



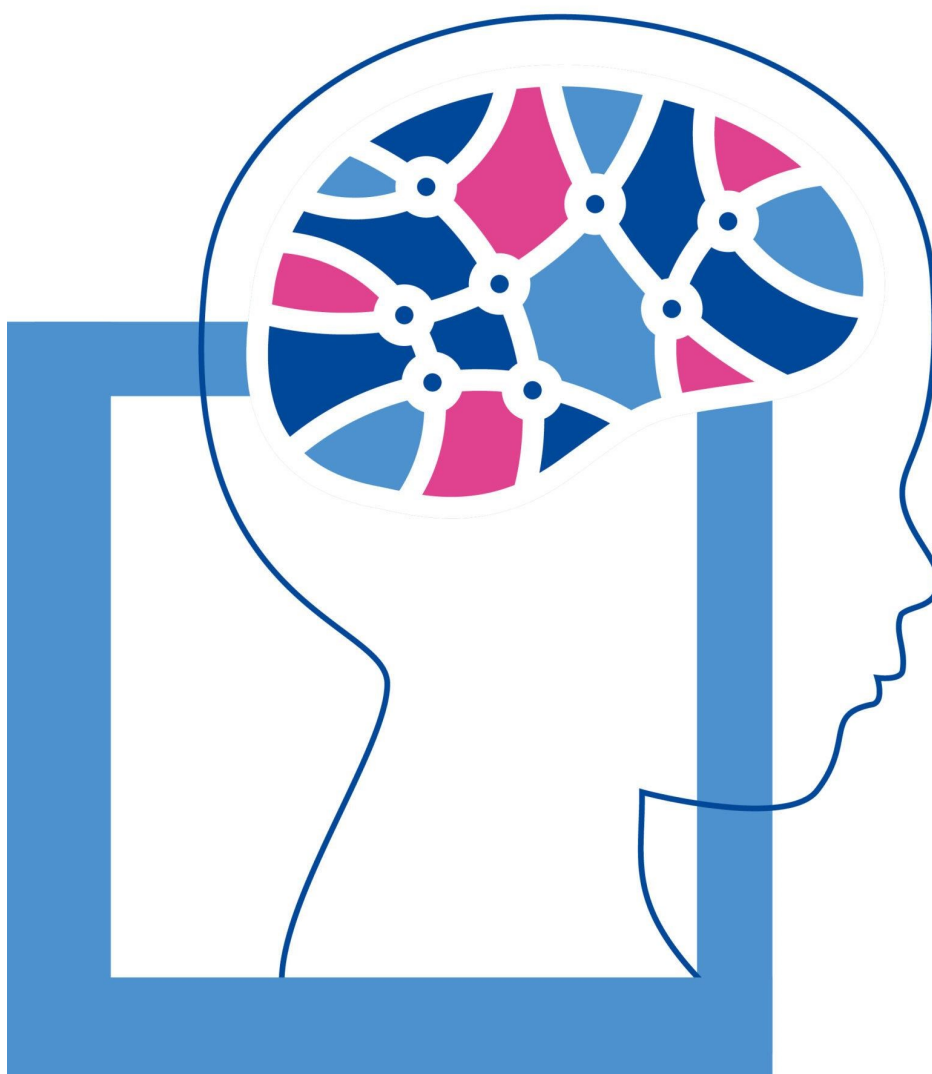
FONDAZIONE  
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

IX Corso di formazione permanente in  
Neuroscienze cognitive dello sviluppo

**/ FAD sincrona / 18, 19 e 26 ottobre**

## **Disturbi del neurosviluppo: fenotipi clinici cognitivo/comportamentali e variabili biologiche**



IX Corso di formazione permanente in Neuroscienze cognitive dello sviluppo

**Disturbi del neurosviluppo: fenotipi clinici cognitivo/comportamentali e variabili biologiche**

FAD sincrona  
18, 19 e 26 ottobre 2023

*in collaborazione con*



*con il patrocinio di*



## Direttori del corso

### **Daria Riva**

Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano  
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani  
Milano  
Fondazione TOG Onlus, Milano

### **Sara Bulgheroni**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

## Comitato Scientifico

### **Matilde Taddei**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Elisa Granocchio**

SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Chiara Pantaleoni**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Stefano D'Arrigo**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

## Segreteria Scientifica

### **Flavia Faccio**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

## **STAFF FONDAZIONE MARIANI**

### **Coordinamento e organizzazione**

Lucia Confalonieri

Anna Illari

Maria Pia Iermito

### **Informazioni e iscrizioni**

Cristina Giovanola

Marina Antonioli

### **Comunicazione e promozione**

Renata Brizzi

Samuele Spinelli

### **Pubblicazioni**

Valeria Basilico

I disordini del neurosviluppo come definiti e classificati dal Manuale DSM-5, rappresentano un gruppo di condizioni il cui esordio e la cui manifestazione avvengono durante il periodo dello sviluppo (infanzia e adolescenza), con l'effetto di alterare e deviare lo sviluppo tipico e di generare deficit e/o alterazioni nei processi neurofunzionali causando vari livelli di limitazioni e bisogno di supporto in diversi domini della qualità di vita.

I disordini del neurosviluppo rappresentano una percentuale importante della patologia neurologica e neuropsichiatrica infantile, seppur con caratteristiche epidemiologiche diverse in rapporto al tipo di disturbo e alla nazione di riferimento.

I fenotipi cognitivo/comportamentali con cui queste condizioni si esprimono sono estremamente eterogenei sia fra i diversi tipi di disordine che all'interno dello stesso disordine.

Inoltre, l'alto livello di comorbidità all'interno di questi disordini ne rende plausibile un raggruppamento basato sulle caratteristiche neurobiologiche. Finora la diagnosi di queste condizioni è stata sostanzialmente fenomenologica, basata sull'individuazione di fenotipi clinici, ma la crescente ed evidente sovrapposizione fra fenotipi, la variabilità nelle manifestazioni anche all'interno di uno stesso individuo nel corso dello sviluppo, l'uso di criteri diagnostici arbitrari e la scarsa rilevanza delle categorie diagnostiche a fini di ricerca eziopatogenetica, hanno rivelato l'inappropriatezza di questa nosografia, prospettando per questi disordini un raggruppamento che si basi soprattutto su meccanismi genetici ed epigenetici.

Allo stato attuale un raggruppamento per fenotipi genetici, invece che per fenotipi clinici è una prospettiva auspicabile, ma non ancora possibile, soprattutto perché disturbi complessi come l'autismo, non sono causati da una o due varianti patogenetiche di un singolo gene, ma da numerose varianti di geni diversi con il contributo di notevoli influenze ambientali.

Tuttavia, questo corso vuole favorire questo approccio clinico/biologico, avvicinare e integrare la cultura fenomenologica e neurocognitivo / comportamentale a quella biologica, che spesso viaggiano in modo parallelo e non convergente.

Accanto a genetica ed epigenetica, si vuole anche evidenziare come marker neurobiologici, e non solo comportamentali, di funzionamento sia fisiologico che patologico, possano da una parte integrare/supportare la diagnosi e dall'altra mappare la suscettibilità, le traiettorie di sviluppo e la risposta a interventi farmacologici e riabilitativi mirati.

Inoltre, l'approccio genetico molecolare, individuando la proteina mancante e deficitaria e quindi la via metabolica malfunzionante, permette/ permetterà di mettere a punto terapie farmacologiche personalizzate.

La sessione introduttiva tratterà della storia del concetto diagnostico di disordini del neurosviluppo e della sua auspicabile evoluzione, i meccanismi molecolari ed epigenetici che ne stanno alla base, senza tralasciare l'evidenza di marcatori comportamentali precoci.

