

## Comunicato

### **Il progetto europeo GEMMA continua il reclutamento dei bambini a rischio di sviluppare autismo**

Il progetto GEMMA ([www.gemma-project.eu](http://www.gemma-project.eu)) è un progetto europeo in ambito biomedico che conduce ricerche innovative per capire i meccanismi d'insorgenza dell'autismo con lo scopo di diagnosticarlo molto precocemente, di prevenirlo o di ridurre la sintomatologia. Il progetto prevede, per la prima volta, di reclutare, a partire dalla primissima infanzia, bambini a rischio di sviluppare autismo e di seguirli nel tempo. I bambini a rischio sono quelli che hanno già un fratello o una sorella con autismo e per i quali la probabilità di sviluppare questo disturbo aumenta di 10 volte.

**Per questa ricerca si stanno cercando, anche in Italia, famiglie che abbiano un figlio/a con autismo e un fratellino/sorellina in programma, in arrivo o di età compresa tra 0 e 6 mesi da includere nello studio.** Se reclutati, ogni sei mesi ne verrà monitorato lo sviluppo, verrà effettuata una valutazione specifica per l'autismo e verranno prelevati campioni biologici. Se il bambino sviluppa l'autismo riceverà una diagnosi molto precoce che gli permetterà di accedere ad un intervento tempestivo. Se il bambino non sviluppa autismo, la valutazione verrà data ai genitori molto presto. **Le famiglie** che rispondono ai criteri di inclusione e sono **interessate a partecipare al progetto, possono contattare la Dr.ssa Filomena Laura Russo della ASL di Salerno a questo indirizzo email: [russo.filomenalaura@virgilio.it](mailto:russo.filomenalaura@virgilio.it)**

Maggiori dettagli sul progetto si trovano sul sito [www.gemma-project.eu](http://www.gemma-project.eu) o sulla pagina Facebook Progetto GEMMA Italia <https://www.facebook.com/Progetto-GEMMA-Italia-110247750431245/>

### **L'autismo colpisce 1 bambino su 59**

L'autismo, o Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), è un disturbo del neurosviluppo che, secondo le ultime stime, colpisce nel mondo 1 bambino su 59 (con una prevalenza aumentata di 40 volte rispetto al 1960 e con un rapporto maschi : femmine= 4 : 1), e rappresenta una delle maggiori preoccupazioni delle coppie che intendono avere figli, o ne hanno di piccoli, e dei sistemi sanitari nazionali.

Mentre il mondo deve affrontare una pandemia di ASD, la comunità scientifica non riesce a capire fino in fondo il complesso insieme di fattori di rischio che ne sono la causa tanto che le diagnosi di ASD si basano solo su valutazioni comportamentali e non su analisi di laboratorio o strumentali. Al momento sono noti solo alcuni fattori predisponenti e tra questi c'è la familiarità con l'autismo che aumenta di 10 volte il rischio di svilupparlo nei bambini che hanno un fratello/sorella con questo disturbo. Oltre a questo fattore anche un'alterazione del microbiota intestinale (complesso insieme di microrganismi che risiede nell'intestino di ogni individuo), alti livelli di infiammazione e di stress ossidativo sembrano giocare un ruolo chiave nell'insorgenza dell'autismo. Poiché questi

fattori sono ancora da chiarire, oggi non esistono protocolli preventivi in grado di ridurre o prevenire questo rischio.

## **Il progetto GEMMA**

GEMMA è il progetto europeo della durata di 5 anni, iniziato il primo gennaio 2019, e finanziato con 14,2 milioni di euro, che per primo intende integrare l'analisi rigorosa dei dati ambientali con le più avanzate analisi molecolari (approccio multi-omico). Attraverso questa strategia si potrà ottenere il quadro della composizione e della funzione del microbiota intestinale in relazione all'insorgenza e alla progressione dell'autismo e, di conseguenza, individuare possibili bersagli terapeutici su cui sviluppare protocolli di medicina personalizzata per la prevenzione e il trattamento dell'autismo.

