

Autismo e sindrome Angelman

Risultati preliminari del primo studio
italiano

14 Ottobre 2006

Silvia Russo/Bonati

IRCCS Istituto Auxologico Italiano

Caratteristiche comportamentali degli individui con sindrome di Angelman:

- ✓ Apparente socialità
- ✓ Scoppi di risa immotivati
- ✓ Personalità facilmente eccitabile
- ✓ Movimenti delle braccia a scatti

TRATTI AUTISTICI

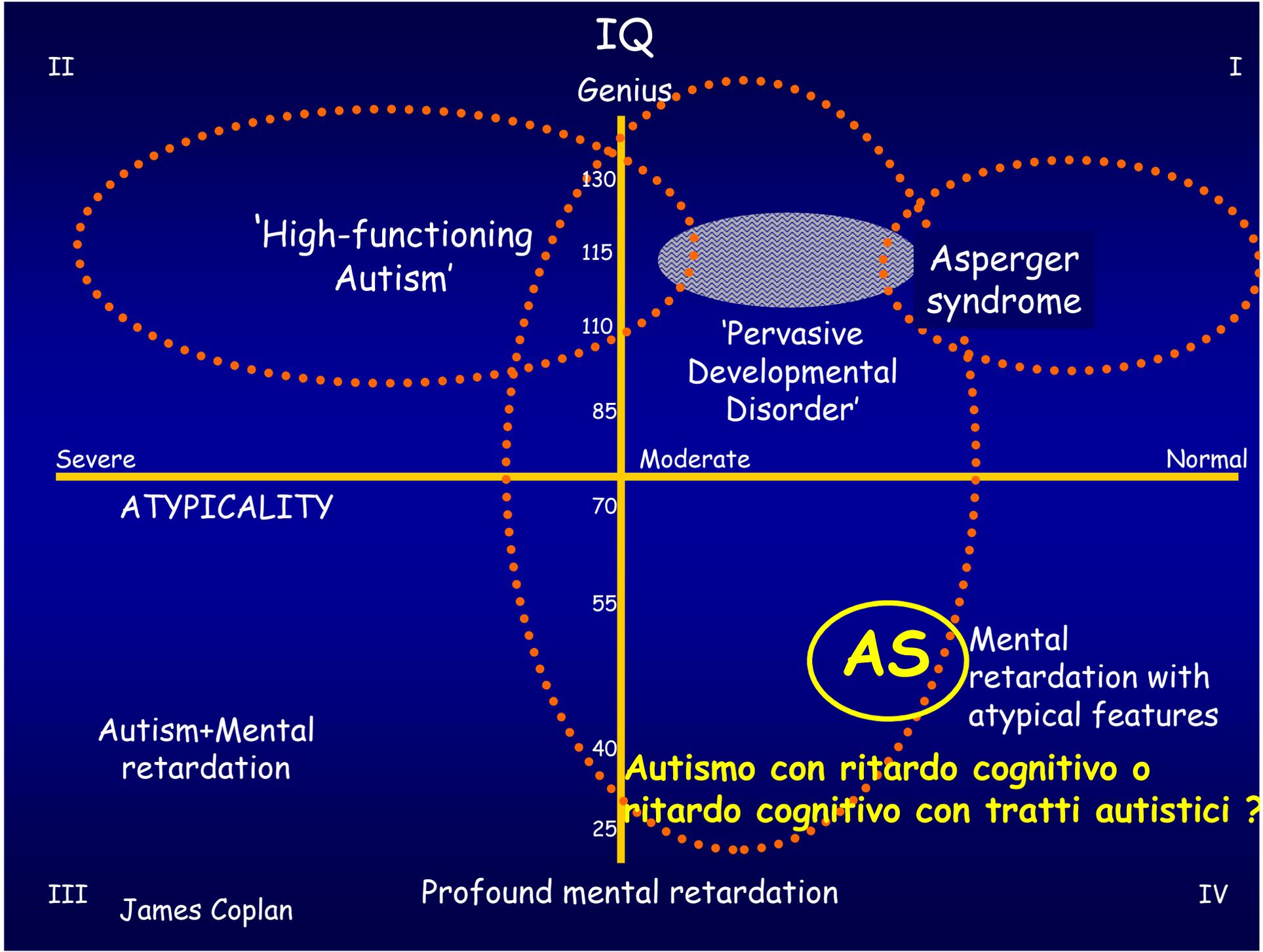
Disordini dello Spettro Autistico

✓ Disordini

- della comunicazione e
- degli aspetti sociali della comunicazione

* Non è il ritardo a caratterizzare l'autismo, ma le *difficoltà a comprendere e usare le modalità sociali e comunicative*, che di solito, invece, aiutano molto i bambini, normali o con altri handicap, a crescere.

