



Sezione Tecnica - Ricerche e innovazioni





NEL CERVELLETTA LA CAPACITA' DI DISTINGUERE GLI STIMOLI NUOVI DA QUELLI ABITUALI

Publicata su "Brain" una ricerca svolta dall'IRCCS "E. Medea" di Udine. Lo studio apre la strada a terapie per il trattamento di atassia, autismo e schizofrenia.

È noto che il nostro cervello assume uno stato di allerta quando siamo raggiunti da uno stimolo sensoriale per noi sconosciuto, insolito o inatteso: a volte ne siamo semplicemente disturbati, altre volte ci fa svegliare dal sonno o peggio sobbalzare.

È una preziosa difesa naturale e ancestrale. Ma in quale luogo del cervello risiede tale meccanismo? Lo ha scoperto uno studio svolto l'IRCCS E. Medea-La Nostra Famiglia di Udine, dall'IRCCS Fondazione Santa Lucia e dall'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Per la prima volta è stato dimostrato che è il cervelletto ad operare la distinzione fra stimoli

abituali e nuovi. I risultati della ricerca aprono la strada a nuovi approcci terapeutici, farmacologici e soprattutto neurofisiologici, per il trattamento di disturbi motori e comportamentali, tra cui atassia, autismo e schizofrenia. Lo studio italiano è già disponibile on line sulla rivista scientifica internazionale "Brain".

I pazienti esaminati avevano tutte lesioni di un solo lato del cervelletto. La capacità di riconoscere gli stimoli abituali dai nuovi rappresenta una funzione fondamentale del sistema nervoso e coinvolge oltre ai comportamenti quotidiani anche quelli sociali ed affettivi. Basti pensare che se siamo rilassati in una campagna, ascoltando il cinguettio degli uccelli, il transito inatteso di un treno ci fa trasalire, ma se viviamo in prossimità di una ferrovia non ci accorgiamo neanche più del passare dei convogli, mentre di notte un rubinetto che perde può farci perdere il sonno. Allo stesso modo se siamo concentrati in un'attività e veniamo toccati su una spalla possiamo sobbalzare; invece contatti più intensi, come quelli fra persone che viaggiano pigiate in

uno stesso scompartimento, possono essere percepiti tanto attutiti da non farci interrompere la lettura o il sonno. Inoltre, a livello intuitivo siamo capaci con un solo sguardo di renderci conto che nel nostro solito gruppo di amici qualcosa non va. E così via.

"Aver dimostrato la centralità del cervelletto nell'analisi delle informazioni somatosensoriali – spiegano gli autori, coordinati dal Dr. Domenico Restuccia dell'IRCCS Medea - è un punto chiave per lo sviluppo di protocolli per la riabilitazione delle atassie e per la possibilità di influire su tali processi per via transcranica. Si ipotizza che anche alla base di alcune forme di autismo e di schizofrenia vi sia un disturbo della comprensione del significato degli stimoli sensoriali complessi. Ciò rende ora possibile l'utilizzo di metodiche neurofisiologiche sia per la diagnosi precoce di tali disturbi sia per lo sviluppo di protocolli terapeutici".

La ricerca ha potuto contare su finanziamenti dell'ISPESL (Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro) e del MIUR. ■

IL “PARENT TRAINING” PER FAMIGLIE CON UN FIGLIO AUTISTICO

La famiglia del bambino autistico si trova a dover affrontare una situazione più stressante di qualunque altra famiglia con un bambino disabile, a causa delle stesse caratteristiche della sindrome. L'autismo infatti, si presenta come un disturbo cronico, invalidante, altamente pervasivo non soltanto per il soggetto, ma anche per ogni membro della sua rete di relazioni.

Molto spesso le difficoltà del bambino rappresentano per i genitori un problema senza via d'uscita, aggravato spesso dall'incomprensione di parenti, amici e perfino dei professionisti ai quali si rivolgono per alleviare le evidenti sofferenze del bambino e il proprio senso d'inadeguatezza nell'affrontare le difficoltà del vivere quotidiano. La famiglia deve pertanto sostenere tutto il carico assistenziale per accudire il proprio figlio; le peculiarità della sindrome rendono però soprattutto difficile e doloroso il rapporto della famiglia con il proprio bambino e costituiscono una fonte aggiuntiva di stress che spes-

L'esperienza di San Vito al Tagliamento.

so minaccia la sopravvivenza dell'unità familiare. La conseguenza di tutte queste difficoltà si manifesta spesso con l'isolamento sociale sia della famiglia, che del bambino stesso.

