

Elementi di neuropsichiatria infantile: dallo sviluppo del sistema nervoso centrale ai disturbi dello sviluppo



Ettore Piro MD

Prof. Associato Cattedra di Pediatria

Pediatra, Neuropsichiatra Infantile, Neuropediatra, Psicoterapeuta

Università degli Studi di Palermo

Concetto di normalità

In medicina e in ambito scientifico

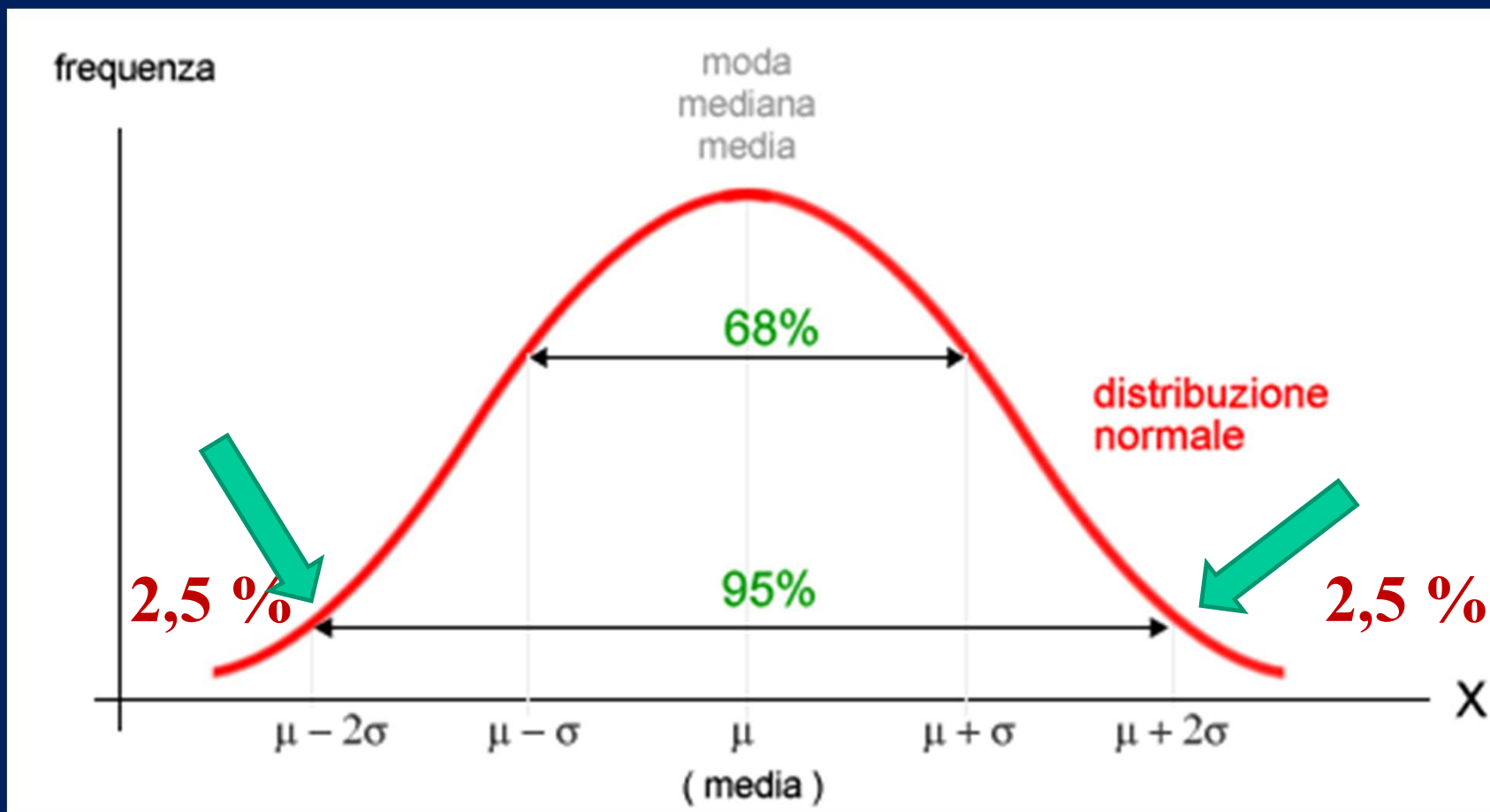
Normalità in quanto media statistica e limiti estremi basso e alto) di un parametro specifico un entro cui rientra il 95% di una popolazione/campione

Principali Strumenti di valutazione statistica sono Media e Deviazioni Standard, vengono per comodità utilizzati anche i Centili,

Parametri

- Crescita corporea dell'individuo (dati auxologici, antropometrici)
- Valori normali dell'emocromo
- Valori normali degli enzimi muscolari
- Sviluppo neuropsicomotorio- Quoziente di sviluppo QS** (Brunet Lezine, Bayley III) = EM/EC (valore sospetto <0,8)
- Sviluppo cognitivo/-Quoziente intellettuale QI** Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Fourth Edition (WPPSI) dai 2,6 ai 7,7 anni

Media e Deviazioni Standard (DS) per la definizione degli intervalli di normalità per un qualsiasi parametro di valutazione





I centili

Il **centile** (o percentile) è una misura usata in statistica per indicare in un individuo il valore sotto al quale ricade una data percentuale degli altri individui

