

30. novembre

## Epigenetica del disturbo dello spettro autistico

*Autism is not a disability, it's a different ability*  
Stuart Duncan

Secondo i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie, a circa 1 bambino su 36 negli Stati Uniti viene diagnosticato l'ASD. Numerosi studi condotti su gemelli suggeriscono circa il 90% di ereditarietà. Sebbene siano stati identificati centinaia di geni associati all'ASD, ha aggiunto, il modo in cui questi geni potrebbero contribuire al disturbo è in gran parte sconosciuto.

Alcune persone con disturbo dello spettro autistico hanno difficoltà a parlare, anche in questa condizione la base neurologica di tali deficit di comunicazione è praticamente inesplorata.

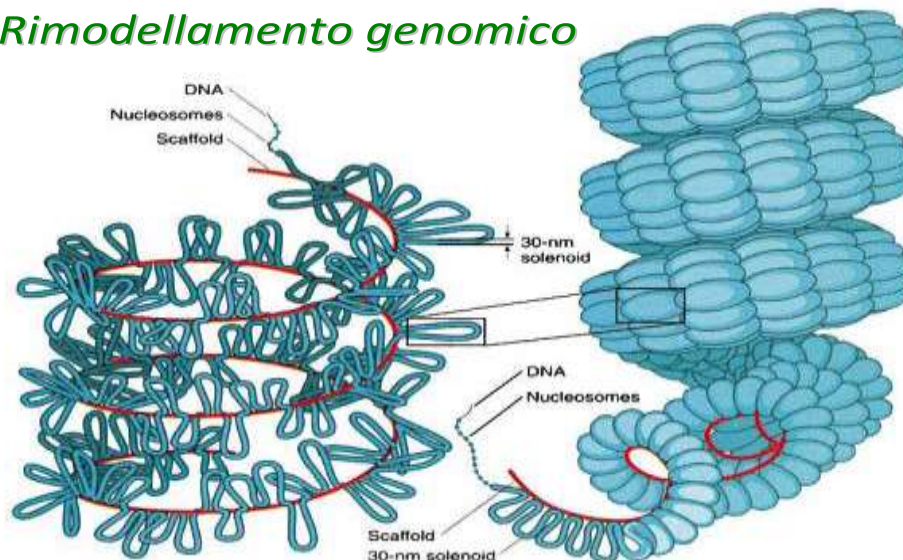
Numerose evidenze sperimentali riconducono questa situazione a **un difettoso rimodellamento del genoma e della cromatina** in particolare a carico delle **popolazioni neuronali dell'ippocampo**

### Rimodellamento epigenetico e spettro autistico

Il **rimodellamento epigenetico** della cromatina è un passo essenziale nella differenziazione cellulare e si ritiene che determini e mantenga l'identità cellulare

Gli studi hanno dimostrato che le cellule indifferenziate hanno uno stato della cromatina globalmente "aperto" che passa a uno stato più compatto quando le cellule si differenziano e acquisiscono la loro identità. **La regolazione della cromatina è necessaria per la corretta espressione genica e per lo sviluppo del cervello con funzioni critiche nello stabilire le identità cellulari e il cablaggio dei circuiti neuronali.**

### Rimodellamento genomico



È anche uno dei principali percorsi interrotti nel disturbo dello spettro autistico (ASD) con mutazioni causative identificate in diversi geni che codificano per i rimodellatori della cromatina (ad esempio *ARID1B*, *CHD8* e *SETD5*)

Studi recenti hanno dimostrato che i geni dell'ASD si arricchiscono in specifici tipi di cellule nel cervello durante lo sviluppo e che i cambiamenti nelle reti di regolazione dei geni nell'ASD si verificano in modo specifico per il tipo di cellula nel cervello

**Velmeshev D et al . Single-cell genomics identifies cell type-specific molecular changes in autism. Science. 2019 May 17;364(6441):685-689.**

### **Centralità dell 'ippocampo nella definizione di spettro autistico**

**L'ippocampo**, noto per il suo ruolo nella formazione della memoria è caratterizzato da una distinta diversità cellulare che media specifiche funzioni ippocampali È composto da diverse regioni che includono il giro dentato e il cornu ammonis 1 (CA1), CA2 e CA3. Ognuna di queste regioni ha la propria identità, proprietà uniche e tipi cellulari specifici che esprimono marcatori specifici della regione.