* Per il bambino autistico comunicare è *difficile*, come può esserlo il camminare per il bambino con una lesione alle gambe.



'Diagnosi' di autismo: dall'osservazione del comportamento*

compromissione in

- ✓ interazione sociale (S)
- ✓ comunicazione (verbale e non verbale) (C)
- ✓ rigidità e ripetitività (R)

*nello studio qui presentato mediante ADOS-modulo 1

Modulo 1: comunicazione

- ✓ frequenza delle vocalizzazioni dirette all'altro
- ✓ intonazione delle vocalizzazioni/verbalizzazione
- ✓ uso del corpo dell'altro
- ✓ indicare
- ✓ gesti

Modulo 1: interazione sociale reciproca

- ✓ contatto oculare
- ✓ sorriso sociale in risposta
- ✓ espressioni del viso dirette all'altro
- ✓ integrazione dello sguardo e di altri comportamenti durante le aperture sociali
- ✓ piacere condiviso nell'interazione
- ✓ risposta al nome
- ✓ richieste
- ✓ dare
- ✓ mostrare
- ✓ iniziativa spontanea di attenzione congiunta
- ✓ risposta all'attenzione congiunta
- ✓ qualità delle aperture sociali

Classificaz. ADOS:
Autismo (AD) e
spettro autistico
(ASD)

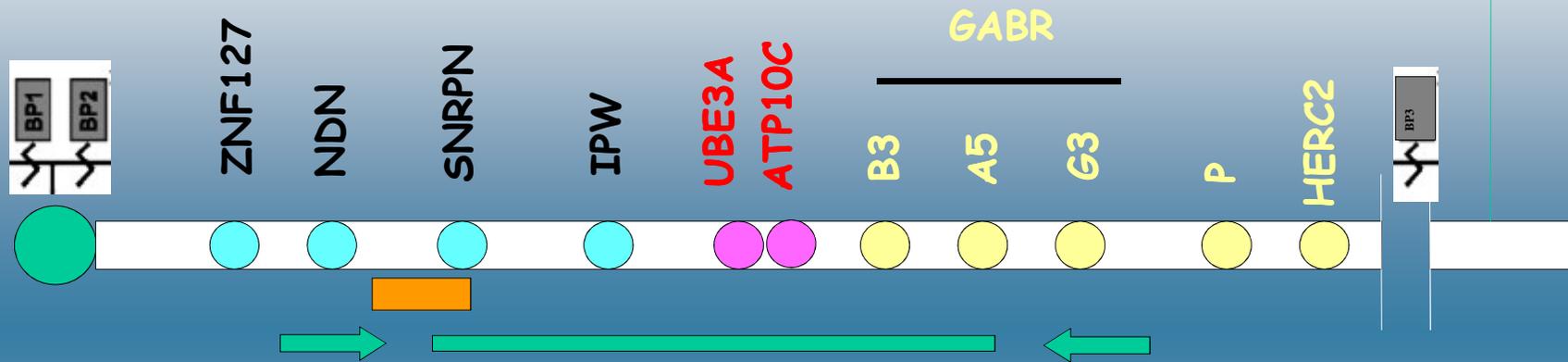
	Autism cut-off				Autism Spectrum cut-off			
	m1	m2	m3	m4	m1	m2	m3	m4
Communication	4	5	3	3	2	3	2	2
Social interaction	7	6	6	6	4	4	4	4
Communication + Social interaction	12	12	10	10	7	8	7	7

+ spettro autistico allargato: cut-off per l'AD nel dominio S e per l'ASD nei domini S + C

Perchè
scegliere di studiare la comorbidità con l'autismo
nella
Sindrome di Angelman?

