

# Storia della ricerca sulla fenilchetonuria

Fin dalla scoperta della PKU come una nuova malattia nel 1934, l'interesse scientifico si è sviluppato ad un ritmo stupefacente, dai primi passi all'oscuro alla biotecnologia spinta, da una sindrome non identificata con conseguenze devastanti e permanenti ad una condizione in cui la gestione della dieta permette di aiutare le persone a vivere una vita normale. A questo ritmo, è difficile immaginare quali scoperte saranno realizzate nei prossimi anni.

Ecco le 5 tappe fondamentali: la **Scoperta**, il **Trattamento**, lo **Screening neonatale**, un **Modello animale** e i **Nuovi trattamenti**.

## La scoperta

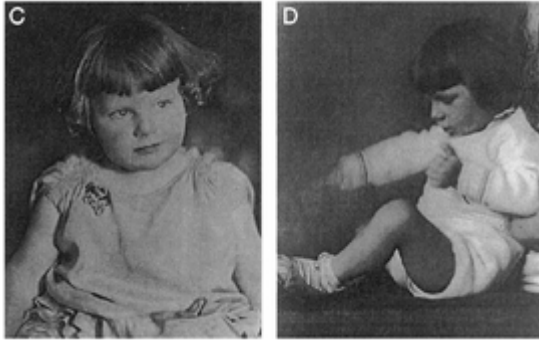
### 1934 - Il dr. Asbjørn Følling descrive per primo la fenilchetonuria



Ivar Asbjørn Følling  
(1888-1973)

Una giovane madre sottopose alla visita del medico due bambini, dopo che non aveva trovato una risposta soddisfacente sui motivi del loro handicap mentale. I bambini, di 4 e 7 anni, presentavano entrambi un insolito odore, cosa che nessun medico era stato capace di spiegare.

Il [dr. Følling](#) eseguì varie prove sui bambini, tra le quali un'analisi chimica su alcuni campioni d'urine. Il precedente interesse del dr. Følling per il diabete, lo condusse a controllare la presenza di chetoni nell'urina, un test che egli stesso aveva utilizzato per diagnosticare questo disturbo. La prova produsse un risultato inatteso e mai osservato dal dr. Følling. Anziché colorarsi di rosso, come ci si aspettava in presenza di chetoni nelle urine, il campione assunse una colorazione blu-verde. Con un'ulteriormente analisi chimica, il dr. Følling riuscì ad identificare che cosa aveva causato la colorazione nel campione e identificò in un chetone delle urine, diverso da quello tipico dei diabetici, un agente chimico, noto come acido fenilpiruvico, responsabile della colorazione: il fenilchetone



Il primi bambini (Liv, 7 anni e Dag, 4 anni) diagnosticati con PKU (1934) <sup>1)</sup>

Følling chiama questa malattia 'Demenza fenilpiruvica' (nel 1935, Lionel Sharples Penrose gli darà il nome che conosciamo oggi di 'fenilchetonuria').

Il Dr Følling sviluppò una teoria per spiegare la presenza di chetoni nelle urine dei bambini, ipotizzando che questi non fossero capaci di metabolizzare la fenilalanina, e nei suoi tentativi di convertire artificialmente la fenilalanina in acido fenilpiruvico, trovò un metodo per misurarne i livelli. Questa prova, gli diede la capacità di confermare la sua teoria controllando i livelli di fenilalanina dei due bambini. Verificato che i livelli erano particolarmente alti, cominciò ad esaminare altri pazienti mentalmente handicappati e con questo primo screening, scoprì altri soggetti che avevano similmente alti livelli di fenilalanina nel sangue e fu capace di determinare lo stesso problema in alcune particolari famiglie. I risultati ottenuti, gli permisero di determinare la natura ereditaria del disturbo e ben presto individuò la possibilità di trattare il problema riducendo l'apporto di fenilalanina limitando la dieta dei pazienti.

## 1937 - Il dr. George Jervis identifica un enzima mutato quale causa della PKU

Il Dr Gorge Jervis, primo medico negli Stati Uniti ad occuparsi di fenilchetonuria, nel 1937 scopre la causa degli alti livelli di fenilalanina nei pazienti con PKU.

Il Dr Jervis diede una un gruppo di pazienti senza PKU, una dose di fenilalanina, che portò, come ci si aspettava, un aumento del livello di tirosina nel loro sangue. Ripetendo la stessa somministrazione su un gruppo di pazienti con PKU, i livelli di tirosina non cambiavano. Normalmente, la fenilalanina è convertita in tirosina e come tale entra in circolo nell'organismo, ma da questi risultati, il dott. Jervis dedusse che nei pazienti con PKU, la normale conversione della fenilalanina non avveniva.

Con successivi studi, il dr. Jervis determinò che l'enzima responsabile della conversione, la fenilalanina idrossilasi (o PAH), nei pazienti con PKU aveva subito una mutazione e non compiva perciò la conversione come necessario. Il livello di mutazione di quest'enzima determina il livello della gravità del PKU. Nei casi 'classici' di PKU, per i quali la dieta è più stretta, l'enzima ha subito una mutazione più severa.

## Trattamento

### 1951 - Il professor Horst Bickel sviluppa il primo trattamento efficace per

## PKU

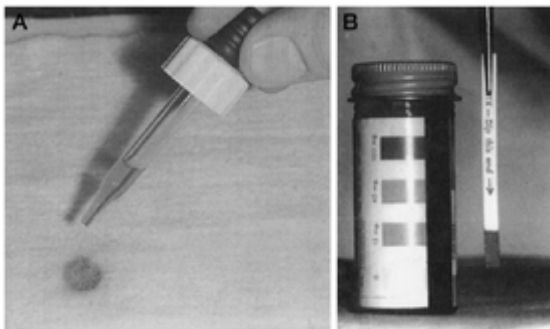
Nel 1951, a Birmingham, Inghilterra, la madre di una ragazza diciassettenne con severo ritardo mentale visitò il prof. Horst Bickel ogni giorno, dopo che il Children's Hospital aveva rifiutato di accettare la ragazza, nell'impossibilità di fornire una cura che potesse migliorare la condizione di sua figlia, alla quale il prof. Bickel aveva in precedenza diagnosticato la PKU.