Le osservazioni si baseranno sullo studio approfondito di 600 neonati caratterizzati da fattori di rischio (familiarità) per l'autismo. Questi bambini verranno seguiti sin dalla nascita valutando le modificazioni epigenetiche e microbiche intestinali che controllano la permeabilità intestinale e le funzioni del sistema immunitario. I dati raccolti verranno integrati con studi preclinici al fine di individuare la relazione tra composizione e funzione del microbiota umano e l'insorgenza dell'autismo. Lo studio permetterà di identificare le esigenze dei singoli pazienti (trattamento personalizzato) e le strategie di prevenzione (prevenzione primaria) che mirano alla regolazione del microbiota per ristabilire/mantenere la corretta omeostasi intestinale. I biomarcatori identificati contribuiranno infatti a chiarire la patogenesi dell'ASD in bambini con familiarità per questo disturbo e a formulare approcci innovativi in grado di cambiarne radicalmente l'andamento utilizzando la manipolazione del microbiota (somministrando pre/probiotici) come strategia di intervento preventivo. Questi risultati permetteranno anche di disegnare studi preclinici basati sulle moderne strategie di trapianto di feci umane per prevenire l'ASD.

## **I partner**

Questo progetto internazionale vede coinvolti numerosi centri di eccellenza con sede in Europa e negli Stati Uniti: EBRIS, che coordina il progetto, Nutricia Research, Medinok, Bio-Modeling Systems, Eufomatics, Theoreo, National University of Ireland Galway, Azienda Sanitaria Locale Salerno, Consiglio Nazionale delle Ricerche, INRA, INSERM, Utrecht University, Tampere University, Imperial College London, John Hopkins University e Massachusetts General Hospital for Children (l'ospedale collegato alla Harvard Medical School). Il network di collaborazione sarà in grado di validare i risultati ottenuti ed di integrarli su larga scala sfruttando data set multi-omici già esistenti. Allo stesso modo, i dati dei clinical trial verranno condivisi ed integrati. Solo un consorzio formato da centri di ricerca di altissimo livello è in grado di analizzare l'enorme quantità di dati che verranno prodotti e che includono le variazioni del microbiota, i cambiamenti epigenetici, il metaboloma, l'integrità della barriera intestinale e la risposta immunitaria mettendoli in relazione allo sviluppo dell'autismo.

### **L'istituto che coordina il progetto**

La missione della fondazione EBRIS (European Biomedical Research Institute of Salerno) è quella di fornire una piattaforma multidisciplinare per scoprire le basi molecolari delle patologie umane e trasformare la conoscenza in nuove strategie per la cura e la prevenzione. La fondazione EBRIS rappresenta un punto d'incontro tra le scienze di base e la creazione di nuovi piani per la prevenzione delle malattie umane, nuovi interventi farmacologici e nuove strategie di drug delivery. Contraddistingue la mission di EBRIS l'utilizzo delle più innovative tecnologie disponibili e l'impegno per l'utilizzo di modelli preclinici per studi in vitro di numerose patologie umane.

L'obbiettivo di EBRIS è quello di creare un network con altri istituti di ricerca europei e condividere le eccellenze per sviluppare progetti di ricerca innovativi in grado di definire il ruolo dell'ambiente sulla salute umana. Modelli di patologie quali la celiachia, il diabete di tipo 1, l'autismo e la schizofrenia sono studiati rigorosamente per determinare gli effetti che l'ambiente gioca (in particolare durante il primo anno di vita) nel definire la composizione del microbiota, il metabolismo e l'attivazione del sistema immunitario.