15q11

15q13

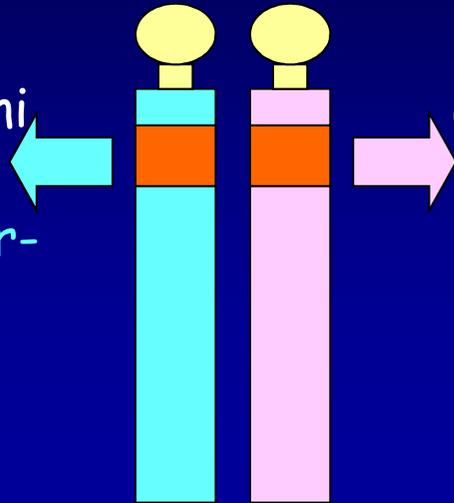


- Genes without imprinting
- Genes with paternal expression
- Genes with maternal expression
- Imprinting Center
- Variable extension of the commonly deleted/ duplicated region

Regione critica

A causa dell'imprinting genomico

La perdita di espressione di geni paterni causa la sindrome di Prader-Willi



La perdita di espressione di geni materni causa la sindrome di Angelman

✓ Anomalie del comportamento che rientrano nei **disturbi autistici** sono presenti sia nella sindrome di Angelman, sia nella sindrome di Prader-Willi.



Nella regione PWS/AS ci sono geni di suscettibilità per la comparsa dei tratti autistici ?

Linkage Disequilibrium at the Angelman Syndrome Gene *UBE3A* in Autism Families

Erika L. Nurmi,¹ Yuki Bradford,¹ Yi-hui Chen,¹ Je Gardiner,¹ Holli B. Hutcheson,¹ John R. Gilbert,² Copeland-Yates,³ Ron C. Michaelis,³ Thomas H. Sheffield,⁵ Joseph Piven,⁶ Susan E. Folstein,⁷ Jonat GENOMICS Vol. 77, Numbers 1-2, September 2001

An association analysis of candidate genes on chromosome 15 q11–13 and autism spectrum disorder

Molecular Psychiatry (2006) 11, 709–713.

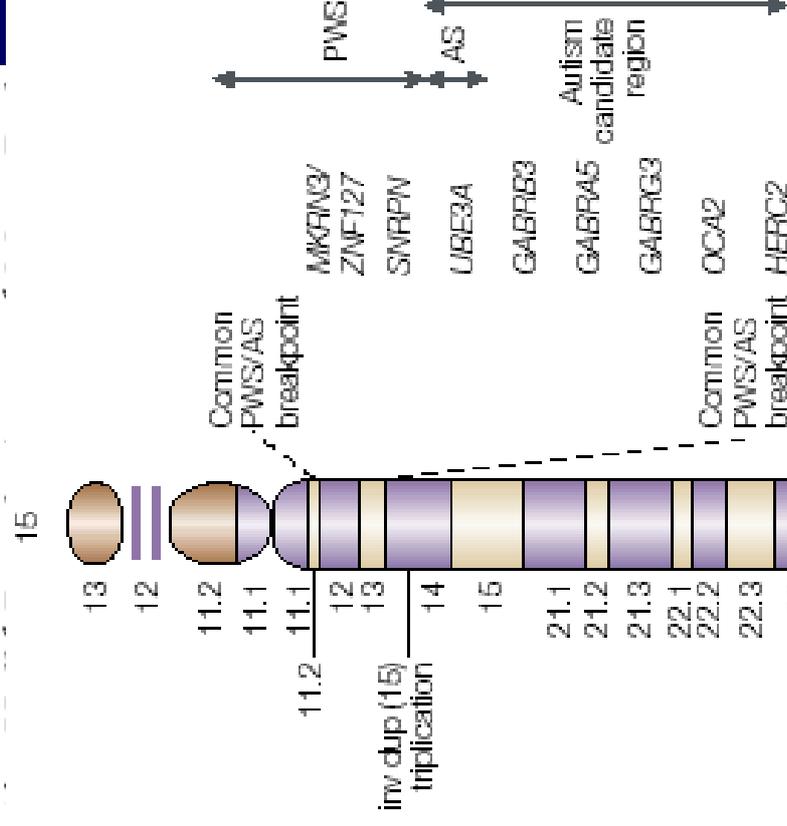
MINI REVIEW

Imbalanced genomic imprinting in brain development: an evolutionary basis for the aetiology of autism

