30° ANGSA 1985-2015 onlus

Autismo ed educazione:

mai troppo presto, mai troppo tardi, mai troppo gravi

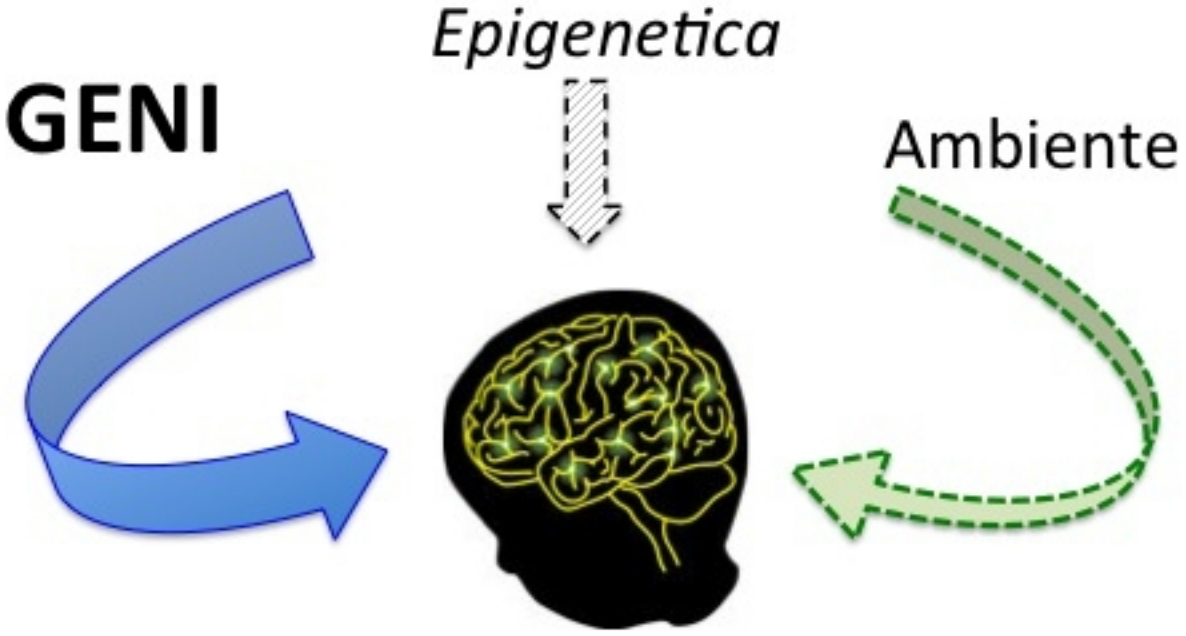
BOLOGNA, 23 Aprile 2016, TEATRO DUSE

Dalla genetica alla biologia. Dalla biologia alla terapia?

ELENA MAESTRINI
Dip di Farmacia e Biotecnologie
Università di Bologna

DIPARTIMENTO DI FARMACIA E BIOTECNOLOGIE

Autismo: Quali sono le cause?

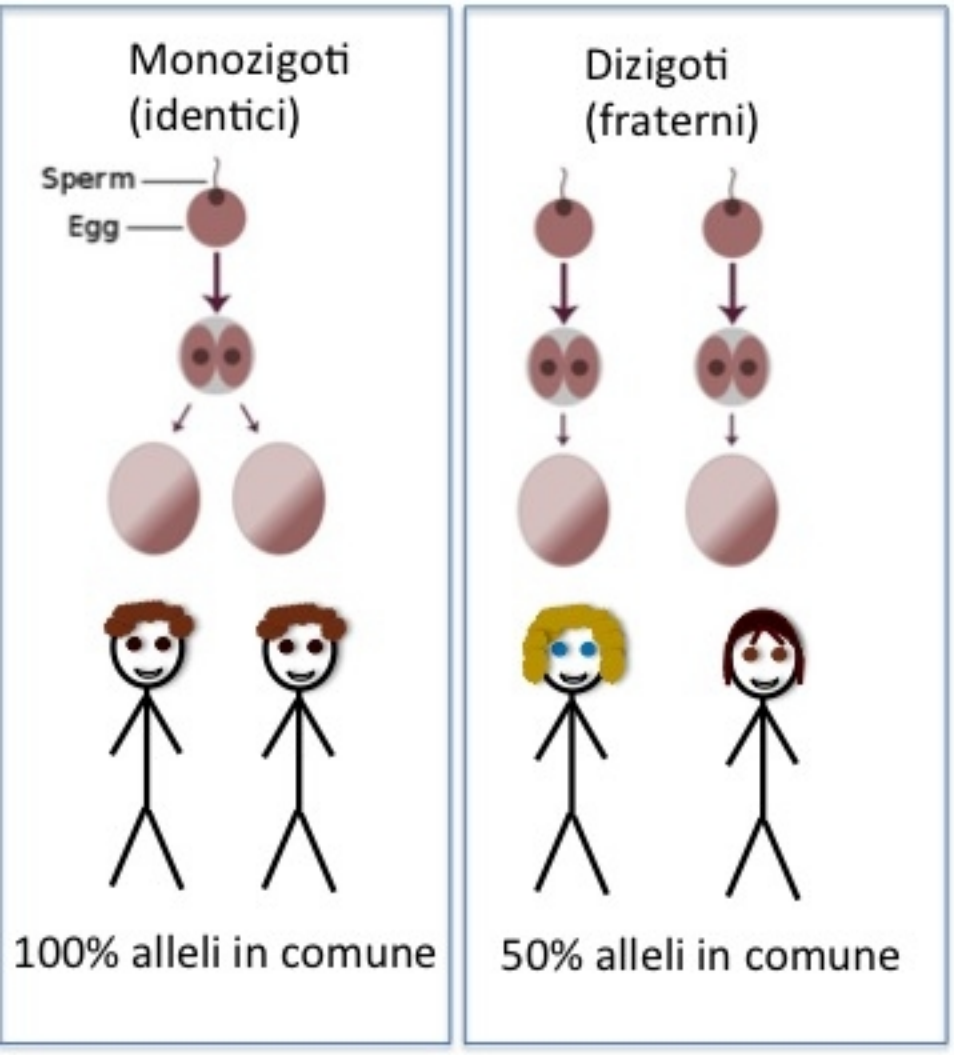


sviluppo e funzionamento del cervello

funzioni cognitive

manifestazioni comportamentali

Autismo e gemelli

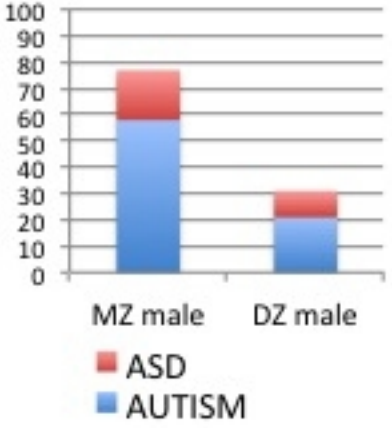


Una maggiore somiglianza tra i gemelli MZ ed i gemelli DZ dà una misura della componente genetica di un carattere fenotipico

