

Drug Discovery News (DDN)

Home/Archivio/Ottobre 2021/Neuroscienze

Mirare ai batteri intestinali per curare l'autismo

Gli scienziati sfruttano la connessione microbioma intestinale-cervello per sviluppare nuovi trattamenti per i disturbi dello spettro autistico.

05 ottobre 2021

STEPHANIE DEMARCO, PHD

Nuovi trattamenti per l'autismo potrebbero presto venire da un posto sorprendente: dai microbi intestinali.

Mentre i batteri intestinali ci aiutano a digerire il cibo e a stimolare il nostro sistema immunitario, la ricerca degli ultimi dieci anni ha dimostrato che comunicano anche con il nostro cervello per influenzare il comportamento. Gli scienziati hanno ora collegato i cambiamenti nel microbioma intestinale a una serie di disturbi neurologici, dall'epilessia e dalla depressione fino all'autismo.

I disturbi dello spettro autistico (ASD), caratterizzati da difficoltà nella comunicazione sociale e da comportamenti ristretti o ripetitivi, hanno un ampio spettro di gravità. Si manifestano solitamente nei primi due anni di vita del bambino e mentre alcuni bambini possono gestire i loro sintomi senza troppo aiuto, altri possono aver bisogno di cure a tempo pieno.

Sebbene le cause dell'autismo non siano ben comprese, gli scienziati pensano che sia la genetica che l'ambiente contribuiscano alla sua insorgenza. Alcuni disturbi dell'ASD come la sindrome di Rett e la sindrome dell'X fragile, due malattie genetiche rare, hanno una chiara causa genetica, ma per la maggior parte degli altri disturbi dell'autismo, i contributi relativi della genetica e dell'ambiente sono meno chiari.

"Quasi tutti gli alleli di rischio associati all'autismo si trovano anche in popolazioni più numerose di quelle che hanno l'autismo", ha affermato Sarkis Mazmanian, microbiologo presso il California Institute of Technology. "In altre parole, ci sono mutazioni che si trovano nel 4,5,6% della popolazione umana, la maggior parte della quale non ha una diagnosi di autismo, quindi la genetica da sola non basta".

Prestando supporto al contributo dei fattori ambientali nell'autismo, l'incidenza dell'autismo è aumentata drammaticamente nei paesi occidentali negli ultimi 30 anni. Una volta si verificava in 1 bambino su 5000, ora si manifesta in 1 bambino su 54 negli Stati Uniti.

La ricerca negli ultimi dieci anni indica il microbioma intestinale come uno dei fattori ambientali coinvolti in maniera importante nell'autismo. La scoperta che i microbi dell'intestino possono segnalare al cervello di alterare il comportamento ha portato allo sviluppo di nuove terapie per l'autismo che funzionano non prendendo di mira il cervello, ma i batteri nell'intestino.

L'intestino non è Las Vegas

I microbi iniziano a colonizzare le nostre viscere praticamente subito dopo la nascita. Attraverso il latte materno otteniamo ulteriori microbi e, crescendo, i microbi che incontriamo nella nostra famiglia e attraverso la nostra dieta contribuiscono alla fiorente flora che si accasa nel nostro sistema digerente.

Gli scienziati sanno da tempo che il nostro cervello comunica con il nostro intestino. Ad esempio, Alessio Fasano, gastroenterologo pediatrico del Massachusetts General Hospital, ha spiegato: "se ti innervosisci o ti agitati, avresti mal di stomaco, e questo significa che questa comunicazione esiste". Ma, ha aggiunto, "quello che non sapevamo era che questa è una comunicazione a due vie, cioè che l'intestino può comunicare con il cervello".

Da allora gli scienziati hanno scoperto che i microbi intestinali inviano segnali al cervello in numerosi modi: attraverso il sistema immunitario, attraverso il nervo vago, come ormoni e come neurotrasmettitori. Inoltre alterano l'integrità della barriera intestinale, facilitando il passaggio dei segnali microbici dal lume intestinale alla lamina propria, uno spazio ricco di cellule immunitarie e neuroni del sistema nervoso enterico.

"L'intestino non è come Las Vegas. Quello che succede nell'intestino, non rimane nell'intestino", ha aggiunto Fasano.

I primi indizi che il microbioma intestinale potrebbe svolgere un ruolo nell'autismo sono venuti da piccoli studi che hanno riportato che alcuni bambini con diagnosi di autismo soffrivano di gravi problemi gastrointestinali (GI) (1-3).

