

**Anffas 60 anni di futuro**  
Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

Nuova Fiera di Roma  
28, 29 e 30 novembre 2018



# Disturbi del neurosviluppo e nuove frontiere delle neuroscienze

Enrico Cherubini

European Brain Research Institute (EBRI), Fondazione Rita Levi-Montalcini,  
Roma



D Prayer, Wien



5 cm





**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

Il cervello è un **organo complesso** che genera non solo le nostre sensazioni ed il movimento, ma anche la percezione, la memoria, il linguaggio.....

La nostra ultima analisi la

**nostra identità**

Il suo studio trascende le discipline tradizionali come l'anatomia, la fisiologia, la farmacologia, la neurologia e la psichiatria. Ha determinato la nascita di una nuova disciplina:

**Le Neuroscienze**



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

Le **Neuroscienze** hanno come obiettivo quello di comprendere i meccanismi alla base delle **funzioni cognitive** e del **comportamento** come pure le **loro alterazioni** in caso di disturbi neuropsichiatrici gravi come quelli del neurosviluppo, la depressione, la schizofrenia, il morbo di Parkinson e di Alzheimer, etc. che spesso disintegrano **l'umanità dei pazienti** ed hanno un **costo economico e sociale elevatissimo**.



**I disturbi del neurosviluppo** sono un gruppo di condizioni che iniziano nel periodo dello sviluppo e **si manifestano durante l'infanzia** quando si è ancora bambini

Tra questi ricordiamo:

Disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)

Disturbi dello spettro autistico (ASD)

Disturbi di comunicazione

Disabilità intellettive e disturbi dell'apprendimento

Disordini motori

Epilessia

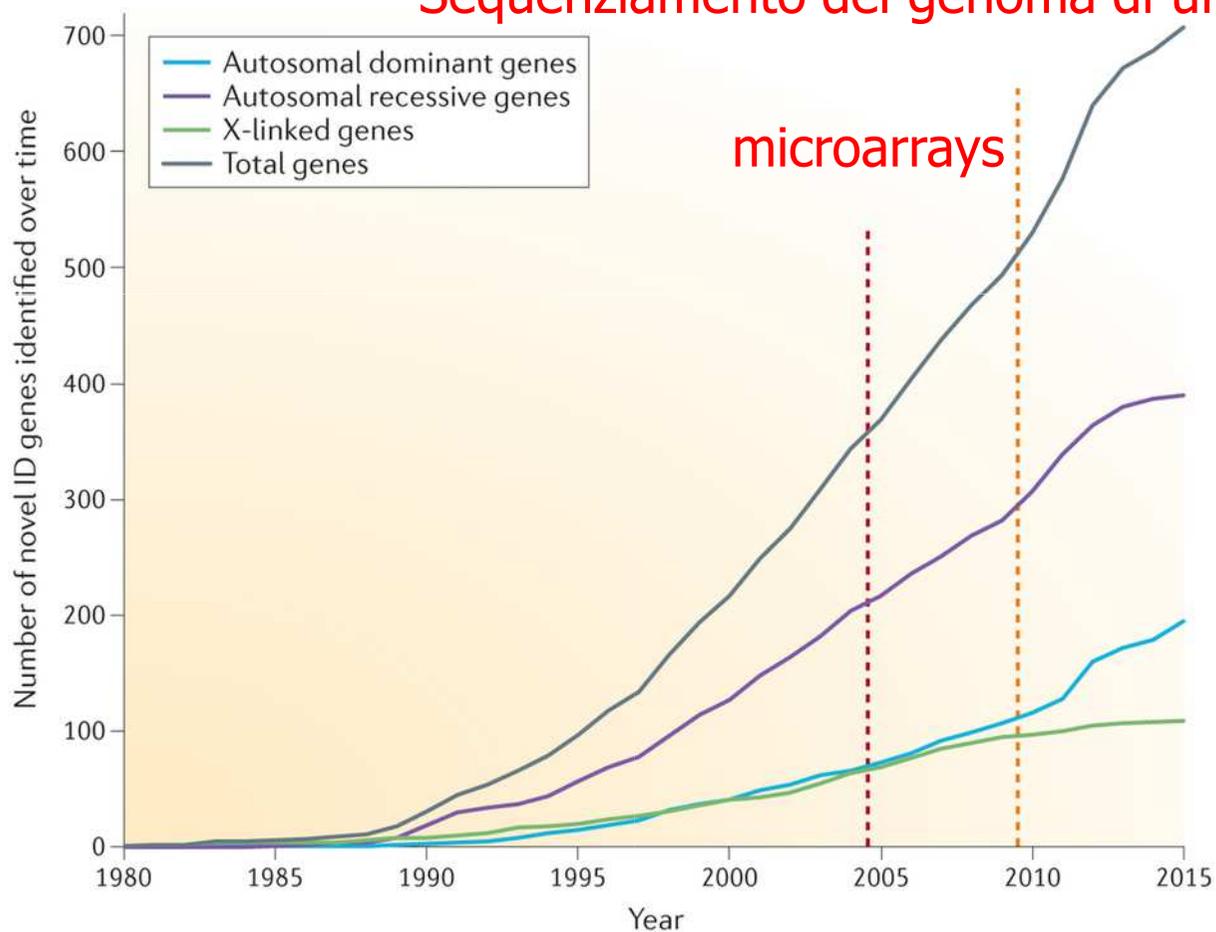


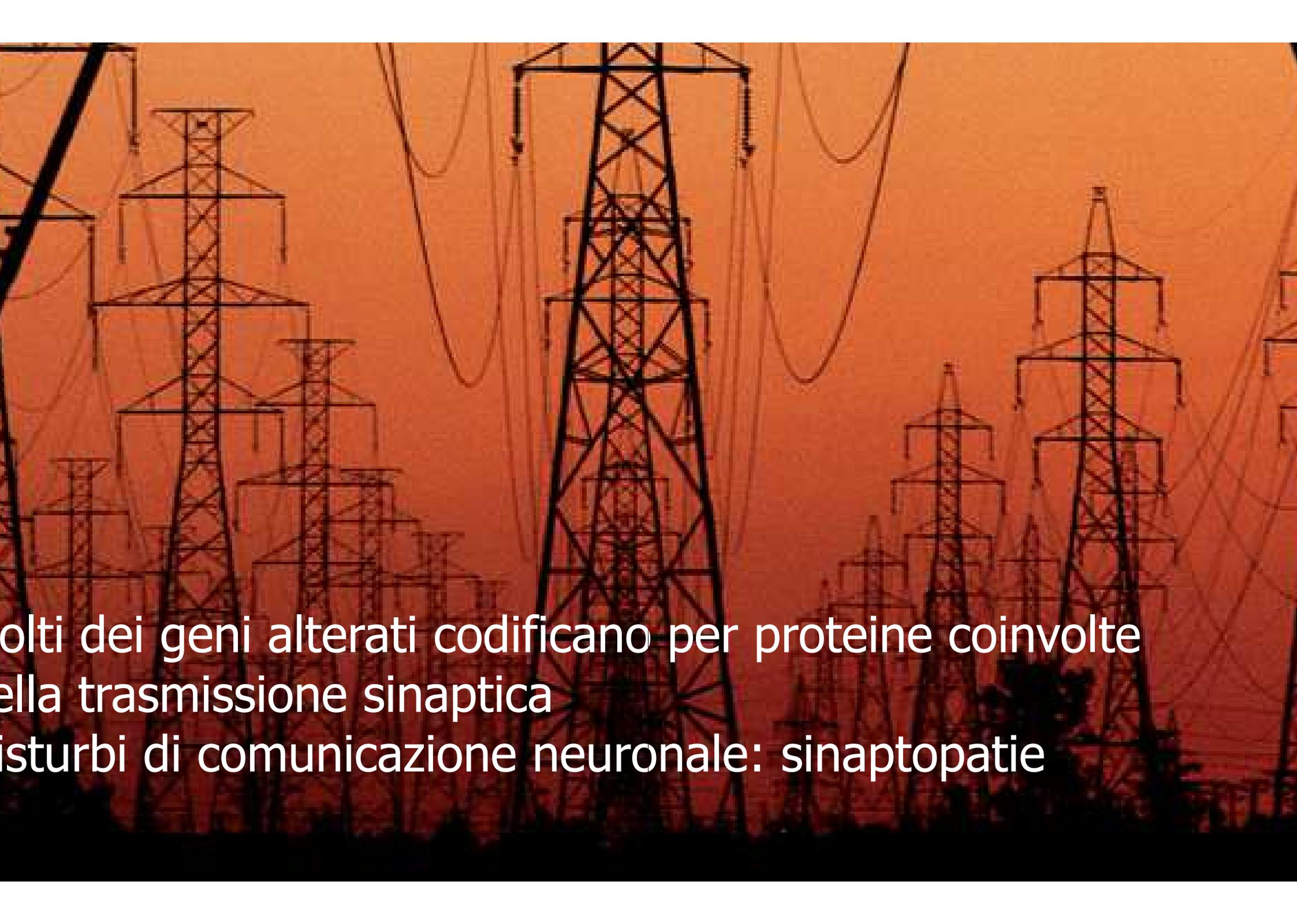
# Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

**Incidenza elevata: 1/150 bambini sotto i 3 anni**

**Sequenziamento del genoma di ultima generazione**





Alti dei geni alterati codificano per proteine coinvolte  
nella trasmissione sinaptica  
Disturbi di comunicazione neuronale: sinaptopatie

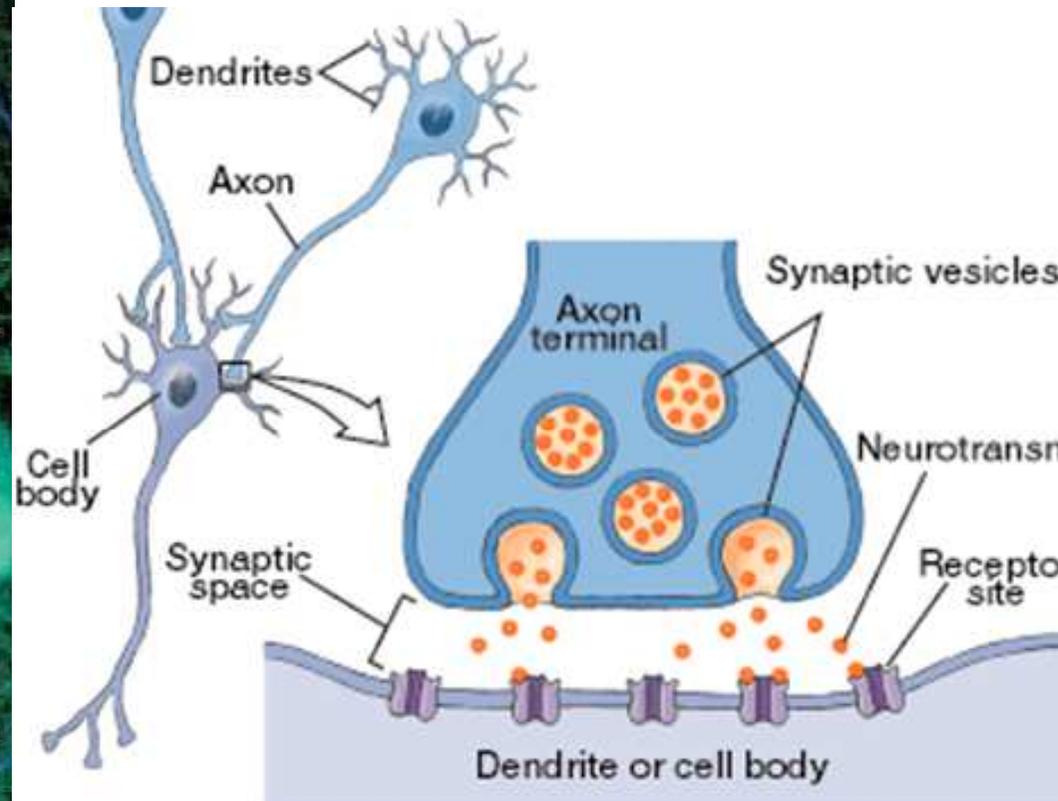


Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

Neuroni:  $10^{13}$ - $10^{15}$

contiene un numero di cellule pari a quello delle stelle della via Lattea in grado di formare miliardi di connessioni