In tutti gli studi
concordanza MZ >> DZ

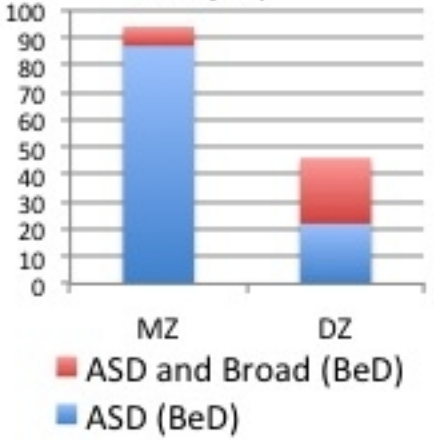
Hallmeyer et al, 2011

(California twin study)



Colvert et al, 2015

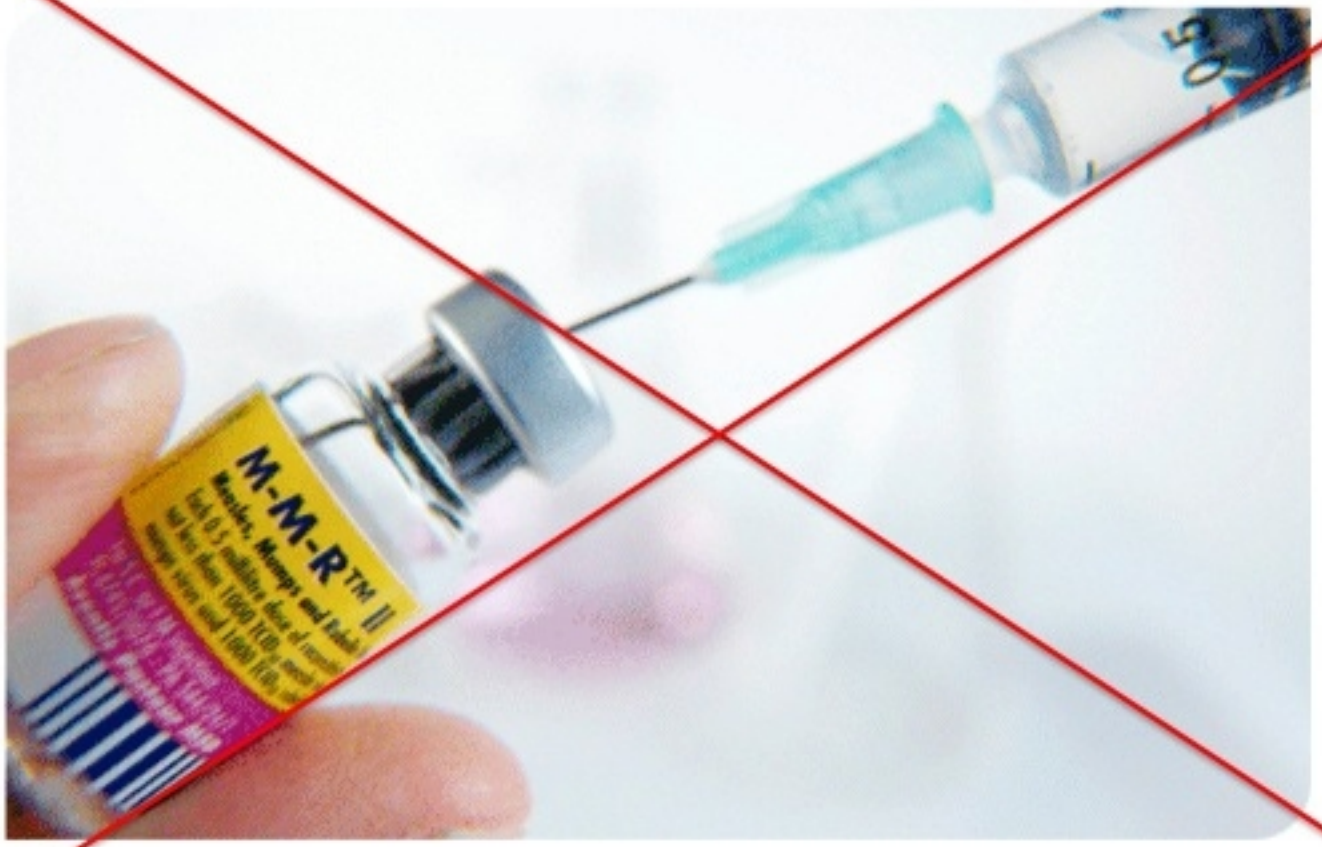
(UK population based twin sample)



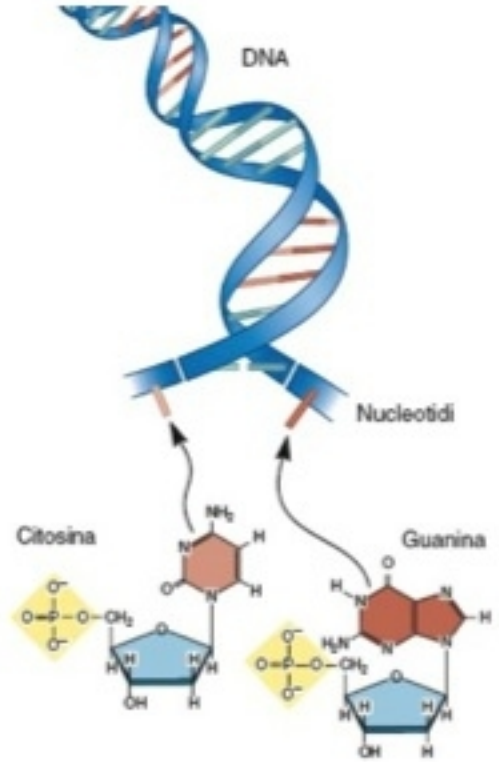
Fattori ambientali ?

L'autismo è causato da un mancato "calore materno" durante la prima infanzia, o da relazioni disfunzionali genitori-bambino

Fattori ambientali ?