A seconda dello studio, "dal 40 al 70% dei bambini con autismo tendono ad avere problemi gastrointestinali", ha affermato Stewart Campbell, CEO di Axial Therapeutics, una società di biotecnologie che, per l'autismo, sviluppa terapie specifiche per l'intestino. "Sono spesso variabili anche nello stesso individuo, quindi rende la vita piuttosto imprevedibile, persino al di fuori dell'autismo".

Topi e metaboliti

Per capire come il microbiota intestinale influisce sull'autismo, i ricercatori studiano l'intestino dei topi. Mentre non c'è modo per un topo di riassumere ogni caratteristica dell'autismo che si presenta negli esseri umani, gli studi sui topi hanno portato a importanti intuizioni sul ruolo dei microbi e dei metaboliti intestinali nell'autismo.

Seduti insieme nel 2009, il neuroscienziato del California Institute of Technology, Paul Patterson e Mazmanian hanno discusso del nuovo modello murino di Patterson per l'autismo. I dati epidemiologici avevano mostrato che le madri che avevano avuto una grave infezione con conseguente febbre durante la gravidanza avevano un aumentato il rischio di autismo nel loro bambino. Nel modello di topo autistico di Patterson, chiamato modello di attivazione immunitaria materna (MIA), i ricercatori hanno indotto una risposta immunitaria in femmine di topo gravide e hanno studiato la prole risultante, che mostrava sintomi simili all'autismo (4).

Mazmanian ha raccontato a Patterson della sua ricerca su come il microbioma influenza le risposte immunitarie nell'intestino e Patterson ha affermato che i bambini con autismo hanno spesso sintomi gastrointestinali

Quella piccola osservazione, ha detto Mazmanian, ha cambiato il corso della sua carriera.

“La mia risposta a lui è stata: 'Paul, sono sicuro che butti via l'intestino dei tuoi topi quando fai i tuoi esperimenti.' Ha detto: "Certo, li butto " Ho detto, "perché la prossima volta che hai un gruppo di topi e studi il cervello non me lo fai sapere? Manderò uno studente al tuo laboratorio, raccoglieremo gli intestini e vedremo se sta succedendo qualcosa.”

Si è scoperto che il nesso c'era

Non solo la permeabilità intestinale del modello murino autistico differiva dai topi di controllo sani, ma il team di Mazmanian ha scoperto che anche i microbiomi dei topi differivano (5). Hanno scoperto che somministrando alla prole MIA un probiotico della specie batterica *Bacteroides fragilis*, molti dei loro comportamenti simili all'autismo - ansia, comunicazione alterata e comportamento ripetitivo - miglioravano.

Il team ha anche scoperto che la prole MIA aveva livelli alterati di specifici metaboliti sierici, l'esempio più chiaro era il 4-etilfenolsulfato (4EPS), che era presente a livelli incredibilmente alti rispetto ai topi sani.

“Noi, topi, vermi, e mosche non produciamo questa molecola. Solo i batteri lo fanno anzi, solo alcuni batteri lo fanno”, ha detto Mazmanian.

Il trattamento con *B. fragilis* ha ridotto i livelli sierici di 4EPS nella prole MIA, probabilmente inducendo un aumento di microbi intestinali specifici e riducendo la permeabilità intestinale. Inoltre, topi sani trattati con 4EPS hanno indotto comportamenti simili all'ansia, indicando che il metabolita batterico probabilmente contribuisce al comportamento simile all'ansia visto nel modello di topo autistico.

In un nuovo studio che è nelle ultime fasi della revisione tra pari, il team di Mazmanian ha dimostrato che il 4EPS è in grado di entrare nel cervello. “Crediamo che questo metabolita arresti la maturazione delle cellule cerebrali chiamate oligodendrociti. Gli oligodendrociti sono cellule del cervello che mielinizzano i neuroni”, ha detto. Riducendo la mielinizzazione in un cervello di topo, “cambia essenzialmente la connettività del cervello. Diverse regioni del cervello non parlano tra loro nel topo come farebbero altrimenti, e questo porta ad ansia e comportamenti simili all'autismo».

Supportando ulteriormente il ruolo del microbioma nell'autismo, il team di Mazmanian ha riferito, nel 2019, che trattando topi femmina privi di germi intestinali con campioni fecali di bambini con autismo si inducevano nella prole sintomi simili all'autismo: aumento del comportamento ripetitivo, diminuzione del movimento e diminuzione della comunicazione, con alcuni topi che mostrano anche una ridotta socievolezza (6).

