

**I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO**

**AREE COINVOLTE**

- l'interazione sociale
- le capacità comunicative
- il comportamento
- il tipo di interessi e attività

**LE CAUSE MULTIPLE FATTORI IN INTERAZIONE**



Principali fattori identificati finora dalla comunità scientifica

**PER SAPERNE DI PIÙ**

**Williams**

La sindrome di Williams è una malattia genetica meno rara di quanto si pensi. In Italia sono almeno 5.000 le persone affette, la prevalenza è di uno su 7.000 nascite. Piuttosto facile la diagnosi alla quale, se esiste un sospetto, si arriva nei primissimi anni di vita dopo aver eseguito il test di Fish con un semplice esame del sangue. «È causata da una microdelezione del cromosoma 7, ossia una piccola perdita di un certo numero di geni su questo cromosoma – spiega Stefano Villari, neuropsichiatra, Bambino Gesù di Roma – con quadro somatico e cognitivo alterato». Contrariamente all'autismo, le persone colpite da sindrome di Williams sono fin troppo socievoli, hanno un linguaggio fluido, autonomia molto buona e sopravvivenza simile a quella della popolazione generale. Il trattamento è sistemico (pediatra, cardiologo, endocrinologo, gastroenterologo, nefrologo) e riabilitativo, con sedute di logopedia e psicomotricità. [www.aisw.it](http://www.aisw.it) (mariapaola salmi)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**Genetica.** Ricerca su *Nature Genetics*, capofila l'Italia scopre che somministrando un inibitore di un enzima studiato per i tumori si ripristina il suo corretto funzionamento

# “Con un farmaco l'autismo si potrà battere”

GIUSEPPE TESTA\*

**L** NOSTRO studio pubblicato ieri su *Nature Genetics* fa avanzare una metodologia d'avanguardia per la ricerca: il “disease modeling”, ovvero la creazione di avatar cellulari per lo studio dell'autismo e delle malattie mentali. Una delle frontiere più emozionanti ed ambiziose della ricerca biomedica scaturisce dalla capacità di riprogrammare le nostre cellule, facendo leva su pochi geni chiave. A partire dal 2006, con il lavoro del premio Nobel giapponese Yamanaka, questa capacità è cresciuta esponenzialmente, spalancando le porte a un intero campo di studi: il “disease modeling”, la creazione di modelli in vitro di malattie umane. Tutto parte dalla possibilità di riprogrammare cellule della pelle in cellule staminali pluripotenti, cioè riportate ad uno stadio analogo a quello delle staminali embrionali da cui hanno origine tutti i nostri organi. Queste staminali riprogrammate possono essere quindi reindirizzate a dare origine, sempre in vitro, a tutti i tipi di cellule del nostro corpo. Ed è qui che si apre la nuova frontiera per lo studio delle malattie genetiche, in primis quelle causate dal difetto di un singolo gene, ma anche quelle causate dall'intreccio di fattori genetici e ambientali, dalle malattie neuropsichiatriche ai tumori. Se infatti le cellule di partenza recano in sé una o più anomalie genetiche, queste le ritroveremo naturalmente anche nelle cellule staminali in cui riusciamo a riprogrammarle, e quindi anche in tutti i loro derivati

**La scoperta**

È “serendipity”: scoperta “fatta per caso”. Durante ricerche sul cancro si è visto che alcuni geni sono coinvolti anche nell'autismo. Da qui il lavoro su *Nature Genetics* (22 scienziati tra Italia, UK e Usa coordinati da Testa) sull'enzima LSD1: se inibito corregge alcuni circuiti molecolari. Ora lo screening sui possibili farmaci.