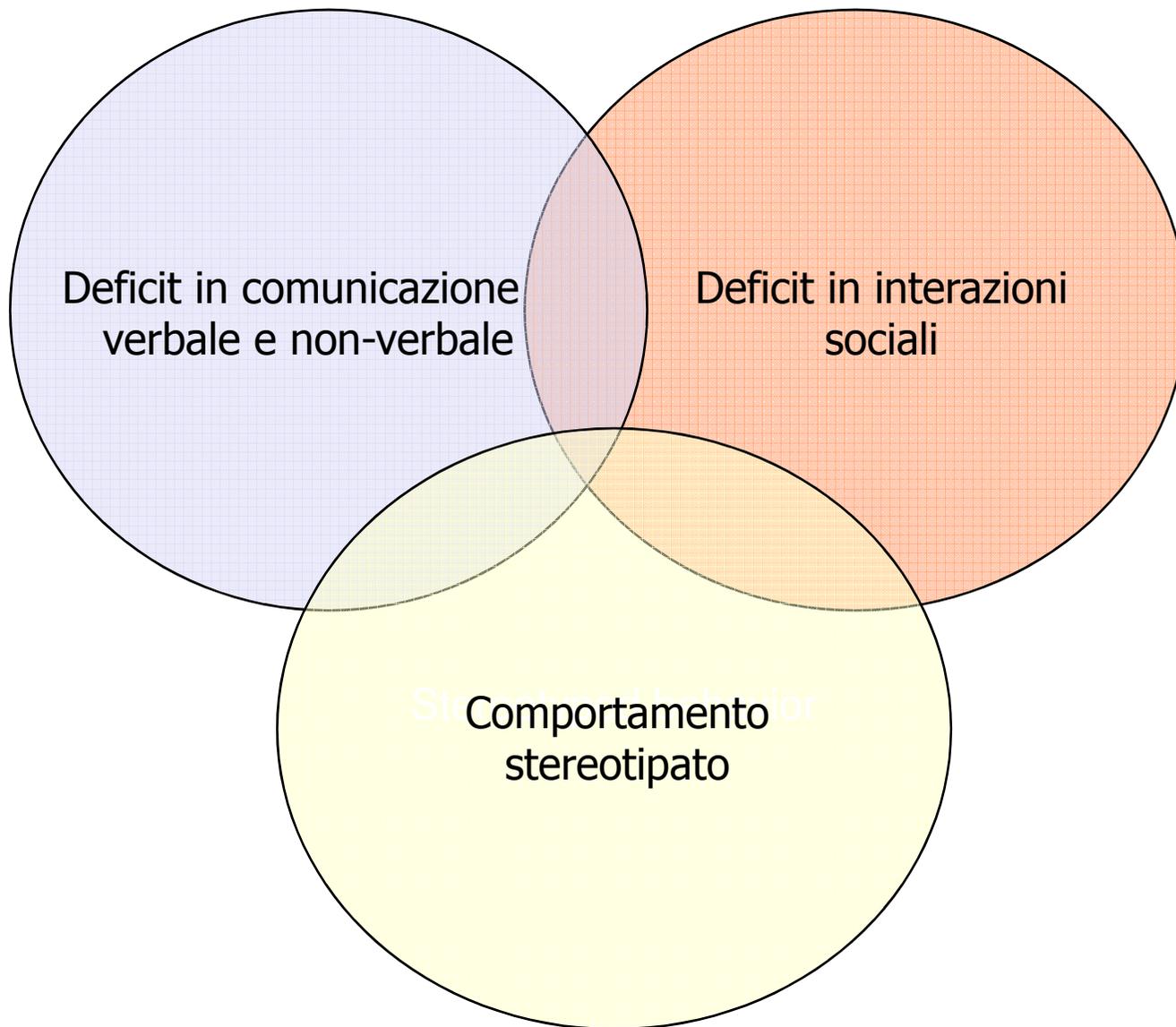


Sinapsi da  
 $\sigma\upsilon\nu\alpha\pi\tau\epsilon\iota\nu$ : connettere



# Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo





**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

# **Modelli animali per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici**

## **Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism**

Stéphane Jamain<sup>1</sup>, Hélène Quach<sup>1</sup>, Catalina Betancur<sup>2</sup>, Maria Råstam<sup>3</sup>, Catherine Colineaux<sup>4,2</sup>, I Carina Gillberg<sup>3</sup>, Henrik Söderström<sup>3</sup>, Bruno Giros<sup>2</sup>, Marion Leboyer<sup>2,5</sup>, Christopher Gillberg<sup>3,6</sup>, Thomas Bourgeron<sup>1,\*</sup>, and Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study

nature genetics • volume 34 • may 2003

## **Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients**

Yan J, Oliveira G, Coutinho A, Yang C, Feng J, Katz C, Sram J, Bockholt A, Jones IR, Craddock N, Cook EH Jr, Vicente A, Sommer SS

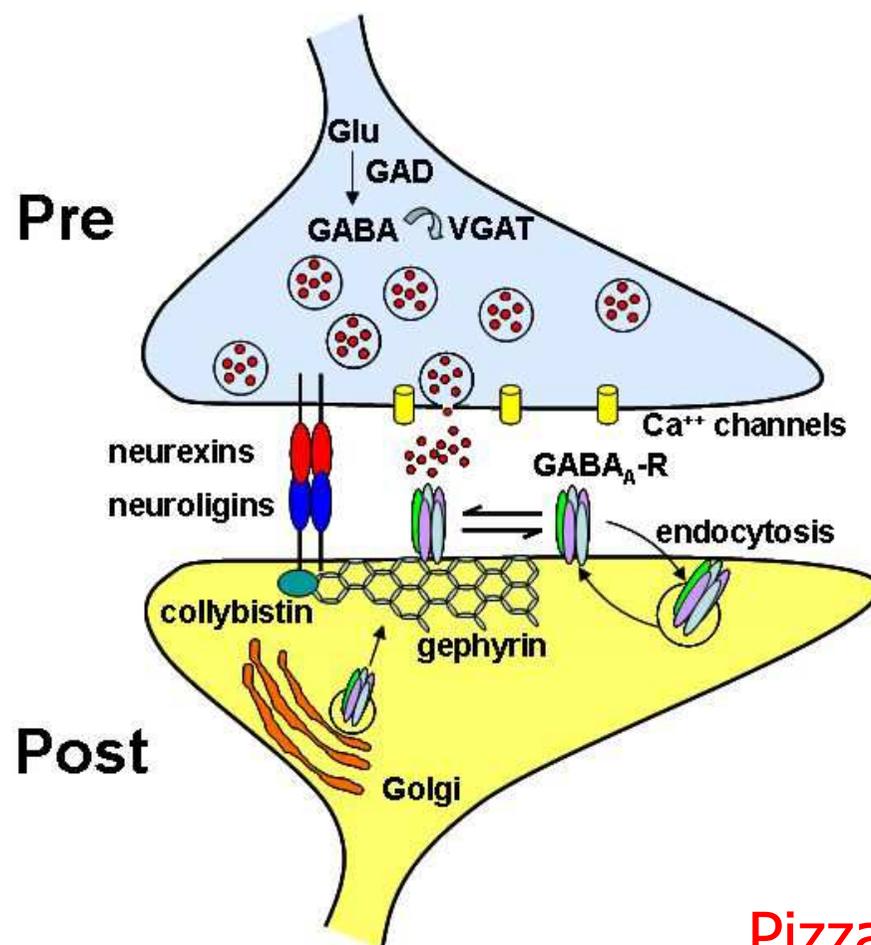
Molecular Psychiatry (2005) 10, 329–335



## Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

# Organizzazione strutturale di una sinapsi inibitoria



Pizzarelli & Cherubini, 2011



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

# A Neuroligin-3 Mutation Implicated in Autism Increases Inhibitory Synaptic Transmission in Mice

Katsuhiko Tabuchi,<sup>1</sup> Jacqueline Blundell,<sup>2</sup> Mark R. Etherton,<sup>1</sup> Robert E. Hammer,<sup>3</sup>  
Xinran Liu,<sup>1</sup> Craig M. Powell,<sup>2,4</sup> Thomas C. Südhof<sup>1,5,6\*</sup>

**Arg<sup>451</sup> → Cys<sup>451</sup> (R451C) mutation  
in *Nlgn3***

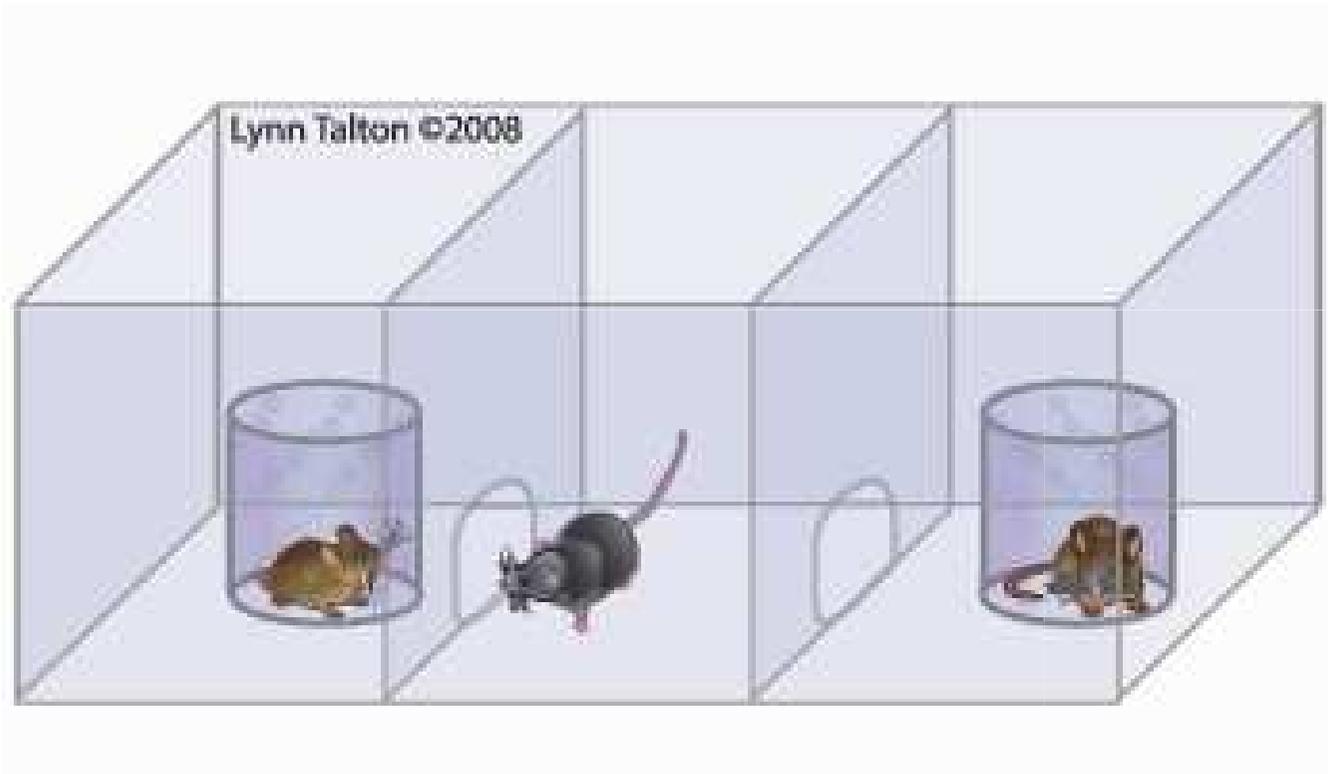
Science, 318: 71-76, 2007



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Deficit di interazione e memoria sociale