Seguiranno quattro sessioni che, sempre nell'ottica di coniugare l'eterogeneità dei fenotipi clinici con meccanismi neurobiologici e genetici in grado di mapparne lo sviluppo e la modifica in risposta al trattamento, sono specificamente dedicate a 4 gruppi di disordini del neurosviluppo di grande impatto: Disabilità Intellettive, Disturbi dello Spettro Autistico, Disturbi della Comunicazione e Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD).

Il Corso si rivolge a medici (in particolare neuropsichiatri infantili, pediatri e genetisti), psicologi e psicoterapeuti, biologi, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti ed educatori professionali.

## Mercoledì 18 ottobre 2023

ore 14.00

### **Saluti e presentazione del corso**

#### ***Sessione introduttiva***

##### **Moderatori**

Daria Riva, Milano

Elisa Fazzi, Brescia

ore 14.15

##### **Lezione introduttiva**

#### **Disordini del neurosviluppo: storia ed evoluzione di un costrutto diagnostico**

Daria Riva, Milano

ore 15

##### **Meccanismi cellulari e molecolari**

Cristina Ghiani, Los Angeles

ore 15.45

##### **Marcatori comportamentali precoci per i disordini del neurosviluppo nei primi tre anni di vita**

Maria Luisa Scattoni, Roma

ore 16.30

##### **Coffee break**

ore 16.45

##### **Non solo genetica: l'epigenetica modellatrice di fenotipi e di cambiamenti dopo interventi educativi e comportamentali**

Sarah Nazzari, Pavia

ore 17.30

##### **Studio dell'impatto genetico e ambientale sui tratti del neurosviluppo attraverso organoidi cerebrali**

Giuseppe Testa, Nicolò Caporale  
Milano

ore 18.15

##### **Chiusura della giornata**

## Giovedì 19 ottobre 2023

### ***Sessioni specifiche***

#### ***Disturbi dello Spettro Autistico***

##### **Moderatori**

Antonia Parmeggiani, Bologna

Pierangelo Veggiotti, Milano

ore 9.00

##### **La variabilità fenotipica al di là della diagnosi categoriale**

Sara Bulgheroni, Milano

ore 9.45

##### **La neurobiologia e la genetica del Disturbo dello Spettro Autistico: quello che ogni clinico dovrebbe sapere**

Stefano D'Arrigo, Milano

ore 10.30

##### **Neuroimaging nei Disturbi dello Spettro Autistico**

Sara Calderoni, Pisa

ore 11.15

##### **Coffee break**

ore 11.30

##### **Dai geni alla terapia nel Disordine dello Spettro Autistico**

Antonio Persico, Modena

ore 12.15

##### **Intervento basato sulla ricerca nei Disturbi dello Spettro Autistico oltre i modelli tradizionali e le misure di esito**

Antonio Narzisi, Pisa

ore 13.00

##### **Lunch**

## ***Disabilità intellettive***

### **Moderatori**

Chiara Pantaleoni, Milano  
Simona Orcesi, Pavia

ore 14.00

### **Fenotipi cognitivi e comportamentali nelle disabilità intellettive sindromiche e non sindromiche**

Matilde Taddei, Milano

ore 14.45

### **Genetica Sindromica e non, spiegata al clinico**

Angelo Selicorni, Como

ore 15.30

### **Sindrome di Down: alterazioni neurobiologiche e bersagli terapeutici**

Rosa Anna Vacca, Bari

ore 16.15

### **Coffee break**

ore 16.30

### **Sindromi con microdelezione: dalla neurobiologia alla terapia**

Claudia Ciaccio, Milano

ore 17.15

### **Sviluppo cognitivo, emotivo e sociale nella disabilità intellettiva con quadri malformativi cerebellari: implicazioni per la riabilitazione**

Renato Borgatti, Pavia

ore 18.00

### **Chiusura della giornata**

## **Giovedì 26 ottobre 2023**

### ***Disturbi della Comunicazione***

### **Moderatori**

Pasquale Rinaldi, Roma  
Alessandra Sansavini, Bologna

ore 9.00

### **Fenotipi dei Disturbi Primari del linguaggio e dello speech**

Elisa Granocchio, Milano

ore 9.45

### **Reti neurali del linguaggio e disturbi correlati**

Andrea Marini, Udine

ore 10.30

### **Genetica del linguaggio**

Sara Mascheretti, Pavia

ore 11.15

### **Coffee break**

ore 11.30

### **Disprassia verbale evolutiva: correlati comportamentali e neurobiologici e cambiamenti indotti dal trattamento**

Anna Chilosi, Pisa

ore 12.15

### **Marker comportamentali neurofisiologici come indicatori di vulnerabilità e misure di risposta all'intervento in popolazioni a sviluppo tipico e atipico**

Chiara Cantiani, Bosisio Parini (LC)

ore 13.00

### **Lunch**

## **ADHD**

**Sessione dedicata ad "ALESSANDRO ZUDDAS"**

### **Moderatori**

Luigi Mazzone, Roma

Sara Bulgheroni, Milano

ore 14.00

### **Eterogeneità Fenotipica e comorbidità**

Gian Marco Marzocchi, Milano

ore 14.45

### **La neurobiologia e la genetica del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD): ciò che ogni clinico dovrebbe sapere**

Cristiano Termine, Varese

ore 15.30

### **Terapie farmacologiche personalizzate**

Sara Carucci, Cagliari

ore 16.15

### **Coffee break**

ore 16.30

### **Marcatori diagnostici per l'ADHD: sfide e opportunità**

Alessio Bellato, Southampton (UK)

ore 17.15

### **Effetti neurobiologici degli interventi educativi e comportamentali**

Deny Menghini, Roma

ore 18.00

### **Chiusura del corso**

**Test di apprendimento ECM online da completare nei 3 giorni successivi alla fine del corso (27, 28, 29 ottobre 2023)**



## RELATORI E MODERATORI

### **Bellato Alessio**

School of Psychology  
University of Southampton  
Southampton (UK)

### **Borgatti Renato**

Dipartimento di Clinica Neurologica e  
Psichiatria  
IRCCS Fondazione Istituto  
Neurologico Nazionale C. Mondino  
Pavia

### **Bulgheroni Sara**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Calderoni Sara**

IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa  
Università degli Studi di Pisa

### **Cantiani Chiara**

Istituto Scientifico IRCCS  
Eugenio Medea  
Associazione la Nostra Famiglia  
Bosisio Parini (LC)

### **Caporale Nicolò**

Human Technopole  
Università degli Studi di Milano  
Milano

### **Carucci Sara**

Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia  
e dell'Adolescenza  
PO Microcitemico "A. Cao"  
ASL Cagliari

### **Chilosi Anna**

Dipartimento di Neuroscienze dell'Età  
Evolutiva  
IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

### **Ciaccio Claudia**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **D'Arrigo Stefano**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Fazzi Elisa**

UO Neuropsichiatria dell'Infanzia e  
dell'Adolescenza  
ASST Spedali Civili di Brescia  
Dipartimento di Scienze Cliniche e  
Sperimentali  
Università degli Studi di Brescia

### **Ghiani Cristina**

Department of Pathology and  
Laboratory Medicine  
David Geffen School of Medicine  
University of California  
Los Angeles (USA)

### **Granocchio Elisa**

SC Neuropsichiatria Infantile 2  
Epilettologia e Neurologia dello  
Sviluppo  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Marini Andrea**

Psicologia del Linguaggio e  
Neuroscienze Cognitive  
Università di Udine

### **Marzocchi Gian Marco**

Dipartimento di Psicologia  
Università degli Studi di Milano-  
Bicocca, Milano

### **Mascheretti Sara**

Dipartimento di Scienze del Sistema  
Nervoso e del Comportamento  
Università di Pavia  
Istituto Scientifico IRCCS Eugenio  
Medea, Bosisio Parini (LC)