C. BADCOCK* & B. CRESPI†

*Department of Sociology, London School of Economics, London, UK

†Behavioural Ecology Research Group, Simon Fraser University, Burnaby, BC V5A 1S6, Canada



CLASSI GENETICHE DELLA SINDROME DI ANGELMAN

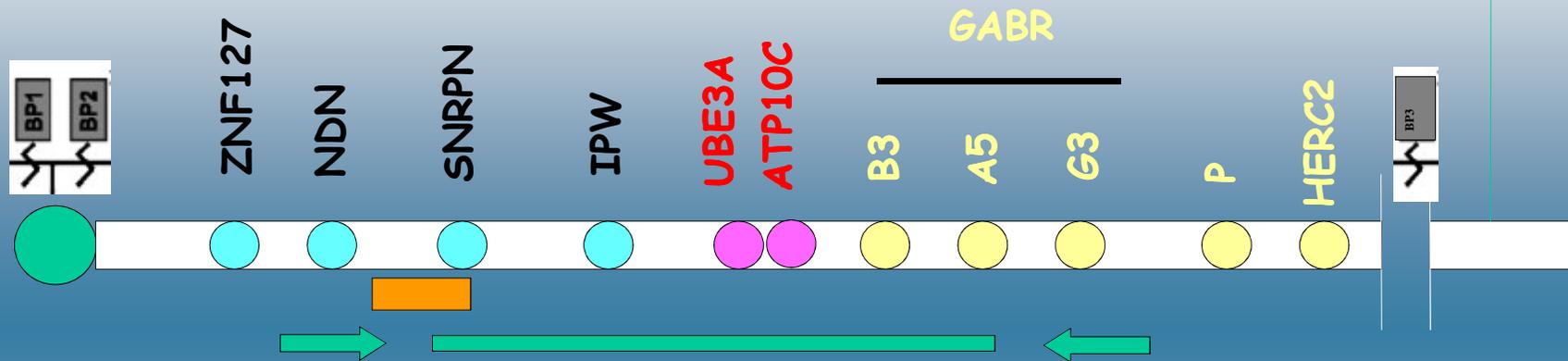


Difetto Genetico	Frequenza	Rischio di ricorrenza
Delezioni comuni sul cromosoma materno	70 %	< 1 %
Anomalie cromosomiche strutturali complesse	1- 2 %	Dipende dal meccanismo d'insorgenza del riarrangiamento
Disomia uniparentale paterna	5 %	< 1 %
Mutazioni nel Centro dell' Imprinting (IC)	2-9 %	a) De Novo < 1 % b) Ereditate dalla madre 50 %
Mutazioni nel gene per la ubiquitin protein ligasi 3A (UBE3A)	4-5 %	a) De Novo < 1 % b) Ereditate dalla madre 50 %
Pazienti con difetto genetico ignoto	10-15%	

Modello poligenico

15q11

15q13



- Genes without imprinting
- Genes with paternal expression
- Genes with maternal expression
- Imprinting Center
- Variable extension of the commonly deleted/ duplicated region

Dal confronto della comorbidità con l'autismo nei vari sottogruppi genetici

- ✓ se UBE3A unico locus di suscettibilità nella regione critica:



**Non si dovrebbe osservare differenza nella
suscettibilità all'Autismo**

- ✓ se vi sono altri loci di suscettibilità nella regione critica



**Se i geni NON sono imprinted solo la delezione potrebbe
essere predisponente**

**Se i geni sono imprinted ci si aspetta delle differenze tra
varie classi genetiche**

• Delezioni

Microarray-based comparative genomic hybridization testing in deletion-bearing Angelman Syndrome patients: Genotype-phenotype correlations

Trilochan Sahoo, Sarika U Peters, Niru S Madduri, Daniel G Glaze, Jennifer R German, Lynne M Bird, Rene Barbieri-Welge, Terry J Bichell, Arthur L Beaudet and Carlos A Bacino

J. Med. Genet. published online 23 Sep 2005;
doi:10.1136/jmg.2005.036913

Nelle delezioni di classe I (Bp1-3), rispetto a quelle di classe II (Bp2-3), vengono persi 4 geni in più:

- NIPA-1, NIPA-2 (NIPA = non-imprinted in PWS/AS)
- CYFIP1
- GCP5

Hp: ≥ 1 di questi geni responsabile della maggior severità del quadro clinico, inclusa la compromissione delle abilità di comunicazione e d'interazione sociale.

