

Autismo: le sinapsi come bersaglio terapeutico

Simposio Satellite
della FENS (Federazione di tutte le Società Europee di Neuroscienze)
sul tema "Synapses as therapeutic targets for Autism Spectrum Disorders"

tenuto il 4 luglio 2014 a Pavia,
organizzato da Paolo Curatolo ed Enrico Cherubini (Direttore
dell'EBRI-European Brain Research Institute)

I disordini dello spettro autistico (ASD), oltre alla maggioranza di forme a predisposizione multigenica, comprendono un 10% di forme sindromiche associate a alterazioni genetiche ben note (Fragilità del cromosoma X, Sindrome di Angelman, Sindrome di Rett, Neurofibromatosi, Sclerosi Tuberosa etc); alcune di esse sono causate da mutazioni di singoli geni implicati nella struttura delle sinapsi. Ciò ha contribuito a ricercare nelle sinapsi il sito d'origine dell'autismo. In particolare si è attribuita importanza al neurotrasmettitore GABA nella formazione precoce dei circuiti neuronali durante lo sviluppo.

Per comprendere i meccanismi molecolari alla base di ASD sono stati generati molti modelli animali contenenti difetti genetici riscontrati nei pazienti; studi su questi modelli hanno rivelato importanti deficit di comportamento simili a quelli dei pazienti autistici, aprendo nuove prospettive per applicazioni terapeutiche.

Per fare il punto della situazione pertinente a questi specifici argomenti, si è tenuto a Pavia il 4 luglio 2014 un Simposio a cui sono convenuti importanti esperti del settore. Il tema del simposio era "*Le sinapsi come bersagli terapeutici per i disordini dello spettro autistico*". L'articolo prende in esame i singoli contributi dei vari autori partecipanti al Simposio.

Christian Rosenmund (Berlino) ha parlato dei meccanismi cellulari della *Sindrome di Rett*, che colpisce 1/10000 femmine ed è caratterizzata da incoordinazione motoria, deficit di apprendimento e convulsioni; è causata da una mutazione di un gene del cromosoma X che codifica per un repressore della trascrizione del DNA denominato MECP2. Sia la mancata espressione, sia l'iperfunzione di questo repressore danno sintomi neurologici, in quanto la proteina è implicata nella coordinazione ottimale dei circuiti sinaptici. L'autore utilizzando colture di cellule neuronali ha studiato i meccanismi di regolazione del MECP2 dimostrando che la sua attività regola la formazione delle sinapsi.

Maria Vincenza Catania (Catania) ha riassunto la ricerca sulla patofisiologia della *Sindrome del Cromosoma X Fragile (FXS)*; in particolare ha trattato del ruolo di un recettore metabotropo del glutammato (mGlu5) nella patogenesi della malattia, che è caratterizzata da ritardo mentale e sintomi autistici. [N.B. I recettori del glutammato, il più importante neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale si dividono in ionotropi, che aprono canali che permettono il passaggio di ioni specifici, e metabotropi, che attivano vie di trasferimento di segnali intracellulari]. La malattia è dovuta a mutazione di un gene (chiamato FMRP) con mancata formazione della proteina corrispondente, che è una proteina sinaptica che controlla la sintesi proteica e lo sviluppo delle sinapsi stesse. La mancanza di FMRP determina un'alterazione dell'associazione del recettore mGlu5 con proteine strutturali e la sua disfunzione nella trasmissione di segnali neuronali.

Paolo Curatolo (Roma) ha riportato studi recenti sul *Complesso della Sclerosi Tuberosa* (TSC), la cui causa è l'insufficienza di due geni, TSC1 e TSC2. Tale insufficienza porta ad iperattivazione della via di segnalazione mTOR, che regola la crescita e la plasticità delle sinapsi dei neuroni glutammatergici. TSC è caratterizzato da un imponente corredo di sintomatologia autistica. Modelli murini di TSC hanno dimostrato che il comportamento autistico è diretta conseguenza della disfunzione dei due geni. L'implicazione di mTOR è confermata dall'effetto della rapamicina, specifico inibitore di mTOR, che ripristina la funzionalità sinaptica e reverte i sintomi autistici. Questi studi confermano il ruolo dell'iperattivazione di mTOR nella determinazione della sintomatologia ASD. *[Ricordo l'articolo recentemente riassunto: Tang G et al, Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits, Neuron 83, 1131–1143, September 3, 2014. In questo studio gli autori dimostrano che una iperattività di mTOR contribuisce alla genesi della sintomatologia autistica tramite diminuzione della autofagia nel rimodellamento delle sinapsi.]*

Lisa Mapelli (Pavia) ha discusso le modificazioni dei circuiti cerebellari che si verificano in un modello animale della sindrome autistica di Phelan-McDermid, causata da delezione della porzione terminale del cromosoma 22, con perdita tra l'altro di un gene che codifica per una proteina che partecipa all'azione del recettore NMDA per il glutammato. In topi in cui era depresso il gene suddetto si verificava un aumento imponente delle correnti elettriche mediate dal recettore NMDA nelle cellule dei granuli cerebellari con un bilancio alterato di eccitazione e inibizione sinaptica ed alterazione del potenziamento a lungo termine dell'attività sinaptica. Queste alterazioni ricordano quelle che si verificano in altri modelli animali di ASD. *[I recettori NMDA per il glutammato sono recettori ionotropi che permettono il passaggio di ione Ca^{2+} e sono responsabili del potenziamento dell'attività sinaptica che insorge al ripetersi degli stimoli: il potenziamento a lungo termine che ne deriva si ritiene alla base della memoria e dell'apprendimento].*

Enrico Cherubini (Trieste) ha illustrato un modello murino di mutazione della neuroligina (NL) riscontrato in una famiglia con bambini affetti da ASD. Le NL sono proteine post-sinaptiche di adesione, che si legano a rispettivi partner pre-sinaptici per accoppiare il macchinario di rilascio dei neurotrasmettitori con quello recettoriale. I topi che portano la mutazione manifestano una profonda e complessa alterazione della segnalazione GABAergica e una sintomatologia che ricorda il comportamento dei soggetti autistici.