### **Mazzone Luigi**

UOSD Neuropsichiatria Infantile  
Policlinico Tor Vergata, Roma  
Neuropsichiatria Infantile  
Università degli Studi di Roma  
"Tor Vergata"

**Menghini Deny**

UOS Psicologia  
UOC Neuropsichiatria Infantile  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù  
Roma

**Narzisi Antonio**

UOC Psichiatria e Psicofarmacologia  
dello Sviluppo  
IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

**Nazzari Sarah**

Dipartimento di Scienze del Sistema  
Nervoso e del Comportamento  
Università di Pavia

**Orcesi Simona**

UO Neurologia dell'Infanzia e  
dell'Adolescenza  
IRCCS Fondazione Istituto  
Neurologico Nazionale C. Mondino  
Pavia  
Dipartimento di Scienze del Sistema  
Nervoso e del Comportamento  
Università di Pavia

**Pantaleoni Chiara**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

**Parmeggiani Antonia**

UO Neuropsichiatria dell'Età  
Pediatria  
IRCCS ISNB -  
Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Dipartimento di Scienze Mediche e  
Chirurgiche  
Università di Bologna

**Persico Antonio**

Neuropsichiatria dell'Infanzia e  
dell'Adolescenza  
Ospedale e Dipartimento di Scienze  
Biomediche, Metaboliche  
e Neuroscienze dell'Università di  
Modena e Reggio Emilia, Modena

**Rinaldi Pasquale**

Istituto di Scienze e Tecnologie della  
Cognizione  
CNR, Roma

**Riva Daria**

Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano  
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani  
Milano  
Fondazione TOG Onlus, Milano

**Sansavini Alessandra**

Dipartimento di Psicologia "Renzo  
Canestrari"  
Università di Bologna

**Scattoni Maria Luisa**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma

**Selicorni Angelo**

Centro Fondazione Mariani per il  
Bambino Fragile  
UOC Pediatria, ASST Lariana,  
Ospedale Sant'Anna, Como

**Taddei Matilde**

SSD Sindromi Genetiche con Disabilità  
Intellettiva e Disturbo dello Spettro  
Autistico  
Fondazione IRCCS  
Istituto Neurologico C. Besta, Milano

**Termine Cristiano**

Dipartimento di Medicina e  
Innovazione Tecnologica  
Università degli Studi dell'Insubria,  
Varese

**Testa Giuseppe**

Dipartimento di Oncologia ed  
Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano  
Milano

**Vacca Rosa Anna**

Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto di Biomembrane,  
Bioenergetica e Biotecnologie  
Molecolari (CNR-IBIOM), Bari

**Veggiotti Pierangelo**

UOC Neurologia Pediatrica  
Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi"  
Dipartimento di Scienze Biomediche e  
Cliniche  
Università degli Studi di Milano

## ABSTRACT

### **Disordini del neurosviluppo: storia ed evoluzione di un costrutto diagnostico**

Daria Riva, Milano

La lezione introduttiva tratterà della storia del costrutto diagnostico dei Disordini del Neurosviluppo e della sua evoluzione nel tempo, anche futura. L'exkursus storico tratterà il percorso dell'individuazione di queste condizioni dalle grandi descrizioni fenomenologiche, che vanno da quelle quasi leggendarie del passato alla descrizione intuitiva e originale di esperti studiosi, fino alla consapevolezza più recente che questi disturbi possano essere raggruppati in una diagnosi categoriale rappresentata dalla categoria diagnostica unificante definita come Disordini del Neurosviluppo. Tuttavia, questa classificazione non ha permesso e non permette una netta separazione fra i diversi tipi di disordine, perché la comorbidità è molto frequente, i fenotipi spesso si sovrappongono, e la variabilità fenotipica durante lo sviluppo di uno stesso individuo è molto elevata. Ne consegue che queste evidenti contaminazioni fra i diversi tipi di disordine e la variabilità interna allo stesso fenotipo, ne rendono plausibile il raggruppamento su basi non categoriali, ma neurobiologiche. Va aggiunto che la difficile definizione e la mancanza di una ben delimitata fenotipizzazione ostacola anche la rigorosa selezione di pazienti per la ricerca.

L'accelerazione dell'individuazione di geni-malattia e i rapidi progressi in biologia molecolare, genetica e genomica, pone l'approccio "genotype-first" come l'approccio d'elezione per il futuro, favorendo un raggruppamento di questi disordini per le loro caratteristiche biologiche e in particolare per geni e varianti, che sono stati trovati come causativi. Anche lo studio di neuroimaging e di neurofisiologia aggiungeranno biomarcatori, la cui funzione, oltre a definire i meccanismi patogenetici del disordine, sarà di integrare la diagnosi clinica, ma anche di fornire strumenti per valutare la ri-

sposta e l'efficacia di terapie e di interventi riabilitativi, finora affidati solo a misure comportamentali.

Non ultima la stratificazione rigorosa di pazienti ben selezionati per genotipi omogenei potrà permettere di disegnare rigorosi trial clinici di medicina di precisione.

Questo approccio si inserisce ottimamente nel Research Domain Project (RDoC) del National Institute of Mental Health, che auspica la realizzazione di un framework che integri sinergicamente classificazioni e neuroscienze per questo tipo di disordini.

### **Meccanismi cellulari e molecolari**

Cristina Ghiani, Los Angeles

I disordini del neurosviluppo si manifestano durante due periodi critici di sviluppo del cervello, l'infanzia e l'adolescenza. Lo sviluppo del cervello è un processo altamente regolato con periodi di vulnerabilità durante il periodo pre- e post-natale. Qualunque deviazione in questo processo causata da un insulto, anche minimo, durante uno di questi periodi può alterarne la traiettoria, causando deficit cognitivi e/o comportamentali in individui resi particolarmente sensibili dal loro patrimonio genetico. L'etiologia di questi disturbi è complessa e controversa, ma sia fattori genetici che ambientali sono chiaramente coinvolti. Malgrado le numerose associazioni proposte, un singolo gene responsabile non è stato ancora identificato. Tra i fattori ambientali vengono inclusi stress o infezioni, soprattutto quelle silenziose, durante la gravidanza, o la perturbazione e disfunzione dei ritmi circadiani causata, per esempio, dall'esposizione alla luce soffusa trasmessa da telefonini o computers nel periodo notturno. Questi e altri fattori possono agire come "second hit" e innescare una serie di eventi che portano al manifestarsi dei sintomi o a peggiorare quelli già presenti. Per esempio, certi fattori ambientali sembrerebbero essere in grado di attivare la microglia e iniziare una risposta/cascata infiammatoria in regioni del cervello coinvolte in comportamento e cognizione, come la

corteccia prefrontale e l'amigdala, interferendo con il funzionamento di specifiche popolazioni neuronali. Malgrado i progressi fatti, la conoscenza dei meccanismi cellulari e molecolari "difettosi" è ancora lacunosa, e spesso la complessità con cui queste sindromi si presentano lascia i ricercatori e i medici a brancolare nel buio.

