

L'AUMENTO DEI TASSI DI AUTISMO E L'EPIGENETICA

I tassi di autismo stanno salendo in modo allarmante, e il motivo potrebbe essere legato a una risposta transgenerazionale a fattori ambientali che disattivano particolari geni che agiscono su un cromosoma specifico...



I tassi di autismo stanno salendo in modo allarmante, e il motivo potrebbe essere legato a una risposta transgenerazionale a fattori ambientali che disattivano particolari geni che agiscono su un cromosoma specifico. Nell'autismo sono implicati i livelli plasmatici elevati del neurotrasmettitore GABA, che inducono uno sviluppo assonale anomalo nel corpo calloso.

L'autismo è una sindrome genetica complessa caratterizzata da evidenti **disturbi del funzionamento sociale, comunicativo e comportamentale**. Un soggetto autistico può presentare diversi disturbi, fra cui gravi deficit nelle relazioni sociali, uno sviluppo ritardato o anomalo del linguaggio, comportamenti ripetitivi e/o ritualistici nel gioco e negli interessi. L'insorgenza dell'autismo avviene prima dei tre anni di età, e i sintomi sopra descritti in genere continuano per tutta la vita della persona autistica. Un disturbo pervasivo dello sviluppo (PDD) è caratterizzato dalla presenza di anomalie o deficit dello sviluppo osservati prima dell'età di tre anni. **L'autismo colpisce più la popolazione maschile che quella femminile**, in un rapporto di circa 4:1 (Cohen, 2004). La diagnosi di autismo in genere viene effettuata attraverso l'osservazione clinica, avvalendosi dei criteri dell'attuale manuale diagnostico **DSM-5**. Fino a oggi, per l'autismo non è stata trovata alcuna cura.

Circa 15 anni fa, il tasso o frequenza dell'autismo osservato negli USA era di 1 su 10.000 nascite, ed era considerato un disturbo poco comune (Cohen, 1998). Poco più di 10 anni fa, Cohen (2004) riferiva che il tasso dei disturbi dello spettro autistico era di 1 su 1000 nascite negli USA, e quando venne adottata una definizione più ampia (includendo tutti i PDD) la prevalenza dell'autismo salì a 1 su 500 nascite. Nel 2009, si osservava che **il tasso o frequenza dell'autismo era in costante aumento**, e negli USA era stimato a **1 su 150 nascite** (Currenti, 2010). Nel 2014, i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) stimavano che il tasso di autismo negli USA era giunto a 1 su 68 nascite (CDC, 2014).

Effetti ambientali sull'espressione genetica

I ricercatori hanno cercato delle possibili cause ambientali per tentare di spiegare l'aumento costante della frequenza dell'autismo che si è registrato nel mondo in tempi recenti. Finora, nessun singolo problema

ambientale è stato collegato all'autismo per spiegare il dato preoccupante della sua diffusione sempre maggiore. Una teoria emergente che chiama in causa la genetica è l'**epigenetica**. Il termine si riferisce ad alcuni cambiamenti nel fenotipo (aspetto) o espressione genetica, che si considerano causati da meccanismi diversi da un cambiamento nella sequenza del DNA. Questi cambiamenti potrebbero permanere nel corso delle divisioni cellulari per il resto della vita della cellula, e anche per varie generazioni. L'epigenetica studia le **origini genetiche del comportamento e l'influenza diretta e sistematica che le forze ambientali esercitano** (nel corso del tempo) **sull'espressione genetica**. I cambiamenti epigenetici, pur non alterando la sequenza del DNA, possono avere un'influenza su quali geni vengono espressi. I cambiamenti epigenetici possono "spegnere" certi geni che diversamente verrebbero attivati, o viceversa. Ciò a sua volta può influire sul rischio dell'individuo di incorrere in condizioni di salute avverse durante la sua vita.

