DDAI e Dislessia: profili neuropsicologici e marker genetici

(sezione di genetica)

Maria Nobile, Gian Marco Marzocchi, Roberto Giorda, Maria Giulia Cataldo, Silvano Coser, Maria Del Savio, Massimo Molteni & Tim Shallice

SISSA di Trieste &

IRCCS Medea di Bosisio Parini (Lecco)

IPOTESI GENETICA

- **STUDI FAMILIARI**:
  - I fratelli di bambini affetti da DDAI hanno una probabilità di sviluppare la sindrome da **5 a 7** volte maggiore rispetto alla popolazione generale
  - I figli di un genitore affetto da DDAI hanno fino a **cinquanta** probabilità su cento di sperimentare le stesse difficoltà.

IPOTESI GENETICA

- **STUDI GEMELLARI**:
  - l'**ereditabiltà** del DDAI, (cioè la percentuale in cui le differenze nell'attenzione, nell'iperattività e nell'impulsività tra persone affette e persone sane può essere spiegata da fattori genetici) è intorno **all'80%.**

- **ANALISI DI SEGREGAZIONE**:
  - modello di trasmissione genetica all'interno delle famiglie affette di tipo **poligenico**

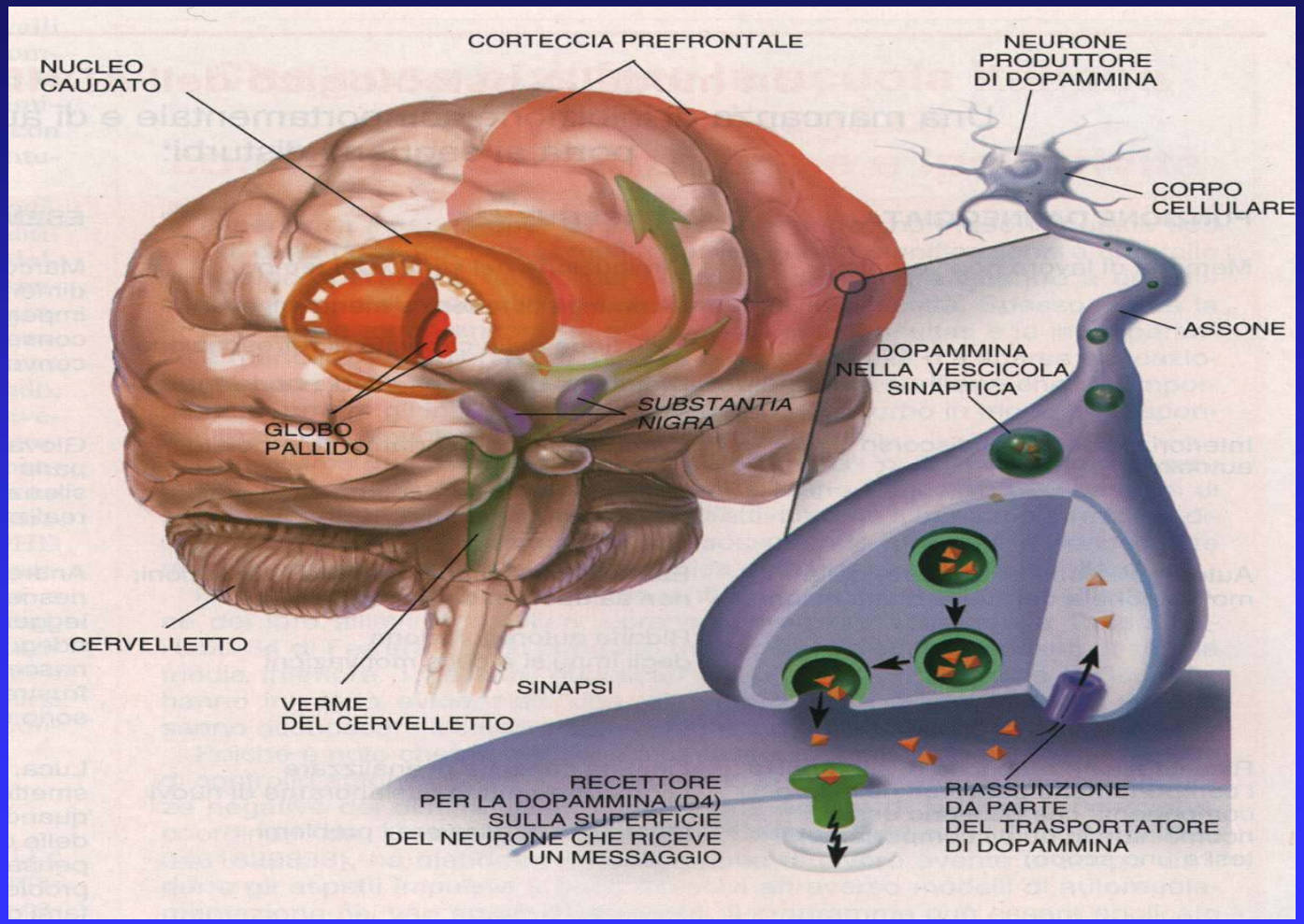
QUALI GENI INDAGARE?

