

# La patogenesi dell'Autismo indagata nella sua interezza.

A colloquio con Alessio Fasano ideatore del Progetto GEMMA

Paola Emilia Cicerone - giornalista scientifica

**Individuare i meccanismi di base dei disturbi dello spettro autistico. È l'obiettivo di GEMMA (acronimo di Genoma, Environment, Microbiome, Metabolome in Autism), un progetto di ricerca internazionale che prenderà in esame decine di elementi: lo stile di vita della mamma in gravidanza, le modalità della nascita, l'allattamento, l'alimentazione, le infezioni, i vaccini e l'uso di antibiotici, se i bambini crescono in città o in ambiente rurale**

“Siamo stati costretti a fermarci a causa del COVID, ora è ripartito il reclutamento”, spiega il coordinatore di GEMMA Alessio Fasano, docente di pediatria alla Harvard Medical School e direttore scientifico di EBRIS (European Biomedical Research Institute of Salerno). Gli abbiamo chiesto di spiegarci come è nato il progetto, mirato ad approfondire alcuni specifici fattori di rischio come le alterazioni del microbiota intestinale.

## Un approccio innovativo allo studio di queste patologie...

Tradizionalmente la ricerca si basa sul confronto tra una popolazione sana e una popolazione malata, ma in questo modo è difficile capire se le caratteristiche individuate siano una causa o una conseguenza della patologia. Per arrivare a una risposta bisognerebbe seguire il paziente per molti anni, idealmente dalla nascita, ed è qualcosa che non possiamo fare per tutte le malattie, per esempio con i malati di Alzheimer. Ma l'autismo si manifesta nei primi tre anni di vita e in questo caso è possibile: per questo studio stiamo reclutando, tra Stati Uniti Irlanda e Italia, seicento bambini considerati a rischio perché hanno un fratellino o una sorellina con autismo, per seguirli fin dalla nascita o durante la gestazione, e capire che cosa succede nei soggetti che sviluppano la malattia, e cosa fa 'accendere' questa marcia verso l'autismo.

**La vostra attenzione è focalizzata su alterazioni del microbiota e infiammazione: possiamo dire che l'autismo è ormai riconosciuto come una malattia infiammatoria?**

Assolutamente sì. D'altronde, oggi non esistono malattie che non abbiano una componente infiammatoria, pensiamo al cancro, al diabete, all'obesità, anche a disturbi dell'umore come la depressione o del comportamento come l'ADHD, per non parlare delle malattie neurodegenerative. Certo, l'autismo è particolarmente complesso perché si tratta di un insieme di condizioni, non a caso oggi si parla di disturbi dello spettro autistico e non più di autismo: si tratta di condizioni che possono avere origini diverse, le quali però hanno tutte una componente infiammatoria.

## I disturbi dello spettro autistico però colpiscono molto più i maschi: come si concilia questo fatto con l'ipotesi di un'origine infiammatoria della malattia?

Ovviamente la genetica gioca un ruolo importante: anche per quanto riguarda i processi infiammatori, ci sono evidenze che mostrano come questi siano più accentuati nei maschi. Ci sono poi diverse ipotesi che potrebbero spiegare le differenze nella distribuzione della sindrome, dall'ipotesi del *pruning* (il processo che nell'infanzia rimodella determinati circuiti cerebrali sfoltendoli, ndr) allo stress ossidativo. Sappiamo anche che diversi geni correlati all'autismo si trovano sul cromosoma X, questo potrebbe giustificare una maggior fragilità maschile, visto che i maschi hanno una sola copia di questo cromosoma e sono quindi più suscettibili agli effetti di qualunque mutazione.