GENOTIPO



FENOTIPO

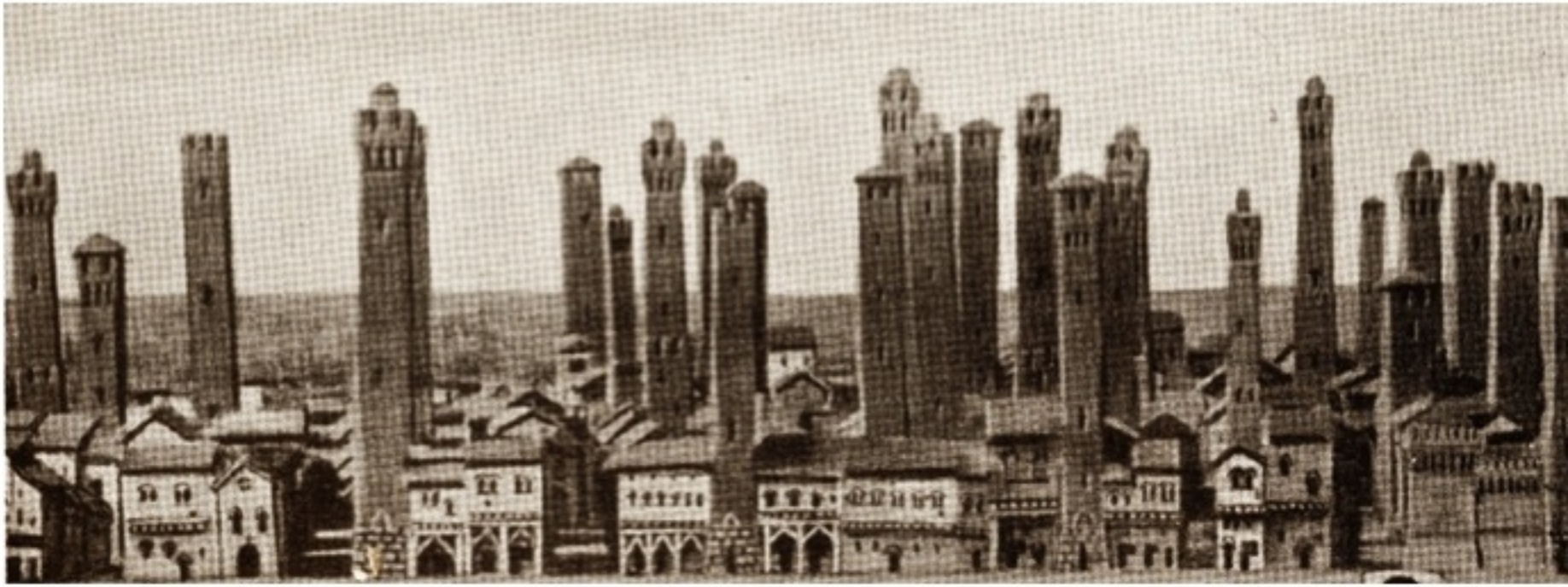
ADI, ADOS, CARS, QI, etc

- Genoma umano aploide :
  ~ 3 x 10^9 bp
  ~ 22.000 geni

La variabilità genetica

- Genoma umano aploide : ~ 3 x 10^9 bp
- ~ 20.000 geni
- I genomi di due individui differiscono per circa l'1%

L'ARCHITETTURA GENETICA DELL'AUTISMO



"architettura genetica" ➔ quali geni? quanti? quale natura e in che modo sono alterati i geni coinvolti nell'eziologia dell'autismo?

Tipi di varianti genetiche

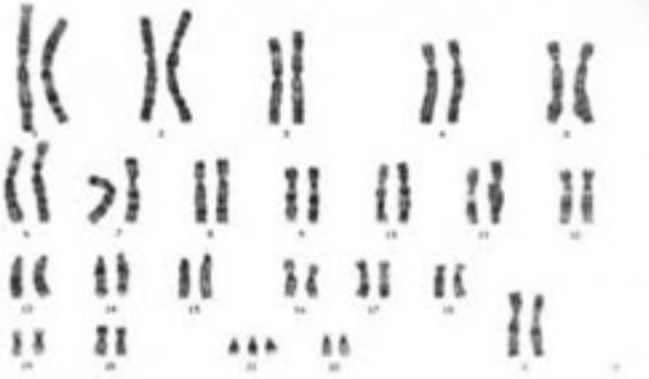
SNV (SNP)
Single Nucleotide Variant/
Polymorphism