Il team ha scoperto che i livelli dei metaboliti taurina e acido 5-aminovalerico (5AV) erano bassi nel metaboloma dei topi che mostravano sintomi di autismo rispetto ai controlli. Il trattamento di un modello murino di autismo con taurina o 5AV ha ridotto i loro comportamenti ripetitivi e migliorato il loro comportamento sociale, riducendo anche l'eccitabilità neuronale nella corteccia prefrontale, collegando direttamente i metaboliti indotti dal microbioma alla funzione cerebrale.

Il microbioma incontra la genetica

Nello stesso periodo al Baylor College of Medicine, il team di Mauro Costa-Mattioli ha anche rivelato un ruolo per il microbioma in un modello murino di autismo.

Interessato ai fattori genetici e ambientali che contribuiscono ai disturbi dello sviluppo neurologico come l'autismo, il team di Costa-Mattioli ha scoperto che i topi femmina alimentati con una dieta ricca di grassi hanno una prole con sintomi simili all'autismo e un microbioma intestinale alterato (7). Questi topi riducono drasticamente il numero della specie batterica *Lactobacillus reuteri* nel loro intestino e hanno una plasticità sinaptica carente e una ridotta produzione di ossitocina nell'area tegmentale ventrale (VTA) del cervello, un'area coinvolta nella regolazione del comportamento sociale. Il probiotico *reuteri* ha migliorato i comportamenti sociali e ha aumentato la produzione di ossitocina nel cervello di questi topi. In uno studio di follow-up, il team ha scoperto che *L. reuteri* invia segnali dall'intestino al cervello attraverso il nervo vago per promuovere la produzione di ossitocina, migliorando i deficit del comportamento sociale (8).

L'ultima scoperta del team - una "scoperta fortuita", secondo Costa-Mattioli - implica ulteriormente il microbioma nell'autismo (9).

I topi carenti del gene *Cntnap2* (topi knockout *Cntnap2*), che è una mutazione genetica implicata nell'autismo, sono iperattivi e hanno un comportamento sociale compromesso. Questi topi hanno anche meno neuroni che producono ossitocina nel VTA.

Il team di Costa-Mattioli ha osservato che i topi knockout *Cntnap2*, allevati separatamente dai senza la mutazione, come previsto, mostravano difetti di comportamento sociale e iperattività e avevano microbiomi distinti.

"Ma poi, quando abbiamo fatto l'esperimento nel modo giusto... cioè quando abbiamo messo gli animali con e senza mutazione nella stessa gabbia, abbiamo visto che il problema che riguardava il comportamento sociale era completamente scomparso", ha detto Costa-Mattioli, mentre il comportamento iperattivo era rimasto. "Abbiamo detto: 'Cosa? Come può essere?'"

Hanno anche notato che quando i topi knockout e non mutati sono stati allevati e alloggiati insieme come fratellini, i loro microbiomi non sembravano più diversi.

"Poi ci siamo chiesti: 'Potrebbe essere in gioco il microbioma?' Ed è così che è emersa essenzialmente l'intera storia", ha detto Costa-Mattioli.

I ricercatori hanno scoperto che il co-housing di topi wildtype e knockout aveva fatto scomparire il deficit di comportamento sociale nei topi knockout e che ri-separare i topi wildtype e knockout e allevarli in modo indipendente aveva re-indotto nella prole dei topi knockout il comportamento sociale compromesso.

"Poi abbiamo fatto quell'esperimento che si chiama trapianto di feci, in cui trasferiamo i diversi microbiomi nell'intestino di topi privi di germi", ha detto Costa-Mattioli.

Il team ha visto che il comportamento dei topi privi di germi rifletteva direttamente quello dei topi da cui avevano ricevuto il microbioma. Le prove hanno indicato che qualcosa nel microbioma dei

topi non mutati potrebbe eliminare il deficit del comportamento sociale, ma non l'iperattività, nei topi knockout *Cntnap2*.

Quel qualcosa, hanno scoperto, era la specie batterica *L. reuteri*, in particolare l'induzione di metaboliti da parte del *L. reuteri* nella via metabolica della tetraidrobiopterina (BH4). Il team ha scoperto che il trattamento con il *L. reuteri* o BH4 ha invertito i difetti del comportamento sociale e la ridotta plasticità sinaptica nel VTA dei topi knockout *Cntnap2*, indicando che l'induzione di BH4 da parte del *L. reuteri* nell'intestino migliora il signaling e i difetti comportamentali in questo modello animale di autismo.