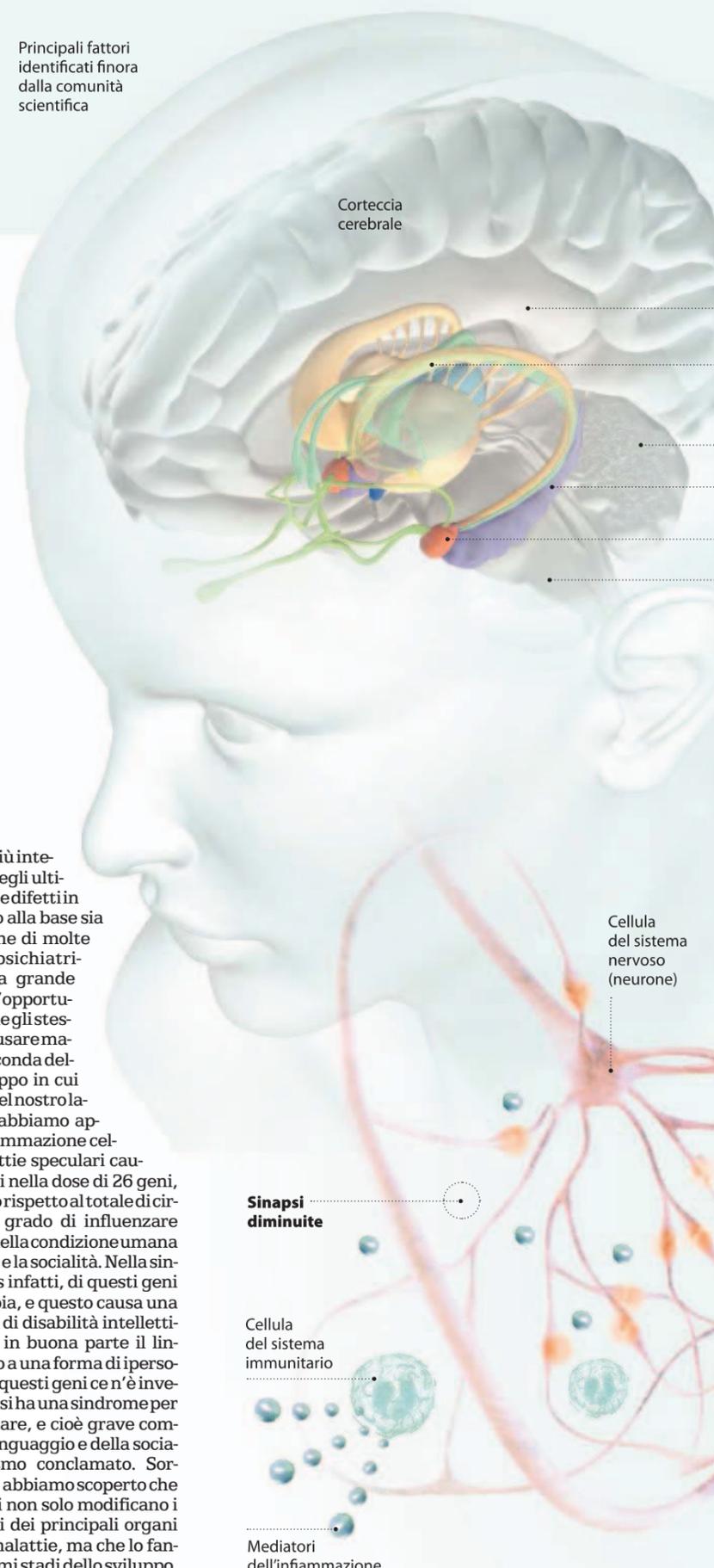
(ad esempio neuroni, cellule del fegato etc.). Riusciamo a riprodurre, all'esterno del paziente, vari tipi di “sue” cellule (scegliendo quelle più importanti per la specifica malattia), incluse quelle che per ovvi motivi erano rimaste finora praticamente inaccessibili alla ricerca, come appunto i neuroni. Un processo di esternalizzazione cui non a caso nel mio laboratorio ci riferiamo come “avatars”, una sorta di avamposti cellulari del corpo che mirano a rappresentarne i tratti salienti di salute e malattia, e su cui poter non solo studiare i meccanismi della patologia, ma anche testare nuovi farmaci. Qui, dove anche l'Europa è all'avanguardia, studiamo in laboratorio specifiche malattie dello sviluppo cerebrale (come l'autismo e la disabilità mentale) e alcuni tipi di tumori, concentrandoci su vari fattori epigenetici, vale a dire quelle proteine che agiscono sul DNA, o sull'impalcatura attorno a cui è avvolto, accendendo o spegnendo a cascata le migliaia di geni che regolano la funzione delle nostre cellule.

Una delle novità più interessanti emerse negli ultimi anni è infatti che difetti in questi fattori sono alla base sia di molti tumori che di molte malattie neuropsichiatriche, ponendoci la grande sfida, ma anche l'opportunità, di capire come gli stessi geni possano causare malattie diverse a seconda della fase dello sviluppo in cui vengono colpiti. Nel nostro lavoro più recente abbiamo applicato la riprogrammazione cellulare a due malattie speculari causate da alterazioni nella dose di 26 geni, un numero piccolo rispetto al totale di circa 30.000 ma in grado di influenzare aspetti fondativi della condizione umana quali il linguaggio e la socialità. Nella sindrome di Williams infatti, di questi geni ne manca una copia, e questo causa una particolare forma di disabilità intellettiva che risparmia in buona parte il linguaggio e dà luogo a una forma di ipersocialità. Quando di questi geni ce n'è invece una copia in più si ha una sindrome per molti versi speculare, e cioè grave compromissione del linguaggio e della socialità fino all'autismo conclamato. Sorprendentemente, abbiamo scoperto che queste alterazioni non solo modificano i circuiti molecolari dei principali organi colpiti dalle due malattie, ma che lo fanno fin dai primissimi stadi dello sviluppo.

