

Un Network Nazionale di Eccellenza per la Ricerca sui Disturbi Dello Spetro Autistico

Pierandrea Muglia¹, Lucio Da Ros²

Area Ricerca Autismo
 Fondazione Smith Kline

1: NeuroSearch A/S
 2: GlaxoSmithKline

Genetics of Autism converge toward synaptic proteins

Autism Genes

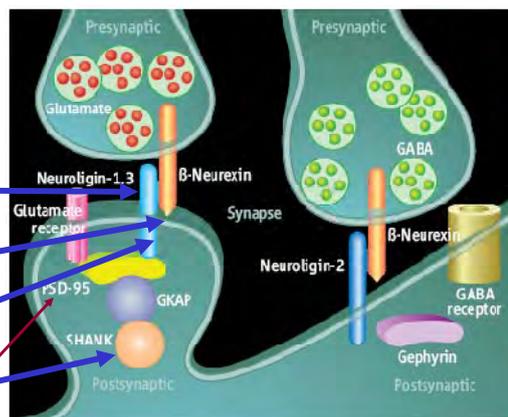
Nature Genetics 2003
Neurexins

Nature Genetics 2007
Neurexin

Am J Human Genetics 2008
CNTNAP2

Nature Genetics 2007
Shank3

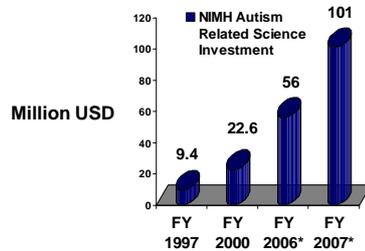
**FRAX &
 PSD-95**



Autism's origin? Neurexins and neuroligins, proteins crucial for aligning and activating synapses, have now been implicated in autism, along with the Shank3 scaffolding protein. An altered balance between excitatory synapses (left) and inhibitory (right) could affect learning and memory during development.

SCIENCE VOL 317 13 JULY 2007

Autismo e Ricerca Internazionale



- The Autism Genetic Resource Exchange (AGRE)** (NIMH & Cure Autism Now + Autism Speaks)
- 900 well-characterized multiplex and simplex families
 - Genotypic and Phenotypic Databases



The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC)

(Wellcome Trust Centre for Human Genetics)

- ~ 300 multiplex families with autism
- ~ 150 simplex families with autism
- first genome screen to look for regions that may confer susceptibility to autism
- Extensive phenotypic information



Storia

- 1979, 1982: Ente Morale no-profit (D.P.R. 917)
- 1987: "Centro di Collaborazione per la Formazione del Personale Sanitario" (OMS)
- 1997: "Centro di Collaborazione in Management Ospedaliero"

Struttura

- CdA – Pres. Prof. Gian Franco Gensini
- Cinque Consiglieri proposti da istituzioni pubbliche
- Quattro Consiglieri, designati da GlaxoSmithKline S.p.A., azienda farmaceutica e Società fondatrice

Campi di Attività

- Area Formazione
- Area Politiche sociali e sanitarie
- Area Medicina preventiva
- Area Innovazione

www.fsk.it



2006: Creazione dell'Area Ricerca Autismo

- Progredire nella comprensione della malattia
- Migliorare e standardizzare la capacità di diagnosi a livello nazionale
- Aumentare l'attenzione sulla patologia da parte di Istituzioni di Ricerca e Sanitarie, media ed ottenere risorse pubbliche e private
- Promuovere la Ricerca sull'Autismo di in Italia
- 2006/9: donazione del CEDD per le Neuroscienze GlaxoSmithKline, Verona



Area Ricerca Autismo – Fondazione Smith Kline

Comitato Scientifico

- **Bernardo Dalla Bernardina**
Università di Verona
- **Lucio Da Ros**
Fondazione Smith Kline
- **Luciano Eusebi**
Università Cattolica di Milano
- **Gabriele Masi**
Università di Pisa
- **Pierandrea Muglia**
Fondazione Smith Kline
- **Franco Nardocci**
Ospedale Infermi di Rimini
- **Donata Pagetti Vivanti**
Presidente Autismo Italia e Autismo Europa
- **Pier Franco Pignatti**
Università di Verona
- **Mons. Sergio Pintor**
Vescovo di Ozieri (SS) già Direttore Uff. Naz. CEI Pastorale per la Sanità
- **Emiliangelo Ratti**
GlaxoSmithKline
- **Paolo Rizzini**
Fondazione Smith Kline
- **Alessandro Zuddas**
Università di Cagliari