Costa-Mattioli ha osservato che se avessero adottato un approccio neuroscientifico tradizionale e avessero guardato solo al cervello, "dei due sintomi - iperattività e comportamento sociale - avremmo pensato di poterne migliorare solo uno, l'iperattività, non il comportamento sociale".

Gli studi clinici per l'utilizzo di BH4 nel trattamento dell'autismo hanno mostrato alcuni risultati promettenti nel migliorare il comportamento sociale dei bambini con autismo, ma Costa-Mattioli ha detto che "il problema quando si somministra la biopterina è che le molecole si ossidano molto rapidamente, e come una conseguenza, perde efficacia".

Se gli scienziati potessero indurre i microbi intestinali di un bambino con autismo ad aumentare la produzione di BH4 endogeno tramite *L. reuteri*, questo potrebbe essere un modo per superare la rapida inattivazione di BH4 e offrire un trattamento efficace.

"Oggi abbiamo la possibilità di sfruttare questa conoscenza e forse di sviluppare nuove terapie, cosa che 10 anni fa, sarebbero inconcepibili", ha affermato Costa-Mattioli. "Mi citerai nell'articolo dicendo: 'questo ragazzo è fuori di testa! Come diavolo tratterà il cervello attraverso l'intestino?' Ma ora, stanno emergendo le prove su come modulare il cervello "

Dai problemi gastro-intestinali ai farmaci

Mentre i microbiomi dei modelli murini di autismo hanno permesso ai ricercatori di identificare i segnali molecolari indotti dai batteri intestinali che influenzano il comportamento, molti scienziati stanno anche studiando i microbiomi degli esseri umani per sviluppare nuove terapie mirate ai sintomi principali dell'autismo. Rosa Krajmalnik-Brown, un ingegnere ambientale presso L'Arizona State University (ASU), ha iniziato a studiare la connessione tra il microbioma e l'autismo quando ha incontrato il collega scienziato dell'ASU, Jim Adams.

"Aveva ipotizzato che il microbioma fosse coinvolto nell'autismo", ha detto. In uno dei primi studi, Adams "ha mostrato che nei bambini con autismo e sintomi gastrointestinali, più gravi erano i sintomi gastrointestinali, più grave era la diagnosi" (3).

Un piccolo studio clinico ha anche rivelato che quando i ricercatori hanno trattato i bambini con autismo con l'antibiotico vancomicina, i loro comportamenti associati all'autismo sono migliorati (10). Tuttavia, dopo l'interruzione del trattamento con vancomicina, i sintomi sono tornati, indicando un potenziale ruolo dei microbi intestinali.

Krajmalnik-Brown e Adams hanno collaborato per indagare su come il microbioma contribuisce all'autismo e nel luglio 2014 hanno avviato uno studio clinico per indagare se la terapia di trasferimento microbico (MTT) - una versione modificata del trapianto di microbiota fecale, dove i

microbi intestinali preselezionati da donatori sani vengono somministrati ad altri individui- potrebbe alleviare i sintomi dell'autismo nei bambini.

Per prima cosa hanno trattato per due settimane 18 bambini con autismo e problemi gastrointestinali, di età compresa tra 7 e 16 anni, con vancomicina per eliminare i microbi intestinali, insieme a un inibitore della pompa protonica per favorire la colonizzazione dei microbi donatori. Il team di Adams e Krajmalnik-Brown ha quindi trattato i bambini con microbi di donatori per 7-8 settimane e li ha monitorati per 8 settimane dopo il trattamento. Hanno confrontato i microbiomi di questi bambini con quelli di bambini neurotipici non trattati e di pari età. Alla fine del processo, la coppia ha notato che i microbiomi dei bambini con autismo avevano lo stesso livello di diversità microbica di quelli dei bambini neurotipici e hanno anche visto un miglioramento dei sintomi comportamentali dei bambini (11). Poiché si trattava di uno studio aperto, tutti i partecipanti sapevano che stavano assumendo un farmaco, l'effetto placebo potrebbe aver influenzato i risultati comportamentali, ha avvertito Krajmalnik-Brown.