In due articoli di importanza storica (Kaati e all., 2006; Pembrey e all., 2007), si citavano le **prime prove del fatto che gli effetti ambientali possono essere ereditari nella specie umana**. Dimostravano che una carestia in un periodo critico nella vita dei nonni può influire sull'aspettativa di vita dei nipoti. Il punto centrale della loro teoria è che i geni hanno una "memoria" e che lo stile di vita dei nonni (l'aria che respiravano, il cibo che mangiavano) può incidere direttamente sulla salute delle generazioni successive. Il legame fra la salute di nonno/nipote (maschio) e/o nonna/nipote (femmina) era ancor più pronunciato dopo due generazioni. Per esempio, due uomini che avevano subito la carestia quando avevano circa 10 anni erano diventati nonni di nipoti più longevi rispetto a coloro i cui nonni erano vissuti nell'abbondanza, mentre le donne che avevano subito gli effetti della carestia quando erano ancora nel grembo materno diventavano nonne paterne di nipoti (femmine) che avevano una vita mediamente molto più breve. Gli autori definirono questo effetto **risposta transgenerazionale**.

Qui, in questi studi, l'epigenetica aggiunge un livello del tutto nuovo alla concezione dei geni, che va al di là del DNA. Propone un sistema di controllo in cui ci sono degli "interruttori" che attivano o disattivano i geni, e suggerisce che certi fattori che influiscono sugli individui, come la nutrizione e lo stress, possono avere il comando di questi interruttori e causare effetti ereditari nel genere umano. Dunque, l'epigenetica potrebbe essere uno strumento utile per spiegare l'aumento dei tassi di autismo in varie parti del mondo. I fattori ambientali subiti dalle generazioni passate, come i test nucleari e l'uso della bomba atomica durante la Seconda guerra mondiale, sono probabili cause di **cambiamenti epigenetici transgenerazionali** che incidono negativamente sulla salute. In questo articolo, si parte dal presupposto che una risposta transgenerazionale dovuta all'esposizione globale alle radiazioni nucleari da metà degli anni Quaranta in poi potrebbe essere responsabile dell'aumento del tasso di autismo osservato circa 65 anni dopo. Si dà inoltre per assunto che questa risposta transgenerazionale all'esposizione a radiazioni nucleari sarà più pronunciata dopo due o tre generazioni (analogamente a quanto osservato negli studi di Kaati e Pembrey), il che coincide con i dati oggi disponibili riguardo all'aumento del tasso di autismo. Si ipotizza dunque che il tasso o frequenza dell'autismo si ridurrà nelle generazioni future (per esempio la quarta, la quinta, ecc.) per via di un indebolimento della risposta transgenerazionale.

Generazioni ed effetti avversi per la salute

Nella letteratura scientifica esistono diversi articoli a supporto della teoria che gli **effetti avversi per la salute possano essere ereditari e transgenerazionali**. Nomura (2006) aveva dimostrato che le risposte transgenerazionali sono possibili nei topi. L'esposizione dei topi genitori a radiazioni e sostanze chimiche produceva nella prole svariati effetti avversi per la salute (ad esempio tumori, malformazioni congenite e morte embrionale) che andavano oltre la prima generazione post-radiazioni. Nomura spiegava inoltre che nell'uomo sono possibili effetti avversi transgenerazionali analoghi dovuti all'esposizione alle radiazioni delle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki nell'agosto 1945.

In un altro studio, Suskov e all. (2008) dimostravano gli effetti avversi transgenerazionali nei bambini i cui genitori erano stati irradiati (esposti a radiazioni nucleari) rispetto ai bambini del gruppo di controllo i cui genitori non erano stati irradiati. Nadeau (2009) mostrava effetti genetici transgenerazionali in cui i fattori genetici di una generazione influiscono sui fenotipi delle generazioni successive senza ereditarietà della variante genetica dei genitori.

Una possibile causa di autismo

Cohen (1999) fu il primo ricercatore a far notare i livelli estremamente elevati di acido gamma-amminobutirrico (GABA) nel plasma e nelle urine e i livelli elevati di ammoniaca nel sangue come una possibile causa ultima dell'autismo. Il GABA è uno dei più importanti neurotrasmettitori inibitori nel cervello dei mammiferi, ed è responsabile della segnalazione fra assoni e oligodendrociti nel corpo calloso.

Il corpo calloso, che si trova al centro del cervello, è responsabile della comunicazione, del linguaggio orale e dell'intelligenza; quando quest'area è danneggiata, in genere si riscontrano disturbi cognitivi e ritardi del linguaggio. I livelli elevati di GABA nelle urine e nel plasma potrebbero spiegare come mai nell'autismo si riscontrano comportamenti di autostimolazione e ritardi del linguaggio: probabilmente ciò è dovuto allo sviluppo assonale anomalo nel corpo calloso (Cohen, 1999, 2002, 2004).