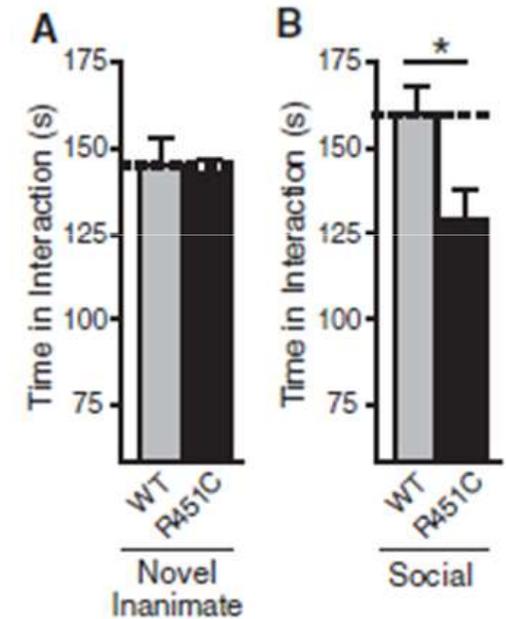
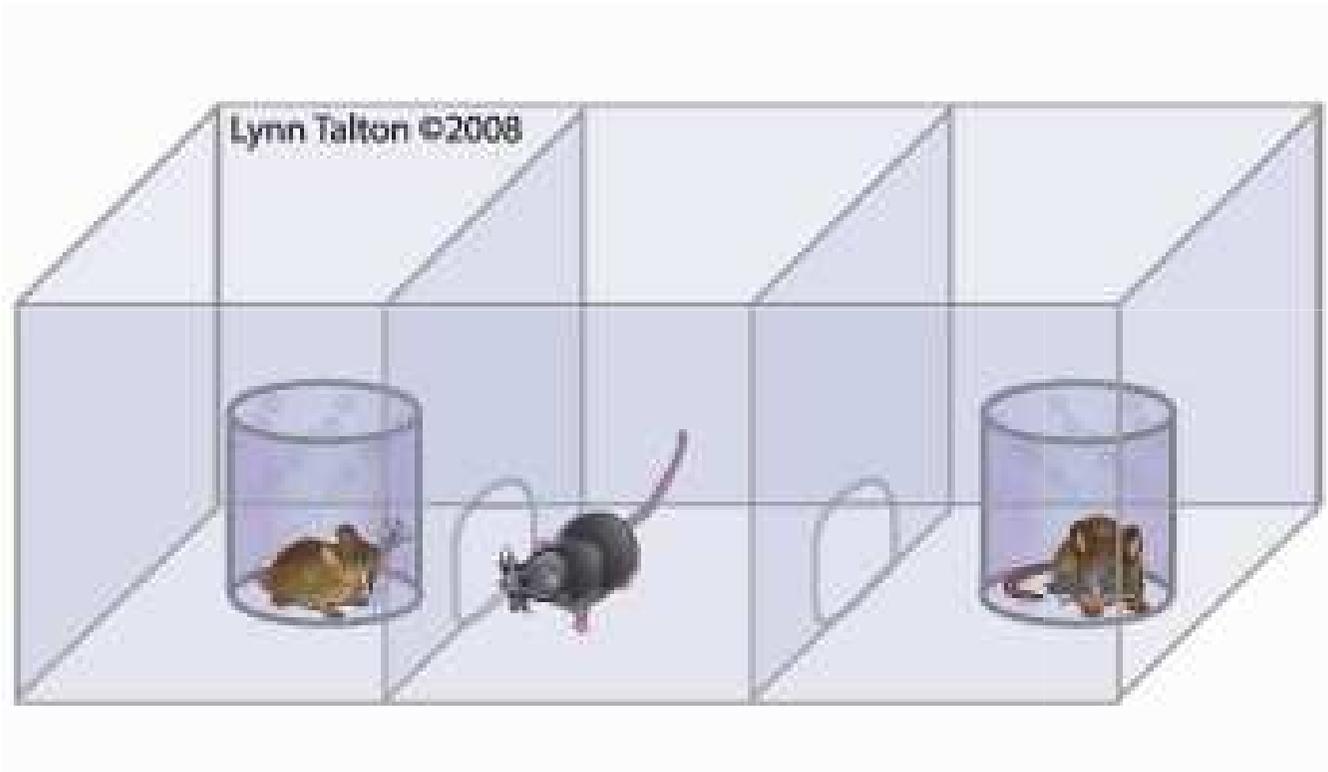
Tabuchi *et al.* Science 2007



Anffas 60 anni di futuro

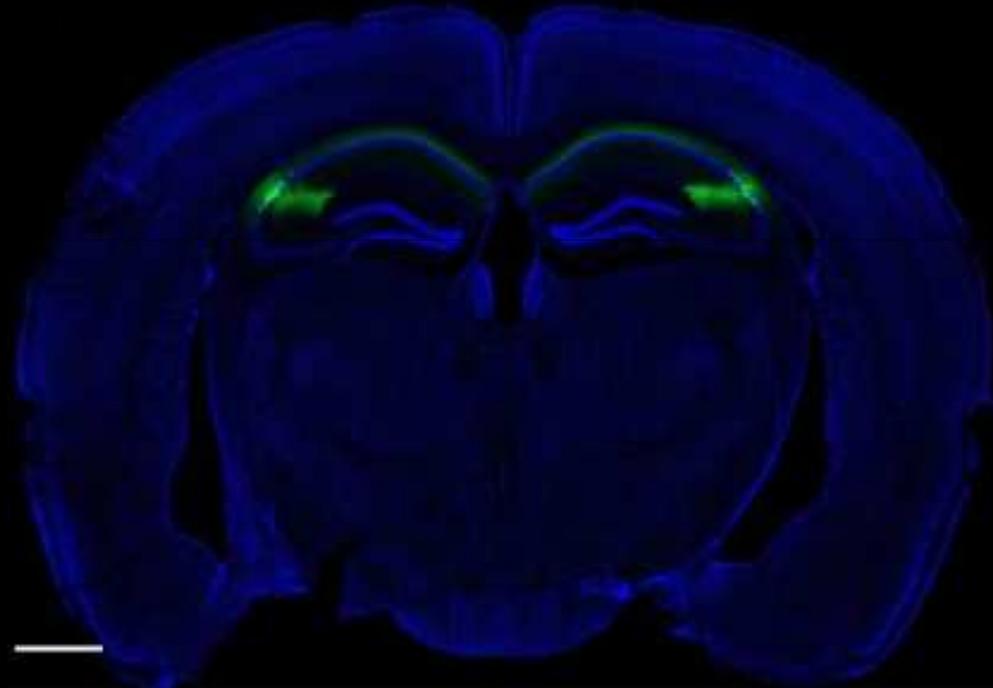
Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

## Deficit di interazione e memoria sociale



Tabuchi *et al.* Science 2007

La regione CA2 dell'ippocampo è coinvolta  
nella memoria sociale



# Optogenetica

Si tratta di una tecnica di avanguardia che combina tecniche **ottiche** e **genetiche** per **identificare i circuiti neuronali responsabili di un determinato comportamento**

**Optogenetica** permette di attivare e disattivare specifici neuroni modificati geneticamente usando solo un impulso di luce.

La **Channelrhodopsin (ChR2)** è una proteina canale sensibile alla luce estratta dalle alghe che viene espressa mediante iniezione virale in un determinato circuito neuronale. La sua attivazione (in ms) da parte della luce apre il canale e fa passare cationi (ioni carichi positivamente) producendo la **depolarizzazione della membrana ed il firing neuronale.**

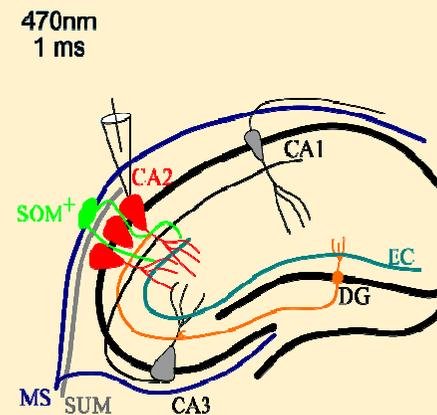
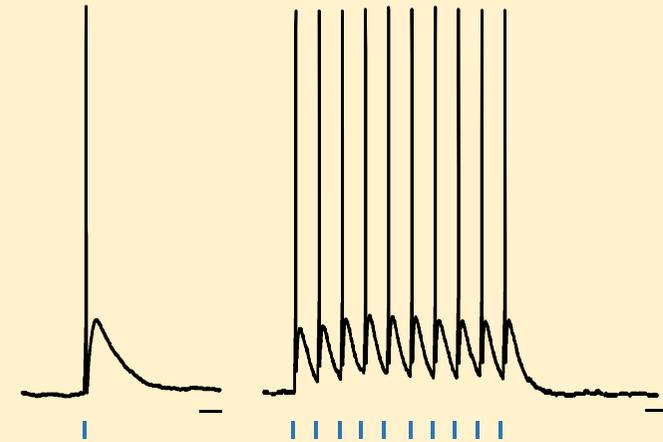
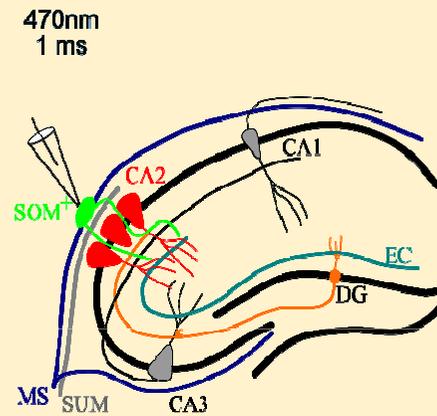
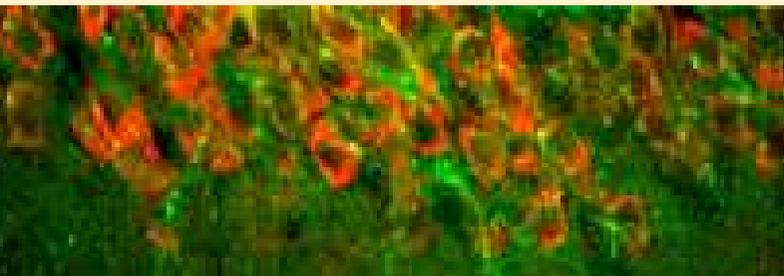
Al contrario della **ChR2**, l'attivazione da parte della luce dell'**Halorhodopsin** causa una **iperpolarizzazione della membrana ed una inibizione del firing.**



# Identificazione del circuito neuronale coinvolto nella memoria sociale nella regione CA2 dell'ippocampo



**Marilena Griguoli**



siste un metodo non-invasivo che  
permetta di attivare nell'uomo particolari  
circuiti neuronali?

