



## **Ricerca sull'Autismo – Rilevanza Scientifica e Sanitaria**

L'autismo è una grave e frequente malattia di cui non è ancora nota la causa ("The autism enigma" Nature 479:21, 3 novembre 2011), ma di cui è certa la componente genetica.

La comprensione (anche di una) delle cause della malattia costituirebbe un passo enorme verso la possibile individuazione di una cura o trattamento (farmacologico o no) della sua manifestazione clinica, ed in ogni caso contribuirebbe al miglioramento delle metodologie diagnostiche, ad oggi affidate prevalentemente a test psicometrici e a valutazioni del normale sviluppo comportamentale dei soggetti.

Anche la possibilità di sviluppare strumenti diagnostici con biomarcatori o valutazione del rischio genetico, sarebbe quanto mai importante, giacché è comprovato che gli interventi abilitativi ad oggi effettuabili su soggetti autistici sono tanto più efficaci quanto più precoci.

La disponibilità/l'accessibilità a recenti nuove tecnologie per la ricerca genetica ha consentito negli ultimi anni significativi progressi nell'individuazione di geni putativamente coinvolti nella genesi della patologia e dei meccanismi biologici in essa alterati.

Negli ultimi anni il numero di pubblicazioni scientifiche internazionali sull'autismo è aumentato significativamente, così come il numero di iniziative di ricerca pubblica (per es. NIH negli USA), not-for-profit (per es. Autism Speaks in USA), congiunta pubblico-privata (per es. progetto Innovative Medicine Initiative (IMI) in Europa) ed, ancor più recentemente, anche di ricerca privata operata da parte di alcune multinazionali farmaceutiche.

La complessità diagnostica e la varietà fenotipica delle manifestazioni del disturbo autistico richiedono una caratterizzazione clinica rigorosa per poter validamente applicare l'inferenza statistica sui risultati di studi clinici e genetici.



## **L'Area Ricerca Autismo Fondazione Smith Kline**

### **Obiettivi ed Organizzazione**

Nel 2006, Fondazione Smith Kline (FSK), grazie ad una significativa donazione finalizzata, ha istituito al suo interno l'Area Ricerca Autismo FSK, che ha dato vita ad un significativo progetto nazionale di ricerca sulle malattie dello spettro autistico, con l'obiettivo di porre le basi di dati e materiali biologici necessari a svolgere una ricerca assai completa ed integrata a livello genomico, trascrittomico, proteomico e metabolomico sull'autismo, per identificare i fattori biologici coinvolti nella malattia.

Tali dati e materiali sono raccolti e collezionati in modo da essere analizzati isolatamente o per essere conferiti a studi internazionali per aumentare la numerosità campionaria e quindi la potenza statistica dell'indagine scientifica.

Il progetto è stato ideato e gestito da un Comitato Scientifico ed un Comitato Operativo nominati da FSK, che hanno provveduto a definire, approvare e supportare le varie fasi del progetto, così come hanno adempiuto al compito di valutare la rilevanza scientifica e la rispondenza ai requisiti etici di proposte progettuali svolte sul materiale raccolto, di cui nel seguito.

### **Fondamenti del Progetto**

Il progetto è consistito nella messa a punto di una rete nazionale di centri clinici di neuropsichiatria infantile e un protocollo aggiornato e completo per la raccolta di informazioni cliniche sui pazienti e le loro famiglie e per il prelievo di campioni biologici di sangue che sono stati inviati a una unica biobanca nazionale.

Gli operatori dei centri sono stati formati nell'erogazione delle scale diagnostiche (ADI e ADOS) in modo da garantire la "certificazione" della caratterizzazione clinica, oltre ad essere stati opportunamente preparati sugli aspetti operativi dello studio clinico, dall'utilizzo della



cartella clinica elettronica, al trattamento e spedizione dei campioni biologici prelevati durante lo studio.

