

**ANALISI DEL DNA DI CANGRANDE DELLA SCALA**

Università di Verona – Dipartimento di Biotecnologie

Il DNA di Cangrande è stato estratto in collaborazione con il Laboratorio di Antropologia Molecolare e Paleogenetica dell’Università di Firenze, coordinato dal Prof. David Caramelli e dalla Prof.ssa Martina Lari, esperti nell’estrazione di DNA antico. Una prima estrazione, eseguita su frammenti di fegato, ha rivelato un’altissima concentrazione di DNA derivante da microrganismi contaminanti di origine più moderna. La presenza così esigua di DNA umano che ne rimaneva (meno dell’1%) non ha reso possibile proseguire con il sequenziamento clinico. È stata quindi effettuata una seconda estrazione da un piccolo frammento di falange. Anche in questo caso la quantità di DNA estratto è stata ricca di DNA contaminante ma la percentuale di DNA umano si è rivelata decisamente più alta: 23%.

Il Laboratorio di Genomica Funzionale dell’Università di Verona guidato dal Prof. Massimo Delledonne ha dunque deciso di applicare una tecnica di laboratorio attualmente utilizzata per la diagnosi clinica di pazienti affetti da malattie genetiche che ha permesso di catturare in modo specifico i circa 35 milioni di basi del DNA che contengono i geni umani, eliminando così il DNA contaminante. Cangrande è stato quindi sequenziato come se si trattasse di un paziente dei nostri giorni, e l’analisi bioinformatica degli 83 milioni di sequenze prodotte ha portato alla ricostruzione del 93.4% dei suoi geni, un valore davvero molto elevato.

Le analisi bioinformatiche effettuate hanno portato all’identificazione di circa 25mila “varianti genetiche” (un numero atteso, nella norma) che sono state classificate utilizzando associate alle informazioni disponibili nelle apposite banche dati fra cui quella del National Institute of Health americano, per effettuare una vera e propria analisi diagnostica del condottiero scaligero alla ricerca di dettagli che potessero ricostruirne la “cartella clinica”.

Questa classificazione ha permesso di identificare 249 varianti associate a malattie che sono state analizzate manualmente dal dott. Alessandro Salviati, genetista medico del Laboratorio di Genomica Funzionale, che ha riconosciuto due mutazioni diverse nel gene dell’enzima lisosomiale α-glucosidasi acida, un enzima deputato alla degradazione del glicogeno per la produzione di energia. La malattia che deriva dalla disfunzione di questo enzima è una glicogenosi, in questo caso la Glicogenosi tipo II (malattia di Pompe, deficienza di α-glucosidasi acida, deficienza di maltasi acida).

Nelle forme infantili di questa malattia, la mutazione genetica è grave e determina un’assenza totale di attività enzimatica, con conseguente morte precoce. Nelle forme in cui la mutazione non determina un’assenza totale di attività enzimatica, la precocità e la gravità del quadro clinico dipendono dall’attività enzimatica residua. In Cangrande sono state rinvenute due mutazioni diverse (era – si dice tecnicamente – un composto genetico): una mutazione era grave e impediva la normale maturazione della proteina, determinando l’assenza dell’attività enzimatica, l’altra era una mutazione non grave, che determinava un’attività enzimatica pari al 10% del normale.

Si poteva pertanto presumere, dal genotipo, una malattia non grave, ad esordio tardivo, senza particolare accumulo di glicogeno nelle cellule, ma con scarsa capacità di produrre energia dal glicogeno.

Il quadro clinico nei casi ad esordio tardivo mostra scarsa resistenza alla fatica muscolare con difficoltà respiratoria, debolezza muscolare e crampi, fratture ossee spontanee e cardiopatia. La morte dei pazienti adulti è spesso quasi improvvisa per difetto di forza, a rapida insorgenza, del diaframma e degli altri muscoli respiratori. Le opere storiche che raccontano di Cangrande riportano alcuni episodi di comparsa improvvisa di debolezza muscolare e crampi dopo attività muscolare non intensa (due volte durante il trasferimento a cavallo da Verona a Vicenza). La morte di Cangrande a Treviso è intervenuta dopo solo tre giorni di malattia, in perfetta lucidità mentale. Il quadro clinico è pertanto compatibile con la malattia di Glicogenosi tipo II ad esordio tardivo.

Questo sforzo congiunto fra Comune, Museo di Storia Naturale e Università degli Studi di Verona e di Firenze ha permesso di dimostrare come sia possibile analizzare con altissima precisione i geni di un DNA così antico, sfruttando procedure diagnostiche all’avanguardia, per giungere a una diagnosi clinica certa, anche quando le fonti storiche sono scarse. Utilizzando le nuove tecnologie di sequenziamento diagnostico applicate nei più avanzati centri di ricerca a persone malate per migliorare la diagnosi, la prognosi e la cura delle malattie a base genetica, è stato possibile non solo ricostruire l’informazione custodita nel DNA di Cangrande della Scala, ma anche riconoscere le condizioni patologiche che hanno determinato la sua morte.