Gruppo Esecutivo:

Diego Cosentino, Maurizio Bassi

Network Clinico Ricerca Autismo



Criteri di reclutamento

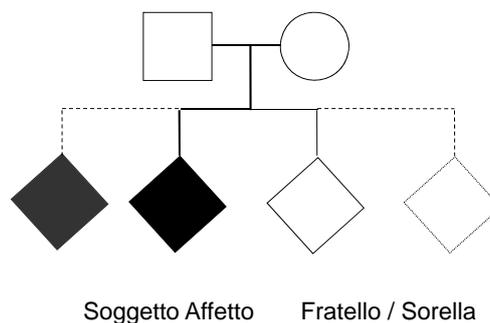
Inclusione

- Et  > 4, <18 anni
- Presenza di un genitore disposto a dare il **consenso informato**
- **ADI-R & ADOS**
- **Diagnosi di:**
 - Autismo
 - Disturbo di Asperger
 - Disturbo Pervasivo dello Sviluppo NAS

Esclusione

- Storia di
 - gravi traumi cranici
 - encefaliti
 - tumori cerebrali.
- Diagnosi di:
 - **Disturbo Disintegrativo dell'Infanzia**
 - **Sindrome di Rett**

Tipologia Famiglie Collezionate



Valutazione Clinica

Esame Clinico Neuropsichiatrico

Esame obiettivo e neurologico, anamnesi patologica remota e prossima

Valutazione Neuropsicologica

- ADI-R / ADOS-R
- Children's Global Assessment Scale (CGAS)
- Vineland Adaptive Behaviour Scale
- Wechsler Scales (WISC) o Leiter-R / Leiter o Griffith M.D.S.
- Peabody Picture Vocabulary Test - Revised (PPVT-R) o TOKEN
- *The Krug Asperger's Disorder Index (KADI)*

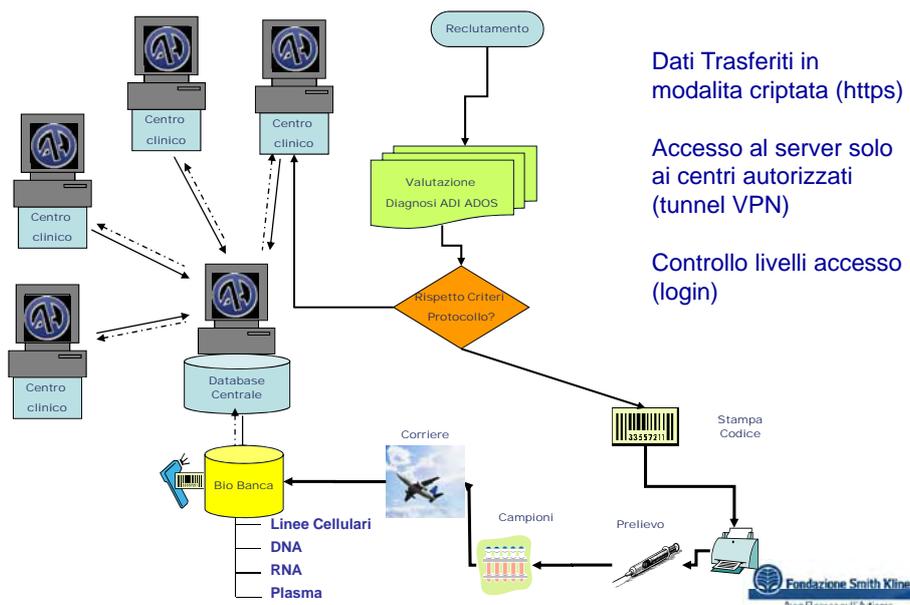
Esami Strumentali e di Laboratorio

- Cariotipo ed X Fragile
- EEG in veglia e quando possibile in sonno
- Risonanza Magnetica Nucleare

Esami Facoltativi

Potenziali evocati visivi ed acustici (PEV, ERG; BAERS, PESS), Esame del Fundus; altre indagini neuroradiologiche quando disponibili (TAC, PET, SPECT)

