

LA SFIDA DELL'AUTISMO

Per anni gli scienziati hanno cercato di individuare le cause dell'autismo investigando sui geni condivisi dalle famiglie colpite da questa alterazione comportamentale. Oggi, grazie a un nuovo tipo di approccio, si comincia finalmente a capirci qualcosa.

Stephen S. Hall

Il suo nome era David. Aveva 10 anni e, a dirla tutta, era decisamente strano, specie nel contesto abbottonato dell'agiata normalità sub-urbana della Long Island all'inizio degli anni Sessanta. All'epoca, Michael Wigler era uno studente liceale di Garden City e amava trascorrere le giornate a casa della sua amichetta. Fu lì che conobbe la prima volta David, il fratellino di lei.

Mezzo secolo dopo ancora non riesce a togliersi David dalla testa. «Sembrava essere sbarcato da un altro pianeta: era come trovarsi davanti a un alieno», racconta Wigler, finito nel frattempo a lavorare come genetista presso il Cold Spring Harbor Laboratory, in una località di Long Island un po' più a Est rispetto a Garden City. «David era diversissimo da tutti gli altri che conoscevo allora. Per prima cosa mulinava sempre le braccia. Poi girava spesso la testa di qui e di là e non ti guardava mai in faccia quando ti parlava. E conosceva a menadito tutte le statistiche del campionato di baseball. E io tra me e me pensavo: «Ragazzi, questo tipo è davvero diverso. Voglio dire, non leggermente diverso, ma molto, molto diverso»»

Negli anni Cinquanta e Sessanta i bambini come David erano un'anomalia senza ancora un nome. Anche parecchio tempo dopo essere diventato un famoso ricercatore in campo oncologico, Wigler parlava spesso del suo caso con i colleghi, gli studenti, i dottorandi, i giornalisti. Con tutti insomma. In seguito uno di loro, un ricercatore post-dottorato, ricordò che «a quei tempi l'autismo esisteva, solo che nessuno lo chiamava autismo, per cui Mike ignorava che quel bambino soffriva di quella specifica patologia». Ciò nonostante, Wigler era rimasto affascinato dal mistero biologico che poteva giustificare un comportamento così fuori dalla norma: «Credo che proprio quella sia stata la causa del mio interesse nei confronti della genetica in generale».

Oggi, a 67 anni, Wigler può davvero affermare di avere dedicato tutta la sua carriera allo studio dei geni, costruendosi una reputazione come uno dei più originali e prolifici pensatori nel campo della ricerca sul cancro. Dieci anni fa, la sua decisione di

passare allo studio dell'autismo destò una certa sorpresa. Ma ancora più sorprendenti sono i risultati che insieme a un gruppo di colleghi controcorrente ha cominciato a mettere in luce.

Una delle cose che Wigler aveva imparato dal cancro è che questa malattia insorge di solito in seguito a mutazioni di carattere spontaneo. Invece di restarsene latenti nella popolazione per generazioni, passando da antenati a discendenti come le classiche patologie "mendeliane", per esempio il morbo di Huntington, le mutazioni non ereditarie del cancro si manifestavano di colpo nell'arco di una singola generazione. Erano insomma mutazioni del DNA fresche di giornata, mutazioni ex novo, nel linguaggio dei genetisti.

Nel suo ruolo di ricercatore oncologico Wigler ha messo a punto nuove tecniche di identificazione di queste mutazioni e così è arrivata un'altra sorpresa. Alcune di queste nuove mutazioni assumono spesso una forma incredibilmente complessa. Non si tratta di piccoli "refusi" nel DNA, ma di lunghissime porzioni di testo duplicate o assenti, che spesso determinano nei cromosomi regioni altamente instabili e a rischio di errore.

Tutto ciò – il ricordo di David, i successi raggiunti nella comprensione della genetica del cancro, e l'essersi di conseguenza reso conto che una eccessiva attenzione all'ereditarietà può indurre a non vedere alcuni geni potenzialmente più teratogeni – ha svolto il ruolo prodromico per il momento in cui, nella primavera del 2003, Wigler ha ricevuto la telefonata di un certo James Simons, ricco gestore di fondi di investimento ad alto rischio, cofondatore (insieme alla moglie) della Simons Foundation e genitore di una figlia con disturbi dello spettro autistico. Alla Fondazione era stato chiesto di finanziare un progetto di ricerca e Simons aveva contattato Wigler per chiedergli se fosse disponibile a fornirgli una valutazione scientifica.