COME INTERAGISCONO CON L’AMBIENTE PER PRODURRE LE MODIFICAZIONI DEL COMPORTAMENTO?

IPOTESI DOPAMINERGICA

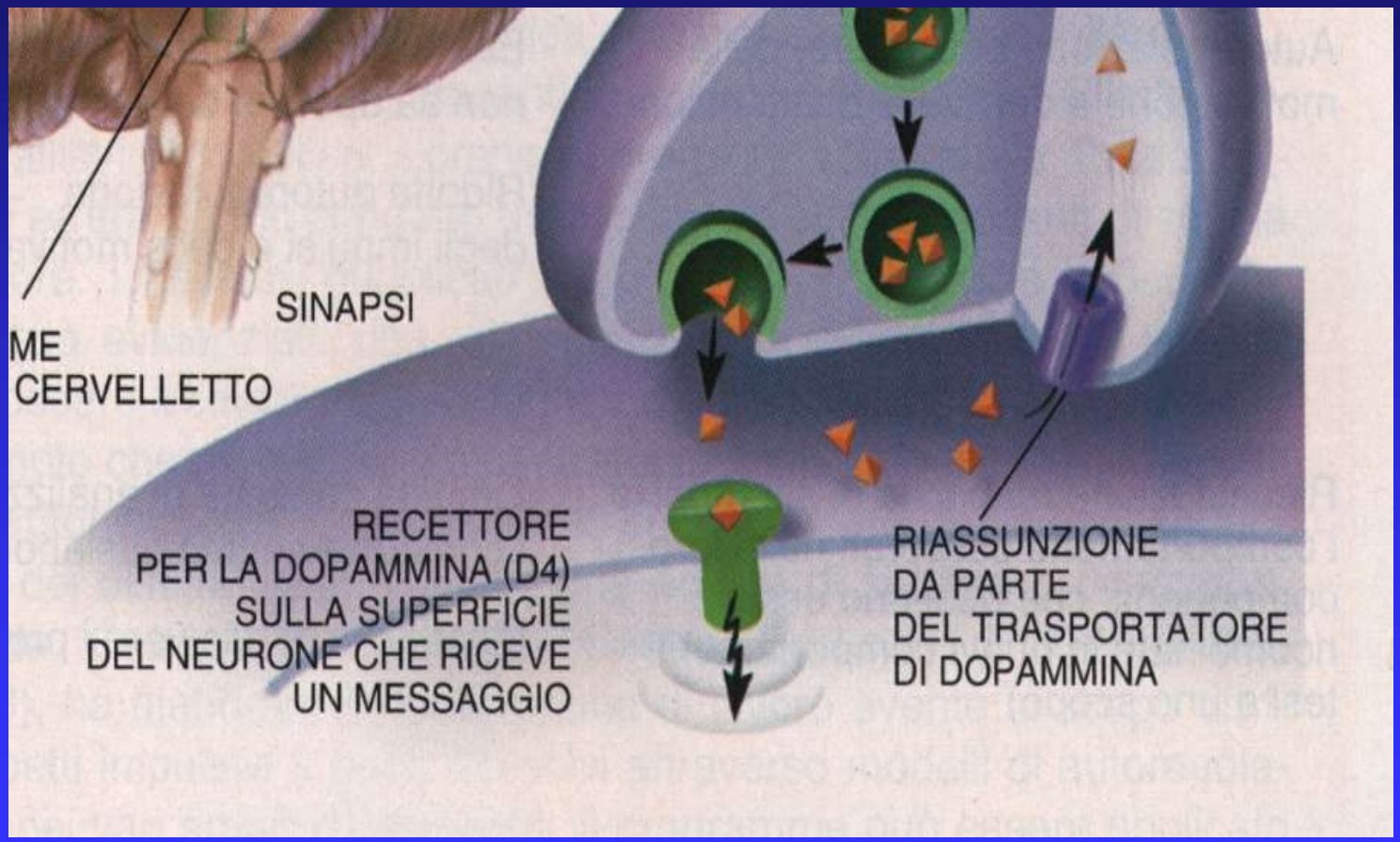
- STUDI PSICOFARMACOLOGICI:
  - farmaci psicostimolanti (quali il metilfenidato) agiscono bloccando la ricaptazione di dopamina e aumentando (sia nel tempo che come quantità) la presenza di dopamina nello spazio intersinpatico
- STUDI NEUROANATOMICI E NEUROPSICOLOGICI:
  - una ipoattività nelle regioni corticali (cingolo anteriore), che risulterebbe in un deficit cognitivo, ed una iperattività delle regioni sottocorticali (nucleo caudato) che risulterebbe in un eccesso di attività motoria (Castellanos 1997)

