



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO

La prestigiosa rivista Brain ha pubblicato il lavoro internazionale, guidato dall'Università di Torino e dalla Città della Salute di Torino, che fornisce nuove prove sulle basi genetiche dell'autismo

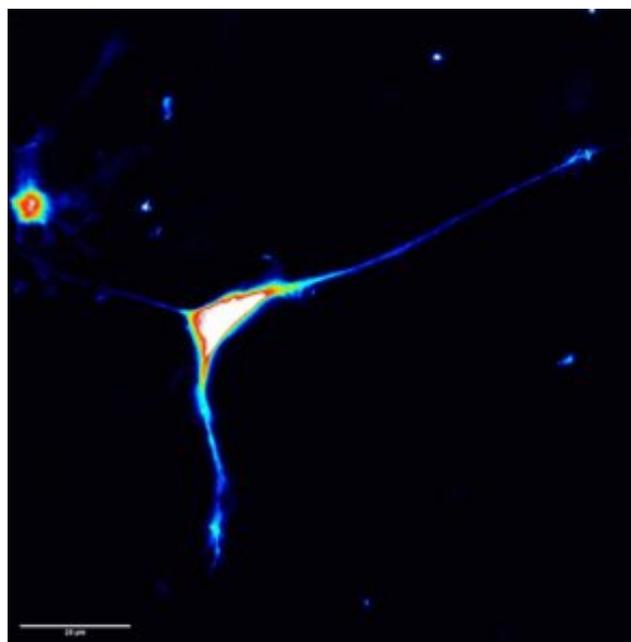


Fig. 1 - Neurone

Torino, 13 gennaio 2023 - CAPRIN1 è un nuovo gene responsabile di autismo. Grazie a uno studio multicentrico internazionale, coordinato dal prof. Alfredo Brusco, docente di Genetica medica del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino e della Genetica medica universitaria della Città della Salute di Torino, sviluppato in collaborazione con l'Università di Colonia e recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale [Brain](#), è stato dimostrato il ruolo del gene CAPRIN 1 nello sviluppo di una rara forma di autismo. Lo studio è basato sulle nuove tecnologie di sequenziamento del DNA e sullo sviluppo di modelli in vitro di cellule neuronali.

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 dell'interazione sociale, alterazione della comunicazione 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 diversi livelli di gravità, tanto da essere definito come spettro autistico, definizione recentemente introdotta nella pratica clinica e indubbiamente più appropriata. Questa evoluzione concettuale sottolinea che la presentazione dei disturbi dello spettro autistico è estremamente eterogenea e correlata a numerosi specifici sottogruppi clinici con specifiche basi biologiche.

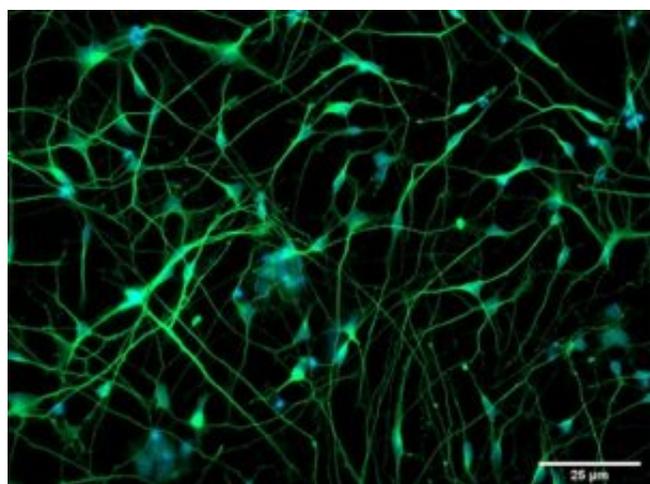


Fig. 2 - Neuroni normali

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 delle basi genetiche dell'autismo, grazie al Progetto NeuroWES di UniTo: progetto collaborativo guidato dai professori Alfredo Brusco del Dipartimento di Scienze Mediche e Giovanni Battista Ferrero del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche.

Lo studio ha permesso di dimostrare che mutazioni nel gene CAPRIN1 sono responsabili di alterazioni di specifici meccanismi neuronali che provocano dal punto di vista clinico una forma di disturbo dello

spettro autistico.

L'uso di tecnologie di sequenziamento dei geni umani (analisi dell'esoma e analisi del genoma) hanno permesso attraverso una collaborazione internazionale di identificare 12 pazienti colpiti da questa forma di disordine del neurosviluppo e comprenderne i meccanismi biologici associati.

La ricerca

Il gruppo di ricerca del Progetto NeuroWES si è dedicato dal 2015 allo studio della genetica dei disturbi dello spettro autistico, grazie alla collaborazione con molti gruppi italiani e dell'Autism Sequencing Consortium (ASC) alla Icahn School of Medicine, Mount Sinai di New York. L'analisi di centinaia di pazienti ha permesso di individuare un caso piemontese in cui era persa un'ampia regione di un cromosoma che comprendeva il gene CAPRIN1.