Sistema Informatico e Raccolta Dati e Campioni



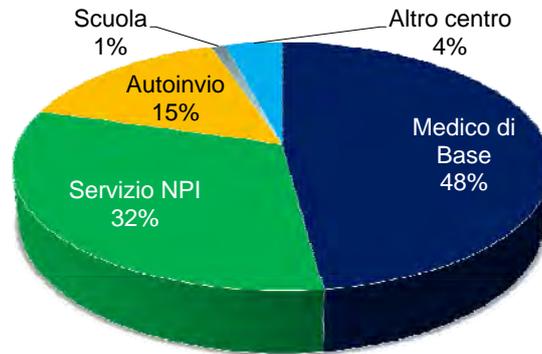
Area Ricerca Autismo – Maggio 2010

- **18 Centri Clinici Coinvolti al Network**
 - 32 operatori sono stati in 18 centri clinici dotati sono hanno ricevuto il training per somministrare ADI e ADOS
 - 11 centri forniti di ulteriori 50 test diagnostici
- **13 Centri Reclutano hanno ottenuto approvazione dai CE e sono attivi nel reclutamento**
- **Dal settembre 2008 a maggio 2010 sono stati reclutati**
 - 203 famiglie – 681 soggetti di cui 208 affetti

Composizione del Campione Maggio 2010

Centro	Famiglie	Soggetti Affetti	Padri	Madri	Fratelli non Affetti
Acireale	13	13	13	13	2
Bari	22	22	14	22	1
Bologna	5	6	5	5	0
Bosisio Parini	20	20	18	20	1
Brescia	16	16	15	16	10
Cagliari	14	14	13	14	10
Calambrone	11	12	11	11	3
Napoli	17	18	16	17	7
Padova	4	4	4	4	3
Rimini	8	8	6	8	2
Roma	13	13	10	13	2
Troina	4	5	4	4	0
Verona	56	57	52	55	49
Totale	203	208	181	202	90

Reclutamento 203 Famiglie



Studi Epidemiologici Disturbi Spettro Autistico

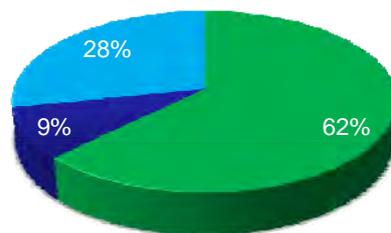
Table 2. Asperger syndrome (AS) in recent autism surveys

Size of population	Age group	Assessment Informants	Instruments	Diagnostic criteria	Autism		Asperger syndrome		References	
					N	Prevalence/10,000	N	Prevalence/10,000		Autism/AS ratio
65,688	3-14	Parent Child	Parental Interview + direct observation. CARS, ABC	ICD-10	32	4.9	2	0.3	16.0	32
490,000	0-16	Record	Rating of all data available in child record	ICD-10	427	8.7	71	1.4	6.0	33
826	6.7-7.7	Child Parent Professional	ADI-R, Griffiths Scale or WISC, Asperger Syndrome Screening Questionnaire	DSM-III-R/ICD-10 Gillberg's criteria (Asperger syndrome)	6	72.6	4	48.4	1.5	34
25,377	1-4.9	Records	ADI-R Available data	DSM-III-R DSM-IV ICD-10	54	—	16	—	3.4	36
16,235	7	Parents Child	ADI-R Psychometry	ICD-10 DSM-IV	45	27.7	5	3.1	9.0	35
15,500	2.5-6.5	Child Parent Professional	ADI-R, 2 wk multidisciplinary assessment, Merrill-Palmer, WPPSI	ICD-10 DSM-IV	26	16.8	13	8.4	2.0	40
10,903	2.5-6.5	Child Parent Professional	ADI-R, 2 wk multidisciplinary assessment, Merrill-Palmer, WPPSI	ICD-10 DSM-IV	24	22.0	12	11.0	2.0	42
7,689	8-17	Parent Child Professional	DISCO, WISC-R, ASSQ	ICD-10 Gillberg AS criteria	21	28.0	20	26.0	1.1	45
27,749	5-17	School registry	Clinical	DSM-IV	60	21.6	28	10.1	2.1	5
39,220	0-17	?	Clinical	Kanner, Gillberg AS criteria	50	12.7	139	35.4	0.36	48

Diagnosi n = 208 pazienti

Diagnosi

■ Autismo ■ Asperger ■ PDD - NOS



Centro	Diagnosi		
	Autismo	Asperger	PD-NOS
Acireale	62%	15%	23%
Bari	14%	5%	82%
Bologna	67%	0%	33%
Bosisio Parini	60%	0%	40%
Brescia	75%	19%	6%
Cagliari	79%	7%	14%
Calambrone	33%	0%	67%
Napoli	83%	6%	11%
Padova	100%	0%	0%
Rimini	63%	13%	25%
Roma	n/a	n/a	n/a
Troina	n/a	n/a	n/a
Verona	70%	16%	14%
Totale	62%	9%	28%