La parola autismo deriva dal greco “autòs”, che significa “se stesso” e definisce una serie di sindromi più propriamente raggruppate sotto la categoria dei “disturbi generalizzati dello sviluppo”.

La causa precisa o piuttosto le cause dell'autismo non sono ancora note. Oggi sappiamo che è un disturbo di natura neurobiologica che colpisce lo sviluppo del cervello. Senz'altro è definitivamente provato che molti meccanismi organici sono coinvolti nello sviluppo dei circuiti “sociali” del cervello e possono causare l'autismo.

Nel 10-15% dei casi esso può

essere correlato ad una condizione medica conosciuta come malattia ereditaria, aberrazione cromosomica, infezione o intossicazione contratte allo stadio prenatale o perinatale. In tutti gli altri casi, esistono evidenze convergenti di una vulnerabilità genetica che coinvolge diversi geni. Questo aspetto spiega l'ampia varietà e modalità con cui si presenta l'autismo.

L'autismo è la quarta causa più comune di disturbo dello sviluppo (solo il ritardo mentale, l'epilessia e la paralisi cerebrale infantile sono più frequenti), e colpisce circa 4-5 nati ogni 10.000; i casi più gravi riguardano solo il 2-3% dei soggetti. Alcuni ricercatori ritengono che colpisca fino a 15 bambini ogni 10.000, includendo nel conteggio anche bambini che presentano solo alcuni dei sintomi dello spettro autistico.

Si può constatare che la comparsa dei sintomi si manifesta entro i primi tre anni di vita del bambino e colpisce soprattutto i maschi: su cinque persone con autismo quattro sono di sesso maschile.



L'autismo consiste nella mancanza da parte del bambino della naturale capacità di comunicare, associata all'incapacità di apprendere e riconoscere le regole dell'interazione sociale; inoltre si evidenzia la presenza di comportamenti e interessi stereotipati. I molti e diversi sintomi possono presentarsi singolarmente o in combinazione con altre condizioni, quali ritardo mentale, cecità, sordità ed epilessia.

Come tutti i bambini, anche quelli con autismo esprimono capacità diverse e variano nel loro comportamento.

In generale le manifestazioni dell'autismo si possono distinguere in:

1. incapacità di sviluppare una normale socializzazione;
2. disturbi della parola, del linguaggio e della comunicazione;
3. reazioni anormali con oggetti o avvenimenti;
4. risposte anormali alla stimolazione sensoriale;
5. ritardi e particolarità nello sviluppo.

Alcuni bambini affetti da autismo sono più limitati da questi disturbi rispetto ad altri. La malattia copre infatti un'ampia gamma che va dalla forma più leggera a quella

più grave; la maggioranza di bambini presenta forme intermedie.

La famiglia del bambino con autismo

Proprio per la particolarità della sindrome, la famiglia del bambino autistico si trova a dover affrontare una situazione certamente molto stressante.

Sono molteplici le fonti di stress che la famiglia del bambino autistico deve in qualche modo riuscire a sostenere: tra le principali, come si è detto, vi è la mancanza di interazione sociale. Alcuni bambini autistici sono estremamente ripiegati su se stessi e rifiutano qualsiasi tipo di contatto con gli altri, altri possono essere passivi accettando però gli approcci con le persone familiari, pur non approvando spontaneamente un contatto, mentre altri ancora possono essere molto interessati alle persone che stanno attorno ad essi, ma risultare troppo irruenti e bizzarri, spiazzando sovente gli altri bambini con i loro tentativi inappropriati di interazione.

L'indifferenza che spesso il bambino tiene nei confronti dei genitori, che hanno già investito amore e devozione sulla loro creatura apparentemente perfetta, costituisce una vera e propria tragedia af-

fettiva: i genitori si sentono rifiutati dal bambino che non corrisponde ai loro sentimenti. Tutte queste caratteristiche possono però modificarsi con il tempo, semplicemente nel corso dello sviluppo o grazie ad una educazione specifica che aiuti il bambino ad imparare a tollerare e persino gradire la compagnia degli altri.

Inutile dire che nell'età adulta, senza una adeguata presa in carico, il giovane autistico potrebbe essere molto frustrato dalle sue difficoltà e sempre più preda di angoscia, manifestando problemi di comportamento. Per questo motivo sarà più proficuo sopperire alle difficoltà del bambino escogitando strategie di insegnamento basate sui suoi punti di forza rappresentati dalla comunicazione visiva, piuttosto che sull'insegnamento tradizionale di tipo verbale.