**Torniamo allo studio: si tratta di analizzare una mole enorme di dati ...**

E' uno dei nodi cruciali di GEMMA: il nome stesso del progetto, l'acronimo di *Genoma, Environment, Microbiome e Metabolome in Autism*, evidenzia i diversi aspetti che saranno studiati. L'idea è di seguire questi bambini dall'inizio della loro vita, e in qualche caso fin dalla gravidanza per tre anni, più due di intervento sui soggetti che sviluppano autismo. Prendendo in esame decine di elementi, lo stile di vita della mamma in gravidanza, le modalità della nascita - parto naturale o con taglio cesareo - l'allattamento, l'alimentazione, le infezioni, i vaccini e l'uso di antibiotici, se crescono in città o in ambiente rurale. In questo modo disporremo di una mole enorme di dati clinici: e quando avremo le informazioni sui bambini che si sono o non si sono ammalati entreranno in gioco i nostri partner che sviluppano modelli di intelligenza artificiale, per cercare di capire perché solo alcuni bambini si ammalano, e individuare target di intervento terapeutico e, obiettivo ancora più ambizioso, preventivo.

### **GEMMA quindi non punta solo a comprendere le origini di questi disturbi, ma anche a prevenirli e forse a curarli?**

Lo studio in realtà è articolato in tre fasi, una preclinica su modelli animali e una parte clinica che ha una fase osservazionale, e una di intervento in fase precoce, sostanzialmente con la manipolazione del microbiota. Che è la strada più plausibile e praticabile, mentre al momento non sembra possibile intervenire sui tanti geni che potrebbero rappresentare una vulnerabilità. Se, come credo, i dati confermeranno l'ipotesi di un collegamento tra questi disturbi e una componente infiammatoria legata a un'alterazione del microbiota, potremmo trovare una possibilità di intervento per ridurre o mitigare i sintomi: siamo ancora nelle fasi iniziali ma si potrebbero ottenere risultati importanti.

### **Come nasce l'idea che il microbiota giochi un ruolo così importante in questa malattia?**

Dobbiamo considerare che oggi siamo di fronte a una vera e propria "epidemia" di autismo, siamo passati da un caso su cinquemila nati negli anni '70, a uno su cinquanta: un incremento che una maggiore accuratezza nelle diagnosi spiega solo parzialmente. Ovviamente non possiamo pensare a fattori genetici, e anche i fattori ambientali non sono cambiati in modo così radicale in pochi decenni. Entrano così in gioco altri elementi, tra cui una perdita di efficacia delle barriere che proteggono il nostro organismo dall'ambiente, la più importante

delle quali è proprio la parete intestinale. Sappiamo anche che la stragrande maggioranza di bambini con autismo soffre di disturbi gastrointestinali, e questi elementi ci hanno portato a rivolgere la nostra attenzione al microbiota, anche se, al momento non siamo in grado di dire se questi disturbi siano una causa o una conseguenza della malattia. Proprio questo è l'obiettivo di GEMMA.

### **Che ruolo gioca esattamente il microbiota in questo quadro?**

Il tratto gastrointestinale contiene, per così dire, amici e nemici: ci sono batteri patogeni che possono scatenare un sistema immunitario che diventa iperbelligerante, fuori controllo, causando infiammazione. Che serve a creare un ambiente ostile per i patogeni salvando l'organismo a prezzo di qualche danno, ma per fare questo deve attivarsi solo quando è sotto attacco. Tra i compiti del microbiota c'è proprio quello di programmare il sistema immunitario, accendendo o spegnendo l'infiammazione secondo le necessità.

### **Questo è solo uno dei compiti del microbiota...**

Fino a quando non si è completato il sequenziamento del genoma umano avevamo ipotizzato un modello molto semplice: un gene produce una proteina che a sua volta causa una malattia. Poi ci siamo resi conto che esistono elementi che possono attivare o spegnere alcuni geni, e tra questi gioca un ruolo importante il microbiota con il quale ci siamo coevoluti. Abbiamo cominciato così a renderci conto che molti problemi erano originati da un microbiota sbilanciato. Sapevamo da centinaia di anni che esiste una comunicazione tra cervello e intestino - basti pensare a come reagisce il nostro apparato digerente quando siamo stressati o arrabbiati - ma di recente abbiamo capito che anche l'intestino comunica con il cervello: qui si trovano più cellule nervose che midollo spinale, tanto che è chiamato secondo cervello.