VIE DOPAMINERGICHE COINVOLTE
SINAPSI DOPAMINERGICA



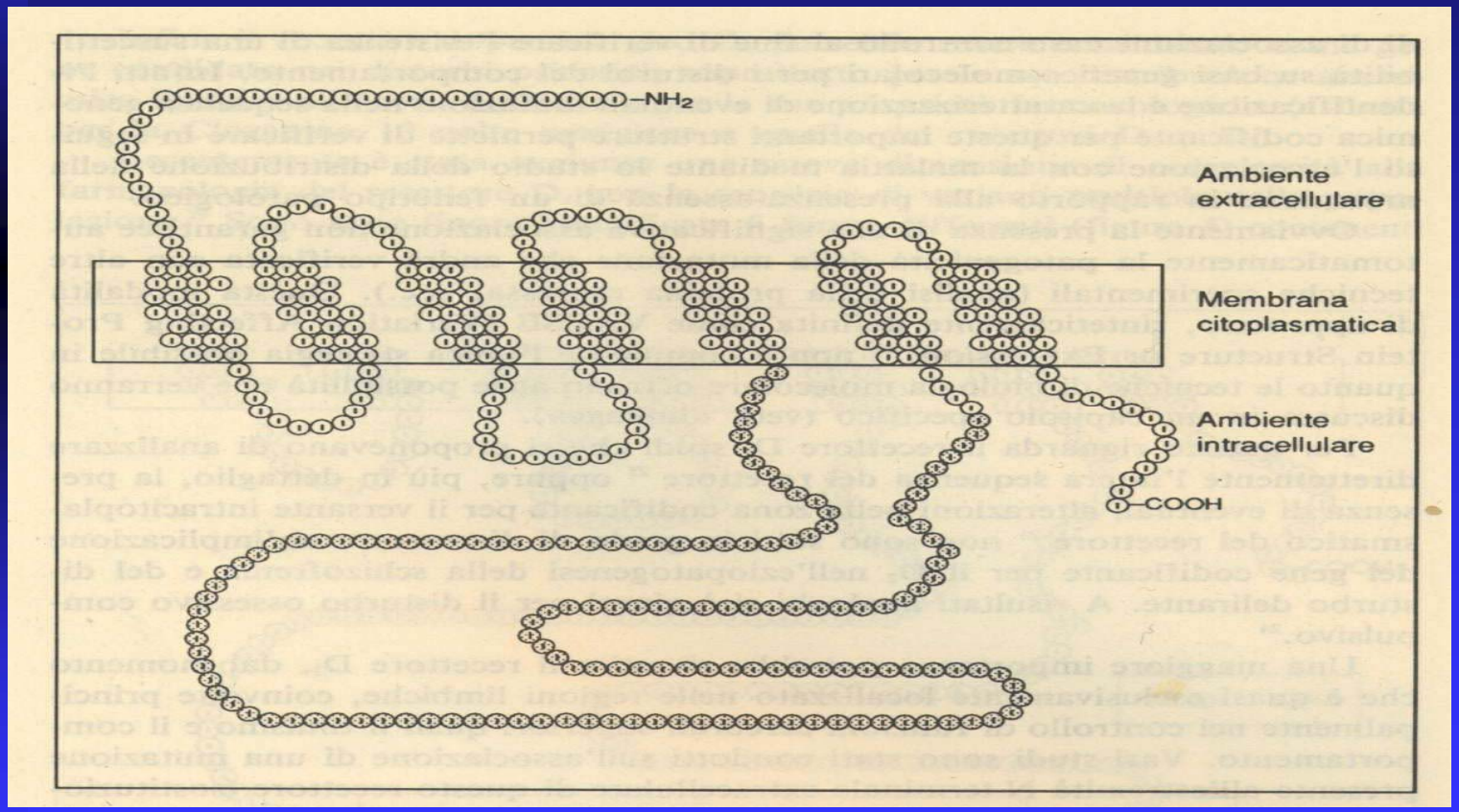
LE SCIENZE n365, Gen 1999

