



Salute e Ricerca



Pillola Aprile 2026

A cura di Vincenzo De Paola
Imperial College London e National University of Singapore

Da prima della nascita ai primi anni di vita: nuovi atlanti cerebrali convergono sui driver molecolari della sindrome di Down

Chi segue queste pillole ricorderà la notizia di marzo: il gruppo guidato dal Prof. De Paola aveva pubblicato il più grande atlante cellulare mai realizzato del cervello fetale nella sindrome di Down (SD), identificando tre geni del cromosoma 21 — BACH1, PKNOX1 e GABPA — come i principali responsabili delle alterazioni dello sviluppo cerebrale e della disabilità intellettiva.

Questo studio era stato sottoposto a *Nature* per revisione scientifica nell'ottobre 2024 e poi pubblicato su *Nature Medicine* nel gennaio 2026.

Oggi possiamo aggiungere un capitolo che, dal punto di vista scientifico, è forse ancora più importante della scoperta stessa.

Due nuovi atlanti del cervello con sindrome di Down pubblicati su *Science*

Nell'aprile 2026, la rivista *Science* ha pubblicato due nuovi studi indipendenti — condotti da Vuong et al. della UCLA e da Risgaard et al. della University of Wisconsin-Madison, entrambi negli Stati Uniti — che rappresentano di per sé **contributi scientifici di grande valore**. Lo studio di Vuong et al. ha costruito un atlante multiomico del cervello fetale nella SD, rivelando un'accelerazione del programma di sviluppo dei neuroni, uno squilibrio tra tipi di neuroni, e i primi segni di infiammazione microgliale già durante la vita prenatale. Lo studio di Risgaard et al. ha invece costruito il primo atlante molecolare del cervello postnatale precoce nella SD, rivelando difetti sinaptici, alterazioni nella maturazione degli oligodendrociti, una profonda reattività degli astrociti, e firme molecolari di neurodegenerazione già nei primi tre anni di vita — molto prima di quanto si pensasse. *Science* ha dedicato a questi nuovi atlanti anche un articolo di commento firmato da Haydar e Li della Boston University School of Medicine.

Ciò che rende questa convergenza davvero straordinaria, però, va oltre il valore di ciascuno studio preso singolarmente. **Entrambi gli studi hanno identificato gli stessi tre geni — BACH1, PKNOX1 e GABPA — come regolatori delle alterazioni molecolari nella SD**, confermando in modo indipendente la scoperta del laboratorio del Prof De Paola. E lo hanno fatto analizzando gruppi di pazienti umani completamente diversi, con approcci tecnologici in parte distinti, senza alcun coordinamento tra i gruppi.

Nella ricerca biomedica, questo tipo di replica indipendente è considerata una delle prove più solide che una scoperta sia biologicamente rilevante — e non un artefatto di un singolo gruppo di pazienti o di una singola tecnologia. È come se tre cartografi, partendo da città diverse, avessero disegnato la stessa mappa senza mai essersi parlati.

Cosa hanno scoperto i nuovi studi su *Science*

I due nuovi studi hanno portato contributi importanti e complementari alla comprensione di come il cervello si sviluppa in modo diverso nella SD — e lo hanno fatto in fasi diverse della vita.

Lo studio di Vuong et al. ha analizzato il cervello fetale in sviluppo, osservando che nella SD lo sviluppo delle cellule nervose è accelerato: **i neuroni si formano più in fretta del normale, ma questa accelerazione porta a uno squilibrio tra i diversi tipi di neuroni**. Si formano meno neuroni profondi, fondamentali per le connessioni tra cervello e corpo, e più neuroni superficiali. Questo squilibrio potrebbe contribuire alle difficoltà cognitive e di apprendimento osservate nelle persone con SD. Lo studio ha inoltre rilevato, già durante la vita fetale, i primi segni di attivazione delle cellule immunitarie del cervello — chiamate microglia. Normalmente queste cellule proteggono il cervello, ma quando si attivano in modo eccessivo e precoce possono causare infiammazione cronica che interferisce con il normale sviluppo neuronale.

Lo studio di Risgaard et al. ha analizzato il cervello nella fase postnatale precoce — **nei primi tre anni di vita** — nella corteccia prefrontale, l'area coinvolta nel ragionamento, l'attenzione e il linguaggio. Lo studio ha rivelato un **panorama straordinariamente ricco di alterazioni molecolari** che riguardano praticamente tutti i tipi di cellule cerebrali. I neuroni mostrano una riduzione diffusa dei geni che controllano le sinapsi — i punti di contatto attraverso cui le cellule cerebrali comunicano — proprio durante la fase critica in cui queste connessioni si stanno formando. Oltre il 50% degli astrociti, cellule che nutrono e proteggono i neuroni, mostrano caratteristiche di attivazione reattiva rispetto a meno dell'1% nei controlli, e la microglia si trova già in uno stato di piena attivazione infiammatoria. Forse il dato più significativo è che lo studio ha identificato nei primi tre anni di vita **caratteristiche molecolari tipicamente associate alle malattie neurodegenerative**, suggerendo che questi processi nella SD iniziano molto prima di quanto si pensasse — aprendo una finestra cruciale per interventi precoci.

Il passo successivo: la prima prova funzionale in cellule umane e un programma attivo

I due nuovi atlanti pubblicati su *Science* — insieme allo studio del gruppo del Prof. De Paola su *Nature Medicine* — descrivono con straordinaria precisione cosa succede nel cervello con la sindrome di Down, dalla vita fetale fino ai primi anni di vita: neuroni squilibrati, sinapsi alterate, microglia infiammata, oligodendrociti immaturi. **Questa convergenza di tre mappe indipendenti dello stesso territorio crea ora una base scientifica più solida per sapere dove e come intervenire.** Il gruppo del Prof. De Paola ha già compiuto il primo passo in questa direzione: utilizzando molecole chiamate oligonucleotidi antisenso (ASO) — lo stesso approccio già approvato per malattie come l'atrofia muscolare spinale — ha dimostrato che è possibile normalizzare l'attività di BACH1, PKNOX1 e GABPA in cellule cerebrali umane derivate da persone con SD, ottenendo una parziale correzione dei difetti molecolari osservati. Si tratta della prima dimostrazione funzionale in cellule umane per questi bersagli. Un brevetto internazionale a protezione della scoperta è stato depositato congiuntamente dall'Imperial College London e dalla National University of Singapore, e il programma ASO è oggi attivamente in corso.

Cosa significa per le famiglie

Siamo ancora nelle fasi precliniche, e il percorso verso un trattamento disponibile richiederà ancora molto tempo e lavoro. Ma tre gruppi indipendenti hanno ora costruito, su pazienti completamente diversi e in fasi diverse della vita, una mappa molecolare dettagliata e coerente del cervello con sindrome di Down. Significa che sappiamo con crescente precisione cosa succede e dove bisogna intervenire. Le fondamenta per costruire interventi mirati sono oggi più solide che mai.

Per approfondimenti:

Lattke M. et al. *Nature Medicine* 31, 1061-1072 (2026). DOI: 10.1038/s41591-026-04211-1

Vuong et al. *Science* 392 (2026). DOI: 10.1126/science.aea1259

Risgaard et al. *Scienc*392 (2026). DOI: 10.1126/science.aea1549

Haydar T. & Li Z. *Science* 392 (2026). DOI: 10.1126/science.aeh0065