



**Workshop Internazionale - Potenza, 18 aprile 2026**

**"Prospettive Terapeutiche per la Disabilità Intellettiva nella Sindrome di Down"**

**Le 5 presentazioni scientifiche in maggiore dettaglio**

**A cura di Lucio Nitsch  
Università Federico II di Napoli**

**1. Laura Cancedda: Ritrovare l'equilibrio tra "freno" e "acceleratore" nel cervello  
Titolo della presentazione: Ripristinare l'omeostasi del  $\text{Cl}^-$  neuronale per il trattamento dei disturbi cerebrali**

La ricerca della dott.ssa Laura Cancedda, neuroscienziata presso l'Istituto Italiano di Tecnologia, si concentra su un meccanismo biologico fondamentale per il corretto funzionamento del nostro cervello: l'equilibrio tra i segnali che "eccitano" l'attività dei neuroni e quelli che la "frenano". Per comprendere questo concetto in termini semplici, possiamo immaginare la comunicazione tra le cellule cerebrali come una conversazione che necessita di momenti di silenzio (inibizione) per essere chiara; se tutti i neuroni "parlano" contemporaneamente, si crea un rumore di fondo che ostacola l'apprendimento e la memoria. Questo equilibrio è regolato dal neurotrasmettitore **GABA** e dalla concentrazione di cloruro all'interno delle cellule.

Nei neuroni sani e maturi, il **GABA** agisce come un "freno" naturale (inibitorio) perché la concentrazione di cloruro all'interno della cellula è mantenuta bassa da specifici trasportatori ionici. Tuttavia, la dottoressa Cancedda ha scoperto che nella sindrome di Down, a causa della copia in più del cromosoma 21, si verifica una sovrapproduzione di una proteina chiamata **NKCC1**. Questo eccesso di **NKCC1** fa sì che il cloruro si accumuli troppo all'interno dei neuroni, trasformando paradossalmente il **GABA** da un "freno" in un "acceleratore" (eccitatorio), proprio come avviene durante le primissime fasi dello sviluppo del feto. Questa anomalia biologica è coerente con alcuni sintomi comuni, come l'iperattività, l'ansia e una maggiore sensibilità alle convulsioni, che indicano un cervello "sovraeccitato".

Il valore pratico di questa scoperta è emerso inizialmente nei laboratori attraverso l'uso della **bumetanide**, un farmaco già approvato da decenni come diuretico, capace di bloccare la proteina **NKCC1**. Gli studi condotti sui modelli di sindrome di Down hanno dimostrato

che il trattamento con bumetanide è in grado di "riparare" il freno naturale del cervello, ripristinando il giusto equilibrio neuronale e recuperando le capacità di memoria e riconoscimento degli oggetti. Grazie a questi risultati promettenti, è nata una collaborazione con l'**Ospedale Bambino Gesù** di Roma, che ha portato all'avvio di una sperimentazione clinica su pazienti con sindrome di Down per verificare se il recupero osservato nei modelli animali possa tradursi in un reale miglioramento cognitivo per le persone.

Consapevole che la bumetanide è un forte diuretico — caratteristica che può rendere difficile l'assunzione prolungata, specialmente nei bambini — la ricerca si è evoluta verso la generazione di un farmaco "su misura". Collaborando con esperti di chimica farmaceutica, il team ha sviluppato **Yama-6**, una nuova molecola che inibisce la proteina NKCC1 nel cervello ma non agisce sui reni. Yama-6 ha dimostrato di essere più efficace della bumetanide nel superare la barriera che protegge il cervello, pur essendo priva di effetti diuretici. La molecola ha recentemente superato i test di sicurezza di Fase 1 sull'uomo, dimostrandosi sicura, ben tollerata e capace di modulare positivamente l'attività cerebrale. Questa ricerca non offre solo la speranza di migliorare la memoria, ma apre anche prospettive per correggere i disturbi del sonno e l'iperattività, puntando a un supporto terapeutico che rispetti pienamente il benessere e l'autonomia quotidiana della persona. Nel corso della sua presentazione la dott.ssa Cancedda ha inoltre illustrato con grande chiarezza quanto siano lunghi i tempi per conseguire questi risultati e quanto sia difficile reperire finanziamenti per il progresso delle ricerche e delle sperimentazioni cliniche. Il risultato della sperimentazione clinica sulla bumetanide sarà molto importante per il futuro delle sperimentazioni con Yama 6 nella sindrome di Down.