Dopo il trattamento, Krajmalnik-Brown e Adams hanno sentito dal coordinatore dello studio che i bambini stavano andando molto bene, anche molto tempo dopo la fine dello studio, quindi hanno deciso di valutare nuovamente i bambini due anni dopo (12).

"Abbiamo visto al follow-up che c'erano ancora enormi miglioramenti e che i benefici non erano andati persi, il che è una delle cose sorprendenti del nostro studio", ha detto Krajmalnik-Brown. Subito dopo il trattamento, molti dei microbiomi dei bambini sembravano quelli dei loro donatori. Due anni dopo, i loro microbiomi assomigliavano meno ai loro donatori ma erano ancora molto eterogenei, indice di un microbioma sano.

Sorprendentemente, i sintomi comportamentali dei bambini erano migliorati ancora di più dalla fine dello studio avvenuto due anni prima. All'inizio dello studio, l'83% dei bambini aveva una diagnosi di autismo grave secondo la Childhood Autism Rating Scale (CARS), mentre dopo due anni, solo il 17% ce l'aveva.

"Alcuni dei bambini più grandi che hanno partecipato al nostro studio ora sono al college", ha detto Krajmalnik-Brown. "Non hanno il sostegno. Stanno andando benissimo". Krajmalnik-Brown pensa che il trattamento abbia modificato l'ambiente intestinale dei bambini in un luogo in cui può crescere una sana comunità microbica. "Cambiando quell'ambiente di crescita, si è creato un ambiente più incline ad acquisire e far proliferare microbi benefici", ha detto.

Adams e Krajmalnik-Brown stanno attualmente conducendo uno studio simile con un controllo placebo e, proprio per gli effetti benefici che il primo studio ha mostrato negli adolescenti, stanno conducendo uno studio MTT negli adulti con autismo.

Inoltre, stanno collaborando con Sun Genomics, un'azienda biotecnologica con sede a San Diego, per esplorare come un probiotico personalizzato possa influenzare i sintomi comportamentali dei bambini con autismo. I genitori dei bambini inviano un primo campione di feci del loro bambino e Sun Genomics produce un probiotico personalizzato che il bambino assume per due mesi. Dopo due mesi, i genitori inviano all'azienda un altro campione di feci.

"Solo con il campione iniziale di riferimento, ora abbiamo molti campioni di bambini nello spettro che vengono sequenziati", ha affermato Krajmalnik-Brown. "Idealmente, potremmo forse vedere

chi è incline a rispondere a questo probiotico e chi no perché non tutti migliorano allo stesso modo con questo tipo di terapie".

La cattura dei metaboliti intestinali va in clinica

Mazmanian e la società di biotecnologie da lui co-fondata, Axial Therapeutics, sperano anche di tradurre i cambiamenti nel microbioma intestinale in trattamenti per l'autismo.

Nel 2006, gli scienziati dell'Università della California (UC), a Davis hanno arruolato 130 bambini con autismo e 101 bambini con sviluppo tipico per lo studio Childhood Autism Risk from Genetics and Environment (CHARGE) (13). Rispetto ad altri studi su bambini con autismo, che di solito consistono di 30-40 partecipanti, questo studio è stato enorme.

Lo studio CHARGE si è anche dimostrato particolarmente prezioso per i ricercatori che lavorano sul microbioma perché era l'unico studio sull'autismo, conosciuto all'epoca, a raccogliere materiale fecale. "Chi mai avrebbe pensato di raccogliere le feci in uno studio sull'autismo un decennio o due fa?" chiese Mazmanian.

Attraverso una collaborazione con l'immunologo Paul Ashwood dell'UC Davis, il team di Mazmanian, insieme agli scienziati dell'Axial Therapeutics e del Massachusetts General Hospital, ha analizzato i metaboliti presenti nel plasma e nelle feci dei bambini con autismo rispetto ai bambini neurotipici (14).

Hanno identificato differenze significative sia nel plasma che nelle feci. In particolare, hanno scoperto che i metaboliti fenolici, incluso il 4EPS, erano elevati in alcuni bambini con autismo.

"4EPS non è l'inizio o la fine della storia", ha detto Mazmanian. Piuttosto è "solo una delle 12 o 14 molecole che sembra avere un profilo molto simile, dove non sono solo strutturalmente simili, ma co-variano con i comportamenti [autismo]".

Basandosi sui primi lavori sui topi di Mazmanian su 4EPS e rafforzata da queste nuove scoperte, Axial Therapeutics ha deciso di sviluppare una terapia per colpire 4EPS e composti fenolici simili presenti nell'intestino per migliorare i sintomi dell'autismo nei bambini.