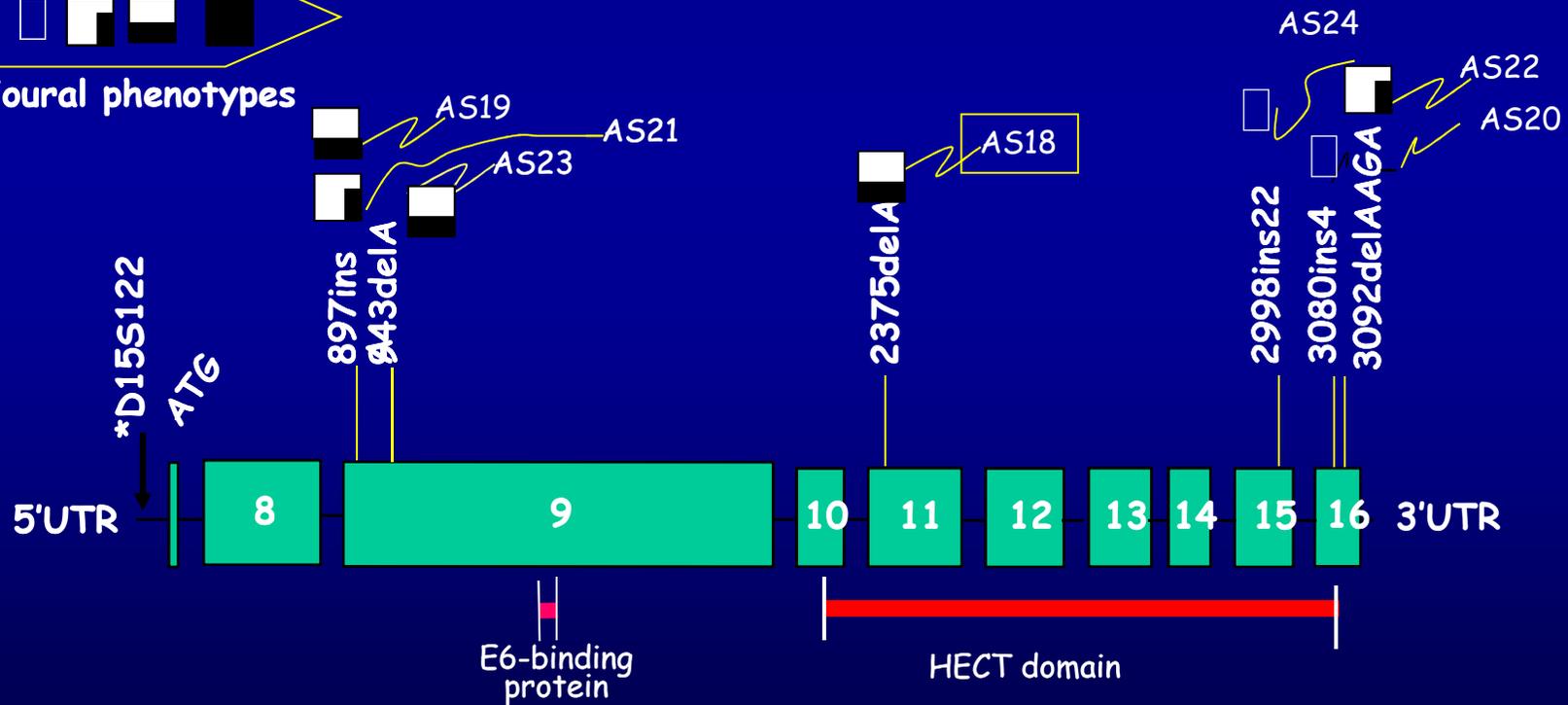
Classe I: co-diagnosi>, score cognitivo<, <abilità di linguaggio, >anti-epilettici