SINAPSI DOPAMINERGICA



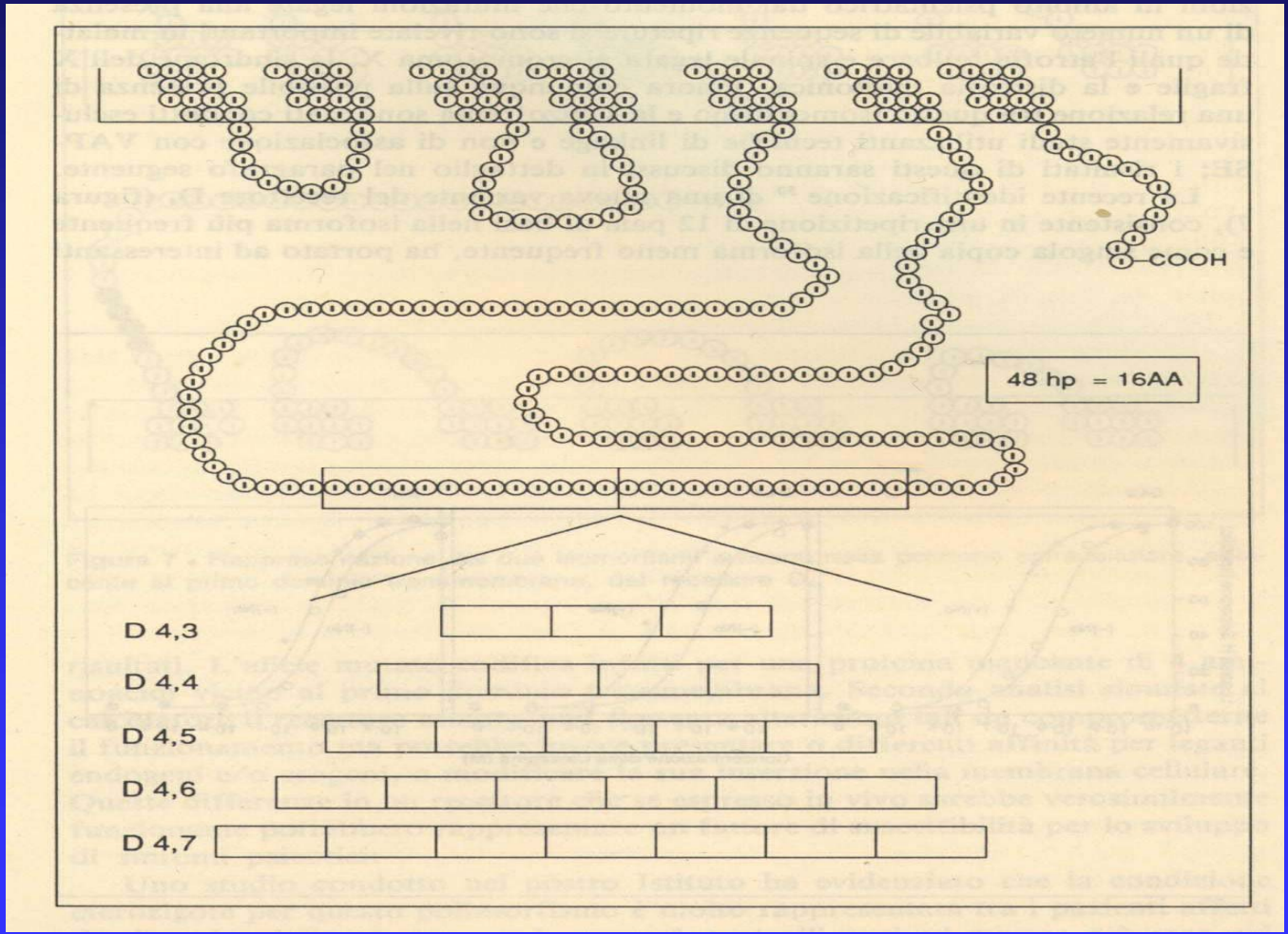
LE SCIENZE n365, Gen 1999

STRUTTURA DEL RECETTORE