"Potremmo entrare e provare a eliminare i ceppi che producono questi metaboliti", ha detto Campbell, ma c'è "questo problema di ridondanza funzionale. Tiri fuori un microbo; un altro scivola dentro e svolge quella funzione."

Invece, gli scienziati di Axial Therapeutics hanno adottato un approccio semplice ma intelligente. Indipendentemente da dove provenissero i metaboliti, li catturerebbero nell'intestino. Il team ha sviluppato una molecola chiamata AB-2004 che lega questi composti fenolici e li sequestra. Le persone farebbero semplicemente passare nelle feci AB-2004 con i suoi metaboliti legati, rimuovendoli così dall'intestino.

"È un concetto davvero semplice, ma a volte l'approccio più semplice è quello che funziona", ha affermato Campbell.

Il team ha testato l'effetto di AB-2004 sui sintomi dell'autismo in ragazzi con autismo di età compresa tra 12 e 17 anni in uno studio clinico aperto di fase 1b/2a. Oltre a misurare i dati sulla

sicurezza e sulla tollerabilità del farmaco, hanno anche esaminato il suo effetto su irritabilità, ansia e comportamenti adattivi e ripetitivi.

"Siamo rimasti stupefatti da ciò che abbiamo visto", ha detto Campbell. AB-2004 ha ridotto significativamente l'irritabilità e l'ansia nei bambini con elevata irritabilità o ansia all'inizio dello studio. Sono stati ancora più incoraggiati da alcuni dei feedback ricevuti dai genitori dei ragazzi che arruolati nello studio.

Uno degli adolescenti aveva una grave germofobia e si rifiutava di mangiare cibo che non era stato preparato davanti a lui, ma "quando era sotto trattamento AB-2004, la sua famiglia è stata in grado di andare in un ristorante per la prima volta, dove il ragazzo ha ordinato il menu e mangiato il cibo. E non era mai successo prima", ha detto Campbell.

Un altro adolescente aveva bisogno dell'aiuto dei suoi genitori per fare il bagno e un giorno, durante il trattamento, suo padre sentì scorrere l'acqua. Quando è andato a controllare, ha scoperto che suo figlio si stava facendo la doccia per la prima volta.

"Parli di tutti i segnali, le misurazioni e tutto il resto, ma quando lo senti dici, 'questo significa qualcosa per quella famiglia', questo ti porta al lavoro. Sei eccitato ogni singolo giorno", ha detto Campbell.

Axial Therapeutics sta avviando a breve uno studio clinico di fase 2b randomizzato e controllato con placebo di AB-2004 per bambini di età compresa tra 13 e 17 anni con autismo, con un focus specifico sulla riduzione dell'irritabilità. Gli attuali farmaci usati per trattare l'irritabilità nell'autismo sono antipsicotici, ma questi possono avere molti effetti collaterali, rendendoli difficili da tollerare per i bambini, soprattutto a lungo termine. Quindi, se AB-2004 si dimostrasse efficace e avesse un profilo di sicurezza più favorevole, potrebbe offrire un nuovo ed entusiasmante trattamento per la comunità dell'autismo, ha aggiunto Campbell.

Gli scienziati stanno anche sviluppando nuove molecole che funzionano in modo simile a AB-2004 ma hanno profili di legame diversi in modo da poter sequestrare o modulare diversi metaboliti intestinali.

Per Mazmanian, il messaggio da portare a casa dallo studio clinico AB-2004 è semplicemente che "Qualcosa nell'intestino sta influenzando i comportamenti associati all'autismo. Questo di per sé è un'enorme vittoria perché inizia ad aggiungere supporto al fatto che l'intestino può svolgere un ruolo nell'autismo".

Una visione longitudinale dell'autismo

Con nuovi entusiasmanti trattamenti per l'autismo mirati al microbioma intestinale in cantiere, i ricercatori stanno facendo un passo indietro per svelare le complesse cause dell'autismo da prima della nascita alla diagnosi.

I medici usano i sintomi comportamentali per diagnosticare i bambini con autismo perché non esiste ancora un marker biochimico per l'autismo. L'identificazione di un biomarcatore dell'autismo consentirebbe una diagnosi e un intervento precoce. La terapia comportamentale per l'autismo, ad esempio, è più efficace se iniziata il prima possibile.