Cohen (2002, 2004) propose un **possibile nesso fra l'autismo infantile e il fegato** indicando la misurazione di livelli elevati di ammoniaca nel plasma e una minore attività enzimatica dell'acido-gamma-amminobutirrico-transaminasi (GABA-T, EC 2.6.1.19). Il GABA-T è l'enzima responsabile del catabolismo (la scomposizione chimica nel fegato durante i processi regolatori) del GABA. Cohen (2002, 2004) dimostrò che l'attività enzimatica del GABA-T per un bambino autistico era minore di circa il 45,5% (quasi metà) rispetto al gruppo di controllo medio. I livelli alti di ammoniaca nel plasma causano una minore efficienza dell'enzima GABA-T, e ciò produce maggiori concentrazioni di GABA nel plasma dopo l'attività di regolazione del fegato.

Per illustrare l'importanza dell'attività enzimatica del GABA-T e la sua relazione con i livelli plasmatici di GABA nel cervello, Cohen (2001) citava un esperimento in cui l'attività enzimatica del GABA-T veniva inibita con la somministrazione orale di 1-(n-decil-)3-pirazolidinone (BW 357U, un potente inibitore selettivo dell'attività enzimatica del GABA-T *in vitro*) nei ratti. Con questo esperimento si ottenne una riduzione di circa il 50% dell'attività enzimatica del GABA-T, che corrispondeva al triplicamento dei livelli plasmatici di GABA nel cervello. Cohen (2001) dimostrò inoltre che l'attività enzimatica del GABA-T per un soggetto autistico (maschio bianco di 9 anni con diagnosi di autismo infantile) era inibita o inefficiente al 45,5% circa (quasi la metà), e ciò produceva livelli plasmatici di GABA misurati come circa 2,25 volte superiori alla norma. L'attività enzimatica del GABA-T nel gruppo di controllo (soggetti nella norma) andava da 110 a 147 pmol/min/mg di proteine, con una media di 128,5 pmol/min/mg di proteine. Il valore misurato per il bambino autistico era di 70 pmol/min/mg di proteine, che rappresenta un valore di attività enzimatica del GABA-T del 54,5% rispetto al 100% del gruppo di controllo. Dunque, l'attività enzimatica del GABA-T per il soggetto autistico era del 45,5% più bassa rispetto al gruppo di controllo ($[(70 \text{ pmol/min/mg} \div 128,5 \text{ pmol/min/mg}) \times 100] - 100 = 45,5\%$). Perciò, aumentare l'attività enzimatica del GABA-T nei soggetti autistici poteva produrre una riduzione dei livelli plasmatici di GABA (dopo l'attività di regolazione del fegato) che entra nel flusso sanguigno e attraversa la barriera emato-encefalica. In altre parole, si può usare un agonista del GABA-T per attivare selettivamente l'attività enzimatica del GABA-T, e ciò produrrebbe un livello plasmatico di GABA minore nel cervello.

Oltre a ciò, Cohen (2002, 2004) ipotizzò l'esistenza di un nesso (di causa ed effetto) fra l'ammoniaca nel plasma e il GABA nel plasma, per cui le concentrazioni plasmatiche di ammoniaca e di GABA sarebbero direttamente correlate fra loro. In effetti, sembra che esista un rapporto di circa 0,3 (fra ammoniaca nel plasma e GABA nel plasma) per i soggetti nella norma e anche per i soggetti autistici e le persone che soffrono di disturbi del fegato (come l'encefalopatia epatica) (Cohen, 2002, 2004).

Molti ricercatori hanno osservato livelli plasmatici elevati di GABA nei soggetti autistici. Dhossche e all. (2002) riferirono livelli alti di GABA nei soggetti autistici e formularono l'ipotesi che i meccanismi GABA-ergici potrebbero avere un ruolo nell'eziologia o patofisiologia della sindrome autistica. Russo (2013) osservò che l'aumento dei livelli di GABA nei bambini autistici produceva maggiore iperattività, forte impulsività, forte tendenza a camminare in punta di piedi, ipersensibilità alla luce e ipersensibilità tattile. Inoltre suggeriva che i livelli plasmatici di GABA sono correlati alla gravità dei sintomi nei bambini autistici. Questi studi supportano l'osservazione che nell'autismo si rilevano maggiori livelli plasmatici di GABA.