### **Marcatori comportamentali precoci per i disturbi del neurosviluppo nei primi tre anni di vita**

Maria Luisa Scattoni, Roma

I Disturbi del Neurosviluppo (NDD) sono un gruppo di condizioni che insorgono nel periodo dello sviluppo e tipicamente si manifestano in età pre-scolare con problematiche nel funzionamento personale, sociale e scolastico. Le manifestazioni cliniche dei NDD sono eterogenee e possono variare da limitazioni molto specifiche a compromissioni globali delle abilità sociali o dell'intelligenza (DSM5 APA, 2013). La letteratura scientifica più recente conferma che l'individuazione precoce del rischio di disturbo del neurosviluppo e l'avvio di un tempestivo intervento, ancor prima che il disturbo si esprima nella sua pienezza, possano significativamente ridurre la sua interferenza sullo sviluppo e attenuarne il quadro clinico finale. Ritardi o schemi insoliti in diversi domini dello sviluppo (motorio, linguistico, sociale, elaborazione visiva) sono segnali precoci di NDD nei primi tre anni di vita (Micai et al. 2020). Sono stati sviluppati promettenti biomarcatori (genetici, epigenetici, immunitari), il cui ruolo nella diagnosi dei NDD deve essere validato (Dall'Aglio et al. 2018; Frye et al. 2019). Il monitoraggio del neurosviluppo è quindi una delle azioni fondamentali da implementare per favorire il miglioramento della qualità della vita delle persone con disturbi del neurosviluppo, in linea con le indicazioni del "European Pact for Mental Health and Well-Being, EC 2008", e del "WHO Global Plan of action for children's environmental health 2010-2015".

### **Non solo genetica: l'epigenetica modellatrice di fenotipi e di cambiamenti dopo interventi educativi e comportamentali**

Sarah Nazzari, Pavia

Negli ultimi anni, l'avvento dell'epigenetica ha contribuito a fornire importanti evidenze a sostegno della stretta relazione tra patrimonio biologico e ambiente. I meccanismi epigenetici sono meccanismi influenzati da stimoli ambientali, in grado di attivare o silenziare l'espressione genica senza modificare la struttura del DNA. I fenomeni studiati dall'epigenetica sono molteplici, uno dei più noti è la cosiddetta metilazione, ovvero l'aggiunta di un gruppo metile in punti specifici del DNA che, generalmente, impedisce l'accesso ai fattori trascrizionali ed è quindi associata a una ridotta espressione del gene. Il campo emergente dell'epigenetica comportamentale sta producendo un numero crescente di evidenze che suggeriscono come diversi tipi di esposizioni ambientali, in specifici periodi sensibili pre- e post-natali, possano modulare i processi di regolazione epigenetica, influenzando il fenotipo dell'individuo e le traiettorie di sviluppo. Sono proprio la dinamicità e la sensibilità dei processi di regolazione epigenetica alle influenze ambientali nel corso della vita, unitamente alla reversibilità di tali meccanismi che, negli ultimi anni, hanno portato ad un crescente interesse della comunità scientifica nell'esplorare la possibilità che approcci terapeutici agiscano modificando processi epigenetici. Nel corso dell'intervento, verranno presentati alcuni dei più recenti studi in ambito di epigenetica comportamentale e discusso il potenziale, le sfide e i rischi connessi, all'applicazione di un modello di epigenetica traslazionale alla prevenzione e all'intervento nell'ambito della salute mentale.

## **Studio dell'impatto genetico e ambientale sui tratti del neurosviluppo attraverso organoidi cerebrali**

Giuseppe Testa, Nicolò Caporale, Milano

Gli interferenti endocrini (EDC) sono composti chimici che interferiscono con il sistema ormonale umano. Un numero crescente di evidenze scientifiche correla l'esposizione prenatale agli EDC con effetti negativi sulla salute che vanno dai disturbi del neurosviluppo ai disturbi metabolici e riproduttivi. Inoltre, studi recenti suggeriscono che l'esposizione agli EDC può influenzare la salute delle generazioni successive, molto probabilmente attraverso l'alterazione della regolazione epigenetica durante lo sviluppo delle cellule germinali, ma gli eventi molecolari innescati rimangono sconosciuti. A differenza di studi precedenti incentrati su singoli composti, nello studio epidemiologico Selma abbiamo esaminato l'impatto della miscela di EDC associata a esiti avversi del neurosviluppo. Abbiamo integrato i risultati della coorte con l'esplorazione in vitro degli effetti molecolari della miscela di EDC sui progenitori neurali fetali umani e sugli organoidi di corteccia cerebrale. L'analisi trascrittomica ha evidenziato un impatto sulla regolazione dell'espressione di geni funzionalmente coinvolti nella regolazione epigenetica, nella proliferazione cellulare e nella maturazione neuronale. Inoltre, questi stessi bersagli degli EDC risultano significativamente arricchiti per i geni con ruolo causale nei disturbi dello spettro autistico.

Abbiamo quindi dimostrato che le miscele di EDC, alle concentrazioni misurate nella coorte epidemiologica, influenzano gli stessi network genetici legati ai disturbi dello sviluppo neurologico, un dato che dovrebbe guidare le agenzie regolatorie.

Sulla base di questi risultati, stiamo anche studiando cellule germinali primordiali (PGCLC) differenziate da cellule staminali pluripotenti indotte umane (hiPSC) per capire l'impatto molecolare degli EDC sull'eredità epigenetica e sui fenotipi del neurosviluppo.

Infine, abbiamo valutato un nuovo approccio per aumentare il numero di background genetici diversi che possono essere testati in vitro attraverso uno studio su organoidi cerebrali in larga scala. Ciò è stato ottenuto miscelando diverse linee hiPSC allo stadio di pluripotenza per dare origine a organoidi mosaico, contenenti fino a 4 genotipi diversi. La profilazione trascrittomica a livello di singola cellula ci ha permesso di deconvolvere l'identità delle singole cellule grazie alla ricerca di polimorfismi a singolo nucleotide e di analizzare in dettaglio le diverse popolazioni cellulari presenti negli organoidi (dai progenitori proliferanti ai neuroni eccitatori e inibitori e agli astrociti). Abbiamo così analizzato le specifiche traiettorie di sviluppo che caratterizzano ciascun genotipo, mostrando come utilizzare gli organoidi per eseguire screening tossicologici o farmacologici su diversi background genetici.

## **La variabilità fenotipica al di là della diagnosi categoriale**

Sara Bulgheroni, Milano

Il Disturbo dello Spettro Autistico è un disturbo del neurosviluppo definito da deficit persistente nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale in molteplici contesti e pattern di comportamenti, interessi o attività ristretti, ripetitivi (APA, 2013). La diagnosi resta primariamente clinica, integrata da una specifica valutazione strutturata. Le caratteristiche della sintomatologia clinica possono essere estremamente eterogenee, sia in termini di complessità che di severità e possono presentare un'espressione variabile nel tempo. La valutazione clinica deve descrivere la frequenza e severità dei segni nucleari, ma anche preoccuparsi di qualificare gli specificatori clinici relativi alla compromissione intellettiva e linguistica. È importante indagare anche la presenza di possibili disturbi psicopatologici (disturbi di ansia, ADHD, disturbi depressivi, disregolazione emotiva, ecc.) e condizioni mediche (problemi gastrointestinali, disturbi del sonno ed epilessia), che

possono avere un impatto significativo sulla vita quotidiana degli individui autistici, sia per il loro funzionamento adattivo che per il loro senso di benessere.

L'intervento si propone di promuovere il superamento dell'approccio categoriale a favore di un approccio dimensionale allo spettro autistico, concettualizzato come singola condizione diagnostica che include varie categorie di sintomi che possono essere valutati in termini di severità dimensionale. Questo orientamento diventa il presupposto per una accurata fenotipizzazione clinica delle caratteristiche comportamentali da correlare a biomarcatori nelle diverse fasi di inquadramento diagnostico, di individuazione degli indicatori di outcome clinico e di monitoraggio degli effetti dell'intervento.

### **La neurobiologia e la genetica del Disturbo dello Spettro Autistico: quello che ogni clinico dovrebbe sapere**

Stefano D'Arrigo, Milano

La patogenesi del Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) rimane ancora poco chiara e, dal punto di vista patogenetico, si ritiene che il disturbo rappresenti il risultato di complesse interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali, con un indice di ereditabilità alto, che varia dal 40 all'80%. Già gli studi su gemelli condotti fin dalla fine degli anni Settanta hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di autismo. Inoltre, i gemelli monozigoti sono risultati condividere la diagnosi con maggiore probabilità rispetto ai gemelli dizigoti, rimarcando l'influenza dei fattori genetici.

