# RNA NON-CODIFICANTI COME POSSIBILE TRATTAMENTO PER L'AUTISMO?

Per tante famiglie, ricevere una diagnosi di disturbo dello spettro autistico (DSA) è un momento carico di emozioni, spesso accompagnato da più domande che risposte. Ma la scienza sta facendo passi avanti, e una delle strade più promettenti arriva da una classe di molecole molto particolari: **gli RNA non codificanti**.

I GENI SONO LE ISTRUZIONI CONTENUTE NEL DNA PER COSTRUIRE LE PROTEINE, ELEMENTI FONDAMENTALI PER IL CORRETTO FUNZIONAMENTO DELLE CELLULE E DELL'INTERO ORGANISMO

## Un'interruzione nel circuito

Pensiamo al nostro cervello come a un impianto elettrico. Quando azi oniamo l'interruttore, la luce però non si accende. Nel caso dei DSA, alcuni "malfunzionamenti" possono essere causati da mutazioni nei ***geni**.

Molti sono i geni implicati nell'auti smo, più di cento. All'interno dell'insieme di geni le cui alterazioni sono più spesso associate all'autismo, c'è *CHD8*. Quando *CHD8* non funziona correttamente, la produzione della sua proteina diminuisce, influenzando negativamente lo sviluppo del cervello. In alcuni casi, il malfunzionamento in *CHD8* può portare a ***macrocefalia**.

LA MACROCEFALIA IMPLICA AVERE UNA CIRCONFERENZA DELLA TESTA PIÙ GRANDE DEL NORMALE PER ETÀ E SESSO. QUESTA CARATTERISTICA SI RISCONTRA IN ALCUNI PAZIENTI CON DISTURBI SPECIFICI DELL'APPRENDIMENTO (DSA)

## Come funziona il gene CHD8?

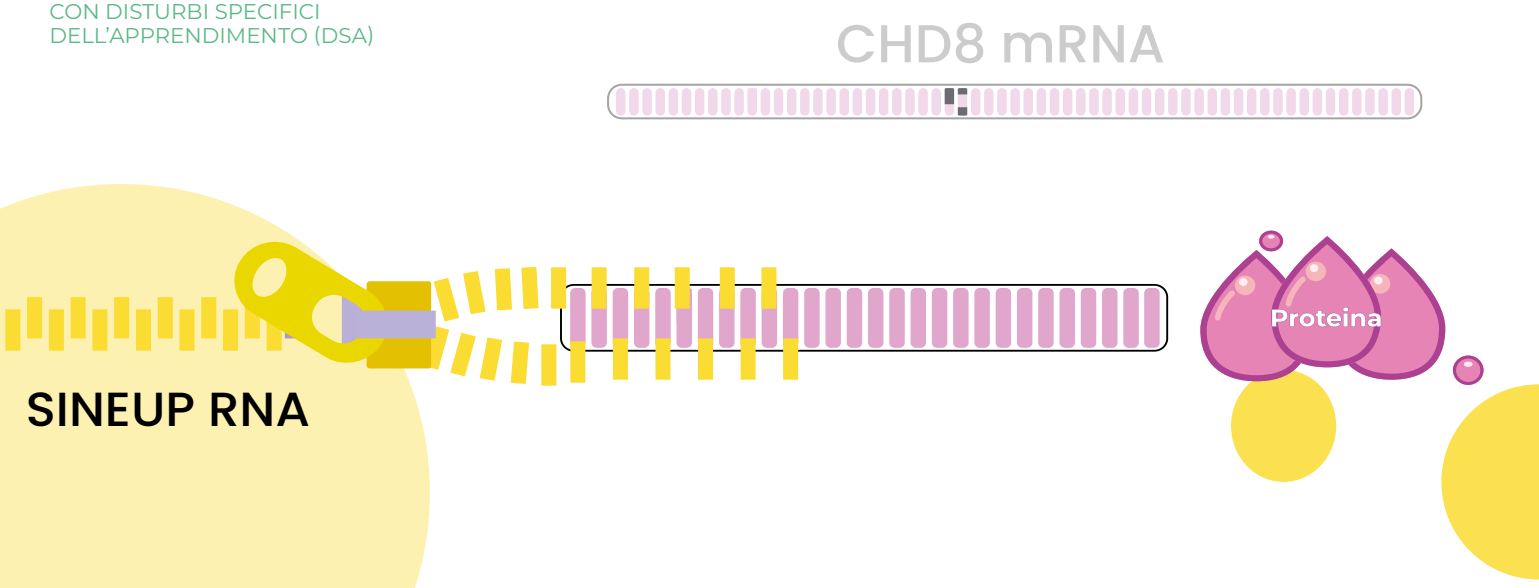
Nel nostro corpo, le informazioni contenute nel DNA dei geni vengono copiate in una molecola chiamata **RNA messaggero** (**mRNA**), che 'traduce' le istruzioni contenute nel DNA, ai ribosomi, le "fabbriche" cellulari che costruiscono le proteine, i mattoni fondamentali di cui si costituisce una cellula e tutto l'organismo.