## Stimolazione Magnetica Transcranica (**TMS**)



Questa tecnica consente di stimolare o inibire la corteccia cerebrale in modo non  
invasivo. Essa impiega un impulso magnetico (focalizzato in una porzione limitata di  
spazio) che passa attraverso lo scalpo e l'osso della scatola cranica, fino a  
raggiungere il cervello. La TMS viene usata per stimolare fenomeni plastici nell'uomo.  
La TMS si è dimostrata efficace nel trattamento dei sintomi della depressione,  
l'ansia, del dolore cronico, e del morbo di Parkinson



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

## **Neuroni a specchio**



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Neuroni a specchio



Giacomo Rizzolatti



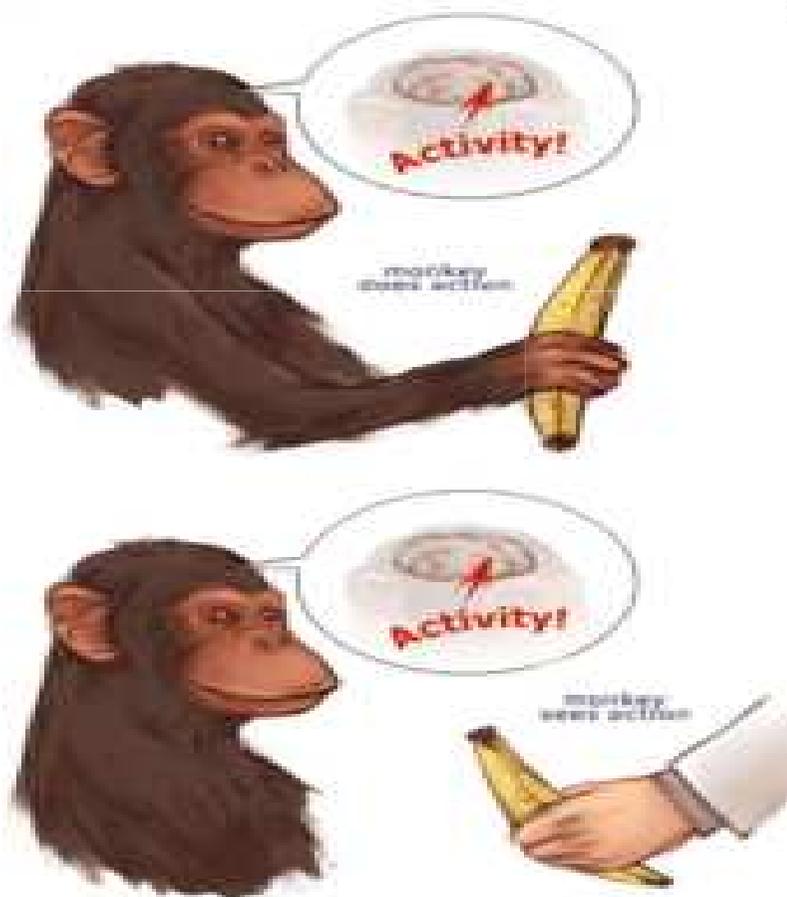
Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Neuroni a specchio



Giacomo Rizzolatti





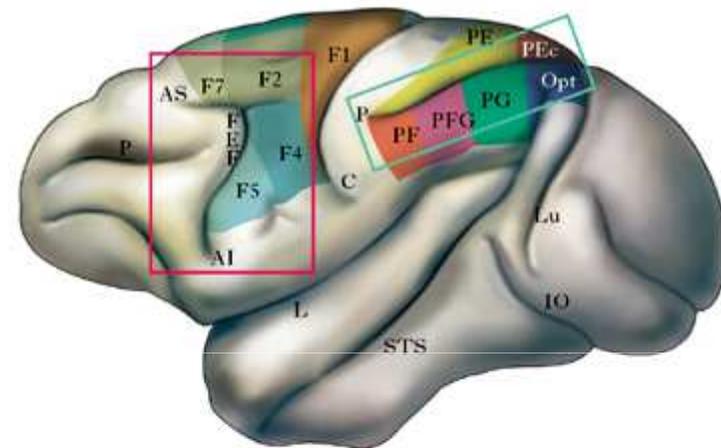
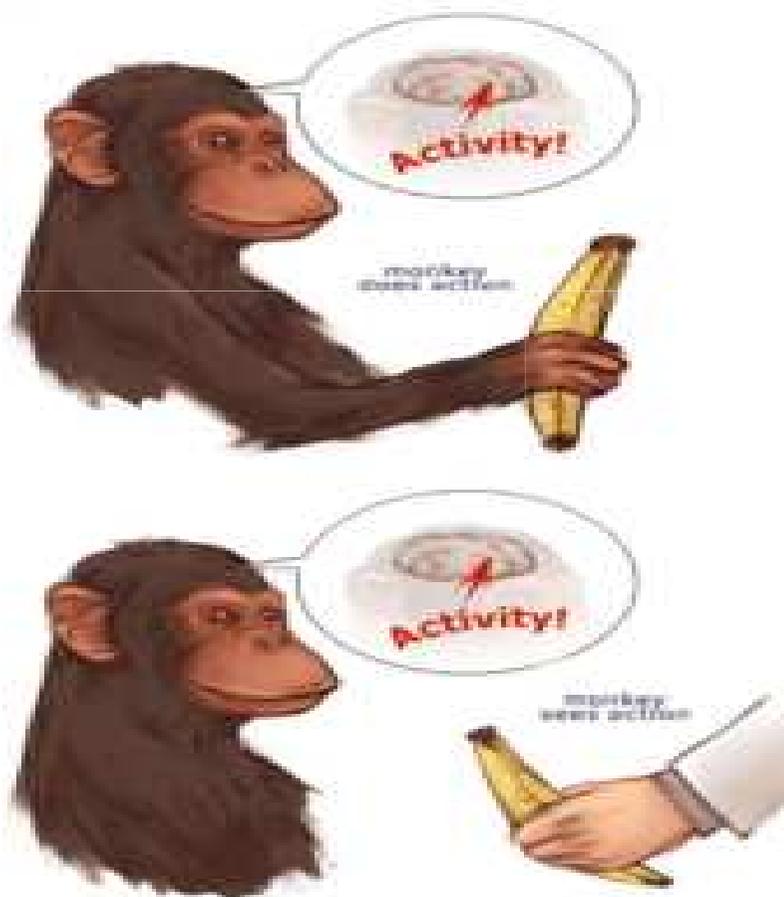
Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

## Neuroni a specchio



Giacomo Rizzolatti



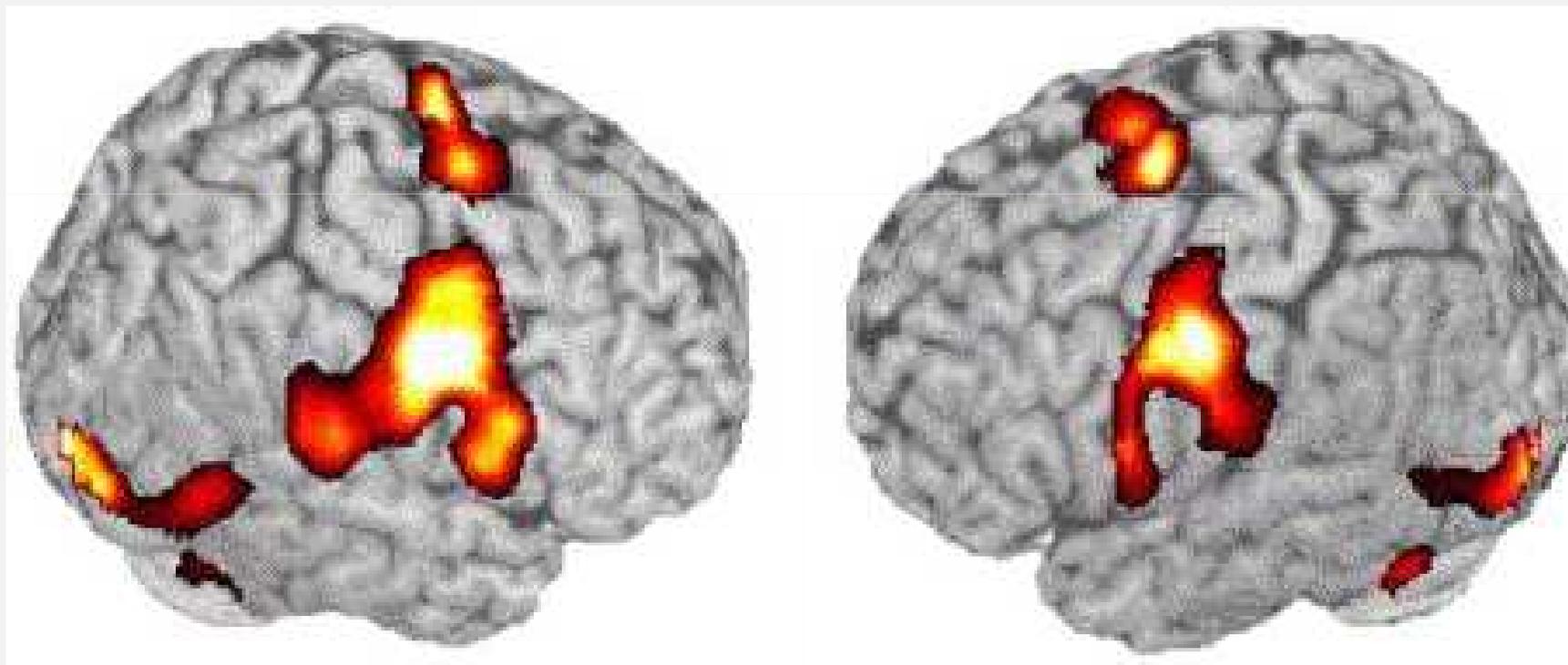
**Area motoria e premotoria del lobo frontale, lobo parietale e dell'insula (che rielabora le informazioni che arrivano dal sistema limbico e amigdala, sedi profonde delle emozioni)**



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Imitazione di alcune espressioni della faccia nell'uomo



Leslie *et al.* 2004



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**



## **Le emozioni attivano il sistema dei neuroni specchio?**

Le risposte fornite dalla ricerca sembrano confermare questa ipotesi.

I primi studi sono stati condotti analizzando l'emozione del **disgusto**, una delle emozioni fondamentali che ci permettono di sopravvivere. I risultati hanno dimostrato che le aree cerebrali deputate al processamento del disgusto (**insula anteriore e cingolo rostrale**) si attivano anche quando a provare questa forte emozione è la persona che ci sta di fronte che magari storce il naso davanti a un piatto poco invitante.

