

Napoli > Cronaca

Sviluppo del cervello: il Ceinge di Napoli svela i segreti dell'aminoacido D-Aspartico per curare autismo e schizofrenia

Di Ettore Mautone

Nell'acido D-Aspartico - un aminoacido non essenziale solitamente con questa configurazione presente soprattutto al mondo dei batteri, si cela il segreto del corretto sviluppo del cervello umano e degli altri animali. Individuata a Napoli nei laboratori dell'Ateneo Federico II e del Ceinge la possibile chiave che unisce i gravi ritardi mentali congeniti, disturbi come l'autismo e anche la schizofrenia. Gli studi sono partiti da una giovane paziente napoletana che accomunava questi tre elementi associati appunto alla scarsa presenza nel suo cervello, appurata con indagini di biologia molecolare, dall'acido D-Aspartico. Le successive analisi, effettuate utilizzando tessuto cerebrale di pazienti con questi disturbi e conservato nelle biobanche di tutto il mondo, utilizzando anche sistemi di intelligenza artificiale, hanno confermato che l'unico elemento comune del cervello di queste persone era la anomala scarsità dell'acido-D Aspartico. Quest'ultimo, tra l'altro, somministrato in topolini "nonni" consente il recupero della memoria persa a un livello di efficienza che arriva a quello delle nuove generazioni di nipoti giovanissimi. Lo studio è in fase di conferma nell'uomo.

Perdita di memoria negli anziani, autismo, schizofrenia e ritardo mentale, dunque, a quanto pare sono tutte malattie accomunate da una serratura comune. La chiave, che pone le basi per un protocollo unico di cura e prevenzione risiede nell'aminoacido D-Aspartato. Si tratta di uno dei mattoni delle proteine ma in questo caso configurato in forma anomala, orientato verso destra (da cui la "D" che precede il suo nome). Come tutti gli aminoacidi "D" è tipico del mondo dei microbi, in particolare dei batteri ma nell'uomo e nel mondo animale rivela ora un ruolo prezioso: è infatti presente in maniera massiccia durante lo sviluppo degli embrioni, nella specie umana impregna il tessuto cerebrale durante la gravidanza e ne indirizza il corretto sviluppo, in particolare della corteccia, la parte più nobile del cervello. Di contro la penuria o peggio l'assenza di questa molecola enigmatica provoca gravi anomalie nella struttura del cervello causando, appunto, ritardo mentale congenito, deficit, sintomi clinici appartenenti a quelli dello spettro autistico e anche profili funzionali di natura psichiatrica come appunto la schizofrenia. Malattia quest'ultima che si manifesta nell'adolescenza nel maschio e più tardivamente, attorno ai 20-24 anni, nelle donne con un substrato di familiarità.

Lo studio, condotto dal gruppo di Alessandro Usiello, ordinario di biochimica clinica e biologia molecolare clinica dell'Università Vanvitelli e principal investigator del laboratorio di Translational

Neuroscience al Ceinge di Napoli - è partito da un'indagine di biologia molecolare e clinica su una paziente napoletana che accomunava queste tre caratteristiche: ritardo mentale, autismo e schizofrenia. Successivamente l'ipotesi del deficit di D Aspartato come causa ha trovato conferma nell'analisi di campioni di tessuto cerebrale di pazienti conservati in varie biobanche nel mondo. L'elemento comune era sempre il riscontro di bassi livelli dell'acido D-Aspartico per un eccesso di degradazione e per un deficit della biosintesi.

I risultati sono stati pubblicati sulla rivista scientifica Translational Psychiatry (Nature Group) e sono stati ottenuti grazie alla collaborazione dei gruppi di ricerca del Ceinge guidati da Usiello, da Lucio Pastore (professore di biochimica clinica e biologia molecolare clinica) e da Francesco Salvatore, emerito di biochimica umana della Federico II di Napoli, con altri ricercatori italiani come Massimo Pasqualetti dell'Università di Pisa, Paolo Malatesta dell'Università di Genova e Alessandro Gozzi, Principal Investigator dell'IIT di Rovereto.

