



Autismo e disordini del neurosviluppo: un passo avanti per il trattamento farmacologico dei sintomi principali

Uno studio in modelli pre-clinici dell'Università Statale di Milano, IEO – Istituto Europeo di Oncologia e Human Technopole, ha scoperto che in una particolare forma di autismo l'inibizione farmacologica dell'attività del gene GTF2I, codificante per una proteina con funzione regolatoria su molti altri geni e con impatto sullo sviluppo neuronale, ne fa regredire i sintomi principali. I risultati, ottenuti a partire da organoidi cerebrali, sono stati pubblicati su [Science Advances](#).

Milano, 4 dicembre 2023 – Grazie a uno studio realizzato su organoidi cerebrali e **ora in fase pre-clinica**, un team interdisciplinare di scienziati dell'Università Statale di Milano, di IEO – Istituto Europeo di Oncologia e di Human Technopole ha scoperto che **l'inibizione farmacologica di uno specifico gene (GTF2I) fa regredire i sintomi principali dell'autismo in modelli pre-clinici della sindrome 7Dup, una rara condizione genetica del neurosviluppo che fa parte dei disordini dello spettro autistico.**

In Italia i disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva colpiscono quasi 2 milioni di bambini e ragazzi, **tra il 10 e il 20% della popolazione infantile e adolescenziale** tra i 0 e i 17 anni, con manifestazioni molto diverse tra loro per tipologia, decorso e prognosi, con incidenza è in ascesa¹. Nonostante l'elevato impatto sociale, medico ed economico, con la prevalenza di ASD (Autism Spectrum Disorders) che ormai supera l' 1% e un novero ancora molto più ampio se si considerano tutti i disordini del neurosviluppo nel loro complesso, **non esistono terapie farmacologiche per i sintomi principali dello spettro autistico** (restrizione sociale, deficit nel linguaggio e stereotipie), soprattutto a causa della limitata comprensione dei meccanismi molecolari, a sua volta legata alla mancanza di modelli sperimentali che ricapitolino le alterazioni del neurosviluppo umano in maniera il più possibile autentica e dunque fisiopatologicamente rilevante.

Lo studio, pubblicato su [Science Advances](#), è il frutto del team di ricerca coordinato da **Giuseppe Testa**, corresponding author dello studio (professore di Biologia Molecolare all'Università degli Studi di Milano, direttore del programma di ricerca in Neurogenomica di Human Technopole, Group Leader all'Istituto Europeo di Oncologia), con primi autori gli scienziati **Alejandro Lopez-Tobon, Reinald Shyti, Carlo Emanuele Villa e Cristina Cheroni**.

“Questo studio rappresenta per i disordini del neurosviluppo, e per l'autismo in particolare, il primo esempio di uno studio che, andando dal meccanismo molecolare ad alta risoluzione in organoidi cerebrali umani fino al modello animale, riesce a stabilire, a livello pre-clinico, la potenziale percorribilità di un trattamento farmacologico dei sintomi principali dell'autismo” spiegano **Alejandro Lopez-Tobon e Reinald Shyti**.

¹ SINPIA, 2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Lo studio ha utilizzato **cellule pluripotenti** (iPSC) riprogrammate da pazienti affetti da due diversi disturbi del neurosviluppo causati dall'alterazione di una porzione del cromosoma 7 (ubicato nella regione 7q11.23), ovvero la sindrome di Williams-Beuren (WBS) e la sindrome 7Dup, **per generare organoidi cerebrali**, complessi modelli cellulari in vitro che riproducono aspetti salienti dello sviluppo del cervello umano a un livello di precisione molecolare non raggiungibile con altre tecniche.

“Grazie all'applicazione di tecnologie ad altissima risoluzione (definite single cell omics) e a innovativi approcci di analisi dei dati, siamo stati in grado di definire l'impatto dell'alterato dosaggio genico della regione 7q11.23 sulla traiettoria di sviluppo nei neuroni della corteccia in termini di specifiche popolazioni di neuroni che, nella condizione 7Dup, seguono una differente traiettoria di maturazione” continuano **Carlo Emanuele Villa e Cristina Cheroni**

Gli scienziati hanno così scoperto che **un gene** della regione 7q11.23, **chiamato GTF2I** e codificante per una proteina con funzione regolatoria su molti altri geni a valle (un cosiddetto fattore di trascrizione), era **il principale responsabile delle alterazioni di sviluppo neuronale** osservate. Avendo precedentemente scoperto il suo meccanismo di azione, **hanno selezionato una classe di molecole in grado di inibire la sua attività**, sperimentando i risultati sull'organoide.

I risultati sono stati quindi portati alla fase pre-clinica su modelli murini, dove i test comportamentali più validati e standardizzati di socialità (la “preferenza sociale” e la “novità sociale”) hanno confermato che l'aumentato dosaggio di GTF2I altera il comportamento in senso autistico, mentre **la somministrazione orale di un farmaco che inibisce l'attività di GTF2I è in grado di far regredire tali sintomi**.

“Trattandosi, per lo spettro autistico, di manifestazioni comportamentali che possono essere causate da alterazioni in varie centinaia di geni, la sfida sarà capire se questa opportunità che si inizia ad aprire per la forma 7Dup possa essere auspicabilmente percorribile anche in un sottogruppo più ampio di condizioni autistiche” conclude **Giuseppe Testa**.