DOPAMINERGICO D4



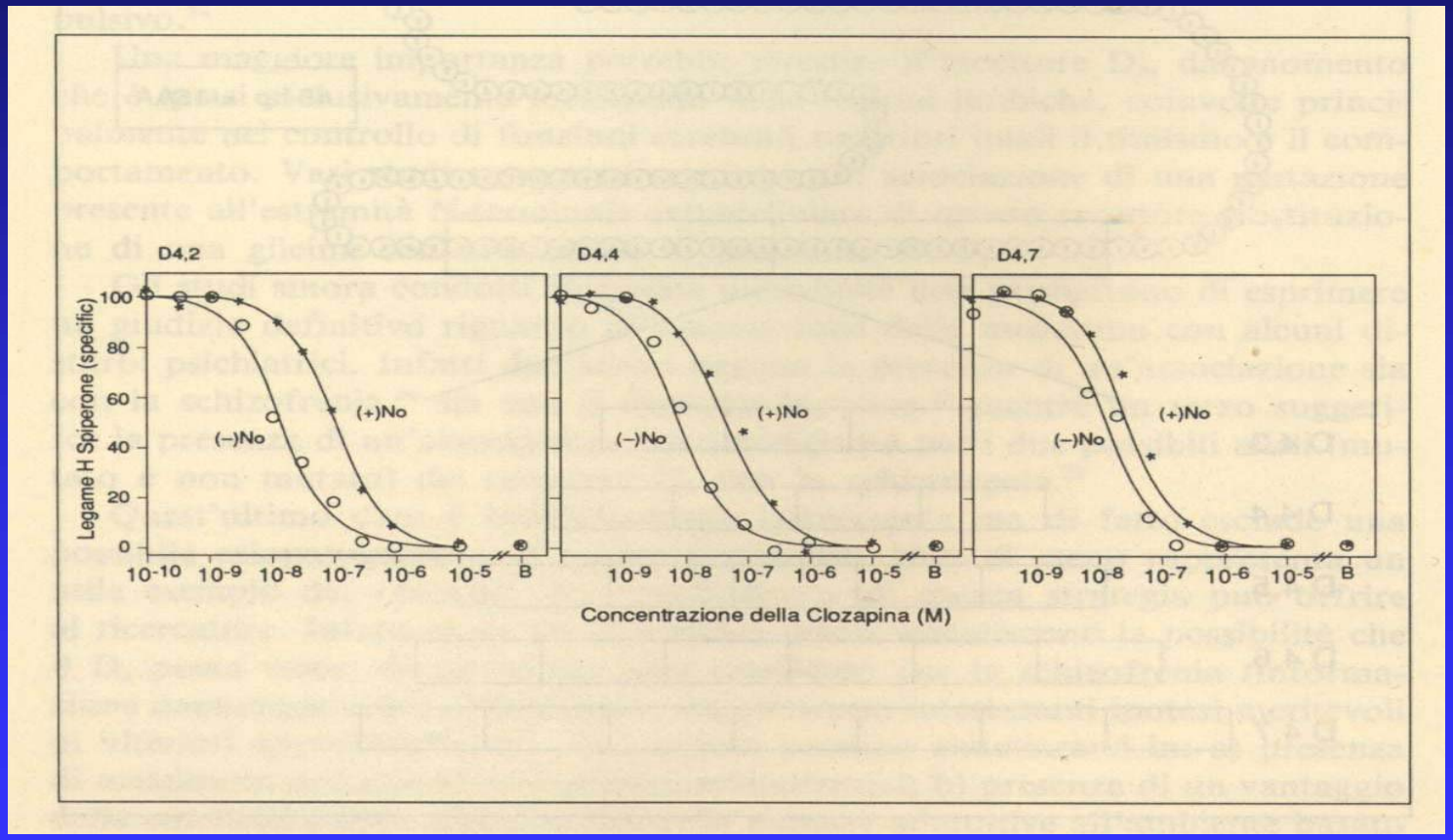
'Il Delirio': Diversità dei recettori dopaminergici.1994

