

Evento al Ministero della Salute il 2 aprile 2025

Il 2 aprile ci sono stati molti eventi che hanno trattato vari aspetti dell'autismo. Credo che sia stato molto importante che uno di questi eventi abbia avuto come sede il Ministero della Salute e che vi abbiano partecipato rappresentanti dei tanti ministeri che dovrebbero essere interessati all'autismo, a partire dal Ministero dell'Università e della Ricerca fino alla Presidenza del Consiglio dei Ministri.

<https://www.youtube.com/watch?v=3aVhtia97dl&t=9147s>

Dopo i SALUTI ISTITUZIONALI e la lettura del MANIFESTO AUTISMO: ATTI, PROPOSTE CONDIVISE ED AZIONI ATTESE, Evan Eichler, professore all'Università di Washington, ha tenuto una lectio magistralis sul tema "Comprendere la genetica dell'autismo"

La conoscenza della genetica dell'autismo è andata di pari passo con l'evoluzione delle tecniche di esplorazione genetica.

Il microarray ha permesso di evidenziare piccole duplicazioni o delezioni di segmenti di DNA e di iniziare a suddividere la grande massa degli autismi, definiti soltanto in base ai sintomi, in sottogruppi omogenei dal punto di vista genetico. Con questa tecnica sono stati identificati diversi sottogruppi tra i quali uno con una delezione nel cromosoma 17 e un altro con delezione nel cromosoma 15

L'avvento, nel 2010, di una nuova tecnologia, il sequenziamento dell'esoma, ossia la parte di genoma che codifica per la sintesi di proteine, che costituisce l'1% del genoma, ha permesso di scoprire molte mutazioni de novo, presenti cioè nei bambini affetti e non nei genitori né nei fratelli. Le mutazioni sono tante, ma si possono suddividere in base alle reti neurali (pathways) nelle quali sono coinvolte. Questa suddivisione potrebbe essere la premessa per l'individuazione di target sui quali agire per future terapie mirate. Grazie a questa tecnologia è stato individuato, tra gli altri, un sottogruppo con mutazione del gene DYRK1A, situato sul cromosoma 21, caratterizzato da mutazioni tutte de novo e tutte patogenetiche, con disabilità intellettiva e microcefalia nel 100%, epilessia ad esordio tardivo nell'89%, ansia nel 95%, autismo e grave compromissione del linguaggio nell'83%, atipie facciali.

Anche le mutazioni del gene ADNP sono risultate tutte de novo e tutte patogenetiche, caratterizzate da disabilità intellettiva, autismo con mancanza quasi completa del linguaggio, anomalie facciali ed eruzione completa dei denti entro l'anno di vita.

Le mutazioni del gene CHD8, anch'esse tutte de novo, sono caratterizzate, nell'80% dei casi, da macrocefalia, con aumento del numero di neuroni nel cervello.

Vediamo pertanto come fenotipi simili abbiano basi patogenetiche diverse, talora opposte: microcefalia in un sottogruppo; macrocefalia in un altro sottogruppo.

Il relatore ha fatto notare quanto sia irrazionale fare sperimentazioni con una stessa terapia su popolazioni tanto eterogenee, come si è fatto sino ad ora, e auspica che in futuro le sperimentazioni volte a testare l'efficacia di nuove terapie, si facciano su sottogruppi omogenei dal punto di vista molecolare.

Allo stato attuale delle conoscenze il 25% circa dei casi di autismo può essere spiegato da larghi CNV (copy number variations) e mutazioni patogenetiche de novo.

Negli ultimi 5 anni il gruppo diretto da Eichler compie la ricerca di geni mutati non soltanto sull'esoma, ovvero la porzione codificante del genoma, ma su tutto il genoma. Questo nei casi non risolti mediante le tecniche sopra ricordate (microarray ed esoma).

Eichler non ritiene realistica una eventuale terapia genica, mentre ritiene possibile una terapia che agisca a valle dei geni: sulle proteine da essi codificate e sulle reti neurali nelle quali le proteine sono coinvolte.

Eichler auspica che a questi progressi nella conoscenza facciano seguito al più presto progressi nella terapia, che deve essere preceduta da sperimentazioni su gruppi omogenei e non più sul mare magnum degli autismi, accomunati da sintomi causati da condizioni biologiche a volte antitetiche, come nel caso della microcefalia nella mutazione di DYRK1A e della macrocefalia nella mutazione di CHD8

Daniela Mariani Certati