## **2. Rafael de la Torre: Una nuova melodia per la memoria e la socializzazione**

**Titolo della presentazione: AEF0217 e modulazione dei recettori endocannabinoidi: tradurre i meccanismi sinaptici in benefici cognitivi nella sindrome di Down**

Il dottor Rafael de la Torre ha illustrato i progressi del progetto europeo **ICOD**, dedicato allo sviluppo di una terapia innovativa che agisce sul **sistema endocannabinoide**, la più vasta rete di regolazione del nostro cervello. Questo sistema agisce come un "direttore d'orchestra" che modula sensazioni come il piacere, la motivazione e, soprattutto, la memoria. Un aspetto affascinante della nostra biologia è che per imparare cose nuove non dobbiamo solo ricordare, ma dobbiamo anche essere capaci di "dimenticare" le informazioni superflue per fare spazio a nuovi concetti; il sistema endocannabinoide è il responsabile di questo delicato equilibrio.

Nelle persone con sindrome di Down, questo sistema risulta spesso iperattivo. Questa eccessiva attività, legata al recettore **CB1**, genera una sorta di "rumore di fondo" nel cervello che ostacola la flessibilità cognitiva e la **plasticità sinaptica**, ovvero la capacità dei neuroni di formare nuove connessioni stabili. Per affrontare questo problema, la ricerca ha sviluppato una molecola chiamata **AEF0217**, che rappresenta un salto importante rispetto ai farmaci del passato. Mentre i vecchi antagonisti dei cannabinoidi bloccavano interamente il recettore causando tristezza o ansia, l'AEF0217 agisce come un regolatore "intelligente": imita un meccanismo naturale del corpo per limitare solo la parte del recettore che lavora troppo, mantenendo intatte le funzioni fisiologiche necessarie per il benessere.

I benefici concreti di questa scoperta sono già stati dimostrati con successo. In uno studio pilota, che ha coinvolto 29 persone con sindrome di Down, il farmaco è risultato estremamente sicuro e ben tollerato, con una formulazione in bustina pensata per essere facilmente assunta sciogliendola in acqua. I risultati dell'efficacia, osservati dopo sole quattro settimane, sono stati definiti "fantastici": attraverso il monitoraggio dell'attività neurale, si è visto che i partecipanti trattati riuscivano a risolvere compiti di memoria utilizzando le proprie risorse cerebrali in modo efficiente, proprio come i soggetti a sviluppo neurotipico.

Ancora più significativo per la vita quotidiana delle famiglie è stato l'impatto sulla **socializzazione e sulla comunicazione**. Utilizzando la scala Vineland — che misura le abilità pratiche necessarie per vivere in autonomia — i ricercatori hanno registrato miglioramenti nei domini delle relazioni interpersonali e delle capacità domestiche e personali. La dimostrazione che un trattamento possa tradursi in una maggiore facilità nel comunicare e interagire con gli altri è un traguardo fondamentale per la comunità scientifica e per le agenzie regolatorie. La ricerca prosegue ora con un grande studio clinico di Fase 2 che coinvolge 180 partecipanti in dieci centri tra Italia, Spagna e Francia, con la speranza di confermare che intervenire su questo sistema possa offrire uno strumento reale per sostenere il potenziale di crescita e l'inclusione sociale dei nostri cari.

### **3. Joaquin Espinosa: Proteggere l'organismo calmando le "antenne" immunitarie**

#### **Titolo della presentazione: Studi clinici per la modulazione immunitaria nella sindrome di Down**

Il professor Joaquin Espinosa ha presentato una prospettiva scientifica che sta cambiando il modo in cui comprendiamo la sindrome di Down, definendola una "**interferonopatia**". Grazie a studi condotti su oltre 700 partecipanti, il suo team ha scoperto che la presenza del terzo cromosoma 21 altera profondamente il sistema immunitario, rendendolo costantemente iperattivo. Le cellule delle persone con sindrome di Down possiedono infatti un numero maggiore di recettori per l'**interferone** (una sorta di "antenne" che captano i segnali di allarme dell'organismo) perché i geni di questi recettori si trovano proprio sul cromosoma 21. Questo significa che il loro sistema immunitario è sempre in uno stato di allerta, come se stesse combattendo un'infezione cronica o un virus, anche quando l'organismo è sano.