Un gruppo di scienziati aveva proposto di dare la caccia ai geni dell'autismo utilizzando il metodo convenzionale, cercando cioè le mutazioni ereditarie trasmesse lungo l'asse famigliare e Wigler gli

rispose senza mezzi termini: «Ero convinto che stessero guardando nella direzione sbagliata e non mi andava giù l'idea di un tale spreco di energie».

Ancora affascinato al ricordo del ragazzo conosciuto quarant'anni prima, Wigler volle metterci la faccia. «Autismo?», riferisce di avere detto a Simons, «lasci che sia io a lavorarci su».

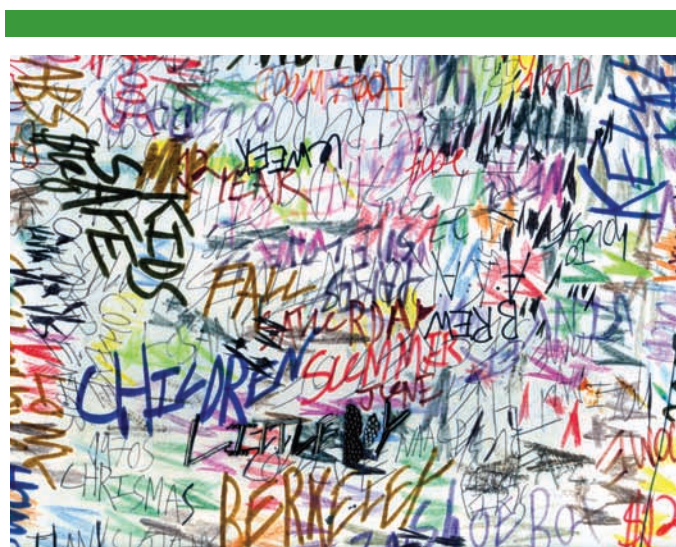
Partendo da un articolo pubblicato da "Science" nel 2007 e fino al successivo studio apparso su "Nature" l'ottobre scorso, l'equipe di Wigler e i suoi collaboratori hanno raccontato una storia radicalmente diversa sulle origini genetiche dei disturbi dello spettro autistico, una storia talmente "lontana e fuori-campo", per dirla con Wigler, che molti altri ricercatori in un primo momento si erano rifiutati di crederci. Wigler e i suoi colleghi hanno dimostrato che molti casi di autismo sembrano derivare da infrequenti forme di mutazione ex-novo, nuove increspature nel tessuto del DNA che non sono state normalmente ereditate, ma si presentano come errori piuttosto recenti, avvenuti durante il processo di formazione dell'ovocita o dello spermatozoo genitoriale.

L'aspetto fondamentale è che queste rare mutazioni hanno un notevole impatto sullo sviluppo e la funzionalità neurologica. I metodi applicati da Wigler hanno consentito ai ricercatori di focalizzarsi su numerosi geni che nelle persone autistiche risultano difettosi, permettendo di avviare la classificazione dei loro sottotipi in base ai geni coinvolti. Gli stessi scienziati hanno già mosso i primi passi successivi: servendosi degli specifici geni come indizio, stanno lavorando alla identificazione dei percorsi critici che ci aiuteranno a spiegare i meccanismi di funzionamento dei disturbi e a suggerire le possibili terapie.

Errori di stampa

Il fatto che la genetica dell'autismo possa costituire un puzzle estremamente difficile da risolvere, non deve sorprenderci. Dopo tutto, i disturbi autistici coprono uno spettro caratterizzato da tutto ciò che va da un comportamento atipico, ma ancora relativamente funzionale, fino alla più grave disabilità cognitiva: un miscuglio di eccitabilità e indifferenza, stupefacenti capacità intellettive e grave disabilità mentale, cinetiche esplosioni di movimenti o azioni ripetitive e tanti altri sintomi riscontrabili con vari livelli di intensità in individui diversi. Eppure, il grosso delle ricerche svolte al momento poggia sulla convinzione che una minima variazione a livello dei singoli geni, avvenuta nel punto e nell'istante sbagliato della catena dello sviluppo, possa tradursi nei tipici comportamenti anomali considerati il marchio di fabbrica dell'autismo: estremo impaccio nella socializzazione e ripetitività del pensiero e delle azioni.