Per quanto riguarda i problemi di comportamento, essi spesso derivano da difficoltà comunicative o nell'affrontare il contesto sociale, ma esistono anche ragioni biologiche che determinano ulteriori problemi comportamentali. È evidente che più una famiglia viene accompagnata in questo percorso di conoscenza e di condivisione, più strumenti e strategie adeguate può

utilizzare nella quotidiana fatica di comunicare con il proprio bambino.

I soggetti autistici riscontrano gravi difficoltà nel comprendere lo scopo e il significato sociale del comportamento e nel controllare, pianificare ed analizzare le proprie azioni. Quindi non sempre per i genitori è facile comprendere il funzionamento mentale del loro bambino, le difficoltà di adattamento, la rigidità e la modalità con cui elabo-

ra le informazioni. Si tratta infatti di comportamenti che vanno capiti e intuiti profondamente e che spesso mettono in crisi genitori e fratelli.

La vita di famiglia è dunque sconvolta, soprattutto se il bambino sviluppa atteggiamenti etero o auto-aggressivi. Non c'è niente di più doloroso per i genitori che assistere impotenti al dramma del figlio che si picchia, si graffia, batte la testa contro il muro, o che, accompagnato in mezzo ai coetanei con il cuore colmo di speranza, li respinge a calci e morsi. Spesso a problemi già così difficili da gestire, si aggiungono iperattività e proble-



mi di sonno e di alimentazione.

Con il passare degli anni la famiglia, se abbandonata a se stessa, sarà sempre meno in grado di far fronte ai problemi di comportamento; la paura e l'angoscia per i comportamenti bizzarri, incomprensibili e talvolta incontenibili, la vergogna di mostrare la propria inadeguatezza possono precipitare la famiglia nell'isolamento.

È necessaria dunque un'educazione precoce - in collaborazione con la famiglia - che insegni a questi bambini ad essere flessibili e ad imparare come apprendere, così come è necessaria una chiara struttura educativa che li aiuti a gestire

i compiti, mentre acquisiscono le capacità per eseguirli. Se non dispongono di questa struttura per dare un significato, spesso si rifugeranno nel loro repertorio di routines e saranno estremamente sconvolti o spesso spaventati qualora la situazione venga alterata.

In età infantile in particolare hanno bisogno di un aiuto specifico a sviluppare la capacità di gioco, per migliorare le capacità di immagina-

zione e di interazione con le altre persone.

Se analizziamo infatti la fase dell'età prescolare del bambino possiamo riscontrare come molti genitori affrontino le problematiche del vivere quotidiano con speranza ed energia, motivati ad aiutare il bambino e a migliorare con esso il clima familiare. Se hanno anche la fortuna di incontrare professionisti che sappiano valorizzare questi atteggiamenti informandoli, formandoli e rendendoli partecipi all'educazione del figlio, non solo le competenze del bambino, ma anche la serenità familiare trarrà dei benefici. La famiglia infatti è il



primo ambiente sociale nel quale ogni bambino si trova a vivere; l'integrazione nell'ambiente familiare rappresenta quindi uno dei primi obiettivi educativi nei confronti del bambino autistico. È dunque in quest'ottica che da circa tre anni presso la sede di San Vito al Tagliamento è attivo un servizio mirato alla presa in carico di famiglie e bambini con autismo attraverso servizi di sostegno familiare (Parent Training), servizi di sostegno psicoeducativo e riabilitativo rivolti al bambino e di consulenza alle scuole.

Il Parent Training tende a mettere in luce le potenzialità positive delle famiglie e i molti punti di forza: la necessità di mantenere fiducia nelle possibilità di sviluppo del bambino, l'esigenza di sentirsi utili e di poter condividere con altri le difficoltà e le speranze, tutti aspetti questi che, se indirizzati verso una collaborazione costruttiva sia con l'équipe educativa che con altre famiglie, possono costruire un punto di forza per il successo educativo.

Il modello di Parent Training attivato a San Vito al Tagliamento segue i principi del protocollo TEACCH (Schopler et al. 1971) con la supervisione del Servizio per bambini autistici di Bosisio Parini.

