



È stato possibile identificare oltre 100 geni associati ai disturbi dello spettro autistico, 30 dei quali mai descritti prima. I geni identificati sono espressi precocemente nello sviluppo del cervello, e molti hanno un ruolo nella regolazione dell'espressione genica legata proprio ai meccanismi che regolano lo sviluppo del sistema nervoso centrale, o sono coinvolti nella comunicazione tra neuroni



Torino, 28 gennaio 2020 - Sono stati scoperti geni e le relative mutazioni genetiche che causano l'autismo.

Si tratta di uno studio multicentrico internazionale, appena pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Cell*,

che, grazie alle nuove tecnologie di sequenziamento del DNA, ha permesso di identificare i meccanismi biologici responsabili e chiarire le basi genetiche dell'autismo.

Tra i protagonisti di questo studio mondiale anche la Città della Salute e l'Università di Torino.

L'autismo è un frequente disturbo del neurosviluppo che esordisce nei primi anni di vita e colpisce l'1% della popolazione nelle sue varie forme di presentazione ed è caratterizzato da compromissione della qualità dell'interazione sociale, alterazione della qualità della comunicazione e modelli di comportamento e interessi limitati, stereotipati e ripetitivi che impediscono di interagire adeguatamente con le

persone e l'ambiente.

Il disturbo si manifesta con una vasta gamma di presentazioni cliniche e livelli di gravità, tanto da essere definito come spettro autistico, definizione recentemente introdotta nella pratica clinica ed indubbiamente più appropriata. Questa evoluzione concettuale sottolinea che la presentazione dei disturbi dello spettro autistico è estremamente eterogenea e correlata a centinaia di specifici sottogruppi clinici al suo interno.

Negli ultimi anni, grazie ai progressi tecnologici che permettono di studiare su larga scala il genoma umano, è stata dimostrata la base genetica di molte condizioni caratterizzate da manifestazioni che rientrano nei disturbi dello spettro autistico.

Oggi viene fatto un importante passo avanti nella comprensione di questo gruppo di malattie grazie al lavoro di un grande consorzio internazionale, l'Autism Sequencing Consortium (ASC), fondato e co-coordinato da Joseph Buxbaum (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York), al quale hanno aderito alcuni gruppi italiani, tra i quali quelli dei professori Alfredo Brusco e Giovanni Battista Ferrero (Città della Salute ed Università di Torino) e Alessandra Renieri (Università di Siena).

La base dello studio è l'analisi di oltre 35.000 soggetti attraverso una tecnica di sequenziamento del DNA nota come analisi dell'esoma. L'analisi dell'esoma è una tecnica recentemente sviluppata per lo studio delle malattie genetiche che consente di 'leggere' la parte del DNA che codifica per proteine ed identificare eventuali mutazioni associate ad una malattia genetica.

La ricerca

Il lavoro è iniziato nel 2015, grazie alla collaborazione dei gruppi italiani con il Consorzio ASC, in particolare con la dottoressa Silvia De Rubeis della Icahn School of Medicine at Mount Sinai di New York. Con il coinvolgimento di molti Centri clinici è iniziata la raccolta di famiglie con soggetti affetti da disturbo dello spettro autistico e dei loro genitori da vari Paesi nel mondo.

In particolare, in Piemonte il Progetto di Ricerca, denominato NeuroWES, è stato coordinato dai gruppi dei professori Ferrero e Brusco (Città della Salute ed Università di Torino), che hanno esteso la collaborazione ai neuropsichiatri, genetisti e pediatri di tutta la regione.

“Alle famiglie è stata proposta la possibilità di essere inserite nello studio, dopo un’attenta ed approfondita rivalutazione clinica dei casi e la spiegazione dei risvolti della ricerca” riferisce il prof. Ferrero del Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche dell'ospedale Regina Margherita della Città della Salute di Torino. Il DNA delle famiglie selezionate è stato inviato al consorzio, che ha provveduto all’analisi dell’esoma.

La parte più complessa dell’intero processo è stato l’approfondimento dei risultati di queste analisi, dato l’elevatissimo numero di soggetti analizzati e la complessità della loro elaborazione bioinformatica. È stato così possibile identificare oltre 100 geni associati ai disturbi dello spettro autistico, 30 dei quali mai descritti prima.

I geni identificati sono espressi precocemente nello sviluppo del cervello, e molti hanno un ruolo nella regolazione dell’espressione genica legata proprio ai meccanismi che regolano lo sviluppo del sistema nervoso centrale, o sono coinvolti nella comunicazione tra neuroni. Questi geni sono caratterizzati dall’essere colpiti da mutazioni altamente distruttive e frequentemente de novo, cioè non ereditate dai genitori. Questo implica che almeno una parte di queste malattie sia dovuta a mutazioni casuali avvenute nelle cellule riproduttive, e spiega la scarsa ricorrenza della malattia in famiglie.

Le prospettive

I dati ora pubblicati sono solo la punta di un iceberg: “in collaborazione con il gruppo del prof. Marco Tartaglia (Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma) e del dott. Tommaso Pippucci (Università di Bologna) stiamo rianalizzando i dati dei casi piemontesi - riporta il prof. Alfredo Brusco - e grazie alla collaborazione con la Genetica Medica della Città della Salute di Torino, diretta dalla prof.ssa Barbara Pasini, stiamo riportando alle famiglie dei pazienti una diagnosi definitiva in circa il 30% dei casi analizzati. Nello stesso tempo stiamo lavorando su nuovi geni associati a disturbo dello spettro autistico che stiamo attivamente studiando presso il Dipartimento di Scienze Mediche dell’Università e della Città

della Salute di Torino, grazie al finanziamento come Dipartimento di Eccellenza” aggiunge il professore.

Parallelamente tutte le famiglie in cui è stata identificata una mutazione nel DNA vengono richiamate sia per comunicare la diagnosi genetica che per rivalutare i dati clinici dei soggetti affetti, alla luce dei dati biologici, al fine di identificare e caratterizzare le specifiche condizioni genetiche associate a disturbi dello spettro autistico.

L'identificazione di nuovi geni associati a forme di disturbo dello spettro autistico è solo all'inizio e si prevede siano oltre 1.000 i geni implicati in queste malattie eterogenee. Infatti buona parte di queste malattie sono probabilmente associate a diverse varianti in geni importanti per il neurosviluppo che diventano patologiche solo quando combinate assieme.

Le sfide del prossimo futuro, che potranno essere affrontate proprio grazie alle collaborazioni internazionali come questa sono molteplici. La prima è la comprensione dei meccanismi che portano allo sviluppo della malattia. Esistono ipotesi multiple sull'origine della malattia, e nessuna esclude l'altra: tra queste, difetti della migrazione neuronale, alterazione del citoscheletro, di canali ionici, di interazioni tra sinapsi. I nuovi geni identificati suggeriscono uno sbilanciamento tra segnali eccitatori e inibitori nella trasmissione sinaptica tra i neuroni.

Identificare nuovi geni significa quindi comprendere meglio la neurobiologia di queste malattie e fornire risposte alle famiglie con pazienti affetti da disturbo dello spettro autistico.