Fin dalle prime descrizioni che risalgono a Leo Kanner, della clinica *Johns Hopkins*, nel 1943, la natura complessa e paradossale dell'autismo è un motivo di grande frustrazione. I ricercatori hanno avanzato una serie di ipotesi che non sono sopravvissute al vaglio della verifica scientifica, attribuendolo un po' a tutto, dalle madri emotivamente distanti fino agli ingredienti dei vaccini dell'infanzia. Conseguentemente, per anni gli scienziati hanno raccolto informazioni relative alle famiglie degli autistici, cercando di individuare eventuali mutazioni sospette trasmesse di genitore in figlio.



Dall'alto in basso:
Noah Erenberg, *Little Boy*, 2008; Nicole Appel, *Vintage Tools*, 2013;
David Barth, *Vogels (Uccelli)*, 2008.

Una diversa prospettiva

Alcuni individui affetti da autismo e altri disturbi evolutivi lavorano come artisti, producendo opere che illuminano il loro modo di vedere il mondo. Qui vogliamo citarne cinque.

Noah Erenberg

espone i suoi lavori da oltre vent'anni. Nel sito Web che promuove la sua arte si legge: «Dipingo e disegno perché mi fa sentire meravigliosamente. Mi piace lavorare all'esterno e nella zona in cui abito passo molto tempo a osservare gli alberi, l'oceano, i surfisti.» Erenberg è in mostra alla Good Luck Gallery di Los Angeles.

La pittrice Nicole Appel

abita a Queens, New York. Sul sito di Pure Vision Arts, galleria che sostiene il lavoro di artisti affetti da autismo e altre disabilità, compare una selezione dei suoi minuziosi dipinti, spesso raffiguranti icone della nostra cultura ed espressivi ritratti di persone e animali.

Il blog di David Barth

su Tumblr.com afferma che la sindrome di Asperger «lo ha portato a concepire il mondo in modo quanto mai peculiare». Barth, nato a Rotterdam, in Olanda, nel 1998, ha già vinto dei premi con i suoi disegni e partecipato a diverse esposizioni.

Jessica Park

è una pittrice di Williamstown, Massachusetts. Un volume intitolato *Alla scoperta del Nirvana: l'arte di Jessica Park* (2008) documenta la storia della sua vita e del suo lavoro.

Jeroen Pomp

disegna su carta con matite colorate e in diverse occasioni ha esposto le sue opere presso la Galerie Atelier Herenplaats di Rotterdam.

I genetisti hanno esplorato a fondo il genoma alla ricerca di eventuali piccoli errori di trascrizione del DNA, che fossero abbastanza frequenti da spiegare la malattia. Ma nel complesso tutti questi tentativi si sono rivelati ben poco istruttivi: Wigler li definisce «del tutto privi di valore». Pur essendo emerse alcune varianti genetiche comuni alle persone affette da autismo, ciascuna di esse ha un effetto insignificante. Lo sforzo per individuare le cause genetiche dell'autismo con questa strategia è stato «un totale fallimento», ammette Gerald Fischbach, direttore scientifico della Simons Foundation.

Era esattamente il nucleo del discorso che Wigler fece a James Simons quando la stessa fondazione si rivolse allo scienziato per chiedere una consulenza. Wigler intendeva perseguire l'approccio opposto: cercare mutazioni nuove e non condivise tra figli e genitori. Anche se estremamente raro, questo tipo di mutazione spesso ha un impatto dirompente, in grado di indurre effetti devastanti in una singola generazione; identificarle correttamente sarebbe stato per Wigler un modo molto più efficace di discernere i geni che assumono uno specifico ruolo per

I primi tentativi di individuare le cause genetiche dell'autismo hanno purtroppo fallito.

l'autismo. Lo scienziato esortò quindi la fondazione a individuare famiglie che fossero costituite da un figlio autistico ma in cui genitori e altri fratelli erano sani. Grazie alle loro ricerche sul cancro, Wigler e i suoi colleghi erano già in possesso delle tecniche capaci di evidenziare mutazioni recenti e queste sembravano uno strumento più efficace anche per individuare i geni riferibili all'autismo.