Una cura per l'autismo

Per dimostrare che i livelli plasmatici di GABA e ammoniaca sono cruciali nell'autismo, Cohen (2002a) descrisse l'uso di un agonista della GABA-transaminasi, l'imipramina, per il trattamento dell'autismo. L'imipramina era stata scelta come agonista del GABA-T per via del suo primato di sicurezza a lungo termine come farmaco adatto ai bambini (tipicamente usato per l'enuresi notturna, ovvero la pipì a letto, e per la depressione a dosaggi minori, da 25 a 75 mg al giorno). In questo caso citato da Cohen, per un bambino autistico trattato con un agonista del GABA-T si era osservata una riduzione dei livelli plasmatici di GABA e ammoniaca. Inoltre il paziente era monitorato nei suoi comportamenti e nell'interazione sociale. Un agonista del GABA-T può essere utile per attivare selettivamente l'attività enzimatica del GABA-T: in questo modo si possono ridurre i livelli plasmatici di GABA e ammoniaca nel cervello.

Al bambino autistico fu somministrata una quantità di 100 mg di imipramina per via orale per una settimana, e in seguito di 125 mg per sei settimane. Dopodiché, il dosaggio fu aumentato a 150 mg per dieci settimane. Il massimo dosaggio somministrato era di 150 mg per un periodo di circa sei mesi e mezzo. Dopo sei mesi e mezzo di trattamento, si osservò una riduzione di circa un terzo dei livelli plasmatici di GABA e ammoniaca nel paziente autistico, con notevoli miglioramenti delle capacità verbali/comunicative.

Prima del trattamento, Cohen aveva misurato i livelli plasmatici di ammoniaca a 67,2 $\mu\text{mol/L}$, decisamente più elevati della norma indicata fra 12 e 47 $\mu\text{mol/L}$. Dopo il periodo di trattamento di sei mesi e mezzo, Cohen misurò i livelli plasmatici di ammoniaca a 48,7 $\mu\text{mol/L}$. Si tratta di una riduzione dell'ammoniaca nel plasma del 27,5% ($67,2 - 48,7 / 67,2 \times 100 = 27,5\%$). È bene notare che, nel bambino autistico, i livelli totali combinati di imipramina e del suo sottoprodotto chimico desipramina erano stati misurati e trovati inferiori a 50 $\mu\text{g/L}$ (notevolmente più bassi rispetto al range terapeutico). Le concentrazioni combinate di imipramina/desipramina vanno da 125 a 250 $\mu\text{g/L}$ nel range terapeutico, e sono maggiori di 500 $\mu\text{g/L}$ nel range tossico (Cohen, 2002a).

La riduzione del GABA plasmatico (grazie alla somministrazione dell'imipramina, agonista del GABA-T) probabilmente stimolava l'attività di segnalazione fra assoni e oligodendrociti nel corpo calloso. Cohen (2002a) osservò che ciò produceva anche una riduzione significativa dei tratti autistici, fra cui i comportamenti ripetitivi e ritualistici di autostimolazione (il cosiddetto *stimming*), l'aumento delle interazioni sociali del soggetto e un miglioramento delle capacità verbali/comunicative. Inoltre, Cohen (2002a) riferiva che il paziente si lasciava coinvolgere in conversazioni che non sarebbero state possibili prima di iniziare il trattamento con l'agonista del GABA-T imipramina.

Interruttori epigenetici

Cohen (2004a) spiegava che nell'*Homo sapiens* l'UniGene (identificato dal National Center for Biotechnology Information, NCBI) per l'enzima GABA-transaminasi (GABA-T) coinvolge una regione mappata del cromosoma 16p13.3. I cambiamenti epigenetici transgenerazionali dovuti all'esposizione dei nonni paterni a radiazioni nucleari o atomiche potrebbero essere responsabili degli "interruttori" che attivano o disattivano i geni che agiscono sul cromosoma 16p13.3 nelle generazioni successive (specialmente la seconda o la terza). Questo fenomeno potrebbe spiegare perché nei soggetti autistici si trovano livelli plasmatici elevati di GABA. La deficienza (calo di efficienza) dell'enzima GABA-T induce una minore regolazione del GABA nel fegato (catabolismo del GABA) e dunque si osservano livelli plasmatici di GABA elevati. La scoperta dei livelli elevati di GABA nel plasma potrebbe spiegare come mai si riscontrano tratti dell'autismo. Probabilmente questi sono dovuti a uno sviluppo anomalo degli assoni nel corpo calloso (Cohen, 1999, 2002, 2004). ?