\* Dip. Scienze Salute, univ. Milano; Dir. Lab. Epigenetica-Ieo

© RIPRODUZIONE RISERVATA

FONTE RIELABORAZIONE DATI LA REPUBBLICA-SALUTE / ISS / CENTRO DI GENETICA MEDICA ALL'UNIVERSITÀ TOR VERGATA DI ROMA



**INCIDENZA IN ITALIA**



**2-6 per mille**  
sul totale della popolazione

**QUANDO ESORDISCONO**

Nei primi 3 anni di vita

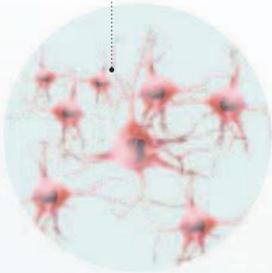


**Le aree coinvolte**

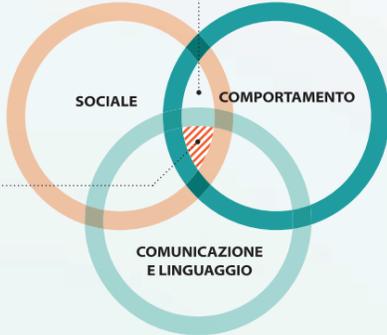
- Corpo calloso
- Gangli basali
- Cervelletto
- Ippocampo
- Amigdala
- Tronco cerebrale

**Neuroni**

Più piccoli, densamente distribuiti in alcune aree e con meno connessioni



**Sindrome di Asperger**



**AUTISMO E ASPERGER**

Le sfere generalmente compromesse

**Autismo**

**Sinapsi**

**Il danneggiamento delle cellule nervose**

**1**

In soggetti predisposti geneticamente, lo stress in gravidanza, l'inquinamento da mercurio e da scarichi di diesel attivano l'infiammazione intracerebrale

**Mediatori dell'infiammazione**

**2**

L'infiammazione cerebrale danneggia i mitocondri. Questi producono meno energia e si sviluppano poche connessioni (sinapsi) tra le cellule nervose

Cellula del sistema nervoso (neurone)

**LE CELLULE STAMINALI IPSC**

(Induced Pluripotent Stem Cells). Cellule pluripotenti prodotte in vitro da cellule adulte

**Cellule adulte**



**Staminali IPSC**



**Tessuti cellulari di diverso tipo**



**NUOVE POSSIBILITÀ DELLA RICERCA**



Creare modelli di patogenesi della malattia



Provare farmaci sui modelli creati in laboratorio



Identificare geni difettosi associati alla malattia



I geni difettosi possono essere modificati in laboratorio e poi iniettati nelle cellule IPSC

**IL CASO.**

**L'esempio del progetto Epigen dalle malattie rare la svolta su ansia sociale e disturbi del neurosviluppo**

PAOLO CORNAGLIA FERRARIS

**E**PIGEN (Progetto Bandiera Epigenomica) è diretto da Giuseppe Macino e organizzato da due donne manager, Cecilia Poli e Lisa Marchionetto. Tutti e tre lavorano a Roma. Giuseppe Testa, invece, lavora a Milano e fa parte del Comitato Esecutivo, insieme ad altri 8 ricercatori, che lavorano in varie città. Obiettivo di EPIGEN è capire i meccanismi epigenetici che regolano processi determinanti variazioni del fenotipo. In termini più semplici vuole capire che cosa accelera o rallenta i processi con cui il DNA trascrive

proteine attive in cellule specializzate. Queste proteine, infatti, condizionano il funzionamento di cuore, reni, cervello, pelle ecc. EPIGEN coinvolge 70 gruppi di ricerca ed è difficile trovare tra quegli scienziati chi abbia compiuto 40 anni. Nessun barone.

Si sapeva da tempo che l'assenza di un gene, chiamato GFT2I provoca la Sindrome di Williams. I bambini affetti hanno un ritardo mentale, grande socievolezza e qualche problema a cuore e retina. La gravità dipende dalle variazioni di segmenti del gene o dalla sua mancanza. Al contrario, se quel gene è duplicato, l'individuo sviluppa

ansia, chiusura, disturbo delle capacità di relazione sociale, sino a forme severe definite "disturbi dello spettro autistico" (DSA).

L'ansia è fenomeno comune, disabilitante, che si presenta spesso insieme a depressione, abuso di sostanze e altri seri problemi psichiatrici. La scoperta che l'enzima LSD1 è capace di regolare GFT2I apre uno spazio inatteso sulla possibilità di modificare il funzionamento dei neuroni. LSD1, infatti, è noto da anni per il ruolo che svolge in alcune forme di cancro e leucemia. È bersaglio di farmaci che ne inibiscono l'attività, con la concreta possibilità di disporre presto di armi capaci di modificare il destino di chi ha un tumore, ma anche di chi soffre di ansia sociale o autismo. Ancora una volta malattie rare forniscono informazioni preziose per curare disturbi molto diffusi. Basta alibi: EPIGEN indica che, dopo la vendita dell'industria farmaceutica italiana, il vento può cambiare, orientandoci su nuove rotte.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



**Cromosoma 7**

Perdita, alterazione o duplicazione di 26 geni che sono nel cromosoma 7 sono alla base sia della sindrome di Williams (ipersociali) e specularmente di quella autistica (socialità compromessa). Tra questi 26 il GFT21 gioca un ruolo chiave.

INFOGRAFICA PALLA SIMONETTI