

COMUNICATO STAMPA

**DEFICIT COMPORTAMENTO SOCIALE, AUTISMO E SCHIZOFRENIA:
UN NUOVO MECCANISMO MOLECOLARE E POSSIBILE STRATEGIA TERAPEUTICA**

Il gruppo di ricerca guidato dalla professoressa Claudia Bagni, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione dell'Università degli studi di Roma "Tor Vergata, ha identificato una nuova strategia terapeutica che permetterebbe di migliorare i problemi di interazione sociale associati all'autismo e alla schizofrenia. Il bersaglio farmacologico di questa strategia è la proteina Aralar. La cui attività anomala blocca il neurotrasmettitore GABA che controlla la comunicazione tra i neuroni. La scoperta è stata pubblicata sulla rivista "Cell" di marzo.



Un articolo pubblicato sulla prestigiosa rivista internazionale "Cell" con il titolo "[“Aralar sequesters GABA into hyperactive mitochondria causing social behavior deficits”](#)" ha identificato un nuovo meccanismo molecolare alla base dei disturbi del comportamento sociale riscontrati nell'autismo e nella schizofrenia. Questa scoperta potrebbe costituire una possibile strategia terapeutica per aiutare a migliorare i difetti nelle interazioni sociali.

I risultati dello studio, condotto da un gruppo di ricerca guidato dalla professoressa **Claudia Bagni**, che divide il suo lavoro di ricerca tra il Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione dell'Università Roma "Tor Vergata" e il Dipartimento di Neuroscienze Fondamentali dell'Università di Losanna, aprono nuove prospettive nella comprensione di questi disturbi e propongono possibili futuri bersagli terapeutici per condizioni come **l'autismo e la schizofrenia**.

«La ricerca dimostra che una disfunzione mitocondriale influenza il comportamento sociale e porta all'identificazione di una via di segnalazione che coinvolge il trasportatore mitocondriale **Aralar** e il neurotrasmettitore **GABA**», afferma la Prof.ssa Claudia Bagni. «Molti processi neuronali dipendono dal corretto funzionamento di microscopiche strutture intracellulari, i mitocondri, che forniscono il carburante necessario all'attività cellulare dell'organismo. Il cervello utilizza il 20% di questa energia prodotta dai mitocondri», spiega ancora la prof. Bagni.

La scoperta è avvenuta in un momento in cui a tutti è richiesta la distanza sociale per fronteggiare e contrastare la situazione di emergenza sanitaria, dovuta alla diffusione del Covid-19, ma «l'autismo, un disturbo dello sviluppo neuronale, è caratterizzato da problemi nel comportamento sociale e colpisce l'1-2% dei bambini, con frequenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine, di cui il 5-8% con mutazioni in geni implicati nella funzionalità dei mitocondri», afferma la Prof.ssa Bagni.

I ricercatori e le ricercatrici hanno dimostrato che i mitocondri possono "sequestrare" il neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico, comunemente noto come GABA, che è responsabile della comunicazione tra i neuroni, e importante per il corretto funzionamento del cervello. Alcune mutazione geniche come in questo studio, che ostacolano la corretta segnalazione del GABA, causano un'alterazione del comportamento sociale.

Nel portare avanti questa scoperta, Il team di ricerca ha avuto il privilegio di collaborare con istituzioni internazionali, in primis **l'Università di Losanna (Svizzera)**, condividendo conoscenze e risorse anche con **gruppi di ricerca negli Stati Uniti, Olanda, Germania, Francia e Belgio**.

«Il motivo dell'accumulo del neurotrasmettitore GABA nei mitocondri è causato da un'eccessiva attività della molecola di Aralar. Contrastare l'azione di questa molecola – continua la prof.ssa Bagni – potrebbe migliorare alcuni disturbi comportamentali presenti nelle disabilità intellettive».

«Per il nostro studio – raccontano la Prof.ssa Claudia Bagni e il **Dr. Alexandros K. Kanellopoulos**, primo autore della pubblicazione – abbiamo utilizzato la ***Drosophila melanogaster***, universalmente conosciuta come il **moscerino della frutta**, un piccolo insetto di 3 mm, oggetto di studio da più di cento anni in migliaia di laboratori nel mondo, modello meraviglioso per studiare i processi biologici fondamentali. Abbiamo utilizzato come modello di studio la ***Drosophila*** con una **mutazione in un gene (CYFIP1)** che

nell'uomo è associato alla schizofrenia e all'autismo. Può sembrare sorprendente usare i moscerini per studiare anche le malattie umane – sottolineano i ricercatori – ma si ritiene che quasi il 75% dei geni che causano malattie umane abbia un omologo funzionale nel moscerino». Oltre che per le interazioni sociali, il moscerino della frutta viene utilizzato per studiare processi fisiologici come il sonno, l'apprendimento e la memoria, il cancro e persino, fin dagli anni '20, l'effetto delle radiazioni sulle cellule.