ATTGGCCTTAACCCCCGATTATCAGGAT
ATTGGCCTTAACCTCCGATTATCAGGAT

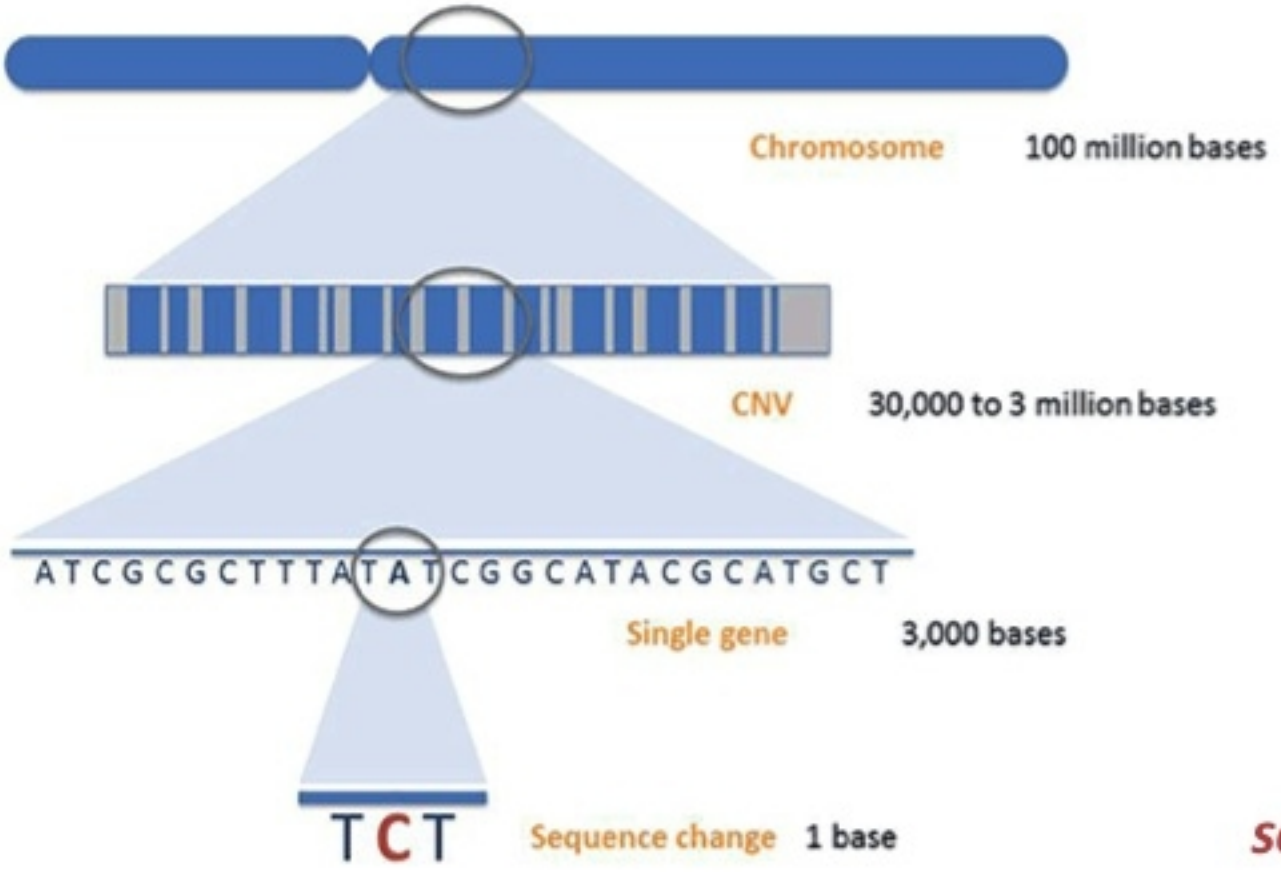
CNV
Copy Number Variant

ATTGGCCTTAGGCCTTAACCCCCGATTATCAGGAT
ATTGGCCTTA-------ACCTCCGATTATCAGGAT

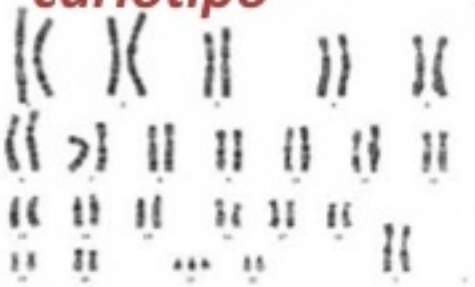
Anomalie cromosomiche



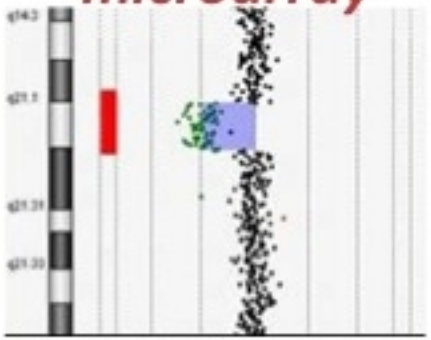
Una questione di scala



cariotipo



microarray



sequenziamento DNA

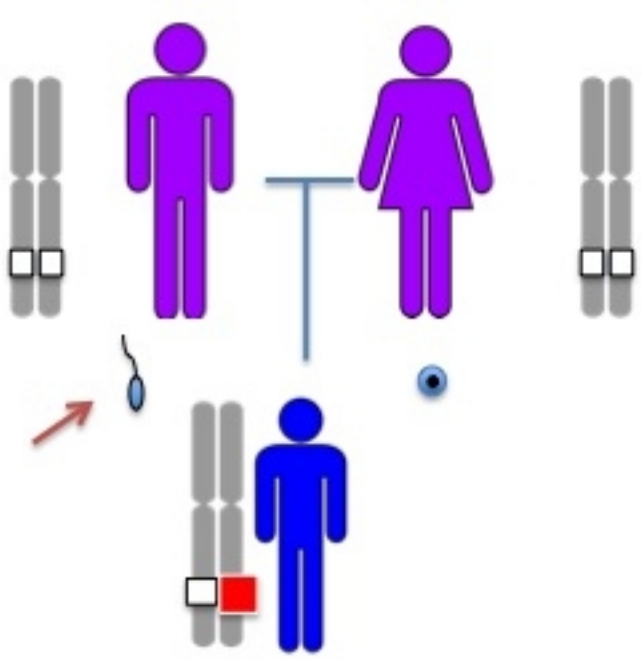
- Sanger: singoli geni
- NGS: interi genomi

Varianti comuni e rare

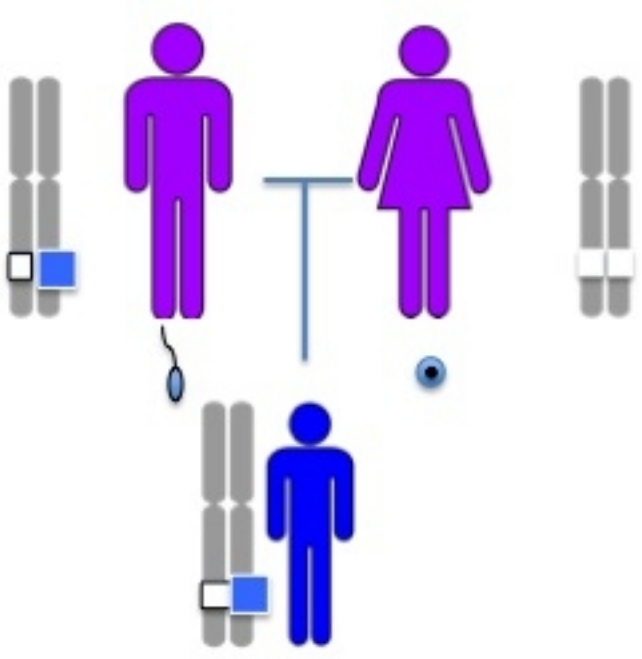
- caattaaaagacacagactggcaaataggataaagagtcaagatccagcagtgtgctgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgctgtattc
- caattaaaagacacagactggcaaattggataaagagttaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagacacagactggcaaattggataaagagtcaagatccaccagtgtgctgtattc
- cgattaaaagacacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgctgtattc
- caattaaaagacacagactggcagattggataaagagtcaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagacacagactggcaaattggataaagagttaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgctgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccagcagtgtgatgtattc
- caattaaaagagacagactggcaaattggataaagagtcaagatccaccagtgtgctgtattc
- caattaaaagacacagactggcaaataggataaagagtcaagatccagcagtgtgatgtattc