Negli ultimi anni si è assistito a una massiccia espansione della ricerca genetica sull'ASD e una rapida crescita del numero di scoperte. L'applicazione di Whole Exome Sequencing, in ambito clinico e di ricerca, ha enormemente accelerato il ritmo di scoperta di nuove varianti geniche in pazienti con ASD, dimostrando un substrato multigenico ed eterogeneo. È noto, infatti, che solo una minoranza di condizioni

correlate all'ASD, come sindrome dell'X fragile e sclerosi tuberosa presentano un meccanismo di ereditabilità monogenico.

Oltre alle varianti patologiche in diversi geni, sono state identificate diverse copy number variation (CNV) in associazione con l'ASD. Queste CNV potrebbero svolgere un ruolo modulatore nell'espressione dei geni coinvolti nell'eziopatologia. L'esito fenotipico non dipende quindi solo dalla somma degli effetti delle singole varianti, ma anche dalle interazioni fisiche e funzionali tra i geni colpiti, la cosiddetta epistasi. Dal punto di vista funzionale i geni che partecipano alla formazione delle sinapsi o ai percorsi di rimodellamento della cromatina sono tra quelli più frequentemente associati all'eziologia dell'ASD.

### **Neuroimaging nei Disturbi dello Spettro Autistico**

Sara Calderoni, Pisa

Attualmente i dati di neuroimaging non hanno ancora raggiunto gli standard di accuratezza e attendibilità necessari per potere essere utilizzati quali biomarker clinici nei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD). Tuttavia, alcuni studi hanno mostrato una potenziale applicazione clinica della Risonanza Magnetica (RM), anche se sono ancora necessari diversi passaggi intermedi prima che tale metodica possa essere inclusa nella pratica clinica, tra cui la dimostrazione della specificità dei parametri identificati e la loro riproducibilità in differenti coorti di pazienti. Seguendo tali premesse, la prima parte dell'intervento si concentrerà sui correlati neuroanatomici precoci dell'ASD; la seconda parte, invece, riguarderà le applicazioni traslazionali della RM nel campo dell'ASD, e in particolare il suo possibile ruolo nel processo diagnostico, nonché nella valutazione dei risultati dopo l'intervento riabilitativo.

## **Dai geni alla terapia nel Disordine dello Spettro Autistico**

Antonio Persico, Modena

Gli approfondimenti diagnostici mediante test genetici più frequentemente utilizzati nella clinica dell'autismo riescono a spiegare un Disturbo di Spettro Autistico in circa 1/3 dei casi, arrivando fino al 45% dei casi se si considera anche il sequenziamento dell'intero genoma. Questi dati, tuttavia, quasi mai si traducono in una migliore gestione clinica, in quanto rimangono abitualmente relegati nell'ambito della "ricerca della causa" del disturbo. In realtà, un'analisi approfondita dei risultati, mirata anche a comprendere le conseguenze funzionali delle anomalie genetiche riscontrate, può fornire utili spunti in grado di aiutare il clinico nell'operare addirittura scelte terapeutiche in ambito sia riabilitativo, sia farmacologico, nonché nel prevedere un follow-up più personalizzato, grazie a una migliore comprensione della fisiopatologia sottesa ai sintomi nel singolo individuo. A titolo esemplificativo presenteremo alcuni casi clinici, in cui i risultati di esami genetici effettuati mediante array-CGH hanno suggerito una scelta farmacologica risultata molto efficace, oppure sono stati in grado di spiegare la scarsa risposta a un intervento riabilitativo intensivo precoce. Si esaminerà inoltre come una conoscenza accurata della funzione dei geni presenti sul segmento delezio del cr. 22q13.3 all'origine della maggior parte delle forme di Sindrome di Phelan-McDermid possa consentire di organizzare il follow-up medico in maniera più mirata. In conclusione, la disponibilità di dati clinici di natura genetica è in costante crescita, anche grazie all'abbattimento dei costi delle procedure di laboratorio. Questi dati, se interpretati in termini non solo diagnostici, ma anche funzionali, possono promuovere, almeno in alcuni casi, una migliore gestione clinica del paziente e la prescrizione di terapie più mirate. È però necessario che sia l'ottica con cui si analizzano i risultati, sia il bagaglio culturale del neuropsichiatra infantile vengano direzionati in questo

senso, per consentire di sfruttare a pieno la ricchezza di informazioni che ancora oggi viene sottoutilizzata nella correlazione tra genotipo e fenotipo clinico.

## **Intervento basato sulla ricerca nei Disturbi dello Spettro Autistico oltre I modelli tradizionali e le misure di esito**

Antonio Narzisi, Pisa

La crescente prevalenza dei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) ha portato a un rapido aumento della necessità di interventi efficaci. Sono stati sviluppati diversi criteri e misure per valutare criticamente questi interventi, con particolare attenzione alla valutazione dell'efficacia. Data l'enorme diversità dei sintomi dell'ASD e i diversi livelli di gravità tra gli individui, l'identificazione di un approccio d'intervento unico è difficile e la domanda "Cosa funziona e per chi?" rimane ancora senza risposta. Perché sembra che ci stiamo trascinando su questo tema fondamentale? L'obiettivo principale di questa presentazione è rispondere a questa domanda attraverso quattro punti non alternativi. In primo luogo, esiste uno scarso numero di studi con una metodologia solida. In secondo luogo, la maggior parte degli studi sull'efficacia degli interventi per l'ASD sono progettati esclusivamente in termini di risultati comportamentali. In terzo luogo, vi è un uso ridotto di misure di esito orientate biologicamente. In quarto luogo, nella maggior parte degli studi clinici non vengono applicate sistematicamente le pratiche appropriate che emergono dalle evidenze della ricerca. Un forte sforzo per migliorare la metodologia degli studi clinici è obbligatorio per il futuro della ricerca sull'autismo. Lo sviluppo di una prospettiva di intervento basata sulla ricerca (RBI) volta a integrare meglio: (a) approcci basati sull'evidenza; (b) misure di esito comportamentale più sensibili; e (c) biomarcatori, con l'obiettivo di aumentare un raggruppamento più dettagliato dei fenotipi, può migliorare notevolmente il nostro approccio a una medicina di precisione.

## **Fenotipi cognitivi e comportamentali nelle disabilità intellettive sindromiche e non sindromiche**

Matilde Taddei, Milano

L'intervento inizierà con una breve introduzione sulla definizione delle disabilità intellettive (disturbi dello sviluppo intellettivo) e sulle caratteristiche principali del costrutto diagnostico.

Con l'obiettivo di superare l'approccio nosografico categoriale, verranno presentati i limiti del quoziente intellettivo come singolo indicatore di funzionamento che, seppur necessario, non è sufficiente per rappresentare la natura complessa e dinamica delle limitazioni cognitive caratteristiche della condizione e necessita di essere integrato con misure più specifiche delle abilità e del funzionamento sia cognitivo che comportamentale. Verrà illustrato come queste risultino più informative rispetto alla pianificazione di interventi e supporti, maggiormente correlate al funzionamento adattivo e più sensibili nell'intercettare variabilità neurobiologica e il cambiamento in risposta al trattamento riabilitativo. Verrà stimolato un approccio che favorisca la comprensione del legame tra le alterazioni cognitive e biomarcatori di vulnerabilità nel corso dello sviluppo, basato su un cambio di paradigma da "quoziente intellettivo sotto la media" a "caratterizzazione neuropsicologica", secondo cui diventa rilevante non la presenza/assenza di una disfunzione, ma la severità di quest'ultima e l'impatto sul funzionamento individuale. A titolo esemplificativo, verranno presentati alcuni studi che hanno investigato i profili cognitivi, comportamentali e adattivi e la relazione con indicatori neurobiologici e clinici in coorti di bambini con disabilità intellettiva associata o meno a sindromi genetiche definite.