Il programma TEACCH considera i genitori parte essenziale del processo di riabilitazione ed educazione. Questi programmi forniscono un importante supporto alle famiglie dal punto di vista emotivo e pratico, legato cioè alla gestione-condivisione della quotidianità. È stato dimostrato che la collaborazione sincera con le famiglie è essenziale per condividere un programma di lavoro con obiettivi realistici ed efficaci, in grado soprattutto di garantire la generalizzazione delle competenze (Ozonoff e Cathcart, 1998).

Il servizio di Parent Training di San Vito è destinato a genitori di bambini autistici e con sindrome di Asperger. Gli incontri sono a cadenza mensile per un totale di 7 incontri tematici che in generale si prefiggono i seguenti obiettivi:

- fornire ai familiari le informazioni e le competenze necessarie, garantendo momenti di formazione indispensabili per la gestione del bambino e per la comprensione dei programmi riabilitativi proposti;
- identificare obiettivi realistici;
- conoscere strumenti e strategie utili al raggiungimento degli obiettivi;
- fornire momenti di condivisione e di auto-mutuo aiuto.

La presenza in famiglia di un

bambino affetto da questa sindrome insegna lezioni di alto livello, lezioni che le altre famiglie forse non avranno mai la possibilità di imparare: l'amore, l'impegno, la pietà, la soddisfazione, il sacrificio e la dignità. Forse è proprio l'esperienza di lavoro di coesione e di unione per superare ed alleviare le difficoltà del proprio bambino che nobilita sia i genitori che i fratelli.

È utile concludere questo articolo riportando alcune significative frasi di Clara Claiborne Park tratte dal suo libro *L'assedio* nel quale narra la propria personale storia di vita: "L'esperienza di allevare un bambino con autismo, che non abbiamo scelto e che avremmo fatto qualunque cosa per evitare, ci ha resi diversi, ci ha resi migliori. Attraverso di essa abbiamo imparato la lezione che nessuno impara volentieri, la lenta e dura lezione secondo cui si cresce soffrendo. Ora scrivo che, se oggi mi fosse data l'opportunità di accettare questa esperienza, con ciò che implica, oppure di rifiutare questo dono, io pretenderei le mani perché da questa è nata per tutti noi una vita immaginata."

Elisabetta Pigat
psicologa

*Completato
il Progetto Genoma,
si tratta ora di capire
come funzionano i geni.
Un valido aiuto arriva
dalla bioinformatica.*

Il fatto che alcune caratteristiche fisiche possano essere ricondotte in modo univoco ad un gene e che alcune malattie siano determinate da difetti in un gene ben determinato influenza spesso il modo in cui sentiamo parlare di questi argomenti. “Scoperto il gene dell’obesità” o “il gene della timidezza” sono affermazioni che capita frequentemente di ascoltare ma che non corrispondono affatto alla realtà. Sono frutto di un retaggio culturale che trae origine proprio dal modo in cui si è arrivati alla loro scoperta, una scoperta fatta indirettamente, alla fine del XIX secolo, osservando l’ereditarietà di fenomeni semplici (il colore dei fiori di pisello nel caso di Mendel) e comprendendo come questa fosse legata a fattori discreti provenienti da entrambi i genitori. Questi fattori furono chiamati geni ma, per altri 50 anni, la loro natura rimase oscura. Solo nel 1953 fu identificata e compresa la struttura chimico-fisica delle molecole di DNA.

I GENI AL COMPUTER

Allora si comprese come queste molecole, grazie alla natura sequenziale (sono composte da lunghe sequenze di soli 4 diversi “mattoncini”) e alla capacità di duplicarsi, costituissero un sistema in grado di codificare e trasmettere le informazioni che determinano la struttura degli organismi. Il concetto di “Gene” trovò finalmente una sua realtà fisica. Oggi abbiamo a disposizione la sequenza di tutto il nostro patrimonio genetico (grazie al completamento del Progetto Genoma) così come di molti altri organismi, una mole enorme di informazioni che è ancora in gran parte da studiare.

È davvero stupefacente come la complessità del più semplice organismo vivente possa essere ricondotta a un numero finito di elementi e, infatti, si pensò che questi elementi dovessero essere molto numerosi per poter “definire” le innumerevoli caratteristiche necessarie alla vita. Ciò portò a stime decisamente eccessive del numero dei geni che vennero poi estremamente ridimensionate, una volta completata la sequenza.