Varianti comuni e rare

Varianti comuni e rare

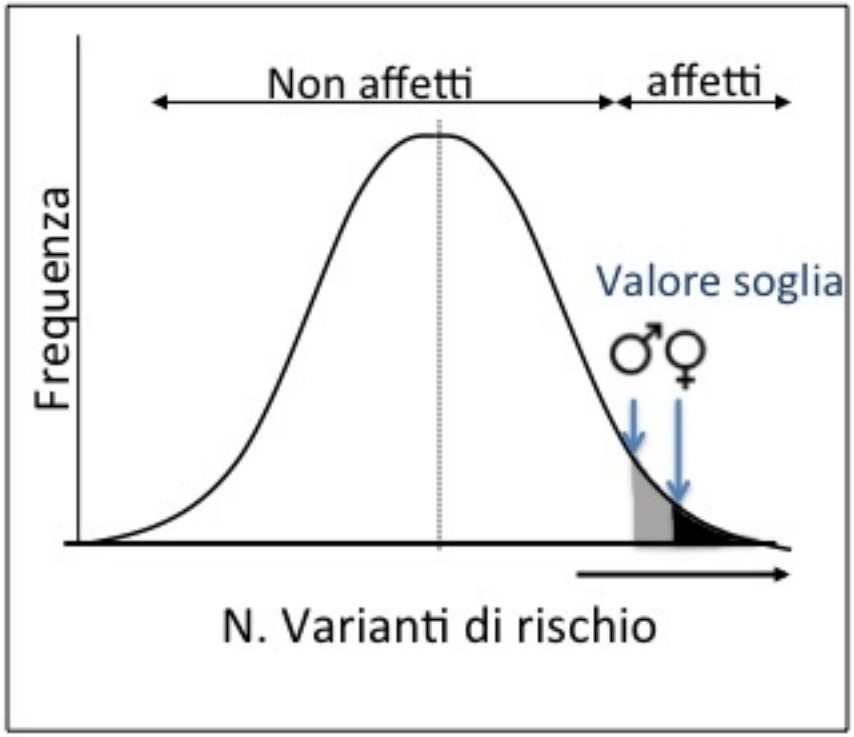


De-novo



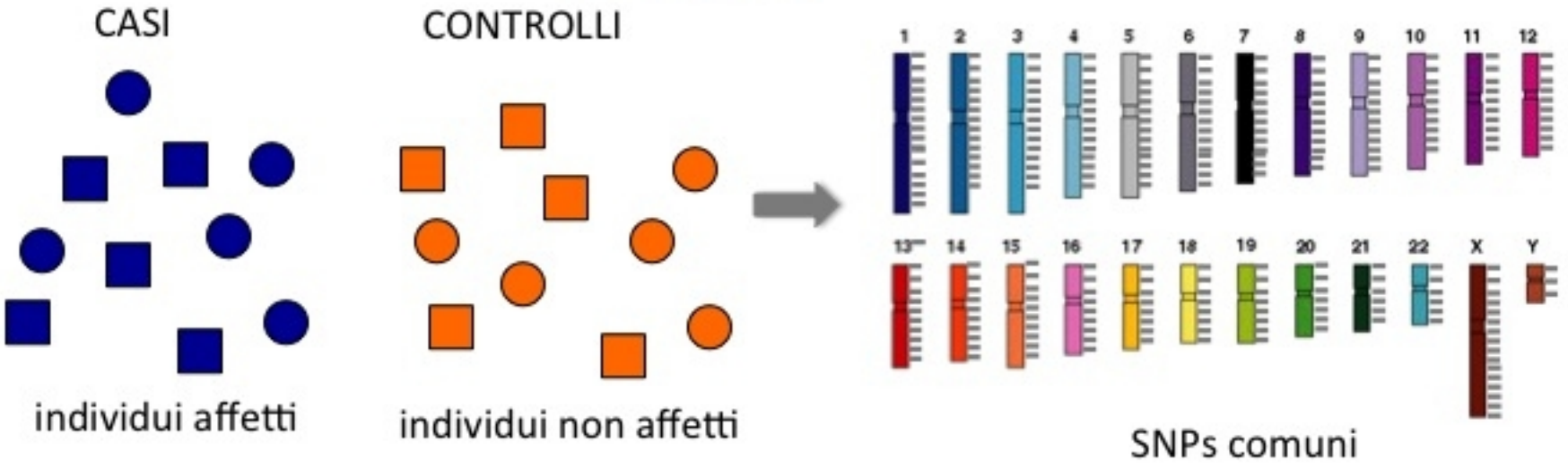
Ereditata

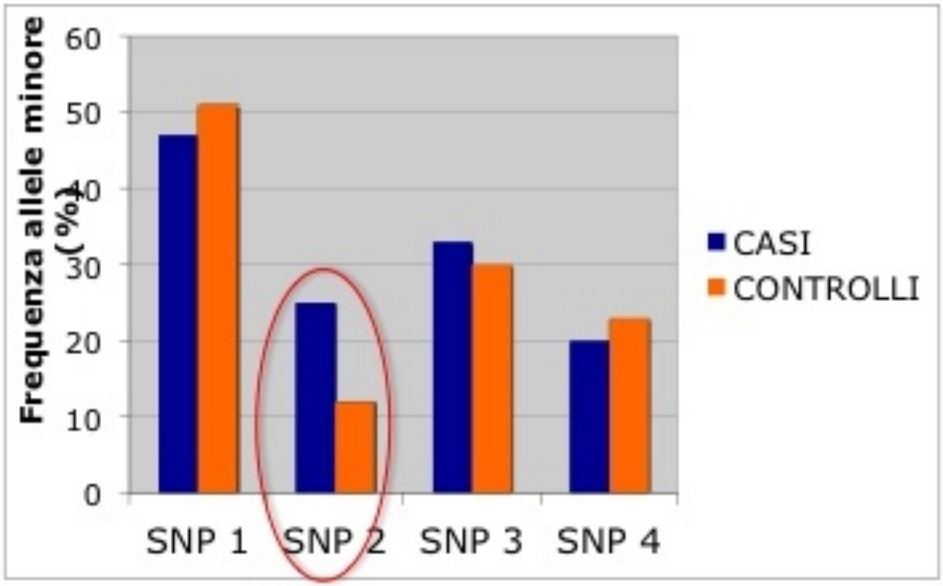
Varianti comuni



- Studi recenti hanno dimostrato che varianti comuni (SNPs) collettivamente hanno un impatto sostanziale sul rischio di autismo
- contribuiscono final al 20%-50% dell'ereditabilità