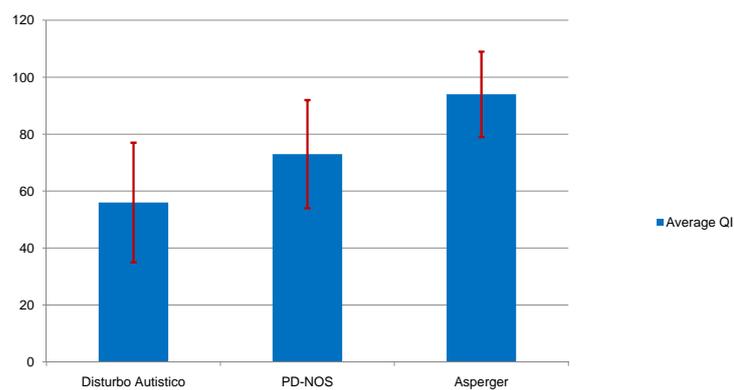
Demografica pazienti

Centro	Etá Media (DS)	Maschi	Origine Etnica			
			Africana	Caucasica	Asiatica	Altro
Acireale	11.6 (4.8)	100%	9	4	0	0
Bari	6.9 (2.8)	91%	7	15	0	0
Bologna	8.0 (4.9)	83%	1	5	0	0
Bosisio Parini	5.4 (2.2)	90%	0	18	0	2
Brescia	11.1 (4.3)	81%	7	6	1	2
Cagliari	12.1 (4.0)	86%	0	14	0	0
Calambrone	5.3 (1.7)	75%	0	12	0	0
Napoli	9.7 (4.7)	72%	7	11	0	0
Padova	10.5 (5.5)	100%	0	4	0	0
Rimini	10.9 (2.9)	88%	0	7	0	1
Roma	11.8 (4.5)	77%	4	9	0	0
Troina	10.6 (1.7)	100%	0	5	0	0
Verona	9.6 (3.9)	88%	5	52	0	0
Totale	9.3 (4.3)	86%	36	148	1	5

Demografica per gruppi diagnostici

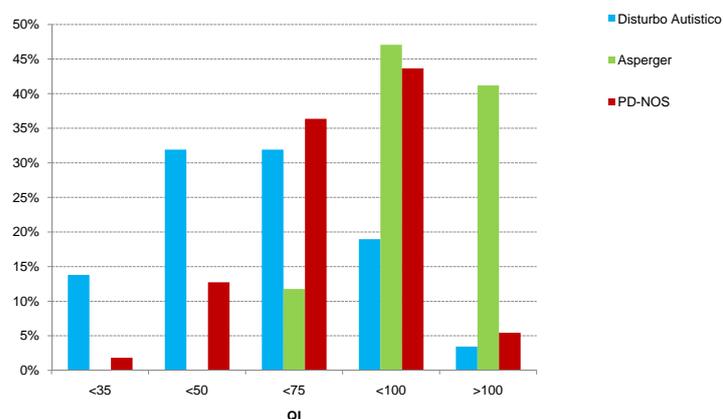
Diagnosi	N	Sesso		Età
		F	M	Media(DS)
Autismo	118	16%	84%	9.7 (4.3)
Asperger	18	0%	100%	11.9 (4.2)
PD-NOS	54	13%	87%	6.7 (3.0)
Totale	190	14%	86%	9.0

Q.I. per gruppi diagnostici (I)



- Wechsler Scales (WISC)
- Leiter-R / Leiter
- Griffith M.D.S.

Q.I. per gruppi diagnostici (II)



Concludendo

- Risorsa per la ricerca sull'autismo di undubbio valore
- Primi studi di genetica in collaborazioni internazionali
 - (SNPs tra caderina 9 & 10 Cromosoma 5)
- Progetti di ricerca sottomessi per l'ottenimento di fondi pubblici

Grazie!

Famiglie e pazienti

- Fondazione Smith Kline
- Psychiatry - Neurosciences CEDD GlaxoSmithKline
- Componenti Comitato Scientifico Area Ricerca Autismo
- Direttori e Collaboratori Centri Clinici
- Dott.Diego Cosentino, Dott.ss Sonia Colcera
- Prof. Dalla Bernardina, Dott. Zoccante