Per ogni soggetto affetto, e per i suoi genitori e fratelli, vengono preparati e conservati nella biobanca diversi campioni biologici, a partire da prelievi di sangue periferico: DNA, RNA, plasma, linee cellulari linfoblastoidi immortalizzate.

### **Risultati conseguiti ad oggi e consistenza scientifica della banca dati e biobanca**

Il reclutamento è iniziato nel 2008 e al 31.12.2010 tredici centri clinici (situati a Verona, Padova, Brescia, Bosisio Parini, Rimini, Bologna, Pisa, Roma, Napoli, Cagliari, Bari, Catania, Troina) hanno raccolto dati clinici e campioni biologici di soggetti affetti e loro famigliari sani.

Alla data odierna sono stati reclutati 824 soggetti appartenenti a 251 unità famigliari. Sia la banca dati che la biobanca sono ospitate a Verona, la banca dati presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona (AOUI), e la biobanca presso la Sezione di Biologia e Genetica del Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione dell'Università degli Studi.

La completezza della caratterizzazione clinica, la composizione della popolazione oggetto della raccolta (casi e famiglie) sono già state riconosciute come di elevatissima qualità e valore dalla comunità scientifica internazionale, anche in occasione di alcune presentazioni a congressi.

La biobanca, che a nostra conoscenza rappresenta la collezione più ricca e completa a livello nazionale, è considerata di qualità e valore pari alle migliori collezioni di dati e materiale biologico che vengono costituite nel mondo, in modo da poter fornire, quando aggregate, numerosità campionarie adeguate alla valutazione statistica di ipotesi sulla genesi etiopatologica della malattia.

La collezione raccolta di dati clinici e biologici ha già permesso all'Area Ricerca Autismo FSK di partecipare ad uno studio europeo assieme a ricercatori Inglesi, Tedeschi, Danesi,



Olandesi e Islandesi pubblicato su una importante rivista internazionale nel 2011 (Curran S et al Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 Sep;156B(6):633-9. Doi: 10.1002/ajmg.b.31201. Epub 2011 Jun 8). Questo studio è stato effettuato in risposta ad uno studio dell' Autism Genome Project (<http://www.autismgenome.org/>), un gruppo di ricerca genetica internazionale che riunisce collaboratori di più di 50 centri statunitensi, europei e canadesi.

E' stato inoltre accettato per la pubblicazione il 3 ottobre 2011 un secondo lavoro interamente svolto nell'ambito dell'Area Ricerca Autismo FSK (Prandini P et al, The association of rs4307059 and rs35678 markers with Autism Spectrum Disorders is replicated in Italian families, Psychiatric Genetics 2012, in corso di stampa).

#### **Attività di ricerca in corso**

Sono in corso di svolgimento tre progetti approvati dal comitato scientifico il 11.11.2011:

- un progetto di ricerca su nuovi biomarcatori dell'autismo presentato dal dott. E. Domenici di Roche, Basilea in collaborazione con il Max-Planck-Institut fur Psychiatrie di Monaco;
- un progetto di ricerca sull'espressione del gene FOX1, che sembra avere un ruolo centrale nella patologia molecolare dell'autismo (Voineagu I et al, Nature 474:380, 16 giugno 2011), presentato dalla dott.ssa P Prandini della Sezione di Biologia e Genetica del Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione dell'Università di Verona;
- un progetto di ricerca sui profili metabolomici dell'autismo presentato dalla dott.ssa E. Trabetti della Sezione di Biologia e Genetica del Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione dell'Università di Verona in collaborazione con il Helmholtz Zentrum di Monaco-Neuherberg.

E' stato infine inoltrato al Ministero della Università e della Ricerca tramite la Università degli Studi di Verona un Progetto di Ricerca di Interesse Nazionale (PRIN 2010-11) entro la data di scadenza del 16.3.2012 dal titolo "Analisi genomica e funzionale in pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico: un approccio multidisciplinare ed integrato in modelli pre-clinici sul ruolo delle caderine ed altri geni candidati". Il coordinatore scientifico nazionale è il prof.