Genome-wide association studies
GWAS





VARIANTI RARE

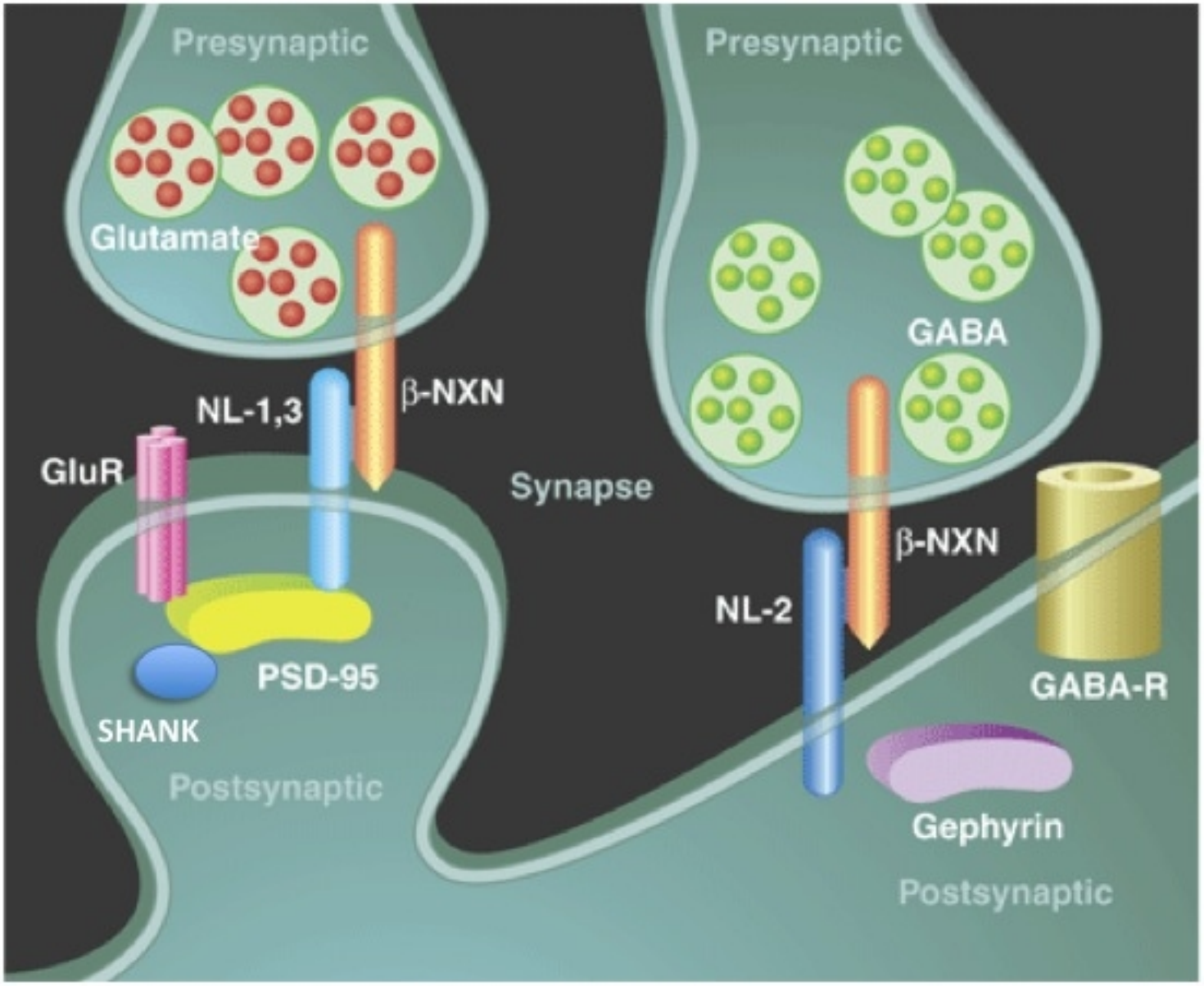
VARIANTI COMUNI

nella popolazione, ciascuna di piccolo effetto

VARIANTI RARE

VARIANTI COMUNI

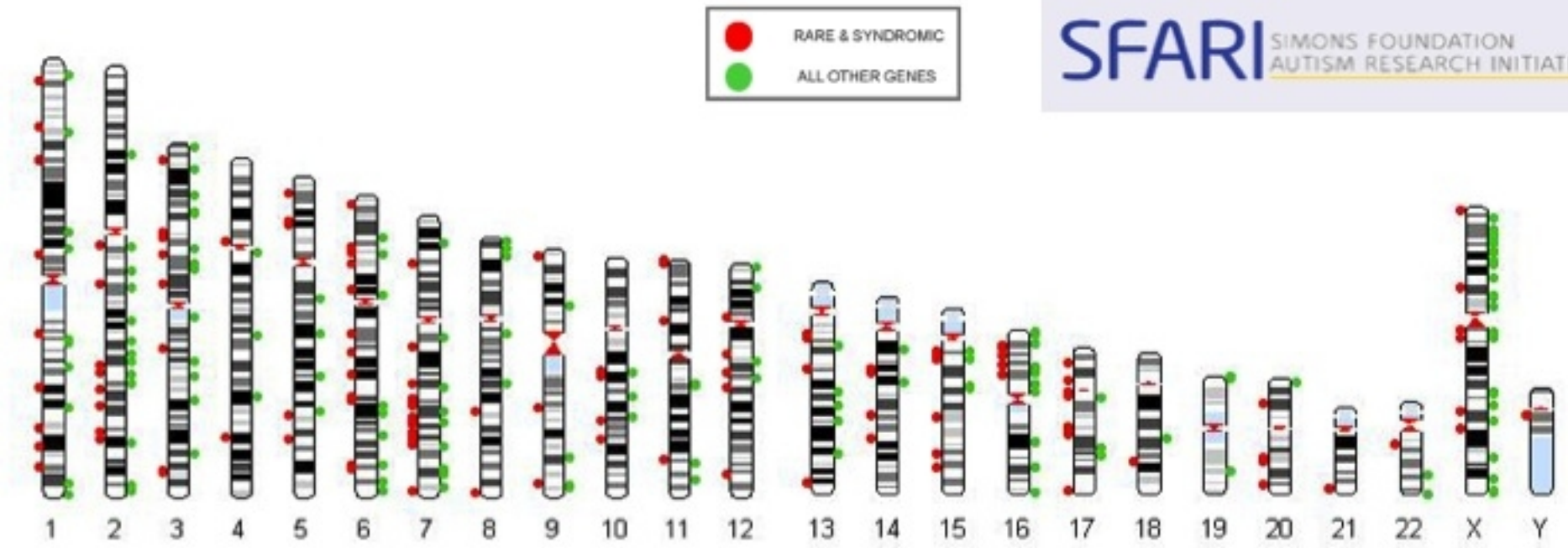
nella popolazione, ciascuna di piccolo effetto


Presynaptic
Glutamate
Presynaptic
GABA
NL-1,3
β-NXN
GluR
Synapse
β-NXN
NL-2
PSD-95
GABA-R
SHANK
Postsynaptic
Gephyrin
Postsynaptic

SFARI GENE Home

A Modular Database for Autism Research

https://gene.sfari.org

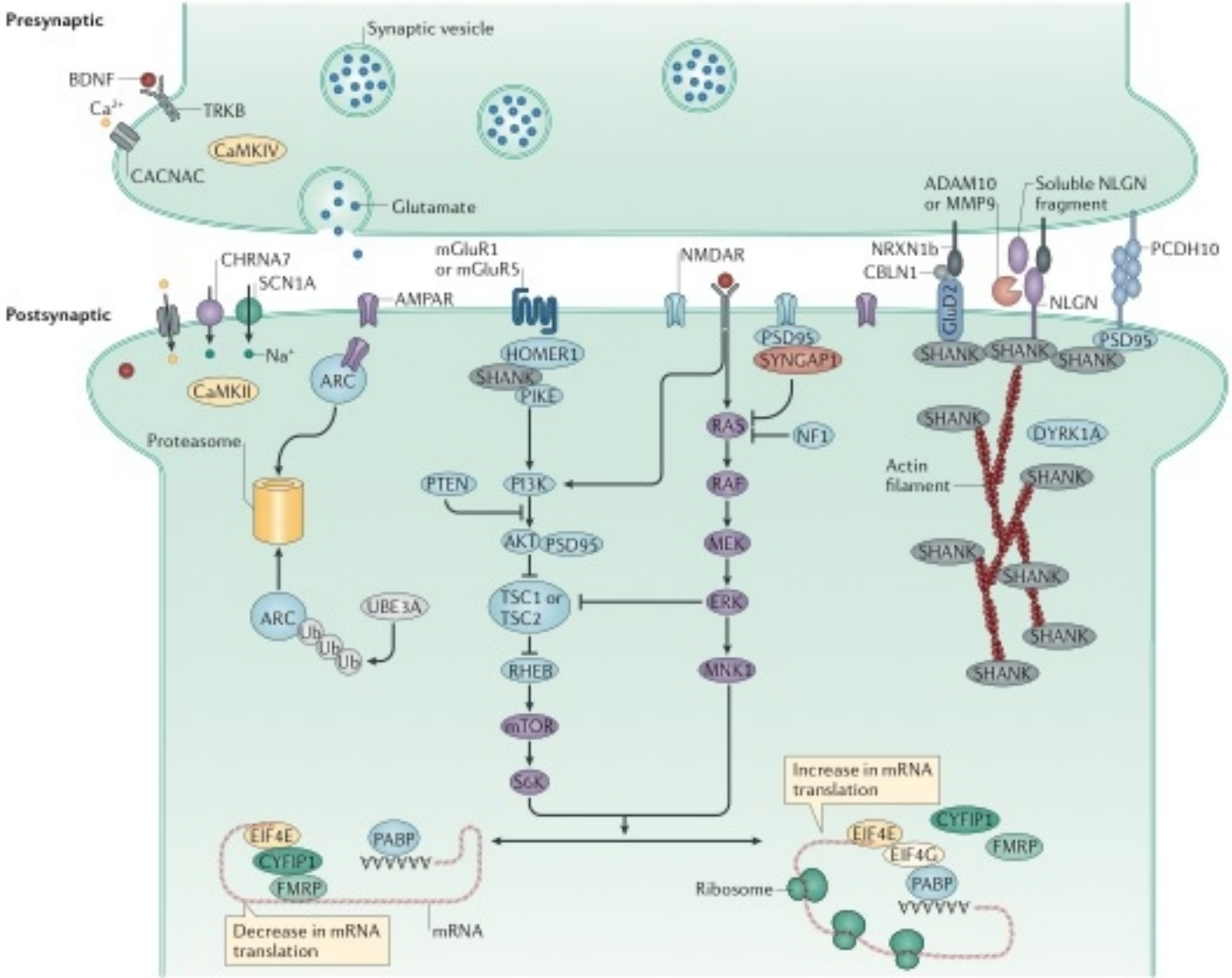


SFARI SIMONS FOUNDATION AUTISM RESEARCH INITIATIVE

Analisi del genoma di migliaia di individui e famiglie con autismo:

- Identificazione di numerosi geni e "loci" associati al disturbo
  - CNV rare o *de novo* ⇐ microarrays
  - Varianti di singoli nucleotidi ⇐ NGS

Centinaia di geni: pathways comuni ?



