 94143-0114 – U.S.A.

Telefono: 001 415 353 3682

E-mail: sherre@neuropeds.ucsf.edu

DR. PRATIK MUKHERJEE
(Neuroradiologo)



Indirizzo postale:
University of California San Francisco
Department of Neurology
505 Parnassus Ave., Box 0114
San Francisco, Ca., 94143-0114 – U.S.A.

Telefono: 001 415 353 1668

DR. JAMES BARKOVIC
(Neuroradiologo pediatrico)

Indirizzo postale:
University of California San Francisco
Department of Neurology
505 Parnassus Ave., Box 0114
San Francisco, Ca., 94143-0114 – U.S.A.

Telefono: 001 415 353 1668

LABORATOIRE DE GENETIQUE MEDICALE – NANCY (FRANCIA)

Il laboratorio ha cercato, per mezzo di tecniche di citogenetica ad alta risoluzione, un'anomalia di struttura, cioè sia la perdita, il guadagno o la traslocazione di una parte molto piccola del cromosoma X nell'ipotesi che il gene che causa la Sindrome di Aicardi sia da ricercarsi nella regione interrotta dall'anomalia.

L'indagine non ha dato alcun esito anche a causa degli strumenti utilizzati che permettono solo di rilevare anomalie cromosomiche relativamente grandi (qualche milione di basi all'interno di un genoma di 3 miliardi di basi).

A causa di ciò è stato deciso di non basare più la ricerca sull'aspetto morfologico (struttura del cromosoma), ma piuttosto di concentrarsi sull'espressione dei geni del cromosoma X. (approccio funzionale).

L'approccio funzionale al cromosoma X è stato dunque tentato grazie anche all'utilizzo di strumenti tecnici più sofisticati che permettono di esplorare l'espressione di più di 22.000 geni per volta.

Per ciascun gene si sono studiate le differenze di espressione tra le bimbe malate e le loro madri.

Le ricerche hanno portato ad analizzare soprattutto 3 coppie madre-figlia.

Un primo livello di analisi ha permesso di selezionare una trentina di geni che mostrano differenze di espressioni tra le madri e le figlie.

Questi geni sono stati in seguito analizzati singolarmente allo scopo di validare quanto precedentemente osservato sulle differenze di espressione.

Una volta terminata la validazione si dovranno cercare, basandosi sui data base del genoma attualmente disponibili, tutte le informazioni esistenti sui geni selezionati.

Infine si dovrà analizzare la sequenza (successione delle lettere ATGC) di tali geni allo scopo di individuare delle mutazioni.

Le eventuali mutazioni trovate sui geni testati potranno provare quale di questi geni è il responsabile della Sindrome di Aicardi.

Ecco l'indirizzo completo del laboratorio di genetica medica di Nancy:

CHU Hopital d'infants Brabois
Laboratoire de genetique medicale
5 Allée du Morvan
54500 Vandoeuvre-les-Nancy
Francia
Telefono : 0033 3 83 15 37 71
Fax : 0033 3 83 15 37 72

Contatto : PROF. PHILIPPE JONVEAUX
Telefono : 0033 3 83 15 37 71
Fax : 0033 3 83 15 37 72
E-mail: p.jonveaux@chu-nancy.fr

Alle ricerche di questo laboratorio ha collaborato anche Saliha Yilmaz, una giovane laureanda in genetica che ha dedicato la sua tesi alla "Genetica della Sindrome di Aicardi".