E' stato inoltre visto come i neuroni specchio vengano attivati in seguito a **dolore ed altre emozioni sociali come imbarazzo e umiliazione.**



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

**Empatia**



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

## **Empatia**

da *εμπαθεια*: sentire dentro.....ovvero la capacità di un individuo di comprendere in modo immediato i pensieri e gli stati d'animo di un'altra persona



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Empatia

da *εμπαθεια*: sentire dentro.....ovvero la capacità di un individuo di comprendere in modo immediato i pensieri e gli stati d'animo di un'altra persona





Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo

## Empatia

da *εμπαθεια*: sentire dentro.....ovvero la capacità di un individuo di comprendere in modo immediato i pensieri e gli stati d'animo di un'altra persona



L'**empatia** è uno strumento sociale di comunicazione interpersonale efficace e gratificante.

Nelle relazioni interpersonali l'**empatia** è considerata la principale porta d'accesso agli stati d'animo e in generale al mondo dell'altro.



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

Questi neuroni non solo si attivano a seguito all'osservazione di un'azione o un'emozione nota, ma lo fanno anche con un certo anticipo, misurato in millisecondi.

Più semplicemente, viene anticipato non solo il movimento dell'altro, ma anche il sentimento dell'altro che possiamo percepire come **intenzione**.

Si ha una vera e propria **proiezione dei propri stati emotivi**



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**



## Specchi infranti



Vivere senza lo specchio degli altri porta ad un'emarginazione personale

L'interruzione di questi circuiti potrebbe spiegare almeno in parte le difficoltà di interazioni sociali presenti nei bambini autistici o affetti da altri disordini del Neurosviluppo che portano al loro isolamento.

## Rigenerazione e plasticità cerebrale

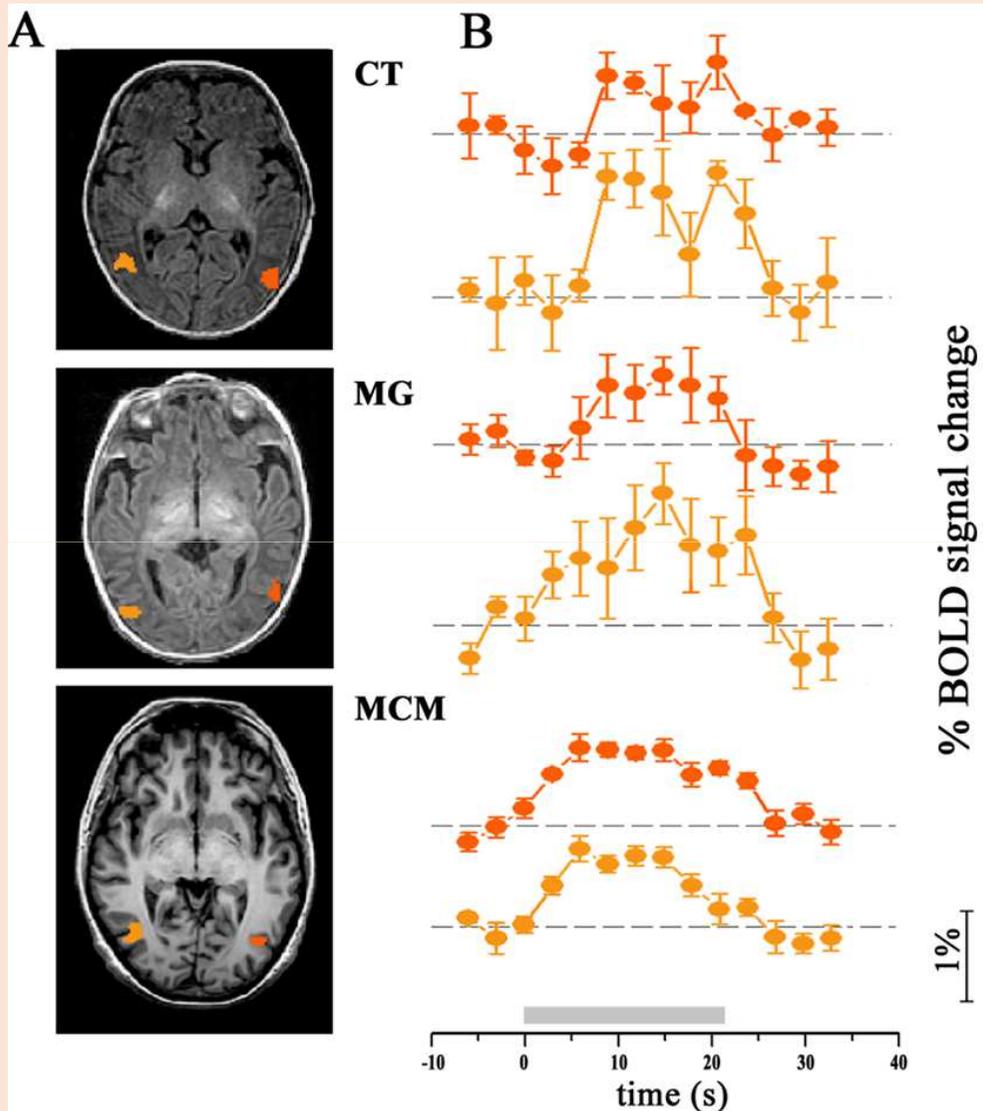
Dal momento della nascita il nostro cervello cambia costantemente con l'**esperienza** durante l'acquisizione di capacità cognitive e motorie (imparare a camminare, a parlare, leggere, innamorarsi, etc.....)

Il nostro cervello si modifica inoltre a seguito ad **eventi patologici** (per es. stroke) o durante il normale processo di **invecchiamento**...Maggiore plasticità in persone che hanno usato di più il cervello (costruirsi un conto in banca.....)

Inoltre, la funzione e la struttura delle regioni del cervello possono cambiare (**adattarsi**) in seguito alla **perdita di una particolare modalità sensoriale**

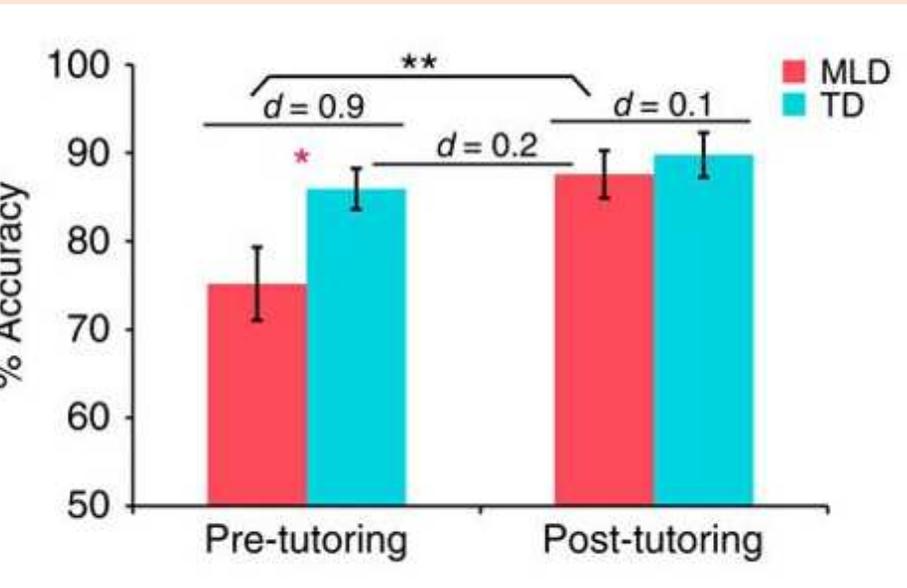
Nel **bambino** l'apprendimento comporta l'utilizzo di circuiti esistenti che in seguito a fenomeni plastici dipendenti dall'esperienza sviluppano nuove ramificazioni assonali, nuovi dendriti e nuovi contatti sinaptici

Nell'**adulto** e con l'avanzare dell'età la plasticità si riduce e le nuove acquisizioni cognitive utilizzano prevalentemente un riarrangiamento sinaptico



Risposte a stimoli causati da oggetti in movimento (presentati in sequenza o random) sono presenti nei bambini già poche settimane dopo la nascita

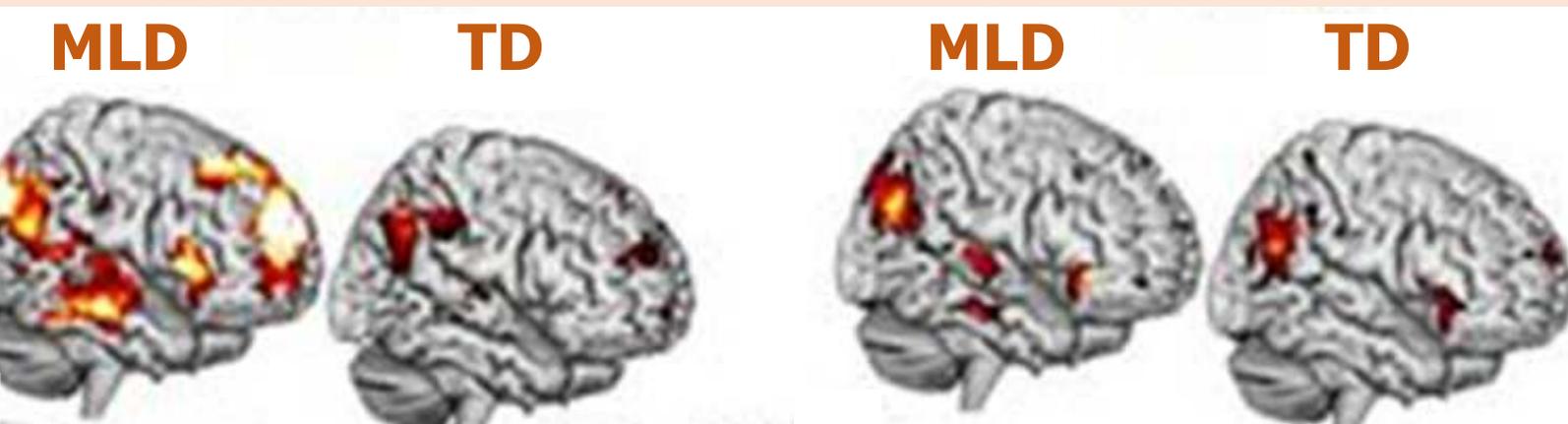
Biagi *et al.* 2015



**fMRI** da bambini (7-9 anni) con **disabilità intellettive** (apprendimento della matematica, **MLD**) e bambini normali della stessa età (**TD**) prima e dopo otto settimane di un programma rieducativo intenso