## **Genetica Sindromica e non, spiegata al clinico**

Angelo Selicorni, Como

Come tutti ben sappiamo ogni anomalia o difetto congenito che colpisce la specie umana può rappresentare un difetto isolato in quel paziente o essere la punta dell'iceberg o, più semplicemente, uno dei tanti diversi problemi clinici che affliggono quel bambino. È sin troppo ovvio che la prima ipotesi che si deve considerare di fronte a un bambino con un'anomalia del neurosviluppo che presenti altri difetti associati (anomalie dell'accrescimento, malformazioni maggiori, comorbidità internistiche, note dismorfiche) è che l'intero quadro sia riconducibile a un'unica causa genetica e riassumibile in ciò che definiamo un quadro sindromico. Tale ipotesi oggi può essere approssciata sia da un punto di vista clinico, anche con l'aiuto di software di nuova generazione che hanno la capacità di analizzare in modo accurato le immagini stesse dei pazienti, sia da un punto di vista genetico molecolare, grazie al ragionato impiego delle potenzialità delle tecniche di array ed NGS.

Il percorso che oggi possiamo mettere in campo, sebbene segua nei suoi passaggi iniziali, il classico iter che la medicina tradizionale ci ha insegnato (anamnesi, valutazione clinica, generazione di ipotesi diagnostiche, attivazione di test per la conferma delle ipotesi stesse) può oggi essere ribaltato dall'uso precoce della tecnologia genomica che può suggerire al clinico ipotesi diagnostiche che, per rarità della condizione o particolarità dell'espressione clinica, non erano state prese in esame. Deve essere chiaro sin d'ora, comunque, che il possibile ribaltamento del percorso (dalla genetica al fenotipo clinico) non toglie valore alla necessità di un'accurata analisi clinica del paziente stesso ma, anzi, la rende quanto mai necessaria e fondamentale nell'ottica di un dialogo ancor più serrato e prezioso tra l'ambito del laboratorio e quello ambulatoriale. Non va infine dimenticato che fenotipi complessi possono anche derivare dalla sommatoria di più difetti



molecolari coesistenti, come la nuova tecnologia ci mostra in una percentuale ormai non banale di casi. Pertanto, solo la curiosità e la capacità di analisi fenotipica accurata del medico porteranno alla comprensione e alla dimostrazione della complessità genetica del caso.

### **Sindrome di Down: alterazioni neurobiologiche e bersagli terapeutici**

Rosa Anna Vacca, Bari

La sindrome di Down è malattia genetica causata da una aneuploidia del cromosoma 21. La presenza del cromosoma 21 in triplice copia (la trisomia del cromosoma 21), è considerata la principale condizione genetica associata ad anomalie del neurosviluppo che determinano disabilità intellettiva, difficoltà di apprendimento e di linguaggio e ritardo nella acquisizione di competenze motorie e adattative. La neuropatologia della sindrome è abbastanza complessa; comprende infatti deficit di neurogenesi, ovvero forte riduzione nella produzione di nuovi neuroni sia in età fetale che post-natale, alterazioni nella neurotrasmissione e neuroplasticità, neurodegenerazione e insorgenza precoce di tratti clinici tipici della malattia di Alzheimer.

Nella lezione verranno descritte le diverse alterazioni metaboliche e neurobiologiche causate dalla overespressione di proteine regolatorie e microRNA sintetizzati dal cromosoma 21 sovrannumerario. Alcune di queste alterazioni a cascata determinano disfunzioni mitocondriali e stress ossidativo che giocano un ruolo chiave nella patogenesi della sindrome di Down. Verrà anche fornito un prospetto generale su recenti proposte terapeutiche che, agendo su target alterati, hanno il potenziale di modulare o ripristinare le alterazioni neurobiologiche in sindrome di Down e migliorare il quadro clinico generale.

### **Sindromi con microdelezione: dalla neurobiologia alla terapia**

Claudia Ciaccio, Milano

Le sindromi da microdelezione sono un ampio gruppo di condizioni che nel complesso costituiscono una frequente causa di disordini del neurosviluppo. Si distinguono specifiche sindromi da delezione (es. Sindrome di Williams, microdelezione 22q11.21), sindromi in cui la microdelezione è uno dei possibili meccanismi causativi della condizione (es. Sindrome di Angelman, Sindrome di Smith-Magenis...), microdelezioni rare sicuramente patologiche e microdelezioni ricorrenti che conferiscono un rischio genetico a sviluppare disturbi del neurosviluppo. La terapia di questi disturbi è prevalentemente volta agli aspetti abilitativi, mentre per le specifiche necessità cliniche si interviene con i trattamenti farmacologici comunemente usati. I progressi nello studio di questi disordini hanno permesso di comprendere il ruolo dei geni coinvolti e i meccanismi neurobiologici responsabili dei fenotipi clinici, rendendo possibile il processo di ideazione e sviluppo di terapie farmacologiche mirate. In particolare, per la Sindrome di Angelman, sono stati avviati i primi trial clinici che utilizzano oligonucleotidi antisense per ovviare al difetto genetico alla base della condizione; gli studi nei modelli animali sembrano promettenti e saranno da valutare i risultati nei primi bambini trattati.

### **Sviluppo cognitivo, emotivo e sociale nella disabilità intellettiva con quadri malformativi cerebellari: implicazioni per la riabilitazione**

Renato Borgatti, Pavia

Il cervelletto è una delle strutture del sistema nervoso centrale a sviluppo più tardivo e lungo una finestra temporale molto ampia. Ciò lo espone a molte noxe che possono influenzarne l'integrità e quindi la funzionalità. Eventi acquisiti e genetici possono condizionarne il regolare sviluppo dando origine a quadri malformativi. A lungo si è ritenuto che i quadri clini-

ci correlati a lesioni cerebellari si esprimessero principalmente, se non esclusivamente, attraverso disturbi del movimento essendo largamente documentato il ruolo di controllo ed armonizzazione esercitato dal cervelletto rispetto a questa funzione. Oggi si ritiene che numerose siano le funzioni non motorie del cervelletto e tra queste il ruolo nello sviluppo cognitivo, emotivo e sociale sta avendo molte evidenze.

I primi quadri che documentavano come lesioni cerebellari potessero dare sintomi clinici inerenti alla sfera cognitiva (principalmente interessamento delle funzioni esecutive e del linguaggio) l'affettività e il comportamento sono stati descritti in adulti andati incontro a lesioni acquisite. Nell'insieme il quadro clinico che ne deriva è stato riassunto da Schmahmann sotto la sindrome CCAS (Cerebellar Cognitive Affective Syndrome). Successivamente seppure con caratteristiche un po' diverse lo stesso quadro è stato documentato in bambini affetti da malformazioni cerebellari congenite.

Per quanto attiene alle abilità di socializzazione e di controllo emozionale che sono risultate deficitarie in molti casi di soggetti con malformazioni cerebellari, si ritiene che un meccanismo importante nel loro determinismo sia rappresentato da deficit nella capacità di predizione propria del cervelletto. Interventi riabilitativi specificatamente rivolti al miglioramento delle abilità di predizione sociale possono risultare efficaci nel migliorare la capacità di comprendere il punto di vista dell'altro e il suo comportamento sociale. Queste nuove evidenze incoraggiano a estendere questo tipo di interventi riabilitativi non solo a pazienti con documentata malformazione cerebellare, ma anche a quadri clinici diversi dove sia documentato un deficit di interazione sociale come, ad esempio, nei disturbi dello spettro dell'autismo.