Studi di sequenziamento di singole cellule hanno chiarito i diversi sottotipi cellulari nell'ippocampo e identificato i loro marcatori specifici .

Molteplici regioni del cervello sono state implicate nella patogenesi dell'ASD, compreso l'ippocampo È stato dimostrato che l'ippocampo è compromesso negli individui con ASD, sia strutturalmente che funzionalmente compreso un modello anormale di sviluppo dell'ippocampo con un volume ippocampale maggiore e una connettività funzionale anormale durante l'apprendimento in individui con ASD. rispetto ai controlli Tuttavia, non sono noti i tipi specifici di cellule dell'ippocampo particolarmente colpiti nell'ASD.

**Schumann cm et al The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. J. Neurosci. 24, 6392–6401 (2004).**

**Reinhardt VP et al. Understanding hippocampal development in young children with autism spectrum disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 59, 1069–1079 (2020).**

**Solomon M et al. Atypical learning in autism spectrum disorders: A functional magnetic resonance imaging study of transitive inference. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 54, 947–955 (201529).**

**Banker SM et al. Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. Trends Neurosci. 44, 793–807 (2021).**

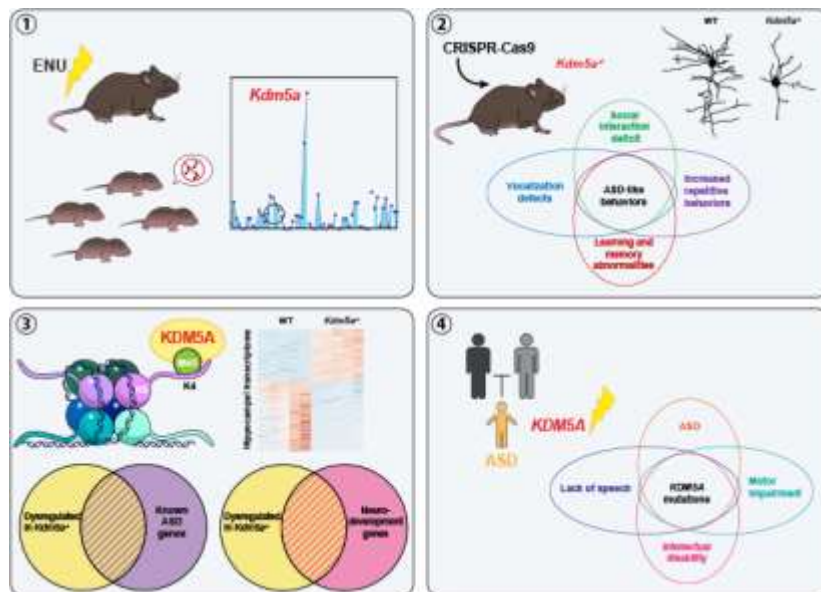


Secondo i ricercatori del **Southwestern Medical Center dell'UT** un gene precedentemente collegato al disturbo dello **spettro autistico (ASD)** sembra svolgere un ruolo importante nel guidare **le cellule dell'ippocampo** del cervello verso la loro identità definitiva.



**Maria Chahrouh**, Ph.D., professore associato presso il Centro Eugene McDermott per la crescita e lo sviluppo umano e il Centro per la genetica della difesa dell'ospite presso l'UT Southwestern, è anche ricercatrice presso il Peter O'Donnell Jr. Brain Institute nel 2020 insieme al suo team hanno scoperto un gene associato all'ASD chiamato **KDM5A**, dimostrando che i pazienti portatori di mutazioni in questo gene hanno tipicamente ASD, mancanza di linguaggio, disabilità intellettiva e altri sintomi.

Utilizzando un approccio di genetica avanzata (1) seguito da validazione mirata, fenotipizzazione neurocomportamentale (2) e profilazione trascrittomica nei topi (3) sono stati quindi identificati i pazienti con autismo che presentavano mutazioni patogene di **KDM5A** (4)