L'insistenza della donna ebbe frutti: il prof. Bickel ed i suoi colleghi, Evelyn Hickmans, John Gerrard e Lous Woolf cominciarono a lavorare sulla prima dieta povera di proteine. Svilupparono anche una bevanda proteica sostitutiva, simile a quella che si usa oggi, ma insapore! La dieta e la bevanda diedero buoni risultati sulla ragazza e le sue condizioni migliorarono.

Nonostante questo successo, ci vollero molti anni prima che le autorità mediche accettassero il lavoro svolto dal prof. Nickel e nel 1953, fu finalmente pubblicato un articolo sulla rivista medica "Acta Paediatrica" con i dettagli della sua scoperta.

## Lo screening neonatale

### 1957 - Il dr. Willard Centerwall sviluppa 'Il test del pannolino'



Test del pannolino (Diaper test)

Nonostante la scoperta del prof. Bickel di un trattamento efficace, la PKU continuò ad essere un problema, soprattutto perché i risultati dei test usati per determinare la PKU erano attendibili solo dopo molto tempo dalla nascita e quindi quando gli eventuali danni cerebrali erano già intervenuti e quindi, un'eventuale dieta avrebbe potuto prevenire solo danni ulteriori.

Per questo motivo il dr. Willard Centerwall del Children's Hospital di Los Angeles, stava effettuando ricerche per trovare un nuovo test rivelatore di PKU attendibile prima che fossero intervenuti danni al cervello.

Nel 1957 scoprì che, applicando cloruro di ferro al pannolino bagnato di un bambino con PKU, si sarebbe ottenuto una colorazione verde, una prova molto simile a quella sviluppata anni prima dal dr. Følling nel 1934. Anche se questo test era attendibile solo molte settimane dopo nascita, era il primo passo verso uno screening di massa dei neonati, simile a quello che abbiamo oggi.

### 1958 - Il dr. Robert Gurthrie sviluppa 'Il test di Guthrie'



Confronto tra un soggetto trattato e uno non trattato. Il ragazzo di 11 anni è gravemente ritardato, mentre sua sorella, di 2 anni e mezzo, presenta uno sviluppo normale, perchè diagnosticata alla nascita e subito trattata con la dieta. <sup>2)</sup>

Nel 1958, il Dr Robert Warner collaborava con un medico ricercatore sul cancro, per sviluppare un test efficace per esaminare i livelli di fenilalanina nel sangue. In quegli anni, i test ematici erano possibili, ma non particolarmente convenienti e efficaci per lo screening della PKU.

Il medico ricercatore sul cancro era il dr. [Robert Guthrie](#), che ideò un [test efficace ed economico](#), superando le limitazioni dei test ematici convenzionali. Il dr. Guthrie iniziò ad utilizzare la “macchia di sangue essiccata” che rese possibile lo screening di massa dei neonati: anziché prelevare una fiala di sangue per ogni bambino, era sufficiente raccogliere una goccia di sangue su un pezzo di carta-filtro.

Anni dopo, parlando della sua invenzione, disse: Era un’idea molto semplice, come l’invenzione della pillola di sicurezza, ma ha reso possibile il test di ogni neonato, prima che questi lasci l’ospedale.

## **1966 - Il test Guthrie diviene pratica medica standard nel mondo**

Tra il 1961 ed il 1966, lo screening di massa per PKU dei neonati diviene realtà. Dopo un fruttuoso periodo di prova, gli ospedali lentamente iniziarono ad adottare il [test di Guthrie](#). Presto, i risultati dei test iniziarono a dare i frutti e nei 800, fu scoperto un bambino di PKU. Il test divenne obbligatorio nello stato di New York 1965 ed presto il resto del mondo seguì l’esempio.

## **Un modello animale**

**1992 - il dr. Savio Woo identifica il gene dell’enzima mutato che provoca la PKU**

**1993 - Un rapporto del Medical Research Council raccomanda ai pazienti di PKU di mantenere una dieta povera di proteine per tutta la vita**

## 1996 - Stevens Lab determines PAH 3D Structure

## Nuovi trattamenti

### 1999 - Kure/Blau propongono la terapia con BH4

### 2007 - La FDA approva il Kuvan

### 2008 - Iniziano i test clinici per la PEG-PAL



Pubblicazioni scientifiche sulla PKU<sup>3)</sup>

## Collegamenti esterni

[en] <http://www.canpku.org/images/pdf/75anniversary-discovery-of-pku2009.pdf>

[en]

[http://www.canpku.org/images/pdf/75th%20anniversary%20of%20discovery%20of%20pku%20canpku\\_en.pdf](http://www.canpku.org/images/pdf/75th%20anniversary%20of%20discovery%20of%20pku%20canpku_en.pdf)

storia, ricerca

<sup>1)</sup> Dalla pubblicazione del dr. Følling sulla scoperta della PKU

<sup>2)</sup> Da: Diet and recipes. In: Lyman FL, ed. Phenylketonuria. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1963:318

<sup>3)</sup> [http://stevens.scripps.edu/PKU\\_ClinicalDev.html](http://stevens.scripps.edu/PKU_ClinicalDev.html)

From:

<http://www.pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

<http://www.pkuinfo.it/storia>

Last update: **2014/05/22 13:09**

