

Genetica. Ricerca su *Nature Genetics*, capofila l'Italia scopre che somministrando un inibitore di un enzima studiato per i tumori si ripristina il suo corretto funzionamento

“Con un farmaco l'autismo si potrà battere”

GIUSEPPE TESTA*

IL NOSTRO studio pubblicato ieri su *Nature Genetics* fa avanzare una metodologia d'avanguardia per la ricerca: il “disease modeling”, ovvero la creazione di avatar cel-

lulari per lo studio dell'autismo e delle malattie mentali. Una delle frontiere più emozionanti ed ambiziose della ricerca biomedica scaturisce dalla capacità di riprogrammare le nostre cellule, facendo leva su pochi geni chiave. A partire dal 2006, con il lavoro del premio Nobel giapponese Yamanaka, questa capacità è cresciuta esponenzialmente, spalancando le porte a un intero campo di studi: il “disease modeling”, la creazione di modelli in vitro di malattie umane. Tutto parte dalla possibilità di riprogrammare cellule della pelle in cellule staminali pluripotenti, cioè riportate ad uno stadio analogo a quello delle staminali embrionali da cui hanno origine tutti i nostri organi. Queste staminali riprogrammate possono essere quindi reindirizzate a dare origine, sempre in vitro, a tutti i tipi di cellule del nostro corpo. Ed è qui che si apre la nuova frontiera per lo studio delle malattie genetiche, in primis quelle causate dal difetto di un singolo gene, ma anche quelle causate dall'intreccio di fattori genetici e ambientali, dalle malattie neuropsichiatriche ai tumori. Se infatti le cellule di partenza recano in sé una o più anomalie genetiche, queste le ritroveremo naturalmente anche nelle cellule staminali in cui riusciamo a riprogrammarle, e quindi anche in tutti i loro derivati (ad esempio neuroni, cellule del fegato

etc.). Riusciamo a riprodurre, all'esterno del paziente, vari tipi di “sue” cellule (scegliendo quelle più importanti per la specifica malattia), incluse quelle che per ovvi motivi erano rimaste finora praticamente inaccessibili alla ricerca, come appunto i neuroni. Un processo di esternalizzazione cui non a caso nel mio laboratorio ci riferiamo come “avatars”, una sorta di avamposti cellulari del corpo che mirano a rappresentarne i tratti salienti di salute e malattia, e su cui poter non solo studiare i meccanismi della patologia, ma anche testare nuovi farmaci. Qui, dove anche l'Europa è all'avanguardia, studiamo in laboratorio specifiche malattie dello sviluppo cerebrale (come l'autismo e la disabilità mentale) e alcuni tipi di tumori, concentrandoci su vari fattori epigenetici, vale a dire quelle proteine che agiscono sul DNA, o sull'impalcatura attorno a cui è avvolto, accendendo o spegnendo a cascata le migliaia di geni che regolano la funzione delle nostre cellule.

Una delle novità più interessanti emerse negli ultimi anni è infatti che difetti in questi fattori sono alla base sia di molti tumori che di molte malattie neuropsichiatriche, ponendoci la grande sfida, ma anche l'opportunità, di capire come gli stessi geni possano causare malattie diverse a seconda della fase dello sviluppo in cui vengono colpiti. Nel nostro lavoro più recente abbiamo applicato la riprogrammazione cellulare a due malattie speculari causate da alterazioni nella dose di 26 geni,

un numero piccolo rispetto al totale di circa 30.000 ma in grado di influenzare aspetti fondativi della condizione umana quali il linguaggio e la socialità. Nella sindrome di Williams infatti, di questi geni ne manca una copia, e questo causa una particolare forma di disabilità intellettiva che risparmia in buona parte il linguaggio e dà luogo a una forma di ipersocialità. Quando di questi geni ce n'è invece una copia in più si ha una sindrome per molti versi speculare, e cioè grave compromissione del linguaggio e della socialità fino all'autismo conclamato. Sorprendentemente, abbiamo scoperto che queste alterazioni non solo modificano i circuiti molecolari dei principali organi colpiti dalle due malattie, ma che lo fanno fin dai primissimi stadi dello sviluppo.

* Dip. Scienze Salute, univ. Milano;

Dir. Lab. Epigenetica-Ieo

© RIPRODUZIONE RISERVATA

La scoperta

È "serendipity": scoperta "fatta per caso". Durante ricerche sul cancro si è visto che alcuni geni sono coinvolti anche nell'autismo. Da qui il lavoro su *Nature Genetics* (22 scienziati tra Italia, UK e Usa coordinati da Testa) sull'enzima LSD1: se inibito corregge alcuni circuiti molecolari. Ora lo screening sui possibili farmaci.