ISOMORFISMI NEL 3° ‘LOOP’ INTRACITOPLASMATICO DEL DRD4



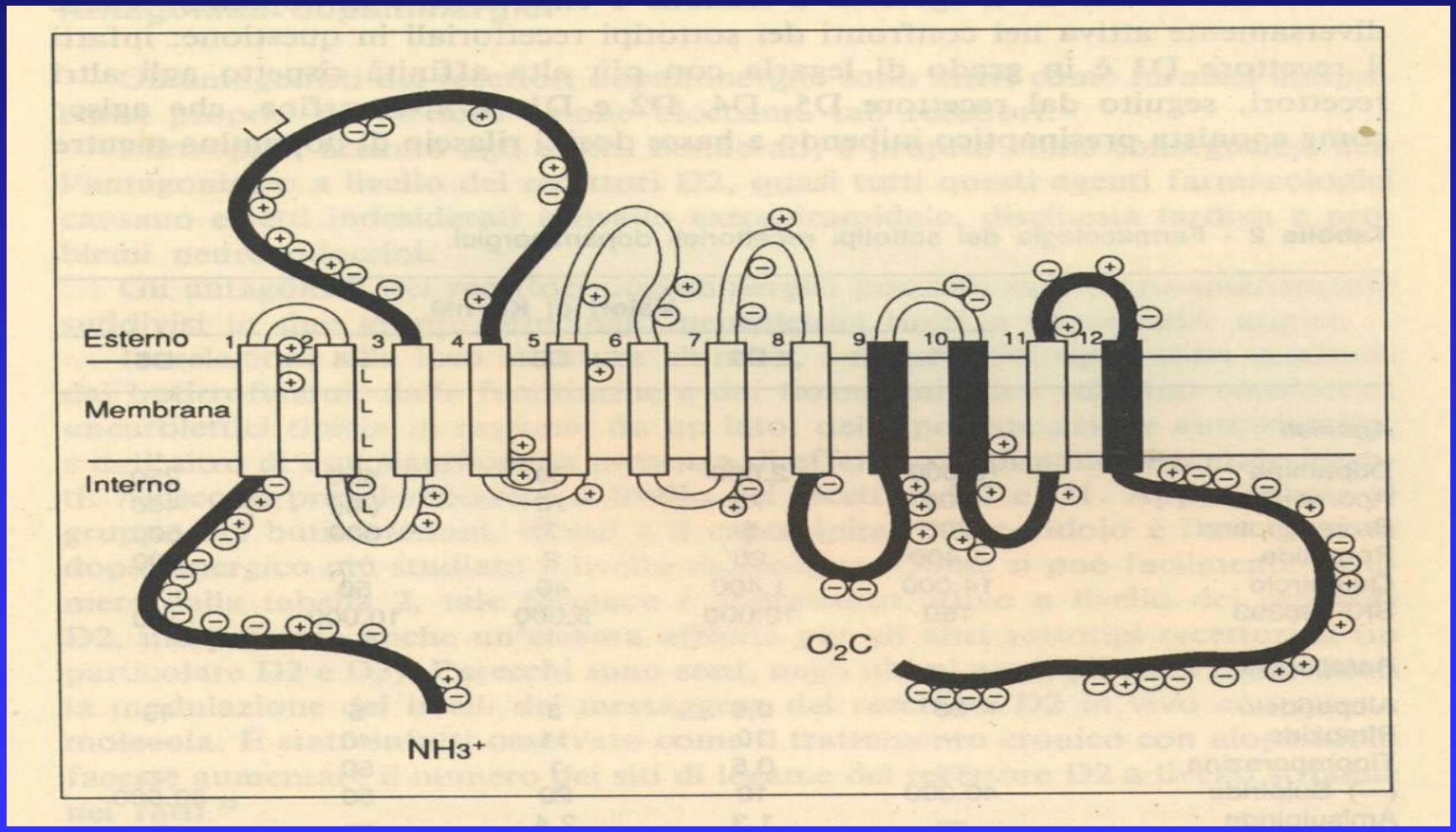
‘Il Delirio’: Diversità dei recettori dopaminergici.1994

FUNZIONALITA' DEI TRE PIU' COMUNI ISOMORFISMI DEL DRD4



'Il Delirio': Diversità dei recettori dopaminergici.1994

STRUTTURA DEL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA (DAT1)



'Il Delirio': Diversità dei recettori dopaminergici.1994

IPOTESI MOLECOLARE DOPAMINERGICA

- Specifici alleli del DRD4 e del DAT1 potrebbero alterare la trasmissione dopaminergica nelle reti neurali coinvolte nel DDAI.
- L'allele con '**10-repeat'** del **DAT1** potrebbe essere associato con un aumentata ricaptazione della dopamina dallo spazio intersinaptico.
- L'allele **'7-repeat'** del **DRD4** potrebbe essere associato ad un recettore post-sinaptico subsensitivo.