Pignatti, e le Unità Operative sono: prof. P.F. Pignatti, Università di Verona; dott. M. Passafaro, Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Neuroscienze; dott. M. Giustetto, Università di Torino; Prof. N. Berardi, Università di Firenze; dott. P. D'Adamo, Libera Università Vita Salute S.Raffaele, Milano. Collaboratori internazionali sono: Prof T Illig, Università di Hannover; dott. N. Soranzo, Wellcome Trust Ranger Institute, Hinxton UK; dott. P. Belluart, Cochin Institute INSERM CNRS Université Paris Descartes; dott. L. Pozzo-Miller, Università dell' Alabama; dott. G Di Cristo, Centro ricerca Sainte-Justine, Università di Montreal; prof. D.P. Wolfer, Università di Zurigo.

## **Ipotesi di sviluppo futuro per la nuova Fondazione Italian Autism Network (ItAN)**

Il 4 aprile 2012 sono apparsi ben 3 articoli su Nature (Epub ahead of print: Sanders SJ et al <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature10945.pdf> ; O'Roak BJ et al <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature10989.pdf> e Neale BN et al <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature11011.pdf> ) riguardanti la ricerca di nuove mutazioni del DNA nell'autismo.

I tre articoli indicano alcuni nuovi geni per l'autismo e confermano l'idea che l'autismo rappresenti una malattia eterogenea, nel senso che geni diversi sono coinvolti nella malattia. Prima di questi articoli si stimava che il numero totale di geni ad alto rischio fosse attorno al centinaio, ora questo numero sembra aumentare a un migliaio. Questi geni potranno essere identificati con ulteriori studi e richiedono basi di dati sempre più ampie in termini numerici.

### **Obiettivi**

- preservare il patrimonio scientifico costituito dalla banca dati e biobanca dall'Area Ricerca Autismo FSK, garantendone un'adeguata conservazione e consentendone l'accesso da parte di ricercatori di chiara fama che intendano utilizzarli per migliorare le conoscenze sulla patologia, nel rispetto degli obblighi etici derivanti dalla sponsorizzazione dello studio sopra descritto



- effettuare direttamente o stimolare attività di ricerca autonoma e originale a valere sulla base dati e materiali esistenti nella biobanca, al fine di aumentare le conoscenze sulle cause biologiche dei disturbi dello spettro autistico
- collaborare attivamente con i maggiori network internazionali di ricerca sull'autismo
- raddoppiare l'entità numerica di casi clinici e relativi campioni biologici allo scopo di aumentare significativamente la potenza statistica.

### **Fonti di sostentamento**

- donazioni
- bandi di finanziamento nazionali (vedi bando PRIN sopra citato), Europei ed Internazionali – a tale scopo è auspicabile l'attiva presenza di un nucleo di ricercatori dedicati all'individuazione dei bandi e alla definizione e sottomissione di progetti innovativi e di qualità, in relazione con i gruppi di ricerca più attivi
- rimborsi secondo “tariffario” per il conferimento di campioni/dati a progetti di ricerca internazionali – a tal proposito si segnala come le tre ricerche citate hanno utilizzato le risorse di una grande biobanca americana (Simons Simplex Collection della Simons Foundation Autism Research Initiative <http://sfari.org/sfari-initiatives/simons-simplex-collection>), che ha raccolto i campioni con modalità avanzate e molto simili all'ITAN: stessi criteri di classificazione della malattia, stesso disegno familiare, stessa varietà di materiale biologico. La Simons Simplex Collection ha un tariffario per la fornitura di campioni biologici (<http://sfari.org/sfari-initiatives/simons-simplex-collection/rucdr-biospecimen-prices>) che anche ITAN potrebbe considerare di proporre per reinvestire in ricerca i proventi delle prestazioni contro corrispettivo.
- royalties o proventi derivanti da cessione di proprietà intellettuale che potrebbe essere generata grazie agli studi finanziati dalla Fondazione, e di possibile interesse per lo sviluppo di trattamenti o diagnostici da parte di operatori industriali.