I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

AREE COINVOLTE

- l'interazione sociale
- le capacità comunicative
- Il comportamento
- il tipo di interessi e attività

LE CAUSE MULTIPLE FATTORI IN INTERAZIONE



Fattori auto-immunitari



Inquinamento ambientale

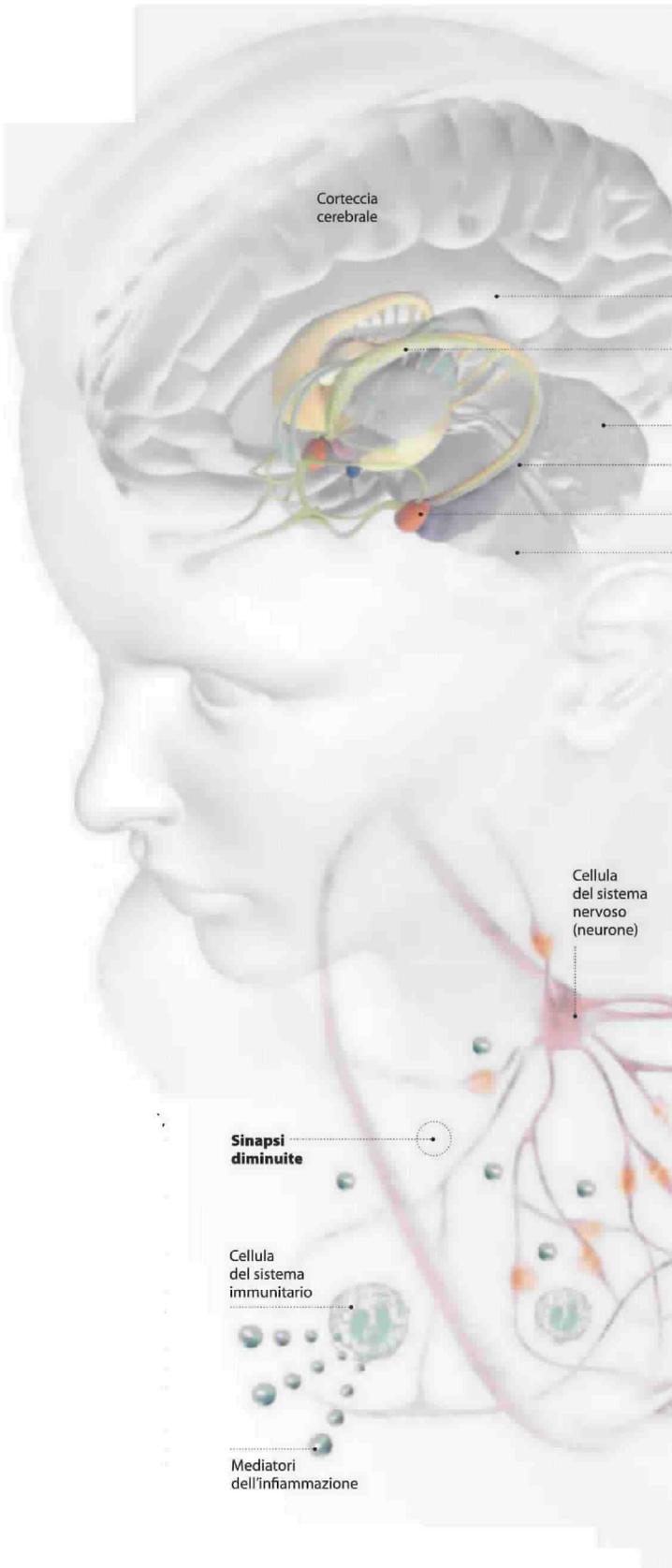


Alterazioni mitocondriali



Stress in gravidanza

Principali fattori identificati finora dalla comunità scientifica



INCIDENZA IN ITALIA

2-6 per mille
sul totale della popolazione

QUANDO ESORDISCONO

Nei primi 3 anni di vita

Le aree coinvolte

Neuroni
Più piccoli, densamente distribuiti in alcune aree e con meno connessioni

AUTISMO E ASPERGER

Le sfere generalmente compromesse

Autismo

SINDROME di Asperger

SOCIALE

COMPORAMENTO

COMUNICAZIONE E LINGUAGGIO

Il danneggiamento delle cellule nervose

1

In soggetti predisposti geneticamente, lo stress in gravidanza, l'inquinamento da mercurio e da scarichi di diesel attivano l'infiammazione intracerebrale

Mediatori dell'infiammazione

2

L'infiammazione cerebrale danneggia i mitocondri. Questi producono meno energia e si sviluppano poche connessioni (sinapsi) tra le cellule nervose

Sinapsi

Cellula del sistema nervoso (neurone)

LE CELLULE STAMINALI IPSC

(Induced Pluripotent Stem Cells). Cellule pluripotenti prodotte in vitro da cellule adulte

Cellule adulte



Staminali IPSC



Tessuti cellulari di diverso tipo



NUOVE POSSIBILITÀ DELLA RICERCA



Creare modelli di patogenesi della malattia



Provare farmaci sui modelli creati in laboratorio



Identificare geni difettosi associati alla malattia



I geni difettosi possono essere modificati in laboratorio e poi iniettati nelle cellule IPSC