Se una mutazione impedisce questo processo, la quantità di proteina prodotta può risultare insufficiente, generando una condizione chiamata ***aploinsufficienza**, con conseguenze per lo sviluppo dei neuroni e del cervello.

L'APLOINSUFFICIENZA SI VERIFICA QUANDO UNA DELLE DUE COPIE DI UN GENE NON FUNZIONA E L'UNICA COPIA RIMASTA NON PRODUCE ABBASTANZA PROTEINA PER GARANTIRE IL NORMALE FUNZIONAMENTO DELL'ORGANISMO

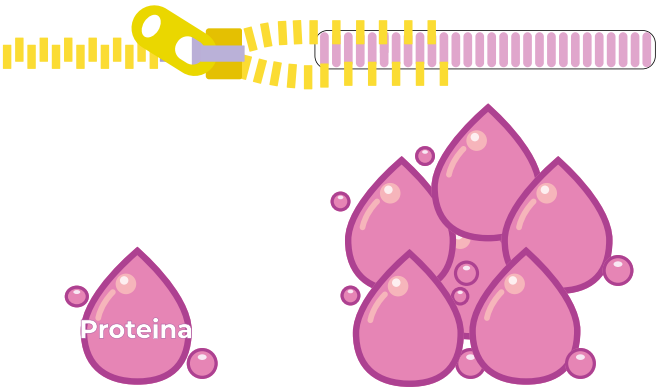
## Gli RNA non-codificanti e le molecole SINEUP

Un team di ricerca italiano, guidato dalla prof.ssa Marta Biagioli (Università di Trento), in stretta collaborazione con il prof. Gustincich (Istituto Italiano di Tecnologia, Genova) e il Dr. Espinoza (Università del Piemonte Orientale, Novara), sta studiando delle molecole innovative: SINEUP, un tipo di RNA lungo non codificante.



## Ma cos'è un RNA non codificante?

È una molecola di RNA che, a differenza dell'mRNA, **non serve per costruire una proteina**, ma può regolare diverse funzioni cellulari per esempio la trascrizione o la produzione delle proteine da parte di altri geni. Tra i vari RNA non-codificanti, **SINEUP** funziona come una sorta di "GPS molecolare": si lega in modo estremamente preciso all'mRNA bersaglio e ne **aumenta la traduzione**, cioè la produzione della proteina.




CELLULE DEL TESSUTO CONNETTIVO

## Test promettenti

I ricercatori del team hanno testato SINEUP in laboratorio su cellule **neurali umane** e su ***fibroblasti** derivati da pazienti con mutazioni in *CHD8*. Il risultato? La produzione della proteina CHD8 è aumentata, tornando a livelli considerati normali per il corretto funzionamento cellulare.

Inoltre, ci sono indicazioni che la proteina neo-prodotta possa ripristinare la corretta funzionalità di CHD8, nella regolazione de compattazione del DNA nel nucleo delle cellule e della trascrizione genica.

## Test condotti a livello dell'organismo intero: il pesce zebrafish

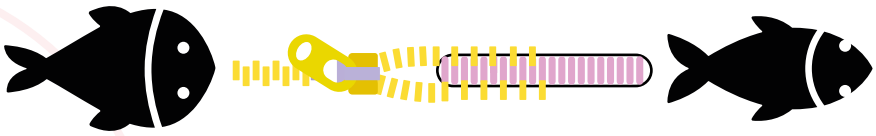
Negli embrioni di zebrafish con livelli ridotti di proteina chd8, la somministrazione di SINEUP ha evitato la ***macrocefalia**, garantendo uno sviluppo corretto del cervello**.**

## Conclusioni e prospettive future

I dati ottenuti costituiscono una solida "*Prova di concetto*" per una terapia innovativa basata su RNA noncodificanti per forme di autismo e patologie neurologiche causate da carenza proteica. Con il supporto della Fondazione Italiana Autismo, il team sta valutando la possibilità di applicare la tecnologia SINEUUP ad altri geni coinvolti in autismo, come *GRIN2B, SCN2A, ADNP, CHD2, SYNGAP1, STXBP1* e *DYRK1A*.

Serve ancora molta ricerca preclinica, ma l'approccio potrebbe avere applicazioni ben oltre i casi legati a *CHD8*. L'obiettivo è identificare la finestra di sviluppo più adatta per intervenire precocemente - anche se non è possibile effettuare somministrazioni *in utero* - si ipotizza che un trattamento postnatale precoce possa comuattenuare i sintomi ASD.

L'RNA, che una volta sembrava solo un "messaggero", potrebbe diventare un vero e proprio **alleato terapeutico**.



Leggi l'articolo scientifico su Molecular Therapy

Per approfondire: Brain and Behaviour Research Foundation

Testo e ideazione grafica di Filomena Grazia Alvino, Barbara Poli e Marta Biagioli
Laboratorio di NeuroEpigenetica - Gruppo Comunicazione - CIBIO