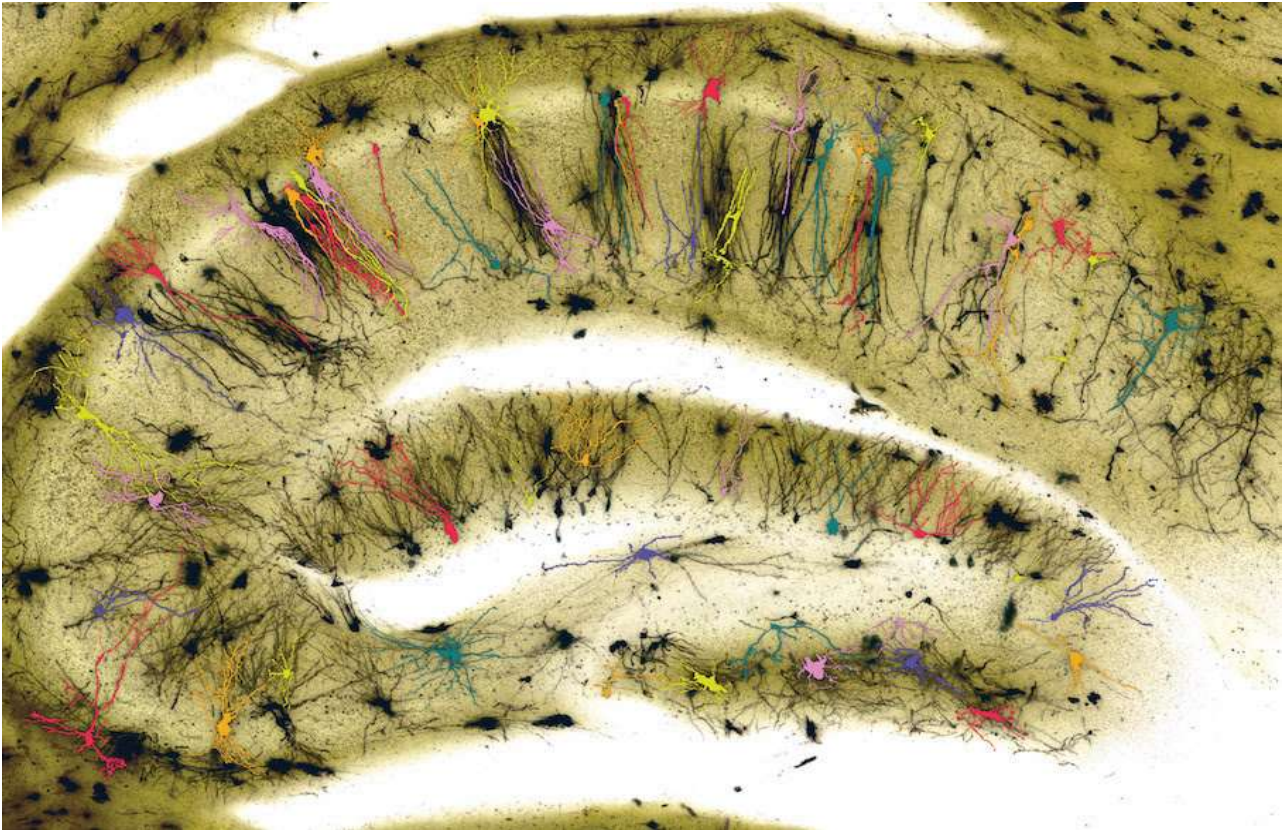
dimostrando così che i pazienti portatori di mutazioni in questo gene hanno tipicamente ASD, mancanza di linguaggio, disabilità intellettiva e altri sintomi.

Sebbene sia noto che **KDM5A** codifica per un **regolatore della cromatina** – una proteina che influenza il modo in cui il DNA è confezionato nelle cellule e se altri geni vengono espressi – il meccanismo dietro il suo ruolo nell'ASD era sconosciuto.

Sapendo che i regolatori della cromatina influenzano l'identità cellulare, o il modo in cui le cellule si sviluppano in tipi specifici, il **team Chahrouh** ha approfondito l'assortimento di tipi cellulari in un

modello murino in cui questo gene era stato eliminato. Hanno esaminato in particolare il centro dell'apprendimento e della memoria del cervello, l'ippocampo, la cui struttura e funzione sono alterate nell'ASD.

L'ippocampo ha quattro popolazioni cellulari principali (neuroni eccitatori, neuroni inibitori, glia e cellule endoteliali) ulteriormente suddivisi in 24 sottotipi. Utilizzando il sequenziamento dell'RNA a nucleo singolo, sono state sequenziate più di 105.000 nuclei per confrontare le popolazioni di tipi di cellule presenti nell'ippocampo tra topi con **KDM5A** e topi senza il gene, o "knockout".