L'arrivo di Wigler nell'ambito della ricerca sull'autismo coincise con un importante punto di svolta per tutta la biologia dei disturbi evolutivi. Una cosa è associare le mutazioni recenti al cancro, una patologia che molto spesso deriva da un trauma genetico che il DNA dell'individuo può subire nell'arco della propria esistenza.

Affatto diverso è avanzare l'ipotesi che queste mutazioni *ex novo* abbiano un ruolo primario nel determinare una patologia che si sviluppa nei primi stadi della vita. Guidati da Wigler e da pochi altri, tra i quali Evan Eichler all'Università di Washington, gli scienziati cominciarono a rendersi conto che il genoma in sé non era come i loro predecessori lo avevano prefigurato.

Nel Progetto Genoma Umano il DNA genomico era stato presentato come una unica stringa di lettere (la "sequenza") e i ricercatori avevano quindi catalogato varianti che consistevano principalmente in migliaia di piccoli scostamenti di una o due lettere, ma i genetisti della "nuova scuola" inciampavano sempre più frequentemente in anomalie molto strane: estesi duplicati, marcati "buchi" e ampi tratti di segmenti ripetuti, collettivamente conosciuti come *copy number variation* (CNV) o variazioni del numero di copie.

«Siamo abituati a leggere libri», spiega Wigler, «che hanno una copertina, pagine in sequenza e contenuto dotato di un filo logico. Ma immaginiamo un editore che inserisca duplicati delle pagine, ne salti qualcuna, modifichi l'ordine di altre. È quello che succede con il genoma umano. Questa è la "variazione del numero di copie"».

Questa particolare tipologia di mutazione si verifica con sorprendente regolarità all'interno del testo genetico umano. Il gruppo di Wigler ha riscontrato i primi indizi nelle cellule tumorali, ma la sensazione era che "refusi" editoriali di questo tipo potessero avere un ruolo anche in patologie come l'autismo. Detto fatto, appena i ricercatori hanno cominciato a prendere in esame il genoma di individui affetti da autismo, spesso si sono trovati davanti a strani casi di duplicazione o cancellazione su larga scala del DNA: mutazioni che non erano presenti nel padre o nella madre. Il fatto che queste variazioni non fossero ereditarie suggeriva che si trattasse di anomalie recenti, quasi certamente verificatesi al livello dello spermatozoo o dell'ovocita genitoriale.

Al crescere del numero di situazioni famigliari prese in esame nel corso delle ricerche, e con l'evolversi delle tecnologie per la identificazione delle mutazioni, la mole delle informazioni raccolte

te tracciava un quadro molto diverso della genetica dell'autismo (o più in generale della genetica dei disturbi neuro-cognitivi), confermando che le mutazioni ex novo e le variazioni del numero di copie fossero responsabili di molti casi di patologia. Queste mutazioni sembrano prevalere in modo specifico nei geni che influiscono sullo sviluppo neurologico e cognitivo.

In ottobre, il gruppo guidato da Wigler – con la collaborazione di scienziati come Eichler e Matthew State, dell'Università della California a San Francisco – aveva identificato circa trecento geni potenzialmente collegati all'autismo. Ventisette di questi comportano una percentuale di rischio notevolmente più elevata, se danneggiati da una di queste rare neo-mutazioni. Ciascuna specifica mutazione ex novo è tanto infrequente da essere riscontrabile in meno dell'1 per cento della popolazione autistica, ma nell'insieme potrebbe originare cinquanta casi di autismo su cento, afferma Fischbach, della Simons Foundation.

Alcuni di questi geni vengono attivati nelle prime settimane della fase prenatale dello sviluppo cerebrale; altri entrano in funzione dopo la nascita. Alcuni influiscono sull'azione delle sinapsi, i punti di interconnessione tra cellule nervose; altri impattano sul modo in cui il DNA viene "impacchettato" (e attivato) all'interno delle cellule.