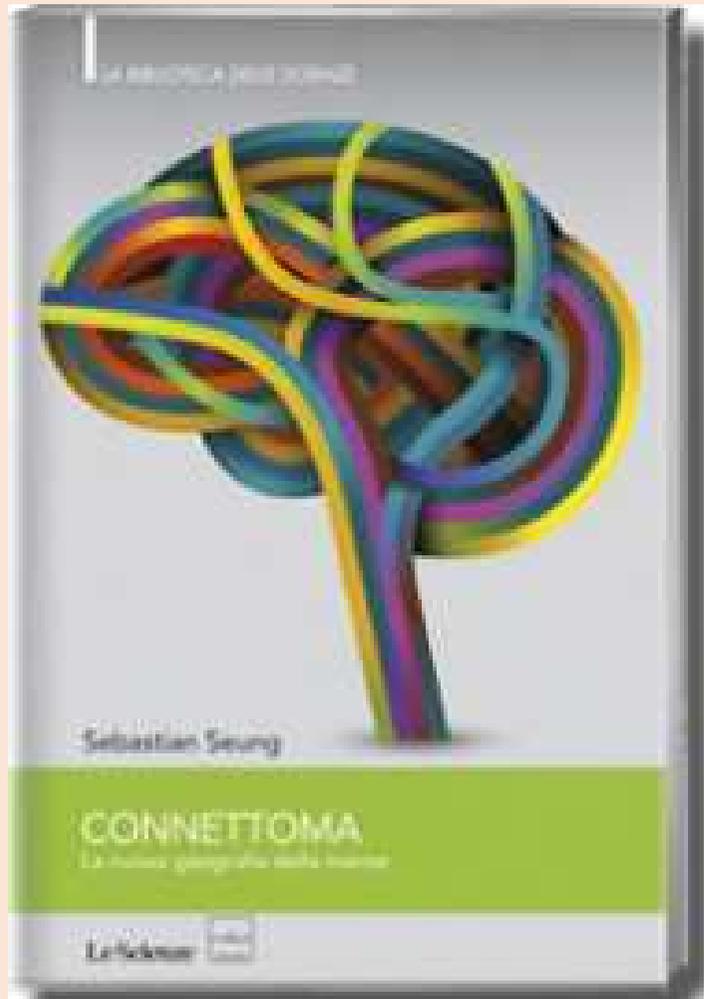
Pre-tutoring

Post-tutoring



Luculano et al. 2015

# Connettomica

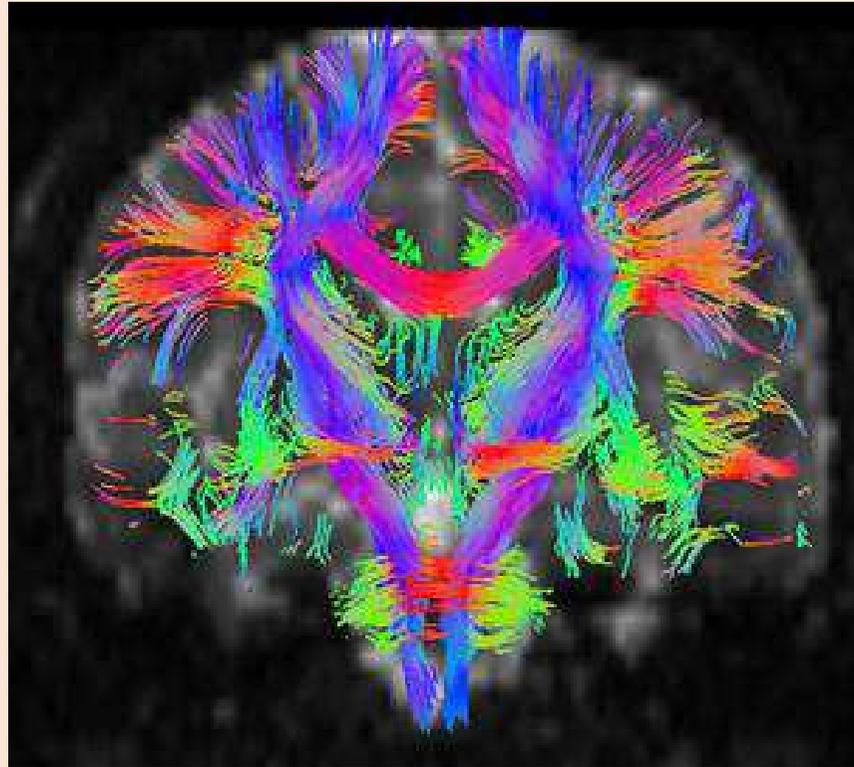


Il **connettoma** si propone di studiare la totalità delle connessioni tra i neuroni del sistema nervoso.

La mappatura del sistema nervoso di un verme, il *C elegans*, per un totale di 7000 connessioni, ha richiesto oltre dieci anni di lavoro. Il nostro connettoma è 100 miliardi di volte più grande.

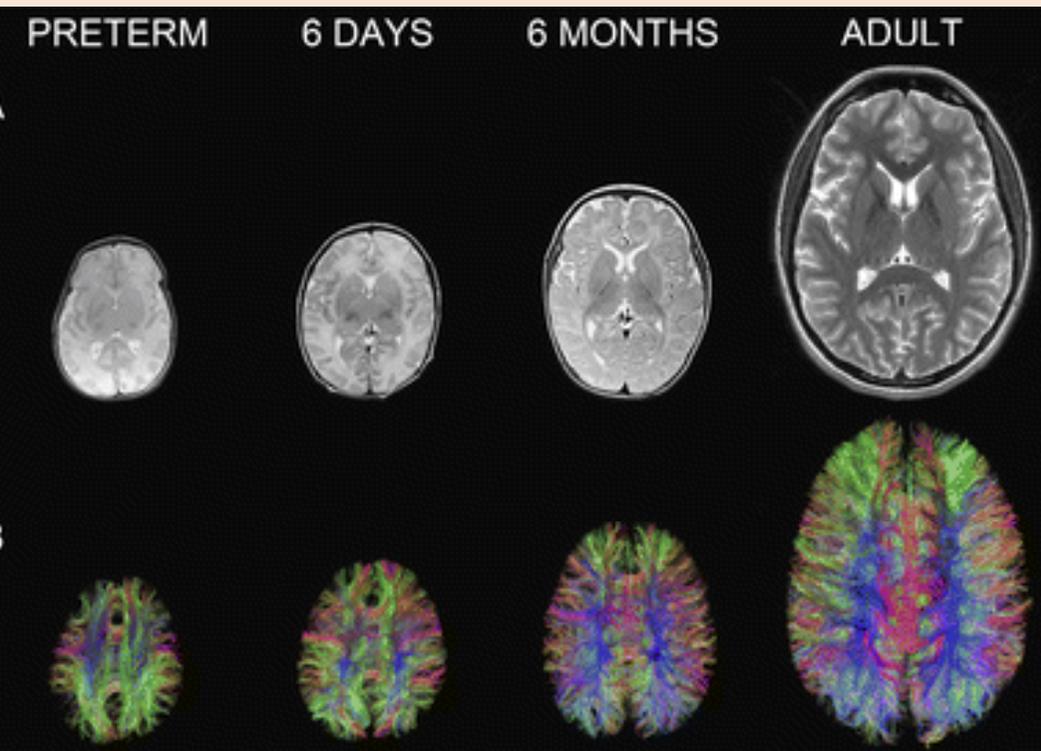
La rete di connessioni cambia costantemente nel tempo ed è alla base delle differenze individuali che osserviamo nel bene e nel male, ovvero anche in casi patologici come i disturbi mentali.

# Trattografia mediante tensore di diffusione (DTI)

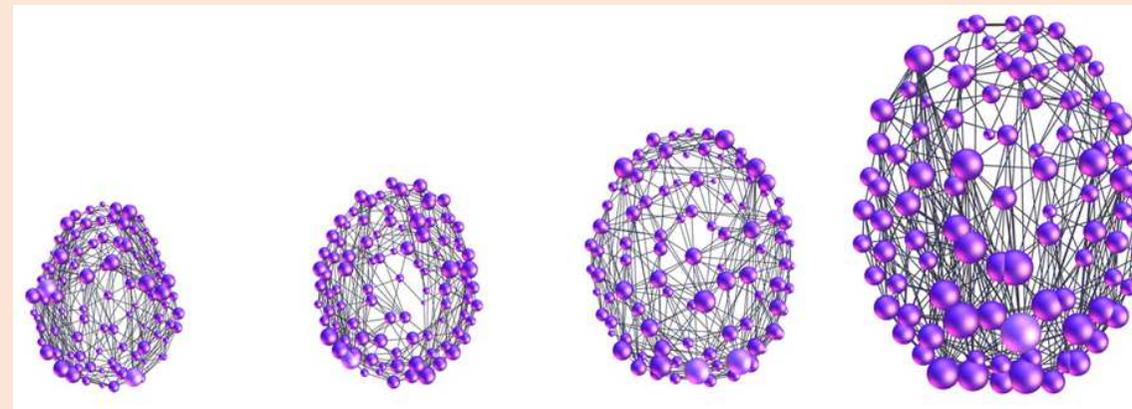


**DTI:** Permette di analizzare le proprietà diffusive e la direzionalità del flusso delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti in vivo. Permette di studiare l'architettura microstrutturale delle strutture cerebrali in condizioni sia fisiologiche che patologiche.