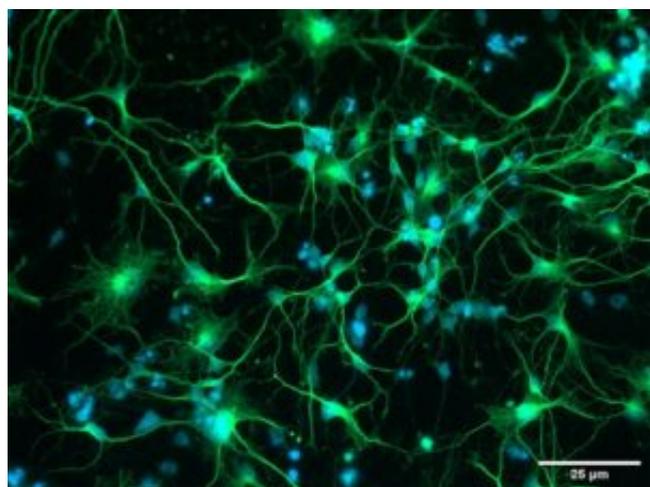


Fig. 3 - Neuroni difettosi

Questa iniziale osservazione ha permesso di ipotizzare il ruolo di CAPRIN 1 nella patogenesi dell'autismo e la successiva identificazione di 12 pazienti con una mutazione nel gene ne ha dimostrato il ruolo patogenico. I pazienti mostrano ritardo del linguaggio, disabilità intellettiva, deficit di attenzione e iperattività, disturbo dello spettro autistico.

Per approfondire i meccanismi patologici correlati a queste mutazioni, la dott.ssa Lisa Pavinato,

dottoranda presso il Dipartimento di Scienze Mediche, ha lavorato per quasi un anno presso il laboratorio della prof.ssa Brunhilde Wirth all'Istituto di Genetica Umana di Colonia (Germania).

“Abbiamo utilizzato la tecnologia CRISPR/Cas9 per modificare cellule pluripotenti umane in coltura in modo da spegnere una delle due copie del gene, mimando così la situazione dei pazienti - spiega la dott.ssa Pavinato - La parte più complessa dello studio è stato derivare dei neuroni da queste cellule, e studiarne la funzione in laboratorio”.

Un approccio anche noto come “Malattia in provetta” o “disease in a dish”. La ricerca ha dimostrato che perdere una delle due copie di CAPRIN1 causa un'alterazione della organizzazione e della funzione dei neuroni, nonché della loro attività elettrica. L'importanza dello studio risiede, inoltre, nella definizione del ruolo biologico di CAPRIN1, in quanto è stato possibile dimostrare che regola la sintesi di molte proteine nei neuroni regolando l'espressione di molti geni nel cervello. CAPRIN1 è una proteina molto importante, quindi, uno snodo all'intersezione di numerosi meccanismi biologici dei neuroni, che permetterà di identificare numerosi altri geni associati a disordini del neurosviluppo.

Le prospettive

La ricerca pubblicata su CAPRIN1 segue una serie di lavori pubblicati nel contesto del Progetto NeuroWES che ha contribuito a chiarire le basi genetiche del disturbo dello spettro autistico. I dati ora pubblicati sono solo la punta di un iceberg: in collaborazione con genetisti clinici, pediatri, neuropsichiatri infantili è stata raccolta un'ampia casistica sottoposta alle indagini genomiche ed è in corso la progressiva valutazione dei risultati delle analisi dei casi piemontesi, rivalutando le famiglie alla luce dei dati genetici, grazie ad Ambulatori dedicati a questo progetto istituiti presso la Genetica Medica della Città della Salute di Torino, diretta dalla prof.ssa Barbara Pasini, l'ospedale Infantile Regina Margherita, sotto la responsabilità del prof. Alessandro Mussa, presso l'Azienda ospedaliera-universitaria San Luigi Gonzaga, sotto la responsabilità del prof. Giovanni Battista Ferrero.

È rilevante sottolineare come si stia riportando alle famiglie dei pazienti una diagnosi definitiva in oltre il 30% dei casi analizzati e, allo stesso tempo, lavorando su nuovi geni associati a disturbo dello spettro autistico che si stanno attivamente studiando.

L'identificazione di nuovi geni associati a forme di disturbo dello spettro autistico è in rapida evoluzione e si prevede siano oltre 1.000 i geni implicati nella patogenesi di questa condizione. Infatti, buona parte

dei disturbi del neurosviluppo associati ad autismo sono probabilmente associati a diverse varianti in geni coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso centrale in grado di esitare in franca patologia solo quando sinergicamente presenti.

Le sfide del prossimo futuro, che potranno essere affrontate proprio grazie alle collaborazioni internazionali, sono molteplici: identificare nuovi geni e meccanismi correlati ai disturbi dello spettro autistico, classificare i pazienti in base ai meccanismi biologici coinvolti nelle specifiche forme cliniche, porre le basi per future terapie nel contesto di un approccio di medicina di precisione.

Identificare nuovi geni significa quindi non solo comprendere meglio la neurobiologia di queste malattie, ma anche fornire risposte alle famiglie con pazienti affetti da disturbo dello spettro autistico, e porre le basi per i futuri approcci terapeutici.

Fig. 1 - Neurone. Immagine di un neurone derivato da cellule staminali, acquisita con microscopio confocale e tecniche di immunofluorescenza. I diversi colori indicano intensità di segnale diverso della proteina CAPRIN1 oggetto di studio.

Fig. 2 e 3 - Neuroni normali vs neuroni difettosi. La riduzione della quantità del gene CAPRIN1, causa diversi difetti delle cellule, inclusa una completa perdita dell'organizzazione neuronale. Nell'immagine, acquisita con microscopio confocale e tecniche di immunofluorescenza, si vede il confronto tra le cellule sane e quelle difettive.