Un gene, identificato come CHD8, per cui il gruppo di Eichler aveva già in precedenza stabilito un legame con una grave forma di autismo che colpisce il bambino, è stato collegato anche alla schizofrenia e alla disabilità intellettiva. Altri sottotipi di autismo sembrano associati a mutazioni di determinati geni, cosa che può essere alla base di misteri finora irrisolti, tra cui la presenza di casi di autismo caratterizzato da sintomi estremamente marcati accanto ad altri che mostrano solo modesti tic comportamentali.

I risultati ottenuti offrono una possibile spiegazione anche per la relativamente diffusa presenza di disturbi autistici. «In passato non eravamo in grado di afferrare l'importanza della plasticità del genoma, nel senso della presenza di così tante neo-mutazioni», sottolinea per esempio Jonathan Sebat, docente dell'Università della California a San Diego, che in passato ha lavorato nel laboratorio di Wigler contribuendo a svelare questo nuovo panorama genetico. «Il genoma si trasforma, evolve continuamente e nella popolazione c'è un costante afflusso di nuove mutazioni. Nella sequenza del DNA di ogni neonato si possono contare circa sessanta nuove mutazioni e circa un bambino su cinquanta avrà a che fare con una estesa riorganizzazione dei suoi geni. Un fattore che contribuisce in modo significativo ai disturbi dello sviluppo».

Un'altra sorprendente scoperta riguarda determinate regioni del genoma umano che sembrano particolarmente esposte a certi scambiosolamenti. Non solo questi veri e propri "punti caldi" genetici sembrano essere collegati a molte forme di autismo, ma alcuni vantano una storia evolutiva profonda e molto significativa. Andando a tracciarli a ritroso nel tempo, come ha cominciato a fare il laboratorio di Evan Eichler, si possono scorgere i primi segni di comparsa degli specifici tratti che distinguono l'essere umano dagli altri animali. «È un'idea un po' folle», ammette Eichler, «ma è come se l'autismo fosse il prezzo da pagare per l'evoluzione della specie umana».



Jessica Park, *The Duke University Chapel*, 1993.

All'autismo sono state associate, per esempio, le variazioni nel numero di copie riguardanti un particolare punto caldo all'interno del ramo più corto del cromosoma 16. Mettendo a confronto il DNA dello scimpanzé, dell'orango, del Neanderthal e del Denisovano (un'altra varietà di uomo arcaico) con il genoma di oltre duemila e cinquecento individui contemporanei, tra i quali diversi casi di autismo, uno dei componenti del gruppo di Eichler, Xander Nuttle, ha avuto modo di osservare che questa porzione del cromosoma ha subito radicali trasformazioni nell'arco della storia evolutiva.

A un convegno organizzato lo scorso autunno dalla American Society of Human Genetics, Nuttle ha riferito che questa regione particolarmente mutevole, contenente quasi una trentina di geni correlati a funzioni neuro-cognitive, è contigua a un misterioso gene chiamato BOLA2 che sembra essere uno specifico promotore di instabilità. I primati non umani posseggono al massimo due copie di questo gene; lo stesso vale per i Neanderthal, mentre nell'essere umano contemporaneo se ne contano da tre a quattordici e le molteplici copie del gene compaiono



Jeroen Pomp, *Dieren en Planten (Animali e Piante)*, 2010

praticamente in tutti i campioni osservati dai ricercatori. Ciò sembra implicare che le copie addizionali del BOLA2, che predispongono l'individuo a disturbi neuro-evolutivi come l'autismo, devono apportare alla specie umana anche qualche vantaggio genetico. La pressione evolutivista avrebbe altrimenti rimosso dal genoma i duplicati di troppo.

In altre parole, gli stessi doppioni che ci possono portare a soffrire di autismo potrebbero avere dato luogo a quelle che Eichler chiama "incubatrici" in cui vengono coltivate le varianti genetiche che amplificano gli aspetti cognitivi o altri tratti specifici dell'*homo sapiens*.

«La morale evolutiva della nostra storia», riassume Eichler, «è che il nostro genoma è programmato per sbagliare, ovvero che è esposto al rischio delle cancellazioni o dei doppioni. Il lato positivo della medaglia è che tale handicap selettivo è compensato dall'insorgenza di nuovi geni che si traducono invece in un vantaggio sul piano cognitivo».

