

## LA GENETICA DELL'AUTISMO

### THE GENETIC OF AUTISM

MUHLE R, TRENTACOSTE SV, RAPIN I  
*Pediatrics* 2004;113:472

Il lavoro che qui viene recensito è una ricerca bibliografica (Medline), su più di 500 citazioni. Si tratta di una collezione preziosa di dati, che dà un panorama esaustivo di quanto si sa e di quanto non si sa sulle basi genetiche del disordine.

Solo una percentuale molto piccola dei casi di disturbo autistico ha una causa. Gli ultimi riscontri epidemiologici danno un aumento di quasi il 600% nella prevalenza del Disturbo Autistico o dei disordini inclusi nella definizione più larga di "spettro autistico" (sindrome di Rett, sindrome di Asperger, disturbo disintegrativo dello sviluppo o PDD e mPDD non altrimenti specificato). Questo aumento, forse dovuto a una migliore conoscenza del disturbo da parte dei pediatri o a un migliore rilevamento epidemiologico, colloca la prevalenza dell'autismo tra il 3 e il 6%, molto più in alto di quella della sindrome di Down.

Solo in una percentuale molto bassa di soggetti autistici, il disturbo sembra poter essere correlato a una malattia nota a carico del sistema nervoso centrale (in particolare la sclerosi tuberosa e la sindrome della X fragile, ma anche la fenilchetonuria o la sindrome di Angelmann). L'epilessia è significativamente associata all'autismo (30% dei casi) ma certamente non ne può essere la causa: peraltro, anche l'epilessia è, come verosimilmente l'autismo, una patologia neuronale poligenica.

A differenza della sindrome di Down, l'autismo "idiopatico", pur essendo sicuramente una malattia genetica ad alta concordanza nei gemelli omozigoti (60%), non è una malattia soltanto genetica: l'elevata concordanza tra gemelli omozigoti è comunque alquanto inferiore al 100%, per cui sicuramente debbono incidere sulla sua espressione *noxae* ambientali e il rischio che si ripeta la malattia in un fratello non è superiore al 6% (se fosse un errore monogenico dovrebbe essere del 25%). Il rapporto maschi/femmine è di 3 a 1 (ma il disturbo si trasmette anche da maschio a maschio). Tutti questi numeri e queste discordanze stanno a indicare piuttosto un disordine poligenico multifattoriale, come lo è l'asma. Se si tengono in considerazione anche i disturbi minori della comunicazione e della socialità, la concordanza tra gemelli omozigoti arriva al 90%, indicando una penetranza o una espressività molto parziale dei molti geni probabilmente in causa. Infatti, come vedremo tra poco, si presume che il disturbo possa essere legato all'interazione di almeno una decina di geni diversi.

In effetti, nel sangue cordonale di soggetti in cui è stata poi posta la diagnosi di autismo, sono stati dimostrati significativi aumenti di molecole implicate nello sviluppo del SNC come la sostanza P, il peptide correlato al gene della calcitonina, il *Nerve Growth Factor*, il che pone comunque l'epoca del danno, nella maggioranza dei casi, in epoca prenatale. Ma se in questa determinazione è legittimo pensare che intervenga qualche fattore esogeno, sinora non è stato

possibile né individuarlo né sospettarlo. Le relazioni col vaccino MMR o col mercurio contenuto nel vaccino sono state formalmente e solennemente escluse. Ciò detto, una grande quantità di ricerche altamente sofisticate, come il gene-screen multiplo sull'intero genoma nelle famiglie con più di un paziente affetto, la ricerca di geni candidati tra quelli che codificano per sostanze significativamente attive sullo sviluppo e il funzionamento del cervello, e di ricerche di citogenetica per anomalie "de novo", non hanno fornito dati utili per la consulenza genetica, per sperimentazioni terapeutiche e per la stessa comprensione del disturbo e della sua storia naturale.

Le associazioni significative dell'autismo con alcune malattie, in particolare con la sclerosi tuberosa (gene TSC1 in 9q e gene TSC2 in 16p), con la X fragile (gene FXS), con la sindrome di Angelmann e di Prader-Willi (geni candidati UBE3A, per ubiquitina-protein-ligasi e gene ATP10C, in 15q11-q13), con la distrofia muscolare progressiva (gene distrofina, in Xp21) danno qualche indicazione sui possibili geni coinvolti.

Gli studi di citogenetica con scansioni ad alta risoluzione, alla ricerca di microdelezioni, microtraslocazioni, microduplicazioni, punti di rottura, su 7q e 15q (che sono le sedi più sospette), hanno dimostrato che effettivamente tali anomalie sono più comuni nel disturbo autistico. A loro volta, le anomalie citogenetiche trovate su 15q indicano come geni putativi alcuni geni implicati nella sintesi del recettore del GABA (GABRB3) e della ubiquitina-protein-ligasi (UBE3A), espressa prevalentemente nel cervello umano. Altri geni candidati sono il gene FOXP2, nella regione 7q31-q22, forse implicato nella costruzione-comprensione del linguaggio, il gene RELN, nella regione 7q22-23 che codifica per la reelin, una proteina coinvolta nella migrazione neuronale, e il gene del trasportatore della serotonina (5-HTT) in 17q11-q12.

Per ora, questi studi molecolari, diversamente dagli studi epidemiologici e dallo studio delle famiglie con autismo classico, rappresentano poco più che una curiosità e dei punti di partenza per diverse ipotesi di lavoro.

In considerazione di tutto quanto si è detto sulla natura molecolare dell'autismo, l'ipotesi che il disturbo autistico sia non soltanto più conosciuto di un tempo, ma anche in aumento effettivo, non può essere considerata infondata, in un mondo che vede una parallela diminuzione della fertilità maschile putativamente attribuita a inquinamento ambientale.

Una diagnosi precoce è probabilmente di poca utilità e quasi potenzialmente dannosa per le cosiddette forme "ad alta efficienza", con un QI normale o elevato, che probabilmente possono trovare da soli un equilibrio di vita senza l'impaccio di una etichetta. Ma una diagnosi non tardiva può essere utile per mettere in atto interventi di educazione e di insegnamento secondo metodologie oggi in via di sperimentazione controllata, oltre che per un cauto consiglio genetico. Come sempre, per noi poveri pediatri, le cose bisogna conoscerle, e conoscerle bene, ma prima di decidere di fare o di dire, sarà sempre bene andare coi piedi di piombo.