Questa attivazione perenne non è priva di conseguenze: essa porta il sistema immunitario a commettere errori e ad attaccare tessuti sani, causando disturbi autoimmuni comuni come problemi alla tiroide, celiachia, diabete di tipo 1 e patologie della pelle come l'alopecia areata o la psoriasi. Il grande valore di questa ricerca è la possibilità di intervenire utilizzando farmaci già esistenti e approvati per altre malattie infiammatorie, chiamati **inibitori di JAK**. Le sperimentazioni hanno confermato che questi farmaci sono sicuri per le persone con sindrome di Down e sono straordinariamente efficaci nel "calmare" le antenne immunitarie, portando benefici visibili come la ricrescita completa dei capelli o la guarigione di lesioni cutanee dolorose, migliorando così il benessere fisico e l'autostima.

Un ambito che tocca profondamente la sensibilità delle famiglie riguarda la **regressione della sindrome di Down (DSRD)**, una condizione in cui alcuni giovani perdono rapidamente

abilità acquisite, come il linguaggio, la capacità di mangiare autonomamente o di vestirsi. La ricerca di Espinosa suggerisce che molti di questi casi siano legati a un'inflammazione cerebrale acuta. Attraverso il caso di Maya — una giovane tornata alla vita normale dopo otto anni di regressione grazie alle terapie immunitarie — il professore ha dimostrato che la medicina può offrire recuperi insperati.

Oltre al trattamento dei casi acuti, la ricerca sta guardando al futuro con studi clinici ambiziosi rivolti ai bambini a partire dai 6 anni. L'idea è che, intervenendo precocemente per normalizzare il sistema immunitario, sia possibile prevenire molte delle complicazioni mediche tipiche dell'invecchiamento e favorire un neurosviluppo più fluido e sereno. Proteggere l'organismo dall'inflammazione cronica significa non solo curare la pelle o la tiroide, ma garantire che ogni bambino possa crescere con meno ostacoli fisici, puntando a una salute globale e a una vita adulta più lunga e partecipata.

#### **4. Laurent Meijer: Dalle spugne marine una difesa per lo sviluppo cognitivo**

**Titolo della presentazione: Studio clinico di fase 1 di Leucettinib-21, un inibitore della chinasi DYRK1A, mirato al trattamento della sindrome di Down, della malattia di Alzheimer e del morbo di Parkinson**

Il dottor Laurent Meijer ha raccontato un percorso di ricerca straordinario che unisce la biologia marina alla medicina d'avanguardia. Al centro del suo lavoro c'è una proteina chiamata **DYRK1A**, il cui gene si trova sul cromosoma 21 e che, nelle persone con sindrome di Down, viene prodotta in eccesso. Questa proteina agisce come un regolatore della comunicazione tra i neuroni; tuttavia, quando è troppo abbondante, altera la funzione delle sinapsi e favorisce lo sviluppo precoce della malattia di Alzheimer. La scienza ha dimostrato che, se si riesce a riportare l'attività di questa proteina a livelli normali, i disturbi della memoria possono scomparire.

Per trovare una soluzione, il team di Meijer ha iniziato studiando la **Leucettamine B**, una sostanza naturale prodotta da una spugna dell'Oceano Pacifico come arma di difesa chimica. Partendo da questo modello naturale, gli scienziati hanno sintetizzato in laboratorio oltre 1200 varianti fino a selezionare il **Leucettinib-21**, una molecola sicura e potente capace di moderare l'attività della proteina DYRK1A. Nei modelli di studio, questo farmaco ha dimostrato di poter ripristinare completamente le capacità di riconoscimento e la memoria, agendo direttamente sulle cause biologiche della difficoltà di apprendimento.