## **Fenotipi dei Disturbi Primari del linguaggio e dello speech**

Elisa Granocchio, Milano

I disturbi del linguaggio, dello speech/eloquio e della comunicazione sono molto frequenti in età evolutiva e spesso in comorbidità tra loro e con altri disturbi del neurosviluppo.

I disturbi del linguaggio presentano una grande variabilità fenotipica, difficoltà cognitive di varia natura e un elevato rischio di problemi di apprendimento scolastico, comportamentali e psichiatrici in età successive.

I disturbi dello speech o dell'eloquio, etichettati disturbi fonetico-fonologici nel DSM-5 sono anch'essi un eterogeneo gruppo di condizioni per eziologia e prognosi. La Disprassia Verbale (o Childhood Apraxia of Speech) e la Disartria sono le forme di disturbi dell'eloquio con componente neuromotoria, spesso più invalidanti e persistenti.

I disturbi della Comunicazione sociale sono una categoria diagnostica dove gli aspetti pragmatici risultano principalmente compromessi nell'ambito di un costrutto, tuttavia, poco applicato nella pratica clinica.

I cambiamenti di nomenclatura secondo il DSM di questi disturbi, le più recenti Consensus sia internazionali che nazionali, i costrutti teorici e alcuni dati scientifici, verranno analizzati al fine di una visione aggiornata e completa di queste condizioni.

## **Reti neurali del linguaggio e disturbi correlati**

Andrea Marini, Udine

L'intervento mira a fornire una panoramica delle conoscenze attuali sulle reti neurali del linguaggio e sul loro sviluppo in età evolutiva, mostrando le possibili implicazioni di tali conoscenze sul fronte della riabilitazione. Nello specifico, dopo aver presentato il modello "classico" della implementazione del linguaggio sulla superficie corticale dell'emisfero sinistro, si discuteranno i risultati di numerose indagini nell'ambito delle neuroscienze cognitive che mostrano come le reti neurali

del linguaggio siano organizzate in entrambi gli emisferi in complesse reti cortico-sottocorticali. Si commenteranno inoltre i risultati di una metanalisi che ha espressamente indagato le modalità di sviluppo di queste reti in età evolutiva. L'intervento si chiuderà con riflessioni sui possibili vantaggi dell'applicazione delle tecniche di neuromodulazione per potenziare l'outcome riabilitativo.

### **Genetica ed epigenetica del linguaggio**

Sara Mascheretti, Pavia

Durante l'intervento, verrà svolto una revisione critica dei dati ad oggi disponibili relativi alle basi genetiche del linguaggio e del disturbo primario del linguaggio.

### **Disprassia verbale evolutiva: correlati comportamentali e neurobiologici e cambiamenti indotti dal trattamento**

Anna Chilosi, Pisa

La Disprassia Verbale in Età Evolutiva (DVE) è un sottotipo di disordine motorio della produzione dei suoni (dello speech) dovuto all'alterazione dei meccanismi di pianificazione e programmazione fono-articolatoria, in assenza di deficit neuromuscolari, e di fattori eziologici noti (neurologici, neurometabolici e neuroanatomici). È un disturbo grave e persistente, che comporta pesanti ricadute sull'efficacia comunicativa dei bambini, sulla partecipazione nelle attività proprie dell'età evolutiva e sugli apprendimenti scolari basati sul linguaggio e richiede approcci intensivi fondati su criteri specifici per il trattamento. Il disordine può manifestarsi con caratteristiche diverse a seconda dell'età del bambino, della quantità di speech prodotto e del livello di linguaggio maturato. Accanto alla presentazione isolata della DVE, è ormai sempre più documentata in letteratura la sua co-occorrenza con diversi disordini complessi del neurosviluppo, quali il disturbo dello spettro dell'autismo, la disabilità intellettiva, l'ADHD, e il DCD.

Per quanto riguarda l'eziologia, gli studi di genetica molecolare stanno portando all'identificazione di un numero sempre maggiore di alterazioni associate alla DVE. Nel corso della presente relazione, dopo una revisione dei dati della letteratura, saranno riportati i risultati di una recente ricerca condotta dal nostro gruppo che ha avuto lo scopo di definire da una parte il fenotipo comportamentale specifico della DVE idiopatica in bambini italiani, dall'altra di identificare nuovi marker neurobiologici della DVE idiopatica, attraverso la ricerca di nuovi marcatori genetici e lo studio di correlati neuroanatomici.

Saranno inoltre riportati i dati dello studio longitudinale da noi effettuato sui cambiamenti a livello comportamentale e neurale a seguito del trattamento.

### **Marker comportamentali neurofisiologici come indicatori di vulnerabilità e misure di risposta all'intervento in popolazioni a sviluppo tipico e atipico**

Chiara Cantiani, Bosisio Parini (LC)

Lo studio dei marcatori comportamentali e neurofisiologici precoci predittivi di successivi disturbi del neurosviluppo, presenta numerosi vantaggi rispetto all'individuazione di fattori di suscettibilità e l'implementazione di interventi preventivi specifici e mirati. In particolare, le precoci abilità di elaborazione temporale di stimoli acustici sono state ampiamente indagate come possibili marcatori precoci di rischio per disturbi del linguaggio e della comunicazione. Nel corso dell'intervento verrà introdotta la metodologia necessaria per indagare le risposte neurofisiologiche a diverse stimolazioni acustiche (da più semplici a più complesse) e lo stato dell'arte sull'argomento. Verranno inoltre presentati i risultati principali dello studio longitudinale in corso presso l'IRCCS Medea, nel quale oltre 200 bambini - con e senza rischio familiare per disturbi del linguaggio e della comunicazione - sono seguiti a partire dai 6 mesi di età. Verranno presentate evidenze sia ri-

spetto all'accuratezza dei marker neurofisiologici selezionati nel delineare le traiettorie evolutive tipiche ed atipiche e nel predire l'outcome clinico, sia rispetto al loro preliminare utilizzo nella valutazione dell'efficacia di precoci training di arricchimento acustico.

### **Eterogeneità Fenotipica e comorbidità**

Gian Marco Marzocchi, Milano

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) presenta un'elevata comorbidità con altri disturbi del neurosviluppo Gnanavel et al (2019) e per tale motivo lo rende particolarmente eterogeneo. Le percentuali di co-presenza dell'ADHD con altri disturbi evolutivi sono differenti da uno studio all'altro a causa dei differenti criteri di inclusione utilizzati.

Per bypassare le differenze tra i vari studi rispetto ai criteri di inclusione, è utile analizzare il profilo dei bambini con ADHD e altri disturbi associati: in questo modo è possibile ipotizzare differenti endofenotipi nelle diverse situazioni di ADHD in comorbidità. Nella presentazione, dopo una panoramica sugli studi che hanno indagato la comorbidità, verranno presentati diversi studi che hanno studiato il profilo neuropsicologico, in particolare rispetto alle Funzioni Esecutive, dei bambini con ADHD e disturbi associati.

### **La neurobiologia e la genetica del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD): ciò che ogni clinico dovrebbe sapere**

Cristiano Termine, Varese

L'ADHD è un disturbo del neurosviluppo che interessa il 5-7% della popolazione. I geni svolgono un ruolo significativo nell'eziologia e nella comorbidità con altri disturbi. Gli studi sui gemelli hanno dimostrato che si tratta di un disturbo con elevata ereditarietà, pari al 74%. Questi riscontri hanno portato a ricercare geni di suscettibilità per l'ADHD. Nella patogenesi del disturbo sono implicati geni regolatori, la proliferazione e lo sviluppo neuro-

nale, la direzionalità degli assoni, ma anche geni che svolgono un ruolo in diversi sistemi neurotrasmettitoriali (dopamina, noradrenalina, serotonina etc.). Gli studi di associazione genome-wide hanno rilevato che diversi loci genetici si associano all'ADHD. Tuttavia, in questo modo si spiega solo il 24% dell'ereditarietà, in quanto il fenotipo clinico è l'espressione di una componente poligenica, comprendente molte varianti comuni nella popolazione (polimorfismi di singolo nucleotide - SNP), ma ciascuna con effetti ridotti. Al contrario, sono state rilevate varianti geniche rare nella popolazione (varianti del numero di copie - CNV), ma con effetti significativi sull'espressione dei geni implicati. L'ereditarietà che non può essere spiegata dagli effetti delle varianti geniche (comuni e rare) è spiegabile in termini di interazioni gene-gene e interazioni gene-ambiente.