Bourgeron T. Nat Rev Neurosci 16:551-63 (2015)

Forme “monogeniche” di autismo

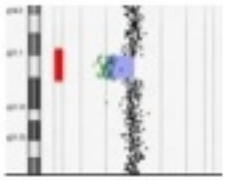
Si puo` stimare che fino al 20% dei casi di autismo potrebbero essere forme ‘MONOGENICHE’

Importanza di identificare e studiare le forme monogeniche:

- migliorare la **diagnosi molecolare**
- **comprendere i meccanismi cellulari e molecolari**
- ✓ Possibilità di studiare le conseguenze neurobiologiche delle mutazioni in **organismi modello**
- ✓ Identificare **gruppi omogenei** di pazienti con la mutazioni nello stesso gene o stesso pathway, per studi successivi:
  - fattori che modificano espressività
  - studi neuroimaging, neuropsicologia
  - ricerca su iPS cells
- trattamenti farmacologici

Dalla biologia alla terapia?

screening genetici

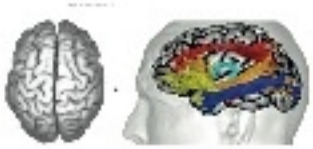


geni coinvolti nello sviluppo e funzione sinaptica

modelli animali

neuroni da iPS cells

studi preclinici



neuroimaging

identificazione di meccanismi patofisiologici e pathways comuni

1 2 3

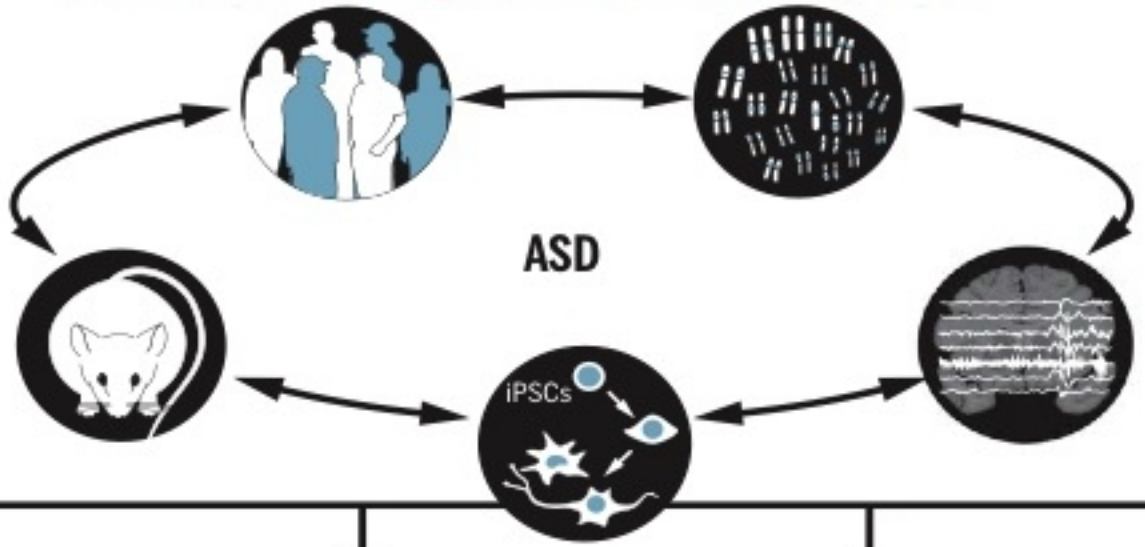
etc

pathways
circuiti neuronali,
regioni cerebrali
Target farmcologici
test farmaci

trials farmacologici

adattato da Delorme R et al Nat Med 19:685-94 (2013)

Dalla biologia alla terapia?

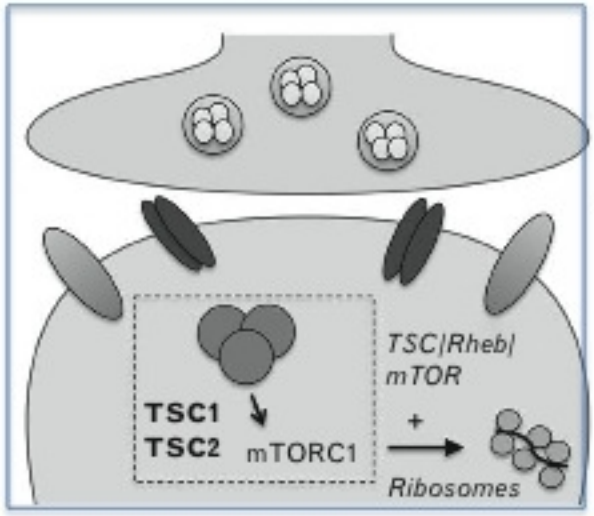


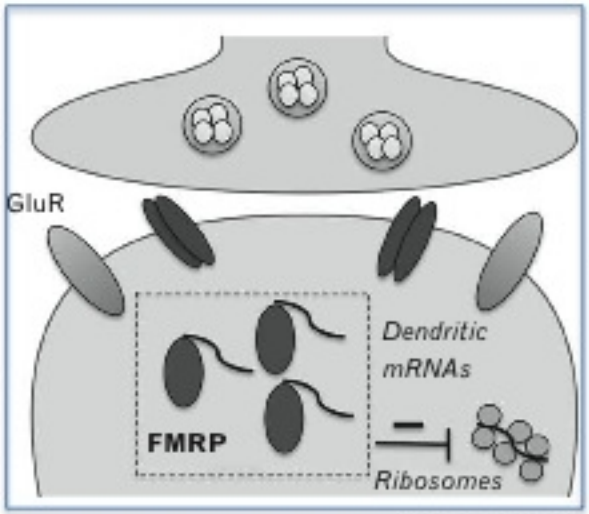
mTOR inhibitor
TSC
PTEN

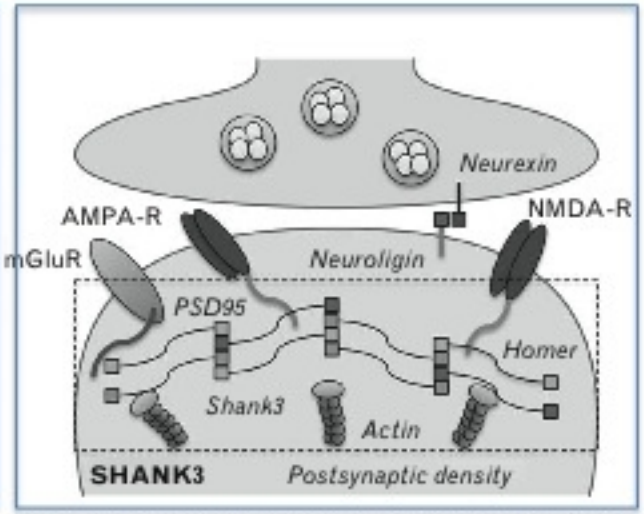
mGluR5 antagonist
FXS
16p11.2 del

IGF-1
Rett
PMS(SHANK3)

?