"La nostra ricerca è giunta a una svolta - conclude Usiello - e si correla alla documentata esistenza di alterati livelli del D-aspartato nella corteccia cerebrale di pazienti con diagnosi di schizofrenia, malattia psichiatrica intimamente connessa ad alterazioni del neurosviluppo". La professoressa Barbara Lombardo, prima firma del lavoro ha scoperto che la duplicazione di un gene, la D-aspartato ossidasi, che degrada la molecola ha prodotto in una giovane donna una severa forma di disabilità intellettuale accompagnata da sintomi dello spettro autistico. A seguito di questa osservazione clinica i ricercatori del Ceinge hanno dimostrato che la stessa duplicazione genetica in modelli murini (cavie da laboratorio) determina significative anomalie dello sviluppo corticale e produce in età adulta un comportamento sociale e cognitivo alterate. Un filo rosso che unisce questi esperimenti e che si collega nella riacquisizione della memoria, come nei giovani, in topolini nonni. Studio in fase di conferma nell'uomo.

Lo studio nasce da una ricerca di 15 anni condotta sul ruolo funzionale dei D-amminoacidi atipici (considerati tali perché presenti soprattutto nei batteri ma nel mondo animale e nell'uomo deputati al ruolo prezioso di modulatori del neurosviluppo nell'embrione e nella fisiopatologia di malattie come autismo e schizofrenia).

Il sottile filo rosso, il denominatore comune di questi disturbi conseguenti a un deficit del neurosviluppo sembra dunque essere la mancanza o carenza di acido D-Aspartico. Considerando che questa sostanza è già utilizzato come integratore per ad esempio trattare alcune forme di infertilità maschile adesso si tratta di sperimentare se una implementazione nella dieta possa ridurre i danni generati durante lo sviluppo e consentire un recupero delle funzioni cognitive alterate. Un'altra strada da percorrere è quella della prevenzione introducendo questo aminoacido nella dieta delle donne in gravidanza e così verificare se ciò ha riverberi sulla riduzione dell'incidenza dell'autismo ad esempio.

Per ora le evidenze scientifiche e cliniche, confermate negli esperimenti in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica, all'azzeramento dei livelli di questa molecola nel cervello di topolini di laboratorio provocavano puntualmente i sintomi delle malattie casate da un errato neurosviluppo-

Uno studio che per la prima volta fa luce sul ruolo dell'amminoacido atipico D-aspartato nella regolazione dei processi embrionali di neurogenesisi che determinano, qualora alterati, disturbi del comportamento in età adulta. Un passo importante nello studio dei processi del neurosviluppo associati al metabolismo cerebrale di un D-amminoacido.

Questa molecola enigmatica, che fino a qualche anno fa si credeva fosse appannaggio del mondo dei batteri (nell'uomo e negli animali adulti gli aminoacidi sono sempre forma L) rivela dunque in significato prezioso quanto inaspettato nei processi per il corretto sviluppo della corteccia cerebrale.

La duplicazione del gene, D-aspartato ossidasi, enzima che degrada l'acido D Aspartico - con conseguente azzeramenti dei livelli cerebrali del D-aspartato durante la vita embrionale, è insomma tra le possibili cause di una specifica forma di disabilità intellettiva accompagnata da sintomi dello spettro autistico.

Nel solco di questa linea di investigazione scientifica, Usiello recentemente documentava l'esistenza di alterati livelli del D-aspartato nella corteccia cerebrale di pazienti con diagnosi di schizofrenia, malattia psichiatrica intimamente connessa ad alterazioni del neurosviluppo.

Con il metodo diagnostico denominato "Comparative Genomic Hybridization" Barbara Lombardo, prima firma del paper, ha scoperto che la duplicazione di un gene, la D-aspartato ossidasi, produce anche in una giovane paziente napoletana una severa forma disabilità intellettuale accompagnata da sintomi dello spettro autistico.

A seguito di questa osservazione clinica, i ricercatori del CEINGE hanno dimostrato che la stessa duplicazione genetica della D-aspartato ossidasi in modelli murini, determinava significative anomalie dello sviluppo corticale e produceva in età adulta manifestazioni del comportamento sociale e cognitivo alterate.