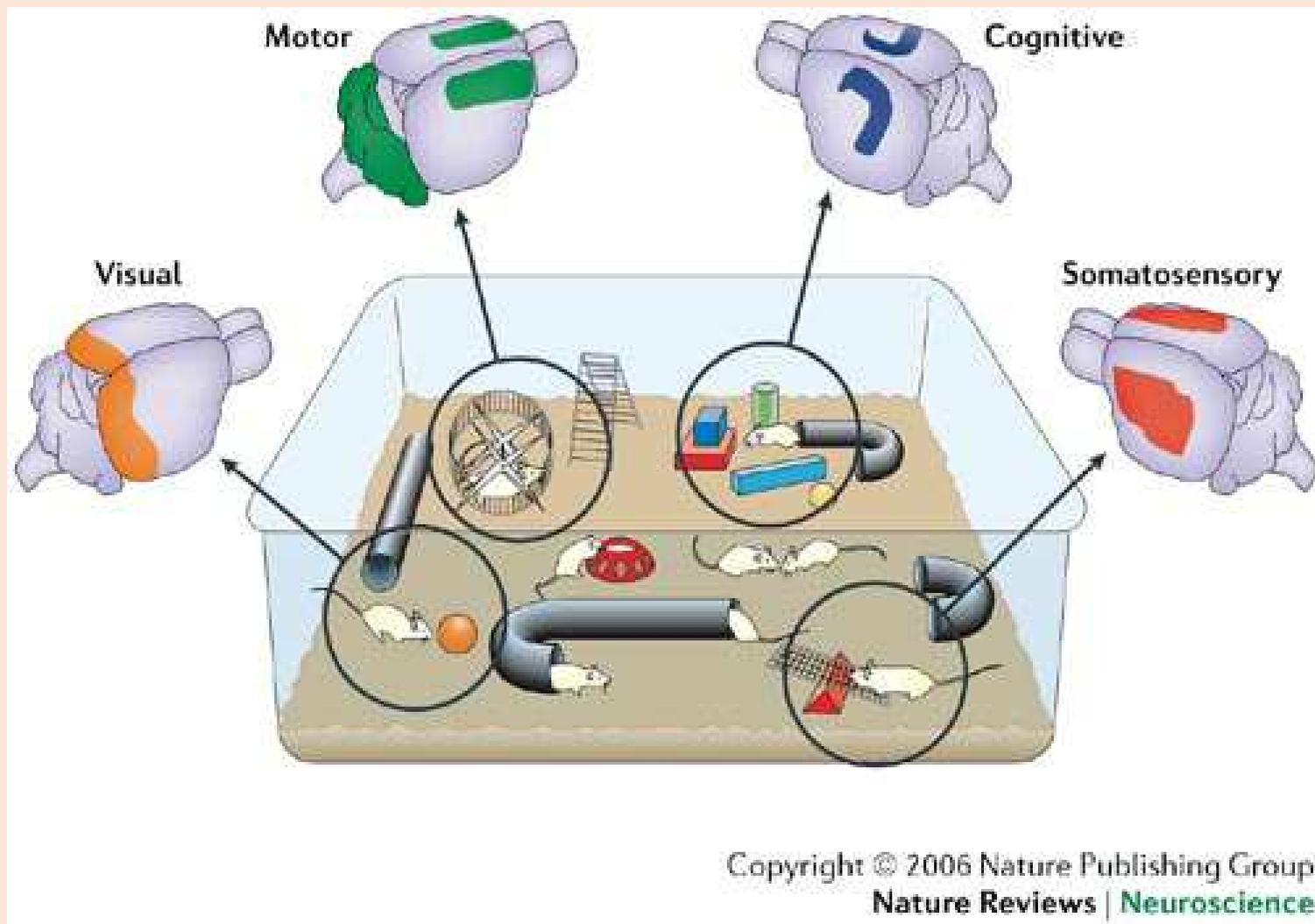
# Il connettoma matura con l'età



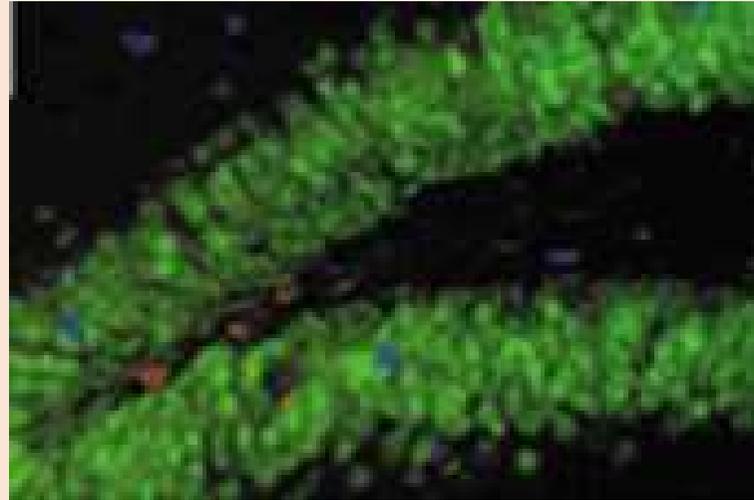
Tymofiyeva *et al.* 2014



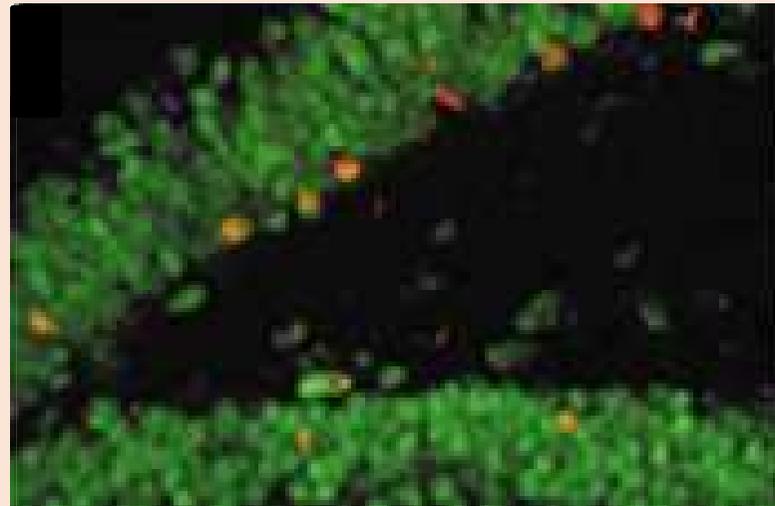
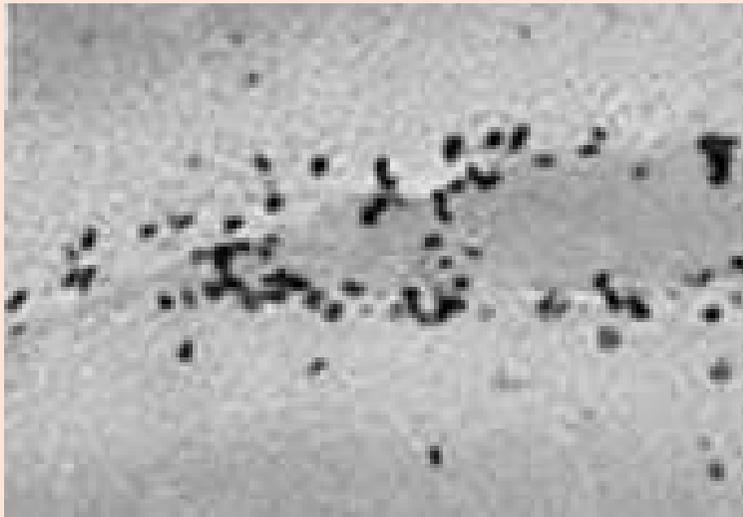
# ambiente arricchito e l'esercizio fisico promuovono la plasticità sinaptica e la neurogenesi adulta



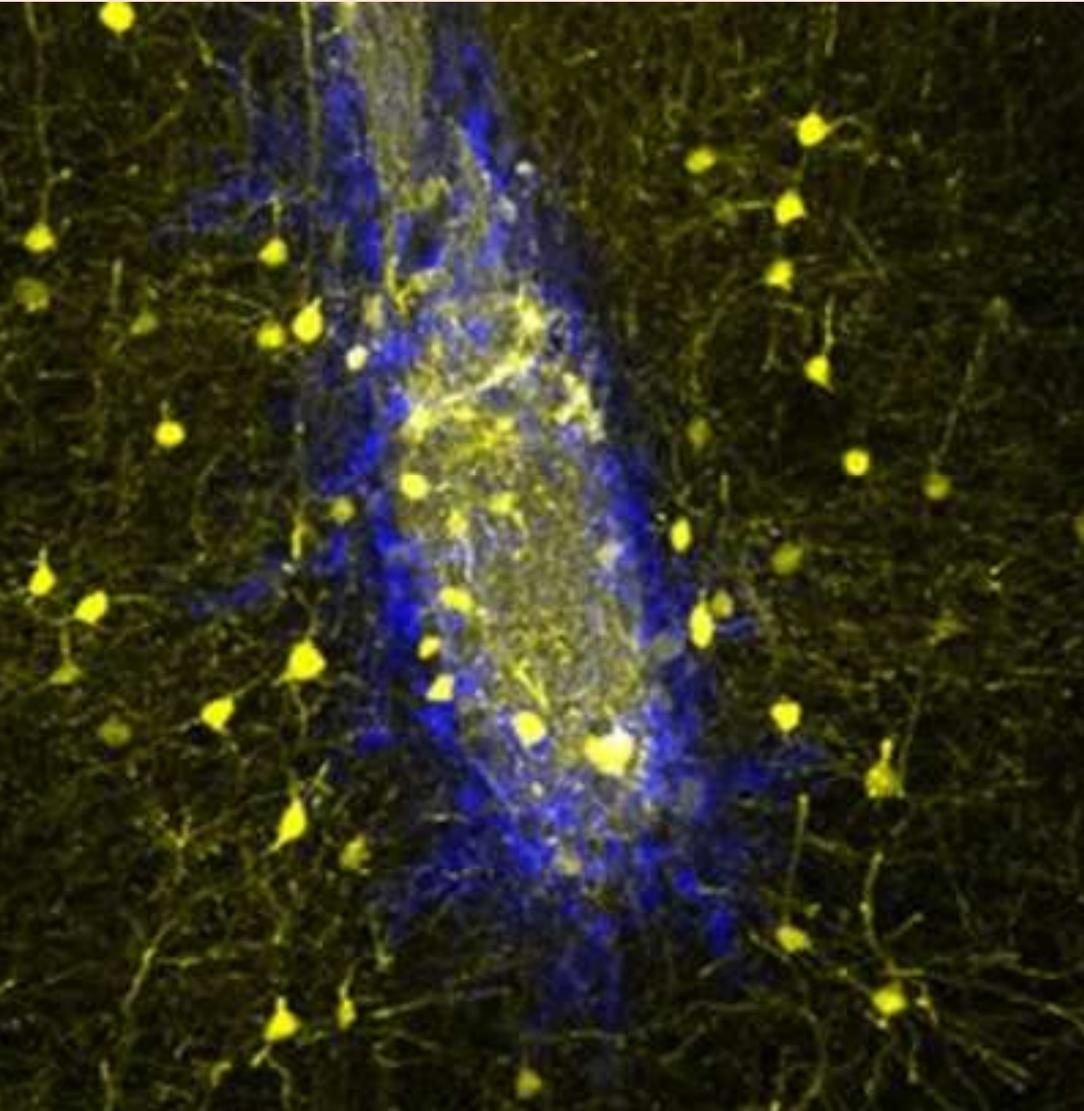
## Controllo



## Ambiente arricchito



## Trapianto di cellule staminali per riparare lesioni nel cervello



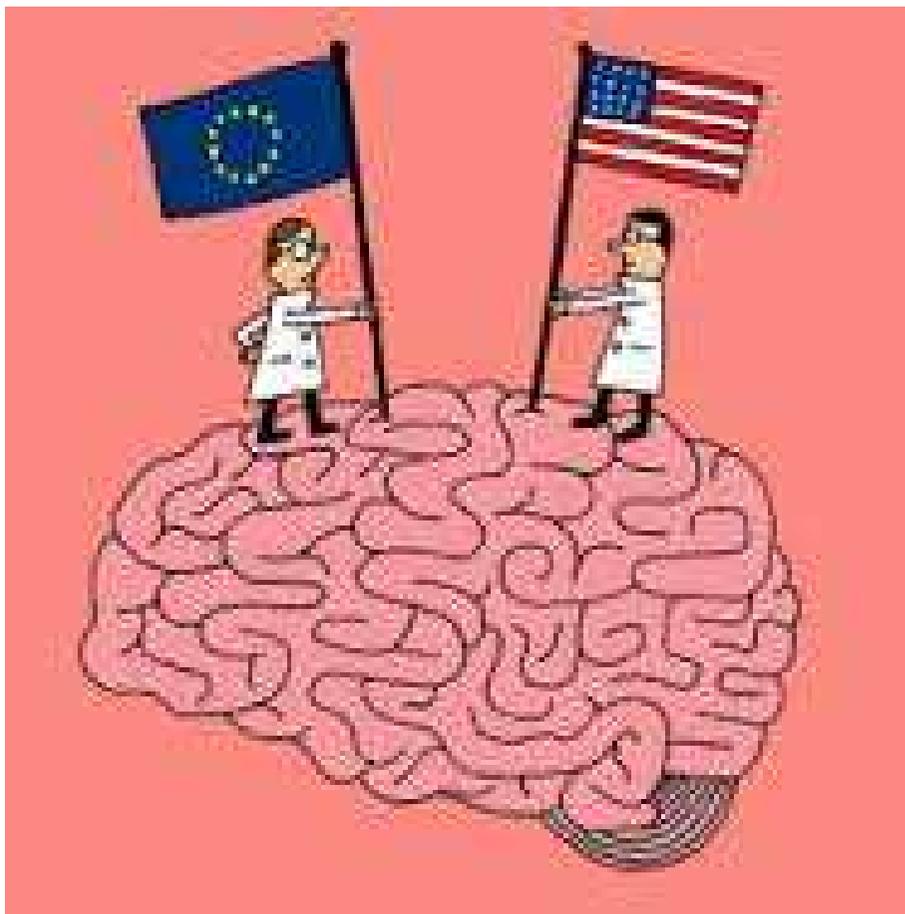
**Cellule staminali** possono essere manipolate in modo da dare origine a **neuroni** o cellule di sostegno (**glia**). Trapiantate nel cervello sono in grado non solo di **rimpiazzare** le cellule danneggiate ma anche di **ripararle**. In alcuni casi si trapiantano cellule arricchite con fattori che influenzano l'ambiente circostante.