Yuri Bozzi (Trento) ha fatto il resoconto di un recente studio sulle relazioni tra neurofibromina *[una proteina necessaria per lo sviluppo embrionale e implicata nel differenziamento dei neuroni]* e la cascata di ERK (extracellular regulated kinase) *[ERK è una chinasi che fa parte della cascata di trasmissione di segnali extracellulari (fattori di crescita) fino al nucleo con attivazione di fattori di trascrizione]* nell'ippocampo di topi mancanti del gene En2, uno dei geni candidati per ASD: questi topi hanno manifestazioni comportamentali che ricordano l'autismo. In questi topi è fortemente diminuita la neurofibromina mentre aumenta corrispondentemente la fosforilazione di ERK nell'ippocampo. Questi studi mettono in luce la complessa relazione tra diversi fattori proteici implicati nello sviluppo cerebrale e in qualche modo collegati alla genesi dell'autismo. Gli autori stessi indicano la necessità di studi ulteriori per la comprensione di queste complesse interrelazioni.

Yehezkel Ben-Ari (Marsiglia) ha discusso l'idea che è necessaria una miglior comprensione dei processi di sviluppo cerebrale per affrontare i problemi dei disturbi neurologici e psichiatrici in genere: nel cervello in fase di sviluppo le correnti ioniche, l'attività della rete neuronale e i processi molecolari hanno caratteristiche uniche e seguono una sequenza di sviluppo tale da poterli adattare alle funzioni adulte. L'autore ha proposto il concetto di "check-point" (punto

di controllo) secondo il quale i geni e l'attività neuronale cooperano in serie per adeguarsi al programma impostato. Ben-Hari aveva già proposto in precedenza il concetto della "neuroarcheologia", secondo cui insulti genetici o ambientali alterano le sequenze dello sviluppo producendo segnali strutturali o elettrici pre-sintomatici dei disturbi futuri. Secondo tale teoria i neuroni che non sono riusciti a sviluppare la loro sequenza di sviluppo, o che siano comunque male collocati o male connessi, restano con caratteristiche immature che ostacolano l'operazione di reti neuronali adiacenti, portando così all'espressione di disordini neurologici. I concetti di cui sopra sono stati confermati in rapporto a molti disturbi neurologici infantili. L'implicazione più importante è che sia possibile sviluppare farmaci selettivi capaci di antagonizzare circuiti immaturi rimasti nel cervello adulto. Una conferma viene da studi clinici recenti sull'autismo che hanno utilizzato il diuretico bumetamide (antagonista del trasportatore astrocitario NKCC1 per Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ e acqua): il composto ha rivelato efficacia sia nell'uomo sia in modelli animali di autismo.

Lindsay M. Oberman (Providence, USA) ha riportato studi recenti che hanno dimostrato l'intervento di meccanismi di plasticità sinaptica nella patofisiologia di ASD. La maggior parte degli studi su questi meccanismi sono stati finora eseguiti su modelli animali, mentre l'autore ha utilizzato su soggetti umani la tecnica della stimolazione magnetica trans-cranica., che consiste nello stimolare localmente la corteccia con piccole correnti elettriche prodotte da un campo magnetico fluttuante extracranico. Si tratta dell'unico metodo non invasivo capace di studiare il potenziamento a lungo termine (LTP) o la depressione a lungo termine (LTD) nell'uomo. Con questo metodo sono stati rivelati protocolli di potenziamento o depressione dell'attività elettrica utilizzando vari tipi di correnti applicate. Si è osservato per esempio che correnti continue portano a permanente soppressione dell'attività neuronale tramite stimolazione dei circuiti GABAergici. Bambini ed adulti con ASD sottoposti a questi studi esibiscono anomalie dei meccanismi di plasticità sinaptica e dell'attività GABAergica.

Commento. Sembra trattarsi di studi molto diversi ed eterogenei, ma occorre rimarcare un punto comune fondamentale. I disordini ASD sono caratterizzati da alterazioni dello sviluppo di complesse reti sinaptiche che si stabiliscono per il convergere di tutta una serie di fattori proteici che si sviluppano e si coordinano sotto l'influenza dell'espressione dei rispettivi geni e degli stimoli elettrici derivanti dall'ambiente; espressione genica e stimoli elettrici si influenzano reciprocamente, nel senso che l'espressione dei geni determina la funzione come attività elettrica potenziale, ma è l'attività elettrica sotto azione di stimoli sensoriali esogeni che modula l'espressione genica. E' pertanto facile capire come un'alterazione di questa rete complessa possa derivare da molteplici fattori. Per questo motivo la maggior parte delle forme di ASD hanno un'origine multigenica complessa con aumentata e diminuita espressione di molti geni; ma per lo stesso motivo riuscire a comprendere forme geneticamente omogenee, dovute a mutazione di un singolo gene e molto più rare, permette di meglio approfondire i meccanismi implicati. La maggior parte degli studi qui riportati ha questo significato.

Giorgio Lenaz, Professore Emerito di Biochimica all'Università di Bologna