"Tutti gli organismi viventi impiegano esclusivamente gli L-amminoacidi come mattoni molecolari per la sintesi delle proteine – spiega il prof. Usiello - tuttavia, il ruolo biologico dei D-amminoacidi è rimasto per lungo tempo sconosciuto ed enigmatico, in quanto non implicato direttamente con la sintesi proteica. In particolare, è noto, che i batteri hanno la maggiore capacità di produrre un'ampia varietà di D-amminoacidi, mentre si ritiene al contrario che le cellule eucariotiche sintetizzino solo due tipi di D-amminoacidi quali la D-serina e il D-aspartato. Circa la funzione di queste molecole nell'uomo, recenti ricerche hanno evidenziato un ruolo funzionale della D-serina nella modulazione della trasmissione sinaptica glutamatergica ed in ultima analisi nella regolazione dei processi neurobiologici connessi alla memoria e all'invecchiamento cerebrale. Tuttavia, diversamente dalla D-serina pochissimo si conosce

circa l'influenza biochimica metabolica dell'altro D-amminoacido atipico, D-aspartato, altamente arricchito nella corteccia del cervello umano durante la vita embrionale”.

“Le nostre presenti osservazioni, frutto di ricerche pionieristiche avviate dallo scienziato napoletano Antimo D’Aniello presso la Stazione Zoologica “Anton Dohrn” - commenta Francesco Errico, professore di biochimica generale presso il Dipartimento di Agraria dell’Università Federico II -, mettono in evidenza per la prima volta un ruolo funzionale diretto del metabolismo cerebrale del D-aspartato nel corretto sviluppo cerebrale e nella modulazione di comportamenti sociali, spesso ritrovati alterati nei disordini del neurosviluppo”.

“Questa ricerca - conclude Francesco Salvatore - dimostra come studi traslazionali (trasferimento della ricerca di laboratorio sui pazienti) su modelli murini di tipo pre-clinico sinergizzano con studi clinici sulla specie umana, portando a questi ultimi un contributo fondamentale per la comprensione di fenomeni fisiopatologici conseguenti ad alterazioni biochimiche non facilmente interpretabili a livello cellulare”.

“La possibile individuazione di una nuova patologia collegata al dismetabolismo del D-aspartato, potrebbe aprire ad un nuovo filone di ricerca su “D-amminoacidopatie” e disordini del neurosviluppo”, conclude Lucio Pastore.

RIPRODUZIONE RISERVATA

[Sviluppo del cervello: il Ceinge di Napoli svela i segreti dell'aminoacido D-Aspartico per curare autismo e schizofrenia - Il Mattino.it](#)



MENU CERCA IL MATTINO.it

Sviluppo del cervello: il Ceinge di Napoli svela i segreti dell'aminoacido D-Aspartico per curare autismo e schizofrenia

NAPOLI - CRONACA
Mercoledì 10 Agosto 2022 di Ettore Mautone



Nell'acido D-Aspartico - un aminoacido non essenziale solitamente con questa configurazione presente soprattutto al mondo dei batteri, **si cela il segreto del corretto sviluppo del cervello umano** e degli altri animali. Individuata a Napoli nei laboratori dell'Ateneo Federico II e del **Ceinge** la possibile chiave che unisce i gravi ritardi mentali congeniti, disturbi come l'autismo e anche la schizofrenia. Gli studi sono partiti da una giovane paziente napoletana che accomunava questi tre elementi associati appunto alla scarsa presenza nel suo cervello, appurata con indagini di biologia molecolare, **dall'acido D-Aspartico**. Le successive analisi, effettuate utilizzando tessuto cerebrale di pazienti con questi disturbi e conservato nelle biobanche di tutto il mondo, utilizzando anche sistemi di intelligenza artificiale, hanno confermato che l'unico elemento comune del cervello di queste persone era la anomala scarsità dell'acido-D Aspartico. Quest'ultimo, tra l'altro, somministrato in topolini "nonni" consente il recupero della memoria persa a un livello di efficienza che arriva a quello