META ANALISI DRD4-DDAI STUDI DI ASSOCIAZIONE

TABLE 3. Meta-Analysis of Case-Control Studies of Association Between ADHD and 7-Repeat Allele of Dopamine D_4 Receptor Gene

Study	Relative Risk[a]	
	Odds Ratio	95% CI
LaHoste et al., 1996 (4)	3.0	1.3–7.1
Castellanos et al., 1998 (5)	0.9	0.5–1.8
Rowe et al., 1998 (6)	2.0	1.1–3.8
Swanson et al., 1998 (7)	1.8	1.0–3.6
Comings et al., 1999 (8)	1.4	0.8–2.4
Mill et al., in press (9)	2.1	1.3–3.5
Holmes et al., 2000 (10)	1.9	1.3–2.7
Muglia et al., 2000 (11)	2.5	1.2–5.0
Combined	1.9	1.5–2.2

[a] The increase in the odds of having the 7-repeat allele among subjects with ADHD as compared to subjects without ADHD.

Faraone et al. Am J Psychiatry 2001

META ANALISI DRD4-DDAI STUDI FAMILIARI -TDT-

TABLE 5. Meta-Analysis of Family-Based Studies of Association Between ADHD and 7-Repeat Allele of Dopamine D_4 Receptor Gene

Study	Haplotype Relative Risk[a]	
	Odds Ratio	95% CI
Rowe et al., 1998 (6)	0.8	0.4–1.5
Swanson et al., 1998 (7)	2.1	1.1–4.1
Mill et al., in press (9)	1.4	0.6–3.4
Holmes et al., 2000 (10)	1.0	0.6–1.7
Muglia et al., 2000 (11)	1.7	0.6–4.8
Kotler et al., 2000 (12)	0.5	0.2–1.0
Sunohara et al., 2000 (14), U.S.	1.0	0.3–3.7
Sunohara et al., 2000 (14), Canada	1.9	1.0–3.4
Smalley et al., 1998 (15)	1.7	1.1–2.6
Eisenberg et al., 2000 (16)	0.9	0.4–1.8
Tahir et al., 2000 (17)	1.8	0.9–3.5
Castellanos, 2000 (18)	1.2	0.8–2.0
Hawi et al., 2000 (19)	1.2	0.7–1.9
Faraone, 1999 (20)	1.8	0.8–3.9
Combined	1.4	1.1–1.6

[a] The increase in the odds of allele transmission to individuals with ADHD for the 7-repeat allele compared to other alleles.

Faraone et al. Am J Psychiatry 2001

STUDI DI GENETICA MOLECOLARE SUL DDAI

Authors	Sample (*n*), place	Association/linkage finding	Diagnostic classification	Locus	Allele	χ^2	*P*
Cook *et al*, 1995	49, Chicago	Positive	DSM–III–R	DATI	480 bp	7.29	0.007
Palmer *et al*, 1997[1]	77, California	Positive (for males)	DSM–IV	DATI	480 bp	not reported	0.07
Gill *et al*, 1997	40, Ireland	Positive	DSM–III–R	DATI	480 bp	6.07	0.014
Waldman *et al*, 1997[1]	90, USA	Positive (hyperactive–impulsive symptoms)	DSM–IV (symptom scores)	DATI	480 bp	not reported	not reported
La Hoste *et al*, 1996	39, California	Positive	DSM–IV	DRD-4	7 r	7.7	<0.01
Asherson *et al*, 1997[1]	UK	Negative	ICD–10	DATI	480 bp	not reported	not reported
				DRD-4	7 r	not reported	not reported
Smalley *et al*, 1998	133, California	Positive TDT (other mixed findings)	DSM–III–R/ DSM–IV	DRD-4	7 r	4.85	0.03
Castellanos *et al*, 1998	41, Maryland	Negative	DSM–III–R	DRD-4	7 r	0.06	0.81
Sunohara *et al*, 1997[1]	40 adults, Canada	Positive	DSM–IV	DRD-4	7 r	not reported	0.049
Swanson *et al*, 1998	52, California	Positive	DSM–IV	DRD-4	7 r	4.65	0.035
Rowe *et al*, 1998	70, Arizona/Georgia	Positive case–control (mixed TDT findings)	DSM–IV (questionnaire based)	DRD-4	7 r	5.9	<0.01

1. Abstracts/presentations from World Congress of Psychiatric Genetics (October 1997). *American Journal of Medical Genetics*, **74** (6).
TDT, transmission disequilibrium test.

