



*Una ricerca dell'Università di Messina sulle cause dell'Autismo è stata selezionata come Hot Topic 2019 al Congresso della Society for Neuroscience di Chicago*



Messina, 30 ottobre 2019 - Uno studio che coinvolge il prof. Antonio Persico, docente dell'Ateneo messinese, è stato selezionato come hot topic 2019 e presentato alla stampa statunitense nel corso del Congresso Annuale della Society for Neuroscience tenutosi nei giorni scorsi a Chicago.

Lo studio selezionato tra i primi 100 su 14.000 abstract presentati verte sul p-cresolo acuto che induce comportamenti simili all'autismo e attiva il turnover della dopamina in un modello animale di autismo, i topi BTBR.

La ricerca mostra che l'esposizione al p-cresolo, un fattore ambientale che agisce su uno sfondo geneticamente predisposto, può indurre comportamenti simili all'autismo nel topo. Queste anomalie comportamentali sono accompagnate da cambiamenti nei livelli del neurotrasmettitore dopamina, che si verificano nelle regioni cerebrali coinvolte in ansia, piacere e movimento.

Il p-cresolo è un composto organico esclusivamente di origine ambientale, poiché il corpo umano non possiede gli enzimi necessari per la sua produzione. È presente in molti contesti, alimenti e prodotti artificiali, dai solventi ai profumi. L'esposizione ambientale si verifica per inalazione, contatto con la pelle e ingestione di cibi e bevande.

Un'altra importante fonte di p-cresolo è rappresentata da alcuni ceppi batterici intestinali, come il *Clostridium difficile*, responsabile delle forme più gravi di diarrea associata agli antibiotici. Questi batteri intestinali, quando presenti, promuovono la formazione di p-cresolo dall'amminoacido tirosina, un componente di tutte le proteine alimentari.

Il Disturbo dello Spettro Autistico (DSA) è caratterizzato da deficit nell'interazione e comunicazione sociale, comportamenti ripetitivi, interessi limitati e elaborazione sensoriale anormale. La sua prevalenza

è drammaticamente aumentata negli ultimi decenni e molti casi rimangono inspiegabili anche dopo test genetici avanzati. Gli studiosi hanno quindi iniziato a esplorare i possibili contributi di fattori ambientali che agiscono su individui geneticamente vulnerabili.

Inizialmente il p-cresolo urinario è stato trovato significativamente elevato nei bambini autistici rispetto a bambini a sviluppo tipico, appaiati per sesso e per età (Altieri et al., Biomarkers 2011). Questa scoperta è stata successivamente replicata in numerosi studi metabolomici urinari o fecali mirati e ad ampio spettro. È stato quindi scoperto che i bambini autistici con stitichezza cronica mostrano i più alti livelli di p-cresolo urinario, indicando che un transito intestinale lento favorisce un maggiore assorbimento del p-cresolo.

Poiché il p-cresolo e il suo metabolita p-cresilsolfato sono due tossine neuroattive note, l'eccessivo p-cresolo potrebbe contribuire alla gravità clinica del DSA nei bambini autistici, soprattutto quelli con stitichezza cronica.

In questo studio, effettuato in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma, sono stati valutati gli effetti di una singola iniezione di p-cresolo a basso o alto dosaggio (rispettivamente 1 o 10 mg/kg per via endovenosa) nei topi BTBR, un modello animale affidabile di DSA umano.

Il p-cresolo a basso dosaggio ha aumentato significativamente l'ansia nelle prove effettuate con il test elevated plus maze e l'iperattività nell'open field. Inoltre, il p-cresolo ad alte dosi ha anche prodotto comportamenti ripetitivi nell'open field e una completa perdita di preferenza per l'interazione sociale nel test sociale three chambers.

È importante sottolineare che l'ansia e l'iperattività rappresentano i due sintomi più comunemente associati al DSA in contesti clinici, mentre i deficit di interazione sociale e comportamenti stereotipati sono i due sintomi chiave del DSA, secondo DSM-5.

Il cervello di questi stessi topi ha rivelato livelli significativamente elevati del neurotrasmettitore dopamina e dei suoi metaboliti (HVA e DOPAC) nell'amigdala dopo p-cresolo a basse dosi e nello striato dorsale e ventrale dopo p-cresolo ad alte dosi. L'amigdala è direttamente coinvolta nell'ansia e nell'irrequietezza, mentre lo striato ventrale e dorsale sono fondamentali per il piacere e per innescare l'inizio dell'attività motoria, rispettivamente.

La dopamina è pertanto il neurotrasmettitore fondamentale per i comportamenti di ansia, iperattività, per la spinta motivazionale e per il movimento ripetitivo in questo modello. Questo parallelo tra anomalie comportamentali e alterazioni neurochimiche del cervello è davvero sorprendente.

Questi esperimenti descrivono un nuovo modello di interazione gene-ambiente per spiegare il DSA, dimostrando che un composto chimico specifico presente nell'ambiente (aria, acqua, alimenti, ecc), oppure prodotto da alcuni batteri intestinali, può promuovere comportamenti autistici in individui geneticamente predisposti. In secondo luogo, questi dati aiutano a spiegare alcuni meccanismi alla base dei comportamenti autistici, come la perdita di interesse preferenziale verso altri esseri umani rispetto agli oggetti inanimati. In terzo luogo, destano preoccupazione in riferimento al drammatico aumento dell'incidenza di DSA registrato negli ultimi tre decenni.

Infine, questo studio stimola l'interesse nella correzione della stitichezza cronica e nella terapia di

trasferimento del microbiota, come approcci potenzialmente in grado di migliorare almeno in parte l'ansia, l'iperattività e forse i sintomi autistici, a condizione di essere in grado di abbattere i livelli di p-cresolo.