A volte vengono introdotti **scaffolds** (per es. nanotubi di carbonio) che permettono lo sviluppo di cellule staminali su circuiti predeterminati.



## Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo



l'interesse per lo studio del cervello ha portato in questi ultimi anni allo sviluppo ed al finanziamento da parte dell'Unione Europea e degli USA di due progetti di grande valore strategico quali **Human Brain Project** e **BRAIN**



**Anffas 60 anni di futuro**

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo



## Human Brain Project

progetto molto ambizioso che ha come obiettivo quello di realizzare una **simulazione computerizzata dell'attività cerebrale e delle sue capacità cognitive**, per migliorare comprensione, diagnosi e terapia dei disordini di natura neuropsichiatrica.

Italia è in prima fila con un gruppo di 12 laboratori di punta che operano nei settori della ricerca biologica, informatica, robotica e sanitaria. Il progetto è finanziato per circa **1.2 miliardi di Euro** in 10 anni (dal 2013 al 2022) e comprende al momento circa **120 laboratori in Europa e nel mondo**.



**Anffas 60 anni di futuro**

**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

circa **1 persona su 100** è affetta da epilessia (65 milioni di persone nel mondo).  
Le terapie antiepilettiche sono efficaci in circa il 60-70% dei pazienti. Nei **casi  
resistenti alla terapia** può essere preso in considerazione un **trattamento  
chirurgico** consistente nella rimozione della zona da cui le crisi originano e si  
propagano nel cervello. Tuttavia l'esperienza ha dimostrato come in circa il 50%  
dei casi operati si hanno recidive per la difficoltà di individuare con precisione la  
**zona epilettogenica**.

Uno dei progetti HBP (**Cervello virtuale**) ha come obiettivo quello di utilizzare  
**tecniche di simulazione su modelli personalizzati di pazienti** per  
individuare con precisione l'area epilettogenica e di propagazione delle crisi.  
I risultati ottenuti sono molto promettenti e dall'inizio del 2019 verranno utilizzati  
in **clinical trials** in 11 ospedali francesi.

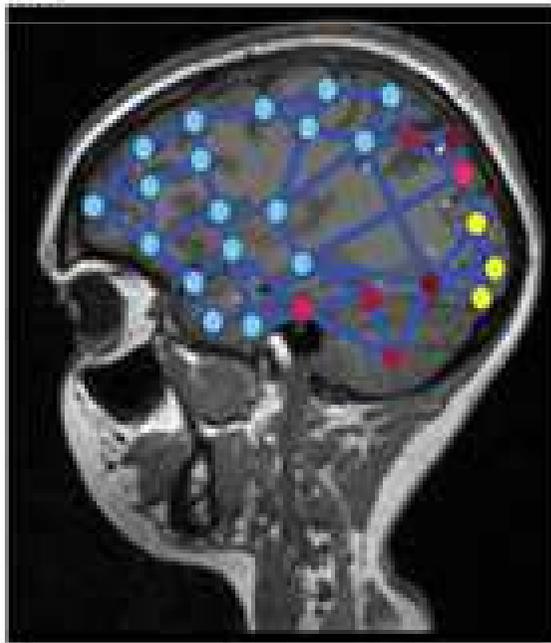


## Anffas 60 anni di futuro

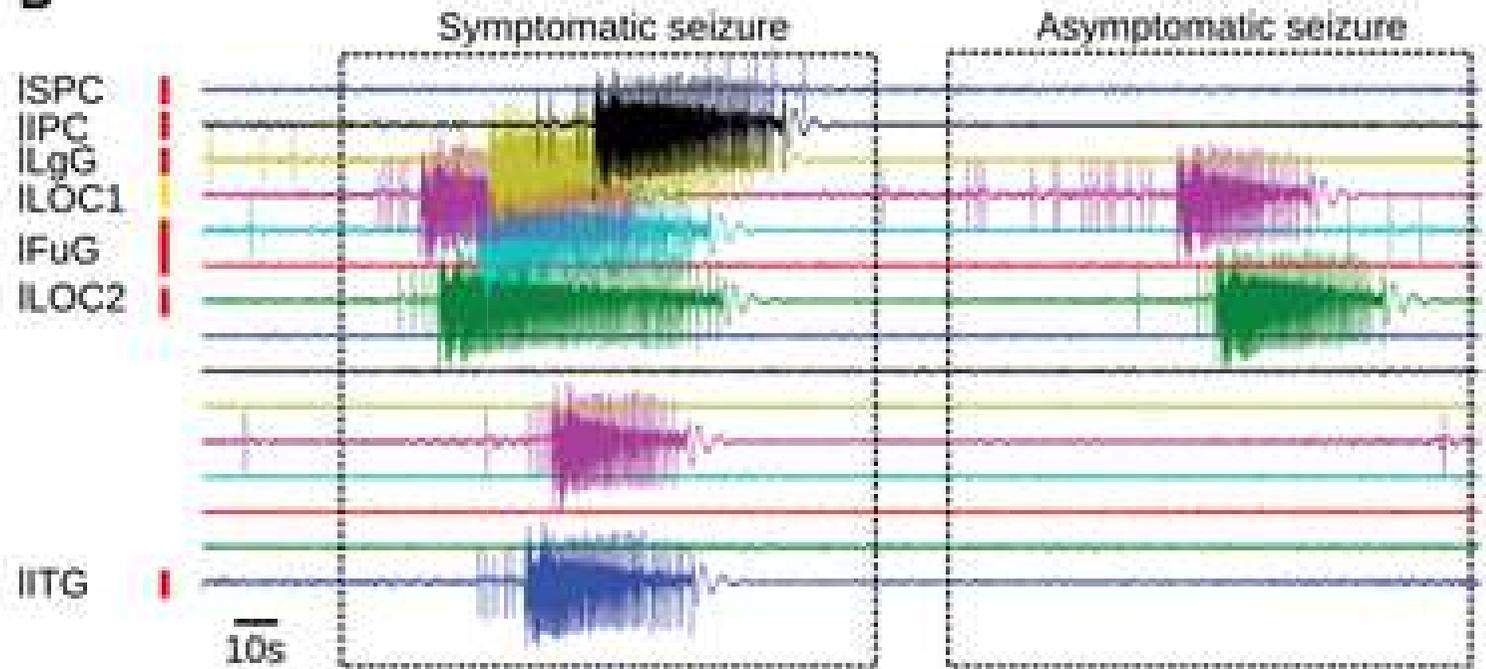
Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

Partendo da misure individuali (connettività strutturale), viene creato un **modello personalizzato di cervello** capace di simulare la crisi, la loro origine e propagazione, utilizzando **super computers, modelli matematici di reti neurali ed algoritmi di machine learning** (apprendimento automatico)

**A**



**B**

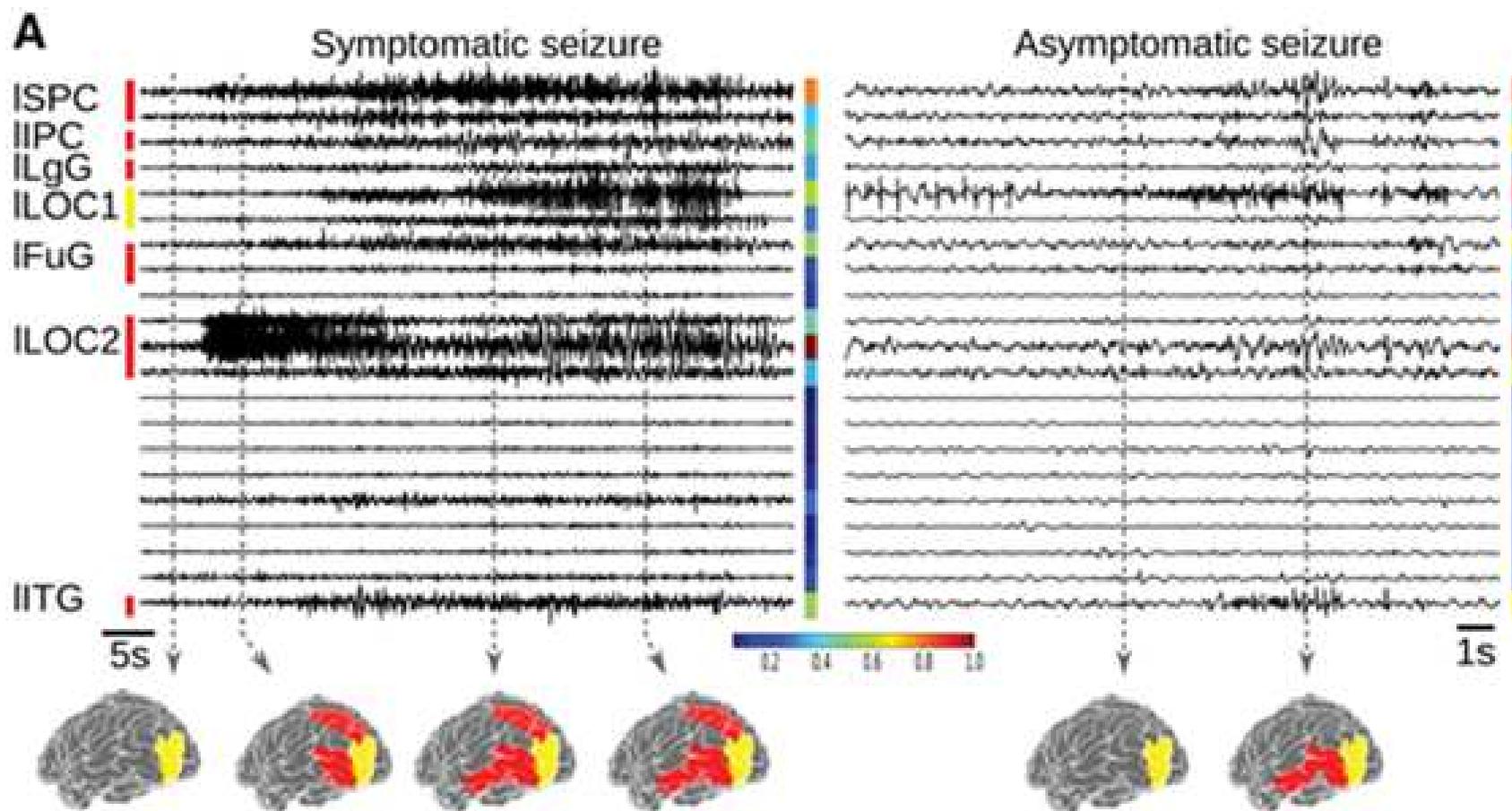




# Anffas 60 anni di futuro

Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e disturbi del neurosviluppo

Il modello viene poi confrontato per la validazione con quello derivante dalle analisi cliniche e dell'EEG stereotassico





**Anffas 60 anni di futuro**  
**Le nuove frontiere delle disabilità intellettive e  
disturbi del neurosviluppo**

**GRAZIE**  
**PER L'ATTENZIONE**