La loro analisi ha mostrato differenze distinte in quattro sottotipi di neuroni eccitatori e due sottotipi di neuroni inibitori. Nei topi senza **KDM5A**, alcuni di questi tipi di cellule aumentavano di numero, altri diminuivano e uno passava a un sottotipo diverso all'interno della sua classe, suggerendo che **KDM5A** gioca un ruolo importante nel determinare l'identità cellulare durante lo sviluppo.

Uno sguardo più approfondito alle cellule nell'ippocampo degli animali knockout per **KDM5A** ha mostrato che le cellule in quest'area apparivano più mature, con cellule ramificate in numero anomalo e più lunghe rispetto agli animali con **KDM5A**.

Molte delle cellule colpite risiedevano in una regione **dell'ippocampo nota come CA1**, chiave per immagazzinare ricordi sociali o ricordi di interazioni con gli altri.

I cambiamenti nei tipi cellulari possono provocare squilibri di eccitazione e inibizione, e i difetti nello sviluppo cellulare possono danneggiare i circuiti dell'ippocampo e portare a disfunzioni dell'ippocampo, spiegando alcuni dei sintomi associati all'ASD

La scorsa settimana nel report

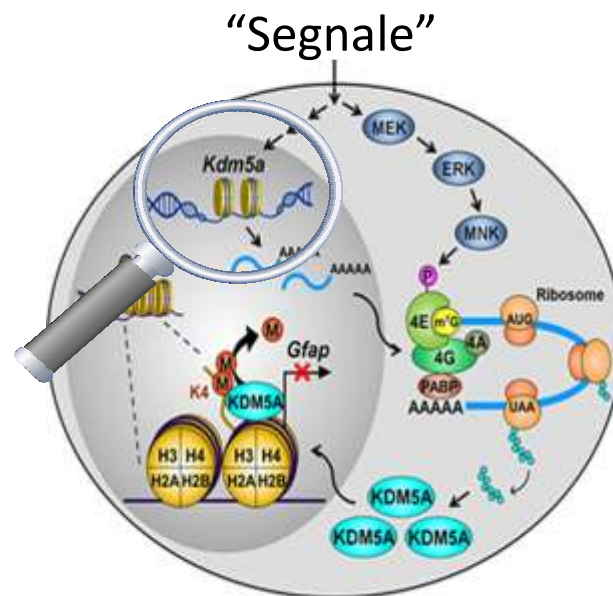
*El Hayek L et al*

**Disruption of the autism gene and chromatin regulator  
KDM5A alters hippocampal cell identity.**

Sci Adv. 2023 Nov 24;9(47):eadi0074..

Il *team Chahrour* in pazienti con ASD, mancanza di linguaggio e disabilità intellettiva, tra gli altri fenotipi. un gene della malattia, la **lisina demetilasi 5A (KDM5A)** dimostrando che la perdita completa di **KDM5A** nel modello murino costitutivo knockout (*Kdm5a*<sup>-/-</sup>) determina una disregolazione trascrizionale nell'ippocampo e anomalie neurocomportamentali, inclusi gravi deficit nel comportamento sociale, nella vocalizzazione, nell'apprendimento e nella memoria, e un aumento comportamenti ripetitivi, oltre alla morfogenesi dendritica anomala.

**KDM5A** è un regolatore della cromatina (appartiene alla famiglia KDM5 delle demetilasi H3 dell'istone specifiche della lisina) è fondamentale per lo sviluppo del cervello ed è essenziale per mediare comportamenti complessi tra cui l'apprendimento e la memoria, aiutando i neuroni dell'ippocampo ad assumere le loro "identità" o a sottotipi specifici ad attivare l'insieme dei geni necessari per svolgere i loro ruoli specifici.



# GENNARO

Nell'ultimo anno, **Gennaio 25 anni** ha avuto **due episodi di polmonite lobare** confermati radiograficamente, entrambi trattati con successo con **antibiotici orali**, e un episodio di **otite media**.

Due anni fa soffriva di **anemia** che è stata curata con **glucocorticoidi**.

Alla visita di oggi ha un **BMI di 23**, una pressione sanguigna di **112/72 mm Hg**, una frequenza respiratoria di **12 respiri al minuto** e un esame polmonare normale.

## Quale delle seguenti diagnosi è più probabile?

- » 1: Fibrosi cistica
- » 2: Agammaglobulinemia legata all'X
- » 3: Immunodeficienza comune variabile
- » 4: Immunodeficienza combinata grave
- » 5: Malattia granulomatosa cronica