Diagnosi di speranza

Malgrado i progressi maturati a livello genetico, per l'autismo non ci sono state grosse novità sul piano terapeutico. Il direttore del National Institute of Mental Health, Thomas Insel, lo sottolinea in una intervista concessa a un inviato della Simons Foundation in occasione del convegno di novembre scorso della Society for Neuroscience: «Abbiamo vissuto una incredibile fase di scoperta, ma le famiglie si aspettano interventi terapeutici, non pubblicazioni scientifiche».

Mentre aumenta il numero di geni coinvolti nella malattia e identificati dai ricercatori, anche i vari tipi di autismo cominciano a essere classificati in base alla rispettiva associazione con specifiche mutazioni.

La squadra di Eichler, per esempio, ha da poco isolato un gruppo di pazienti caratterizzati da una variante del gene CHD8 e tutti questi soggetti condividono in buona parte la stessa sintomatologia. Il 73 per cento manifesta, tra l'altro,

grossi problemi intestinali (il gene CHD8, come si è scoperto in seguito, è attivo anche sui visceri addominali). Risultati come questo potranno indirizzare verso tipologie di intervento rivolte proprio ai geni. Sul lungo termine, la speranza è che mano a mano che vengono messe alla luce le anomalie associate all'autismo, i geni coinvolti finiranno per convergere in un punto capace di rivelare i percorsi molecolari che sono critici per il corretto sviluppo e la funzionalità neurologica.

I ricercatori si affrettano a ribadire che le mutazioni *ex novo* sono solo una parte della storia dell'autismo e non smettono di dare la caccia a mutazioni ereditarie o a comuni variabilità, che possono anch'esse avere un ruolo importante. Ma sfruttando le mutazioni *ex novo* per evidenziare alcuni dei geni coinvolti, Wigler e i suoi colleghi hanno contribuito a riaccendere le speranze in questo ambito.

Pur concedendo che, se si vuole trasformare in farmaci efficaci le nuove conoscenze genetiche acquisite «la strada da percorrere è ancora lunga», Wigler afferma di scorgere effettivamente diverse opportunità terapeutiche nella natura stessa di queste mutazioni. «Dato che i bambini che soffrono di autismo posseggono un gene cattivo e uno buono, ritengo che debba esserci il modo di fare sì che il gene buono si attivi maggiormente, fino a rovesciare la situazione».

Le scoperte in ambito genetico implicano inoltre che forme di terapia ancora più radicali (e provocatorie su un piano etico) possano concretizzarsi in un futuro più lontano.

«In molti casi i geni che oggi consideriamo importanti per l'autismo, risultano attivi in un periodo compreso tra l'ottava e la sedicesima settimana dello sviluppo», afferma Eichler, «per cui non solo è doverosa una diagnosi molto precoce, ma alcuni sostengono che bisogna intervenire subito per fare davvero la differenza».

Considerando che molti dei geni in questione hanno a che fare anche con l'intelligenza, aggiunge Wigler, saremo sempre più tentati di annoverare tecnologie emergenti come l'analisi del genoma prenatale o i nuovi strumenti di riscrittura genetica ad alta precisione nel futuro armamentario di interventi sullo sviluppo cognitivo: «Entriamo in un terreno un po' rischioso, perché ci avviciniamo a concetti come i bambini "su misura" e a scenari come quello immaginato per il film *Gattaca, la porta dell'universo*. Il mondo dell'autismo ci pone davanti a questioni degne di un film di fantascienza».

Per quanto urgente lo scienziato possa ritenere una piena comprensione dei misteri dell'autismo, lo stesso Wigler sembra porre precisi limiti alla propria curiosità. Quando gli viene chiesto se oggi gli piacerebbe incontrare David, il ragazzo autistico che ha stimolato i suoi primi interessi nei confronti di questa malattia, si tira subito indietro: «No. Sarebbe una indebita intrusione». Eppure non riesce a smettere di parlare del fratellino della sua vecchia fidanzata con un certo timore riverenziale: «Non è che cercasse apposta di essere diverso, sicuramente no. Forse le sue intenzioni erano esattamente opposte. Ma era davvero diverso e io ne ero estremamente affascinato». ■

Stephen S. Hall, divulgatore scientifico, insegna comunicazione e giornalismo scientifico alla New York University.