Risultati dell'analisi di 7 pazienti con mutazioni di UBE3A

No Autism
 Broader Autistic Phenotype
 Autism Spectrum (ASD)
 Autism (AD)



Behavioural phenotypes

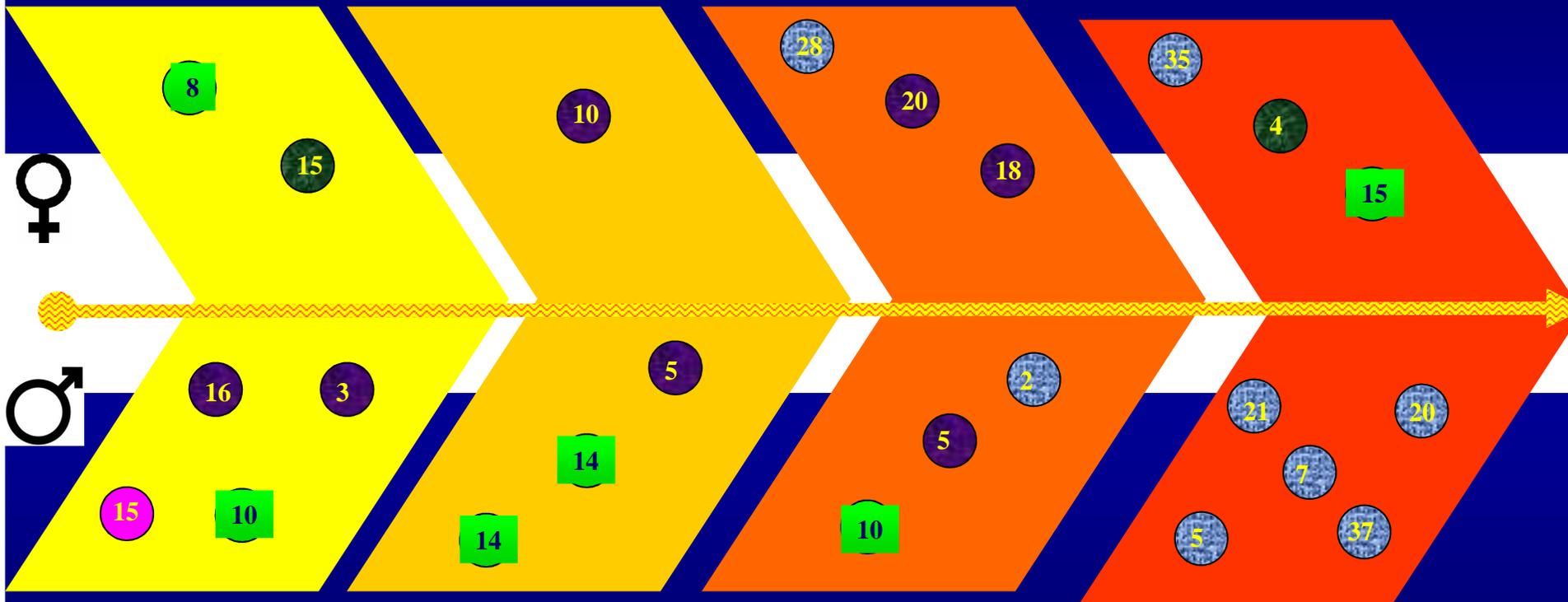


NO Autism

Broader Autistic Phenotype

Autism Spectrum

Autism



Deletion

ID

UPD

UBE3A

Upd/ID

Genetic subtype of AS by autism diagnostic group

	Deletion	UPD	IC	UPD/IC	UBE3A
Autism	6	1	1	-	-
Autism spectrum	2	-	1	-	3
Broader Autistic Phenotype	-	-	2	-	2
No Autism	-	1	2	1	2
	8	2	6	1	7