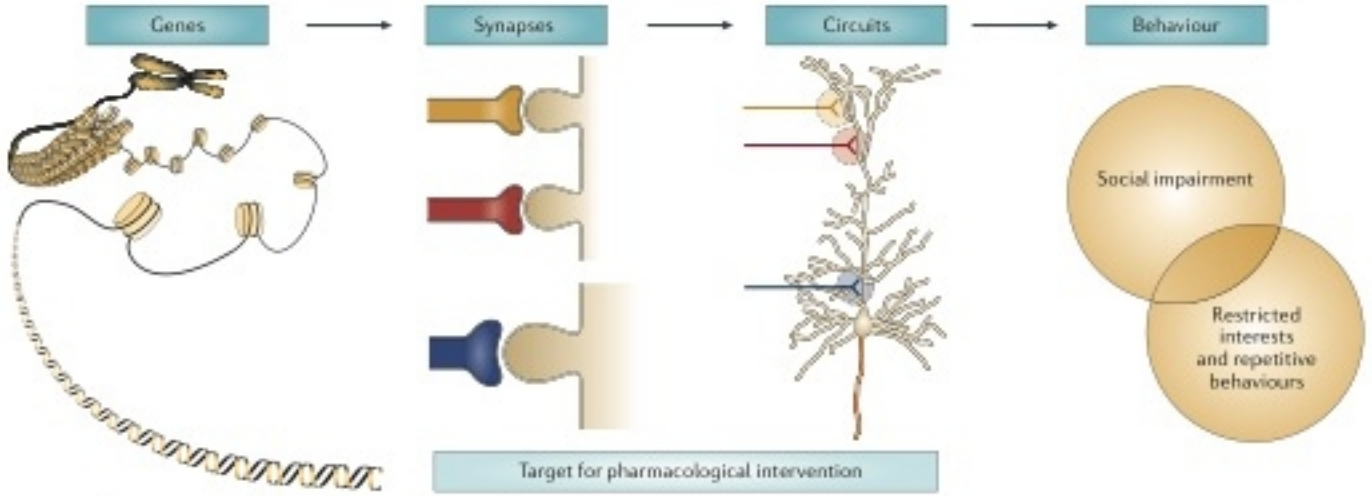






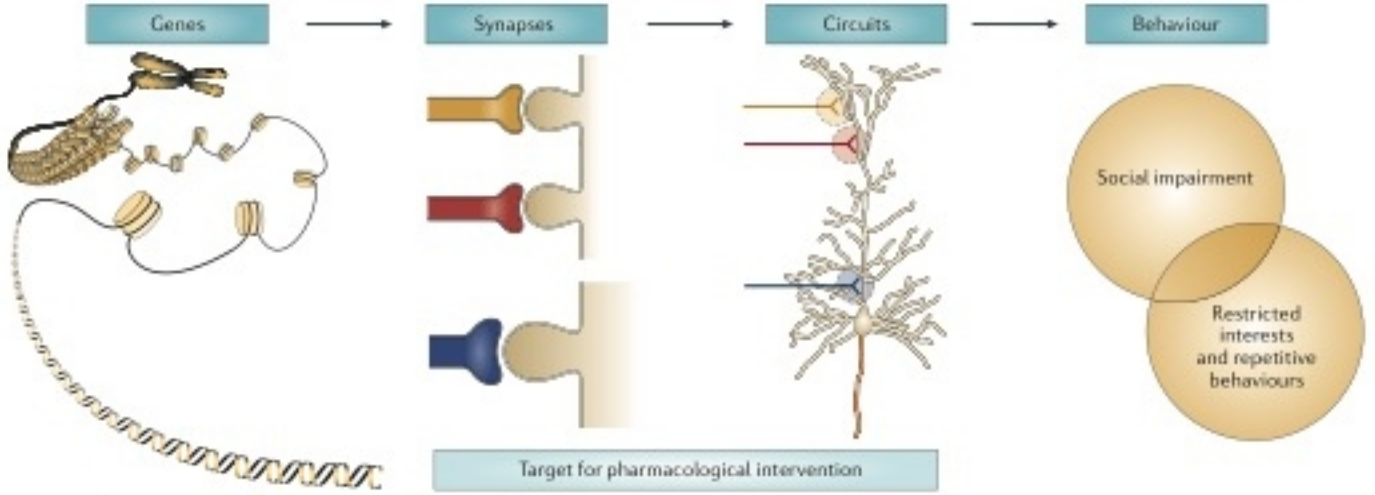
Sahin M & Sur M Science 350 pii: aab3897 (2015)

Dalla genetica, alla biologia, alla terapia?



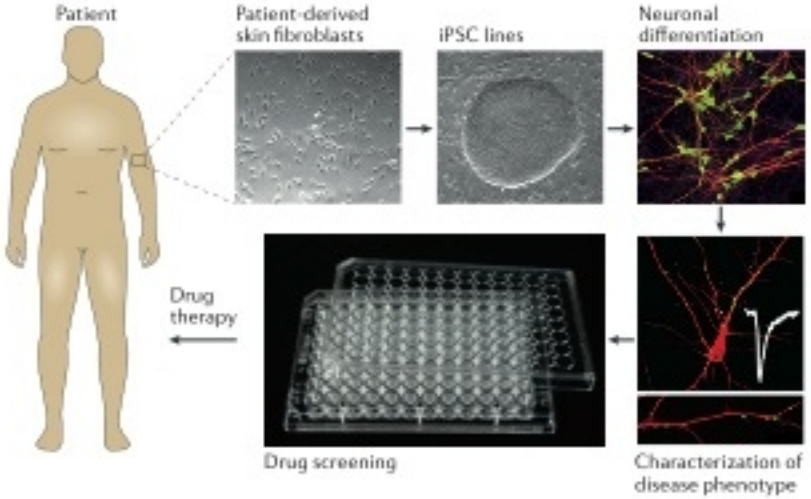
Delorme R et al Nat Med 19:685-94 (2013)

Dalla genetica, alla biologia, alla terapia?



Delorme R et al Nat Med 19:685-94 (2013)

induced Pluripotent Stem Cells



GRAZIE

30° ANGSA onlus
1985-2015
Associazione Nazionale Genitori Soggetti Autistici

LIONS INTERNATIONAL

USR

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
Ufficio Scolastico Regionale per l'Emilia-Romagna
- Direzione Generale -