«La *Drosophila* con il gene mutato – prosegue la prof.ssa Claudia Bagni – mostrava difetti in diversi tipi di interazioni sociali che nell'uomo sono segni distintivi dell'autismo e di altri disturbi neurologici. A livello di interazioni sociali abbiamo utilizzato dei paradigmi consolidati di comportamento, non diversi da quelli che osserviamo negli esseri umani, come il corteggiamento, la distanza l'uno dall'altro (distanza sociale) o la competizione per il cibo».

Il gruppo di ricerca ha dimostrato che, in seguito alla mutazione nel gene *CYFIP*, il neurotrasmettitore GABA viene intrappolato nei mitocondri di specifici neuroni chiamati "GABAergici". La disfunzione di queste piccole strutture cellulari causa quindi problemi di connessione tra i neuroni. Per questo studio i ricercatori hanno esaminato centinaia di potenziali geni candidati e ne hanno testati 35, identificando nel trasportatore mitocondriale Aralar la molecola responsabile del "sequestro" del neurotrasmettitore GABA mitocondri. **In questo studio il team ha scoperto che Aralar ha un effetto sul neurotrasmettitore GABA a livello mitocondriale.** I ricercatori hanno così modulato farmacologicamente l'attività di Aralar. **I moscerini con la mutazione nel gene *CYFIP* trattati farmacologicamente riacquisivano la competenza sociale, migliorando questo disturbo comportamentale.**

«Abbiamo scoperto che questo meccanismo riscontrato in *Drosophila* si conserva nei mammiferi (osservazioni in corso di pubblicazione); mutazioni nel gene umano Aralar1 (AGC1/SLC25A12) sono associate all'autismo e l'espressione di Aralar è aumentata nella corteccia prefrontale di pazienti affetti da disturbi dello spettro autistico. "La scoperta di questo meccanismo apre pertanto prospettive future per migliorare il deficit di interazione sociale nell'uomo», conclude la prof.ssa Claudia Bagni.

CONTATTI PER INTERVISTE:

Claudia Bagni

email: claudia.bagni@uniroma2.it; email: claudia.bagni@unil.ch

tel: +39 324 6928004; +41 79 675 24 45 (preferibile in questi giorni)

Link alla pubblicazione: https://authors.elsevier.com/a/1alta_278yzRUD

Autori della pubblicazione:

Kanellopoulos Alexandros K., Mariano Vittoria, Spinazzi Marco, Woo Young J., McLean Colin, Pech Ulrike, Li Ka Wan, Armstrong Douglas J., Giangrande Angela, Callaerts Patrick, Smit August B., Abrahams Bret S., Fiala Andre, Achsel Tilmann and Bagni Claudia (2020). **Aralar sequesters GABA into hyperactive mitochondria causing social behavior deficits.** *Cell*, **180** (6): 1178-1197.e20

L'editore Elsevier fa sapere che per favorire la lettura ed aiutare la condivisione di questo lavoro, l'accesso all'articolo è liberamente accessibile fino all'8 maggio.

Immagini:

Figura 1 - Il comportamento sociale (corteggiamento) e i livelli di GABA sono ridotti nel moscerino con la mutazione associata nel gene CYFIP associato ad autismo e schizofrenia.

Pannelli superiori. I moscerini con la mutazione nel gene Cyfip mostrano un corteggiamento ridotto rispetto ai moscerini di controllo.

Pannelli inferiori. I livelli del neurotrasmettitore GABA coinvolti nella regolazione della comunicazione tra le cellule nervose è ridotto nei cervelli del moscerino con la mutazione nel gene CYFIP. Immagini dall'articolo in Cell © Kanellopoulos et al Cell 2020.

Figura 2 - I mitocondri iperattivi causano deficit di comportamento sociale con l'azione del recettore Aralar. Il disegno mostra due moscerini impegnati in un comportamento di interazione sociale su un ring (competizione), regolato dal trasportatore mitocondriale Aralar, in qualità di arbitro. Immagine @Vittoria Mariano, secondo autore nella pubblicazione.

Roma, 6 Aprile 2020

Ufficio Stampa
Università Roma "Tor Vergata"
06.72592709 -2059 -3314
ufficio.stampa@uniroma2.it