Il passaggio fondamentale verso un beneficio reale è la sperimentazione clinica sull'uomo, iniziata nel gennaio 2024. I primi dati indicano che il farmaco è molto sicuro e ben tollerato, sia dai volontari sani che dalle persone con sindrome di Down, e che viene assorbito correttamente dall'organismo, specialmente se assunto durante i pasti. Un aspetto molto rassicurante per le famiglie è che l'eliminazione del farmaco dal corpo avviene in modo naturale e senza accumuli tossici.

Il dottor Meijer guarda ora con determinazione alla Fase 2 della ricerca, che coinvolgerà bambini dai 6 ai 12 anni. L'obiettivo è intervenire durante gli anni cruciali della scuola per sostenere lo sviluppo cognitivo e la plasticità del cervello fin dall'infanzia. Inoltre, questa ricerca sottolinea come lo studio della sindrome di Down possa offrire risposte preziose per l'intera umanità, aprendo porte alla cura del Parkinson, del diabete e dell'infarto, patologie in cui la proteina DYRK1A gioca un ruolo chiave. Come ha affermato il

ricercatore, la missione è offrire alle persone non ancora nate o ai bambini di oggi strumenti efficaci per proteggere la salute del loro cervello lungo tutto l'arco della vita.

## 5. Isabel Barroeta: Proteggere il futuro attraverso la diagnosi precoce

### Titolo della presentazione: Studi clinici attuali sulla malattia di Alzheimer nella sindrome di Down: progressi, sfide e prospettive

La dott.ssa Isabel Barroeta ha affrontato con delicatezza e rigore scientifico uno dei temi più sentiti per il benessere degli adulti con sindrome di Down: la protezione della memoria durante l'invecchiamento. Grazie all'aumento dell'aspettativa di vita, la sfida odierna è garantire che questi anni guadagnati siano vissuti in salute. La ricerca scientifica ha chiarito che la triplicazione di un gene sul cromosoma 21, chiamato **APP**, porta a una produzione eccessiva della proteina amiloide fin dall'infanzia; nel tempo, questo accumulo può interferire con le funzioni cerebrali, rendendo la malattia di Alzheimer la principale causa di morte negli adulti con trisomia 21.

Il superamento delle vecchie barriere diagnostiche rappresenta la prima grande vittoria per le famiglie. In passato, si riteneva che la disabilità intellettiva rendesse impossibile una diagnosi precisa, ma l'unità specializzata di Barcellona ha dimostrato che, con i giusti tempi, pazienza e materiali adattati, le persone con sindrome di Down possono sottoporsi con serenità agli stessi esami della popolazione generale. Attraverso l'uso di **biomarcatori** — innovativi esami del sangue e tecniche di immagine come la PET — è oggi possibile individuare i cambiamenti biologici nel cervello anni prima che compaiano i primi sintomi evidenti. Questo permette di intervenire in una "finestra preventiva" preziosa, quando le terapie hanno la massima probabilità di successo.

Sul fronte dei trattamenti, la dott.ssa Barroeta ha presentato i nuovi farmaci anti-amiloide (come il **donanemab** e il **lecanemab**) che sono in grado di rimuovere fisicamente le proteine dannose dal cervello. Sebbene finora la popolazione di persone con sindrome di Down sia stata ingiustamente esclusa dalle grandi sperimentazioni, nuovi studi come lo studio **Aladdin** stanno finalmente sperimentando la sicurezza e l'efficacia di queste molecole specificamente nelle persone con sindrome di Down. La preoccupazione principale dei medici rimane la sicurezza, con un monitoraggio attento per prevenire effetti collaterali vascolari, ma l'ottimismo è alto grazie a protocolli di dosaggio sempre più precisi.

L'obiettivo finale di questi sforzi non è solo curare una malattia, ma proteggere l'identità, le relazioni e l'autonomia di ogni persona adulta. Intervenire preventivamente significa cambiare radicalmente il futuro, trasformando l'invecchiamento in un periodo di vita sereno e dignitoso. In questo percorso, la collaborazione tra medici e famiglie è fondamentale per assicurare che ogni persona con sindrome di Down abbia accesso ai migliori trattamenti disponibili, vedendo riconosciuto il proprio diritto a una salute cerebrale duratura.