### **Lei si è formato come gastroenterologo: come è arrivato a occuparsi in particolare di microbiota e a scoprire la zonulina?**

La zonulina è il *trait d'union* tra tutti questi elementi, perché è il responsabile della permeabilità della barriera intestinale, che permette l'accesso di fattori ambientali che scatenano l'infiammazione. E uno dei fattori più importanti che ne favoriscono lo sviluppo è uno sbilanciamento del microbiota - la cosiddetta disbiosi - che a sua volta è

incrementato dalla permeabilità intestinale. Si crea così un circolo vizioso che porta allo sviluppo di diverse patologie, a seconda della predisposizione.

### **Può raccontarci come è nata questa scoperta?**

Tutto è cominciato negli anni in cui mi interessavo agli effetti sul nostro organismo di patogeni come la salmonella o il vibrione colerico. La scoperta della zonulina è avvenuta una ventina di anni fa, praticamente per caso, mentre lavoravamo a un vaccino contro il colera, con l'idea di eliminare il gene responsabile della tossina colerica. Un'ipotesi che non è risultata efficace a livello clinico, proprio perché nel batterio era presente una tossina che creava condizioni di aumentata permeabilità intestinale. È stato un fallimento frustrante, che però mi ha portato a chiedermi quali fossero le ragioni fisiologiche della presenza, nel nostro organismo, di un meccanismo che reagiva a questa particolare tossina. In questo modo siamo arrivati alla scoperta di questa molecola. È stato un caso di serendipità, come spesso avviene per le scoperte scientifiche. Negli anni poi ci sono stati molti studi che hanno portato ad associare la zonulina a diverse malattie, infettive ma anche autoimmuni, tumorali, metaboliche.

### **In attesa di commentare i risultati del progetto, sappiamo cosa fare per mantenere il nostro microbiota in buona salute?**

È importante ricordare che non esiste un microbiota ideale: il microbiota di ognuno di noi è diverso, e dovrebbe essere perfettamente compatibile con l'ospite, ossia con l'organismo nel quale si trova. Il parametro per valutare questa compatibilità sono le funzioni metaboliche: se non ci sono parametri alterati vuol dire che tutto va bene. Oggi è più difficile avere un microbiota bilanciato rispetto al passato, quando non esistevano gli antibiotici, il parto cesareo o il junk food, e l'unico nemico da combattere erano le infezioni. Aggiungerei poi che i nostri antenati più lontani dovevano fare i conti solo con occasionali scariche di adrenalina legate a una minaccia o all'incontro con un predatore, mentre oggi siamo sottoposti a uno stress continuo che ci impedisce di rilassarci. E soprattutto, la nostra alimentazione non è adeguata, fin da bambini: possiamo pensare al microbiota come a una specie di fattoria popolata da animali diversi che hanno bisogno di alimenti diversi. Una dieta varia e fatta di alimenti il più possibile

naturali e sani ci permetterebbe di mantenere in equilibrio questo sistema, che spesso oggi deraglia perché abbiamo un'alimentazione monotona, troppo ricca di carne, alimenti raffinati e junk food.

## UN SALERNITANO AD HARVARD



Alessio Fasano, originario di Salerno, insegna pediatria alla Harvard Medical School e nutrizione alla Harvard T.H. Chen School of Public Health, oltre a ricoprire l'incarico di direttore del Mucosal Immunology and Biology Research

Center (MIBRC) presso il MassGeneral Hospital for Children (MGHfC) e di direttore scientifico di EBRIS (European Biomedical Research Institute of Salerno). Le sue ricerche si concentrano soprattutto sulla patogenesi batterica e sulla composizione e le funzioni del microbiota. Nel 2000 il suo gruppo di ricerca ha scoperto la zonulina, una proteina responsabile dell'aumento della permeabilità intestinale nell'uomo, che gioca un ruolo importante nella patogenesi della celiachia e del diabete di tipo 1. Ha ottenuto diversi riconoscimenti e ha fatto parte sia nel 2020 che nel 2021 dell'elenco degli scienziati più citati (Clarivate Analytics' Web of Science Group annual list of Highly Cited Researchers.)