Un modo per trovare questi biomarcatori è studiare i bambini prima che venga loro diagnosticato l'autismo. Per questo, gli scienziati devono eseguire studi longitudinali per monitorare le gravidanze a rischio fino alla nascita.

Alessio Fasano e i suoi colleghi dei centri di ricerca in Irlanda, Italia e Stati Uniti stanno facendo proprio questo con il loro studio longitudinale Genome, Environment, Microbiome, and Metabolome in Autism (GEMMA) (15).

"Ci rendiamo conto che il microbioma è decisamente importante, ma se studiamo solo il microbioma, non capiremo il meccanismo che porta al processo neuroinfiammatorio che caratterizza l'autismo", ha detto.

I ricercatori stanno arruolando bambini con un fratello maggiore con autismo perché questi hanno una probabilità più alta di sviluppare lo stesso disturbo. Fasano e il suo team intendono valutare molteplici fattori che contribuiscono all'autismo. Oltre a raccogliere campioni di feci, sangue, urina, saliva e siero dai bambini, il team di Fasano documenta anche come è nato il bambino (parto vaginale vs taglio cesareo), se ha avuto infezioni o ha fatto qualsiasi trattamento antibiotico, e raccoglie un diario dettagliato di ciò che il bambino mangia.

Collaborando con esperti di machine learning ed intelligenza artificiale per integrare questi dati in modelli, Fasano spera che un giorno gli scienziati possano essere in grado di prevedere "chi su uno specifico background genetico con un microbioma specifico imboccherà la strada per l'autismo, e chi rimarrà sulla rotta", ha detto. "Vogliamo sapere mesi prima, chi sta prendendo la strada sbagliata".

Mentre i ricercatori sono attualmente circa a metà dello studio GEMMA, Fasano spera di avere alcuni dati significativi dal loro studio osservazionale da condividere in un paio d'anni. Fasano spera che i loro risultati possano portare alla prevenzione dell'autismo nei bambini che potrebbero svilupparlo.

Con i numerosi studi osservazionali e sperimentali in corso, la sensazione generale nella comunità di ricerca sul microbioma intestinale e sull'autismo è di speranza. "Se il microbioma ha questo forte effetto modificatore sulla genetica di una persona, beh, il microbioma è qualcosa che possiamo cambiare... forse anche correggere", ha detto Mazmanian. "A questo punto nella comunità dell'autismo, abbiamo bisogno di alcune vittorie".

Con le terapie mirate al microbioma, "Penso che possiamo dare speranza", ha aggiunto Mazmanian, "e iniziare davvero ad aiutare le famiglie in modi enormi".

References

1. Buie, T. *et al.* Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* **125**, S1-S18 (2010).
2. Cury, D.L. *et al.* Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics* **130**, S160-S168 (2012).
3. Adams, J.B. *et al.* Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol.* **11**, 22 (2011).
4. Shi, L. *et al.* Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain, Behavior, and Immunity* **23**, 116-123 (2009).

5. Hsiao, E.Y. *et al.* Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* **155**, 1451-1463 (2013).
6. Sharon, G. *et al.* Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* **177**, 1600-1618.e17 (2019).
7. Buffington, S.A. *et al.* Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell* **165**, 1762-1775 (2016).
8. Sgritta, M. *et al.* Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron* **101**, 246-259.e6 (2019).
9. Buffington, S.A. *et al.* Dissecting the contribution of host genetics and the microbiome in complex behaviors. *Cell* **184**, 1740-1756.e16 (2021).
10. Sandler, R.H. *et al.* Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *Journal of Child Neurology* **15**, 429-435 (2000).
11. Kang, D.W. *et al.* Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* **5**, 10 (2017).
12. Kang, D.W. *et al.* Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* **9**, 5821 (2019).
13. Hertz-Picciotto, I. *et al.* The CHARGE Study: An Epidemiologic Investigation of Genetic and Environmental Factors Contributing to Autism. *Environmental Health Perspectives* **114**, 1119-1125 (2006).
14. Needham, B.D. *et al.* Plasma and Fecal Metabolite Profiles in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry* **89**, 451-462 (2021).
15. Troisi, J. *et al.* Genome, Environment, Microbiome and Metabolome in Autism (GEMMA) Study Design: Biomarkers Identification for Precision Treatment and Primary Prevention of Autism Spectrum Disorders by an Integrated Multi-Omics Systems Biology Approach. *Brain Sci.* **10**, 743 (2020).