### **Dichiarazione del Prof. Alessio Fasano**

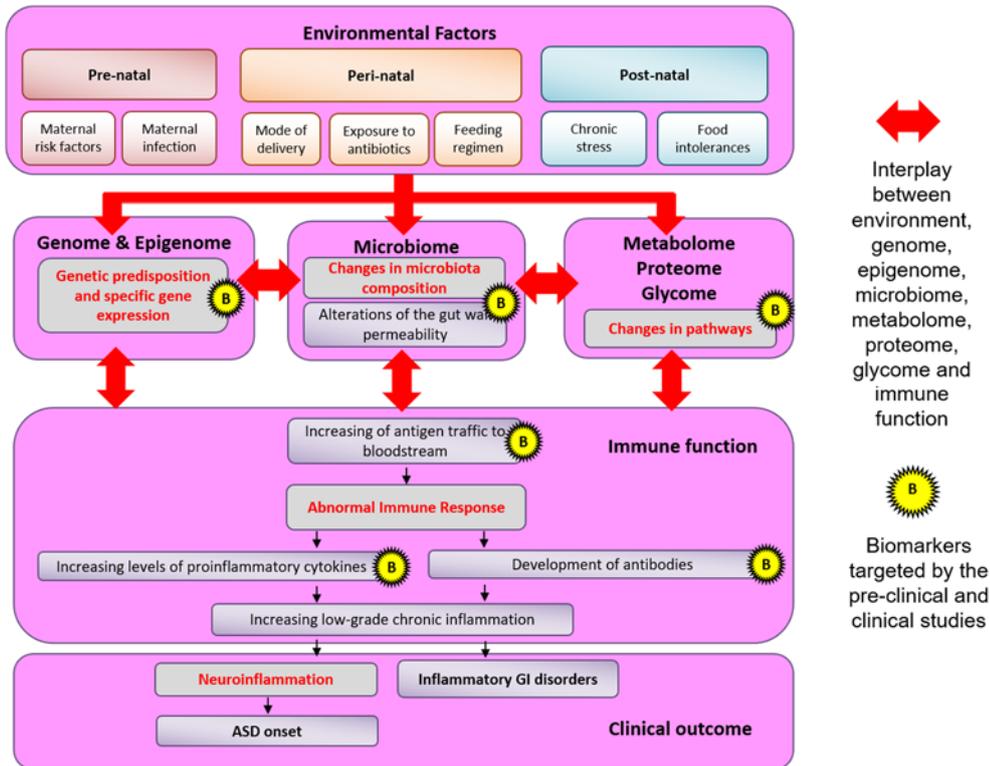
Nonostante tutti i progressi nella conoscenza dell'ASD, ci sono ancora numerosi tasselli da riempire per capire chi, quando è perché alcuni individui sviluppino questo disturbo. Una cosa certa è che siamo nel mezzo di una epidemia di autismo che procede in parallelo a quella delle malattie infiammatorie croniche. Una differenza è però rappresentata dalla curva di crescita nella frequenza dei ASD che è passata da 1 caso ogni 5000 nella metà degli anni 70 ad 1 ogni 59 nel 2018. Questo suggerisce che l'ambiente in cui viviamo è coinvolto nello scoppio di questa epidemia.

Ultimamente l'alterazione del microbiota intestinale è stata indicata come possibile causa di molte patologie infiammatorie croniche, incluso l'autismo. Gli studi effettuati finora però sono tutti osservazionali, di natura descrittiva che trovano eventuali associazioni con le patologie senza provarne la causalità.

L'ambizioso disegno sperimentale di GEMMA prevede l'arruolamento di neonati a rischio ASD da seguire step by step per 5 anni fino all'eventuale manifestarsi di ASD. In questo modo saremo in grado di capire quale predisposizione genetica, quale stimolo ambientale, quale tipo di microbiota o profilo metabolico e quale ruolo gioca la permeabilità intestinale nel creare la tempesta perfetta che porta a sviluppare l'autismo.

Per il progetto GEMMA abbiamo reclutato un formidabile consorzio di esperti di genomica, microbiologia, metabolomica epidemiologia, modelli di sperimentazione preclinica, biostatistica e bioinformatica per creare un modello matematico in grado di predire chi svilupperà ASD ed in quali condizioni. Lo scopo ultimo del progetto è quello di ottenere le informazioni necessarie per creare strategie personalizzate per la prevenzione e la cura dell'autismo

## Immagini suggerite per i comunicati



GEMMA logo



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 825033

## GEMMA: la storia del futuro

Sede Istituto  
Via F.lli Cervi, 93  
20090 Segrate (MI)  
Tel: +39 02 26422702  
Fax: +39 02 26422770

UOS di Bari  
Via G. Amendola, 122/D  
70126 Bari  
Tel: +39 080 5929680  
Fax: +39 080 5929690

UOS di Roma  
Via dei Taurini, 19  
00185 Roma  
Tel: +39 06 4993 3890/2999  
Fax: +39 06 44254397

UO di Pisa  
Via G. Moruzzi, 1  
56100 Pisa  
Tel: +39 050 3152792  
Fax: +39 050 3153973

E' l'anno 2025: Gemma, una bambina di 12 mesi è nello studio del pediatra accompagnata dalla madre e dal fratello di 3 anni e mezzo affetto da autismo. Un mese prima, Gemma è stata trattata con una terapia antibiotica orale per una forma di otite media. La madre dice al pediatra che l'otite è stata risolta, ma Gemma ora soffre di costipazione e mal di pancia.