Comorbid diagnoses
of autism/ASD and AS

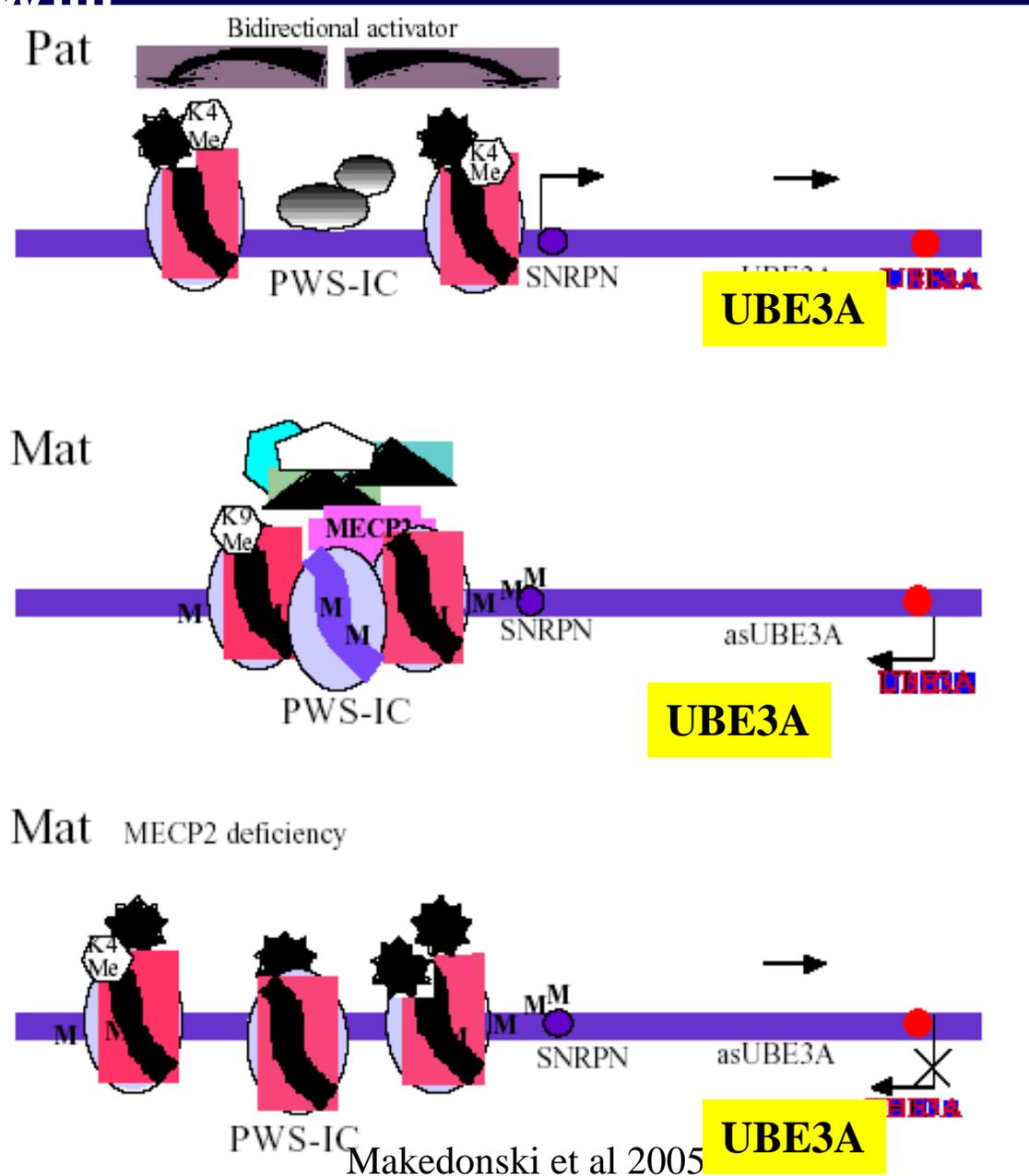
33% → 58%

Il risultato dello studio avrà le seguenti implicazioni sulla vita quotidiana dei bambini

Importante valutare la comorbidità con l'autismo nella AS per indirizzare la riabilitazione all'insegnamento di:

- ✓ uso dello sguardo
- ✓ gesti
- ✓ imitazione
- ✓ gioco interattivo
- ✓ come richiedere in modo appropriato e all'integrazione sensoriale.

Faranno parte dello studio anche pazienti con sindrome di Rett e di Prader-Willi



Grazie per l'attenzione...
e per l'ospitalità!



Ambulatorio Genetica Medica

Tel 02 619113036/8

Tel.: 02.61911.2020

E-mail: mt.bonati@auxologico.it