Infine, considerato che l'ereditarietà nei gemelli monozigoti è inferiore al 100%, è dimostrato un ruolo significativo di fattori ambientali nell'eziopatogenesi dell'ADHD.

### **Terapie farmacologiche personalizzate**

Sara Carucci, Cagliari

L'ADHD non può essere considerato un'unica entità fisiopatologica: sempre più evidenze suggeriscono l'esistenza di diversi sottogruppi di pazienti caratterizzati da differenti quadri clinici, alterazioni funzionali e differenti profili psicopatologici e cognitivi che giustificano l'elevata eterogeneità del disturbo nelle diverse fasi di vita. Data la possibile elevata compromissione funzionale, con possibile predisposizione a gravi patologie (sia fisiche che psichiche) in età adulta, è fondamentale sia un'adeguata conoscenza delle traiettorie evolutive che una migliore caratterizzazione dei soggetti con ADHD al fine di prescrivere terapie mirate e più efficaci.

Nel corso della presentazione verranno discussi i più recenti dati di efficacia e sicurezza dei trattamenti per l'ADHD all'interno di un piano di tratta-

mento multimodale che tenga in considerazione le caratteristiche individuali, le comorbidità e la storia medica del paziente come parte integrante del piano di trattamento.

### **Marcatori diagnostici per l'ADHD: sfide e opportunità**

Alessio Bellato, Southampton (UK)

Il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD) è un disturbo del neurosviluppo ampiamente diffuso in bambini e adolescenti, che richiede un rigoroso esame diagnostico per una gestione clinica ottimale. Attualmente, la diagnosi dell'ADHD si basa principalmente su valutazioni cliniche soggettive e questionari comportamentali. Tuttavia, questa metodologia spesso incontra sfide in termini di precisione e tempestività, con conseguenti impatti sulla qualità della cura fornita dai professionisti sanitari.

Durante questa sessione del IX Corso di formazione permanente in Neuroscienze cognitive dello sviluppo (Fondazione Mariani), introdurremo ai partecipanti il concetto di biomarker e verranno discusse le diverse categorie di marcatori biologici che sono state analizzate, finora, in relazione all'ADHD. Esploreremo in dettaglio il potenziale ruolo dei marcatori diagnostici nell'affinare il processo di diagnosi di questo disturbo del neurosviluppo. Inoltre, attraverso un'esaminazione delle più recenti ricerche nel campo della neurobiologia e della genetica, discuteremo le evidenze scientifiche riguardo alla validità clinica di diversi possibili marcatori biologici, neurofisiologici e genetici per l'ADHD. Concluderemo la sessione con una valutazione della potenziale validità di un approccio innovativo alla diagnosi dell'ADHD, che coinvolge l'integrazione dei biomarker per migliorare l'accuratezza della valutazione clinica. Parallelamente, identificheremo i fattori che richiedono ulteriori studi di ricerca e le sfide legate all'individuazione dei marcatori diagnostici per l'ADHD.

### **Effetti neurobiologici degli interventi educativi e comportamentali**

Deny Menghini, Roma

Le linee guida suggeriscono un approccio multimodale per il trattamento dell'ADHD, che include la combinazione di farmacoterapia, psicoterapia, parent training e teacher training.

Oltre a queste terapie tradizionali, saranno descritti nella presentazione alcuni protocolli sperimentali che hanno suscitato crescente interesse.

La mindfulness, ad esempio, si è dimostrata promettente nell'aiutare i bambini con ADHD a migliorare la loro concentrazione, a gestire meglio le emozioni e a ridurre i sintomi ansiosi. L'allenamento mindfulness insegna ai bambini a essere consapevoli dei propri pensieri e sentimenti, incoraggiando un maggiore autocontrollo.

La stimolazione cerebrale non invasiva è un altro approccio sperimentale.

Questa tecnica mira a modulare l'attività cerebrale attraverso la somministrazione di lievi correnti elettriche alla superficie del cranio. Studi preliminari suggeriscono che la stimolazione cerebrale non invasiva potrebbe contribuire a migliorare l'attenzione e la regolazione dell'impulsività nei bambini con ADHD.

L'esercizio fisico è un intervento non farmacologico che ha dimostrato benefici nel trattamento dell'ADHD. L'attività fisica regolare può aumentare la produzione di neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina, che svolgono un ruolo chiave nel controllo dell'attenzione e dell'impulsività. Il coinvolgimento in attività sportive o programmi di esercizio strutturati potrebbe quindi contribuire a migliorare le capacità di concentrazione e l'autocontrollo nei bambini con ADHD.

## **Informazioni per i partecipanti**

Il corso si svolgerà online (FAD sincrona): partecipazione a sessioni formative remote attraverso una piattaforma multimediale dedicata (webinar), fruibile in diretta tramite connessione internet.

La sincronicità della partecipazione prevede il collegamento dei discenti agli orari prestabiliti dal programma formativo e la possibilità di effettuare delle domande scritte tramite il box "Domande e risposte".

La presenza viene rilevata attraverso la registrazione degli accessi alla piattaforma durante le sessioni di formazione.

N.B. Il corso deve essere seguito in modalità sincrona. Verrà comunque registrato e reso disponibile per i 3 giorni successivi alla fine del corso, ovvero nei giorni 27, 28, 29 ottobre 2023.

## **Iscrizione e attestato di partecipazione**

Ricordiamo che l'iscrizione comprende:

- la partecipazione alle sessioni del Corso
- il materiale didattico
- l'attestato di partecipazione e la ricevuta di pagamento che saranno reperibili in formato elettronico all'interno del proprio account sul sito [www.fondazione-mariani.org](http://www.fondazione-mariani.org)

## **Obiettivo formativo**

Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura.

## **ECM - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA**

Il Corso è stato accreditato per: Medici, Psicologi, Psicoterapeuti, Biologi, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Terapisti occupazionali, Fisioterapisti, Logopedisti ed Educatori professionali e dà diritto a 28,5 crediti.

Si ricorda che per poter ricevere i crediti è obbligatorio che sia certificata la presenza di partecipazione al 90% delle sessioni e venga compilato il test di apprendimento ECM, che sarà somministrato online e dovrà essere completato nei 3 giorni successivi alla fine del corso (27, 28, 29 ottobre 2023). Ogni partecipante avrà a disposizione 5 tentativi con doppia randomizzazione (dopo ogni tentativo l'ordine di presentazione delle domande verrà modificato automaticamente). Ai fini dell'ottenimento dei crediti l'esito dovrà essere superiore al 75%.

## **Modifiche al programma**

La Fondazione Mariani si riserva il diritto di modificare il programma per esigenze scientifiche e/o organizzative.



FONDAZIONE  
MARIANI

con i bambini per la neurologia infantile

Viale Bianca Maria 28  
20129 Milano  
T. +39 02 79 54 58  
F. +39 02 76 00 95 82  
[info@fondazione-mariani.org](mailto:info@fondazione-mariani.org)  
[pec@pec.fondazione-mariani.org](mailto:pec@pec.fondazione-mariani.org)  
[www.fondazione-mariani.org](http://www.fondazione-mariani.org)



Fondazione con SGQ certificato