Il dottore può raccomandare una serie di analisi specifiche per i fratelli di bambini con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), e tra queste, il sequenziamento dell'intero genoma. Il dottore sa anche che Gemma ha una probabilità molto più elevata di sviluppare ASD, di conseguenza prescrive l'analisi della permeabilità intestinale, l'analisi del sangue per il test del profilo immunitario, l'analisi metagenomica, metatrasrittomatica e metabolomica su feci ed urine.

Mentre le analisi strumentali vengono effettuate in cerca di biomarcatori predittivi, Gemma viene accompagnata ad una visita fisica e comportamentale: entrambe dimostrano una crescita soddisfacente ed il raggiungimento dei traguardi di una bambina di 12 mesi. Al termine della visita sono pronti i risultati delle analisi del sangue e delle feci.

I risultati sono preoccupanti: la zonulina (un marcatore associato all'elevata permeabilità intestinale) risulta elevata, le cellule immunitarie pro-infiammatorie sono attivate ed il microbiota mostra una diminuzione del batterio *F. prausnitzii* ed un aumento degli Enterobacteria. Anche il metatrasrittoma indica che i geni coinvolti nella produzione del lattato da parte dei Lactobacilli sono soppressi e le analisi del metaboloma confermano una diminuzione di lattato nelle feci ed un aumento di cresolo nelle urine. Basandosi sui dati di sequenziamento e di epigenetica si stabilisce che i geni coinvolti nell'attivazione immunitaria sono elevati ed infatti la PET di Gemma conferma una neuroinfiammazione nel cervello.

Il dottore effettua quindi un'analisi comparativa che rivela come la combinazione dei biomarcatori di Gemma porti ad un rischio di sviluppare ASD entro 9 mesi 55 volte superiore rispetto alla media. Il dottore prescrive quindi la somministrazione di Lactobacillus GG (LGG)  $10^{10}$  CFU/al giorno per 3 mesi in modo da poter correggere la composizione del microbiota e ripristinare la produzione di lattato al fine di prevenire lo sviluppo di ASD.

La madre di Gemma è sbigottita dalle scoperte scientifiche che hanno portato alla medicina preventiva personalizzata e dice al dottore: "Quando nel 2018 abbiamo avuto il nostro primo figlio, l'autismo era incurabile e sicuramente non esisteva nessuna strategia per la prevenzione".

Il dottore le spiega: "La medicina ha fatto un grande salto in avanti da quando un progetto del programma quadro Horizon 2020 della Comunità Europea ha dimostrato il legame tra alcuni biomarkers e le comunità microbiche intestinali che provocano la neuro-infiammazione che può causare l'ASD. Una volta dimostrato questo legame, siamo stati in grado di intervenire per restaurare il corretto microbiota somministrando probiotici personalizzati capaci di prevenire l'instaurarsi dell'autismo. Ad oggi, quel progetto è stato il più importante studio sull'ASD".

Tre mesi dopo Gemma ritorna nello studio del pediatra. Tutte le analisi del sangue e delle feci rivelano che i biomarcatori sono ritornati nella norma e, dalla PET, il cervello non risulta più infiammato. Gemma potrà avere un'infanzia nella norma. Nel frattempo, anche al fratello di Gemma sono stati offerti nuovi trattamenti in grado di attenuare la risposta immunitaria causata da specifici biomarkers derivanti dal microbiota intestinale, questi trattamenti agiscono attenuando il pathway infiammatorio agendo sui recettori della famiglia dei Toll-like.



Istituto di Tecnologie Biomediche  
Consiglio Nazionale delle Ricerche

Contatto: [alessandra.mezzelani@itb.cnr.it](mailto:alessandra.mezzelani@itb.cnr.it)

*Sede Istituto*  
Via F.lli Cervi, 93  
20090 Segrate (MI)  
Tel: +39 02 26422702  
Fax: +39 02 26422770

*UOS di Bari*  
Via G. Amendola, 122/D  
70126 Bari  
Tel: +39 080 5929680  
Fax: +39 080 5929690

*UOS di Roma*  
Via dei Taurini, 19  
00185 Roma  
Tel: +39 06 4993 3890/2999  
Fax: +39 06 44254397

*UO di Pisa*  
Via G. Moruzzi, 1  
56100 Pisa  
Tel: +39 050 3152792  
Fax: +39 050 3153973