Articolo pubblicato su **NEXUS New Times**, n.119, Dicembre 2015 - Gennaio 2016



Clicca qui per scoprire [gli altri articoli pubblicati sulla rivista](#)

L'autore:

Brett I. Cohen ha conseguito nel novembre 1987 un dottorato di ricerca in chimica inorganica e bioinorganica alla State University of New York di Albany, con una tesi intitolata **"Sistemi di modellazione chimica per le proteine del rame attivanti l'ossigeno"**, e nel 1988-1989 è stato assistente di ricerca post-dottorato alla Rutgers University, occupandosi della sintesi peptidica tramite la chimica dei metalli di transizione. Dal 1989 al 2003, Cohen è stato comproprietario, CEO e direttore della ricerca dentale dell'azienda Essential Dental Systems (produttore di composti e materiali odontoiatrici). Cohen detiene 16 brevetti negli USA ed è autore di oltre cento studi pubblicati su riviste a revisione paritaria (fra cui *Journal of the American Chemical Society*, *Inorganic Chemistry*, *Journal of Dental Research*, *Journal of Prosthetic Dentistry*, *Journal of Endodontics* e *Autism*, ecc.). Le sue ricerche riguardano vari ambiti, fra cui la chimica inorganica e bioinorganica, la biomedicina, l'autismo, la chimica fisica, l'odontoiatria e altro. L'articolo del Dott. Cohen **"La Grande Piramide di Giza e i condotti di ventilazione della Camera della Regina: una prospettiva chimica"** è stato pubblicato su **NEXUS nr.118** (ottobre-novembre 2015).

Il Dott. Cohen può essere contattato per posta elettronica all'indirizzo ebicbis@aol.com.

Riferimenti

- Centers for Disease Control and Prevention, "CDC estimates 1 in 68 children has been identified with autism spectrum disorder", marzo 2014, <http://tinyurl.com/l5jy5va>
- Cohen, B.I., "Possible Connection between Autism, Narcolepsy and Multiple Sclerosis", *Autism* 1998; 2(4):425-427
- Cohen, B.I., "Elevated levels of plasma and urine gamma-aminobutyric acid: A case study for an autistic child", *Autism* 1999; 3:437-440
- Cohen, B.I., "GABA-transaminase, the liver and infantile autism", *Med. Hypotheses* 2001; 57(6):673-674
- Cohen, B.I., "The significance of ammonia/gamma-aminobutyric acid (GABA) ratio for normality and liver disorders", *Med. Hypotheses* 2002; 59(6):757-758
- Cohen, B.I., "Use of a GABA transaminase agonist for treatment of infantile autism", *Med. Hypotheses* 2002a; 59(1):115-116
- Cohen, B.I., "Gamma-aminobutyric Acid (GABA) and Methylmalonic Acid: The Connection with Infantile Autism", in O.T. Ryaskin (a cura di), *Trends in Autism Research*, Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, 2004, cap. IX, pp. 177-186
- Cohen, B.I., "Rationale for further investigation of chromosome 16p13.3, a region implicated for

autism", *Autism* 2004a; 8(4):445-447

- Currenti, S.A., "Understanding and Determining the Etiology of Autism", *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010; 30(2):161-71
 - Dhossche, D. e all., "Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in autistic youngsters: stimulus for a GABA hypotheses of autism", *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(8):1-6
 - Kaati, G. e all., "Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity", *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(7):784-790
 - Nadeau, J.H., "Transgenerational genetic effects on phenotypic variation and disease risk", *Hum. Mol. Genet.* 2009;18:202-10
 - Nomura, T., "Transgenerational effects of radiation and chemicals in mice and humans", *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 2006; 47SupplB:83-97
 - Pembrey, M.E. e all., "Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans", *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(2):159-166
 - Russo, A.J., "Correlation Between Hepatocyte Growth Factor (HGF) and Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Plasma Levels in Autistic Children", *Biomarker Insights* 2013; 8:69-75
 - Suskov, I.I. e all., "Transgenerational genomic instability in children of liquidators of the accident at the ChNPP (cytogenetic and immunogenetic characteristics)", *Radiats. Biol. Radioecol.* 2008; 48(3):278-286
-