Br J Psychiatry 174, 1999

DRD4 E DAT1
IN UN CAMPIONE ITALIANO
DDAI

RISULTATI PRELIMINARI

CARATTERISTICHE CLINICHE DEL CAMPIONE

- Diagnosi DDAI - sottotipo combinato in base ai criteri DSM-IV
- 48 bambini
- 5 femmine, 43 maschi
- 27% comorbidità DL (N=14)
- Età compresa fra i 7 e i 13 anni (media 9.3)
- SCOD Genitori
  - Disattenzione: 13.9 (6.1)
  - Iperattività/Impulsività: 14.3 (5.3)
  - DOP: 6.5 (3.9)
  - DC: 2.5 (2.2)
- CONNERS Genitori-punti T-
  - Disattento: 68.3 (9.9)
  - Iperattivo/Impulsivo:73.5 (11.4)
  - Totale:72.3 (10.9)

STUDIO DI ASSOCIAZIONE- HRR GENOTIPO

DRD4 (N-N vs N-7 + 7-7)	χ^2	p
DDAI	.01	N.S.
DDAI + DL	.15	N.S.
DDAI (totale)	.05	N.S.
DAT1 (10-10 vs 9-10 + 9-9)	χ^2	p
DDAI	.09	N.S.
DDAI + DL	.62	N.S.
DDAI (totale)	.06	N.S.

DDAI N:24, DDAI+DL N:14 DDAI TOT N:38
Allele N: allele 2, allele 3, allele 4, allele 6

STUDIO DI ASSOCIAZIONE- HRR ALLELI

DRD4 (N vs 7)	χ	p
DDAI	.06	N.S.
DDAI + DL	.10	N.S.
DDAI (totale)	.15	N.S.
DAT1 (N vs 9)	χ	p
DDAI	.19	N.S.
DDAI + DL	.07	N.S.
DDAI (totale)	.03	N.S.

DDAI N:24, DDAI+DL N:14 DDAI TOT N:38
Allele N: allele 2, allele 3, allele 4, allele 6

STUDIO DI LINKAGE – TDT
famiglie n:47

DRD4 (Allele 7)	χ	p
DDAI	.06	N.S.
DDAI + DL	.10	N.S.
DDAI (inclusive)	.15	N.S.
DAT1 (Allele 10)	χ	p
DDAI	.19	N.S.
DDAI + DL	.07	N.S.
DDAI (inclusive)	.03	N.S.

Variabili comportamentali Conners

	DRD4		**DAT1**	
	t	p	t	p
Disattento	-1.46	N.S.	-0.38	N.S.
Iperattivo/ Impulsivo	-0.38	N.S.	-0.89	N.S.
Totale	-0.92	N.S.	-0.73	N.S.

Variabili comportamentali SCOD

	DRD4		**DAT1**	
	t	p	t	p
Disattento	-0.84	N.S.	-2.26	**0.031**
Iperattivo/ Impulsivo	1.7	0.09	-0.98	N.S.
D.O.P.	0.96	N.S.	-1.35	N.S.
D.C.	-0.56	N.S.	0.84	N.S.

SVILUPPI FUTURI

- MAGGIOR POTERE STATISTICO
- MIGLIORE DEFINIZIONE DEL FENOTIPO:
  - NEUROPSICOLOGICA
  - PSICOFARMACOLOGICA
- ALTRE TAPPE DELLA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA
- ALTRI SISTEMI CATECOLAMINERGICI

SI RINGRAZIANO PER LA COLLABORAZIONE I CENTRI DELL' 'ASSOCIAZIONE LA NOSTRA FAMIGLIA' –I.RCCS 'E.MEDEA'

- BOSISIO PARINI(LC)
- UNITA' DI PSICOPATOLOGIA DELL'ETA' EVOLUTIVA:
  - DR.SSA B. BELLOTTI
  - DR.SSA S. BERTELLA
  - DR.SSA C. RIGOLETTO
  - DR.SSA L. VILLA
  - DR.SSA E. MANI
  - DR.SSA C. MARINO

- CONEGLIANO (TV):
- DR. MARTINUZZI

- SAN VITO (PN):
- DR. ZANELLA

- OSTUNI (BR):
- DR. MASSAGLI