Il fatto è che non si tratta solo di identificare i geni ma di comprenderne il funzionamento, le reciproche relazioni, i meccanismi che fanno sì



che un gene funzioni in alcune fasi dello sviluppo e in alcuni tessuti e venga invece “silenzioso” in altri. Oggi sappiamo che il sistema è molto più complesso e articolato di quanto inizialmente si pensasse e che, per comprendere quale sia la relazione tra i geni e l’organismo in tutti i suoi aspetti, la strada è ancora lunga.

Il confronto tra sequenze di organismi diversi può ad esempio aiutare nell’identificazione di quali siano le caratteristiche importanti di queste sequenze che ancora non conosciamo ma che la selezione naturale ha conservato in quanto funzionali. Anche la ricerca e l’analisi di sequenze presenti in molte copie nel nostro genoma può portare a conoscenze fondamentali



su alcuni meccanismi di controllo. Lo studio dell'espressione dei geni, ovvero del loro effettivo funzionamento in tessuti diversi e in diverse condizioni, è altrettanto importante nel mettere in luce le loro relazioni reciproche e con le condizioni dell'organismo.

Si tratta di studi che si basano su un grandissimo numero di informazioni che devono pertanto essere analizzate mediante metodi matematico-statistici che a loro volta richiedono l'impiego di strumenti di calcolo adeguati. A partire da queste esigenze si è progressivamente sviluppata una disciplina che ha preso il nome di "Bioinformatica" il cui intento è proprio quello di studiare il funzionamento del nostro genoma mediante strumenti matematici e informatici. La complessità del funzionamento del genoma e l'enorme mole di informazioni disponibili spesso in forma disorganizzata fa sì che lo studio di alcuni fenomeni biologici possa essere affrontato solo mediante l'impiego di questo tipo di approccio. Per questo da qualche anno, anche nel nostro Istituto Scientifico, ci si è attivati in questo senso, dedicando particolare attenzione ad alcuni aspetti specifici.

Molto spesso il nostro genoma si rompe (la sequenza viene interrotta, le lunghe molecole si spezzano ad esempio durante la fase di ricombina-

zione dei cromosomi) ma per fortuna esistono meccanismi in grado di "riparare" queste rotture senza conseguenze. In alcuni casi tuttavia questa "riparazione" non avviene perfettamente e può dare origine a delezioni ovvero alla eliminazione di porzioni più o meno lunghe della sequenza. Ad esempio il gene responsabile della distrofia muscolare di Duchenne è molto spesso interessato a questa forma di rottura. Come mai? Perché proprio in quel punto avvengono molto spesso delezioni? È possibile che siano alcune caratteristiche della sua sequenza a determinare questa facilità di rottura? È evidente che una risposta potrebbe avere una grande importanza diagnostica e terapeutica.

Un altro esempio riguarda le sequenze non codificanti. Si tratta di sequenze (anzi a dire la verità si tratta della gran parte del nostro genoma, il 98.5%!) che non servono a codificare proteine ma che spesso hanno una funzione importante. In alcuni casi, queste sequenze possono essere mutate impedendo al gene (che nella sua parte codificante è invece perfettamente funzionante) di essere "regolato" correttamente all'interno del sistema-cellula. Ciò può dare origine a disfunzioni anche gravi. Capire quali tra queste sequenze siano dotate di funzionalità per l'organismo e com-

prendere quale sia questa funzione è dunque molto importante e consente di identificare nuovi possibili target per la diagnostica, specialmente in quei casi in cui analizzando solo le porzioni codificanti di un gene non si riesce a trovare la mutazione.

Questi ed altri temi di ricerca sviluppati presso il laboratorio di bioinformatica hanno un interesse conosciuto ma possono dare origine a informazioni molto utili per la ricerca in altri campi che riguardano da vicino le patologie di cui l'istituto si occupa o i possibili interventi terapeutici (per esempio lo studio dell'efficacia di determinati farmaci può integrare informazioni di tipo genetico che consentono di "mirare" la terapia per ciascun paziente).

Inoltre, alcune delle informazioni su cui si basano questi studi, una volta organizzate in modo sistematico, possono essere di interesse immediato anche per il medico o per il genetista. Per questa ragione tra gli obiettivi del laboratorio di bioinformatica, oltre all'attività pubblicistica, vi è quello di fornire a tutto l'istituto accesso a queste informazioni mediante strumenti informatici evoluti.

Uberto Pozzoli e Manuela Sironi

*responsabili del laboratorio
di Bioinformatica dell'IRCCS E. Medea.*