Esempio

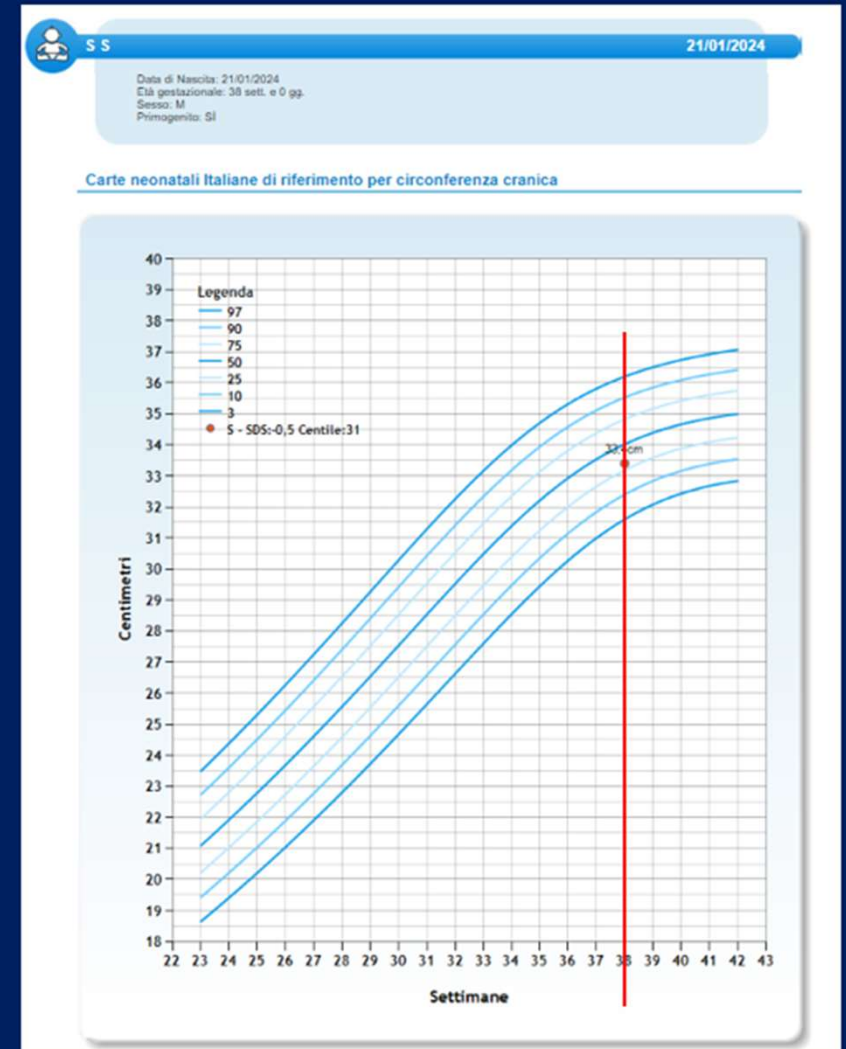
Mio figlio alla nascita a 38+0 seg ha una circonferenza cranica pariba 33,4 cm al 25° centile

Significato

Nel campione di nati dello stesso genere/sex, età gestazionale ed etnia, la c.c. è inferiore a quella di mio figlio.

Per alcuni parametri neonatali si differenzia tra primogenito e non primogenito

Nel grafico neonato maschio italiano primogenito c.c. a 38+0 seg pari al 25° centile



Concetto di normalità

Normalità in quanto stato di salute, vs stato di malattia/patologia

- * Più semplice in ambito prettamente medico di patologia d'organo o apparato
- * In ambito psico-comportamentale è invece più frequentemente difficile delineare ciò che è normale e ciò che è francamente patologico, oppure "strano" o perfino "bizzarro"
- In questo ambito si è cercato di identificare/distinguere nel corso degli anni il "normale dal patologico". Es utilizzando: La Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (ICD), il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali
DSM

Categoriale vs dimensionale

In ambito di patologia neurologica e psichiatrica i risultati di un trattamento, farmacologico, fisico, psicoterapeutico non sono sempre assimilabili a quelli di un pieno recupero funzionale (cfr. polmonite, gastrite acuta, frattura ossea non grave)

Un livello di normalità o “restitutio ad integrum” (guarigione e ritorno al “livello funzionale” di partenza) non è la regola

Cionondimeno in età evolutiva, nell’ambito delle problematiche dello sviluppo neuropsicomotorio, grazie alla plasticità neuronale e all’apprendimento precoce si può osservare una “normalizzazione” delle traiettorie dello sviluppo dopo una fase iniziale di ritardo o disarmonia di progressione delle stesse

Da considerare che è esperienza frequente assistere da parte dei genitori/caregivers ad un processo di “adattamento e accettazione” del livello raggiunto dal proprio figlio dopo una “fase critica”. Anche quando alla valutazione di sviluppo-funzionale il valutatore registra la persistenza di qualche deficit

Elementi discriminanti questa gamma di risposte da parte dei genitori sono le aspettative (dipendenti da molteplici variabili individuali, e contesto dipendenti)

La frequenza dei bambini con capacità definite “ al limite verso il basso” varia in funzione dell’età e diminuisce in maniera considerevole con la crescita, lo sviluppo e la presa in carico precoce

È presente una disomogenea e costante ripartizione dei sessi in età evolutiva per quanto concerne le problematiche dello sviluppo in neuropsichiatria infantile a 9-10 anni: 70% maschi, 30% femmine.

Essere maschio predispone a maggiore rischio patologico o la normalità ideale e/o sociale “accettata” corrisponde meglio alle peculiarità neuro-psico-comportamentali ed ai bisogni della bambina?

Es DOP, ADHD prevalenti nei maschi (disturbi esternalizzanti)

Da considerare che la suddivisione per sessi della popolazione psichiatrica adulta è assolutamente inversa con prevalenza nel sesso femminile

Età evolutiva comprende il soggetto dalla nascita fino al compimento dello sviluppo e viene suddivisa nelle seguenti fasi

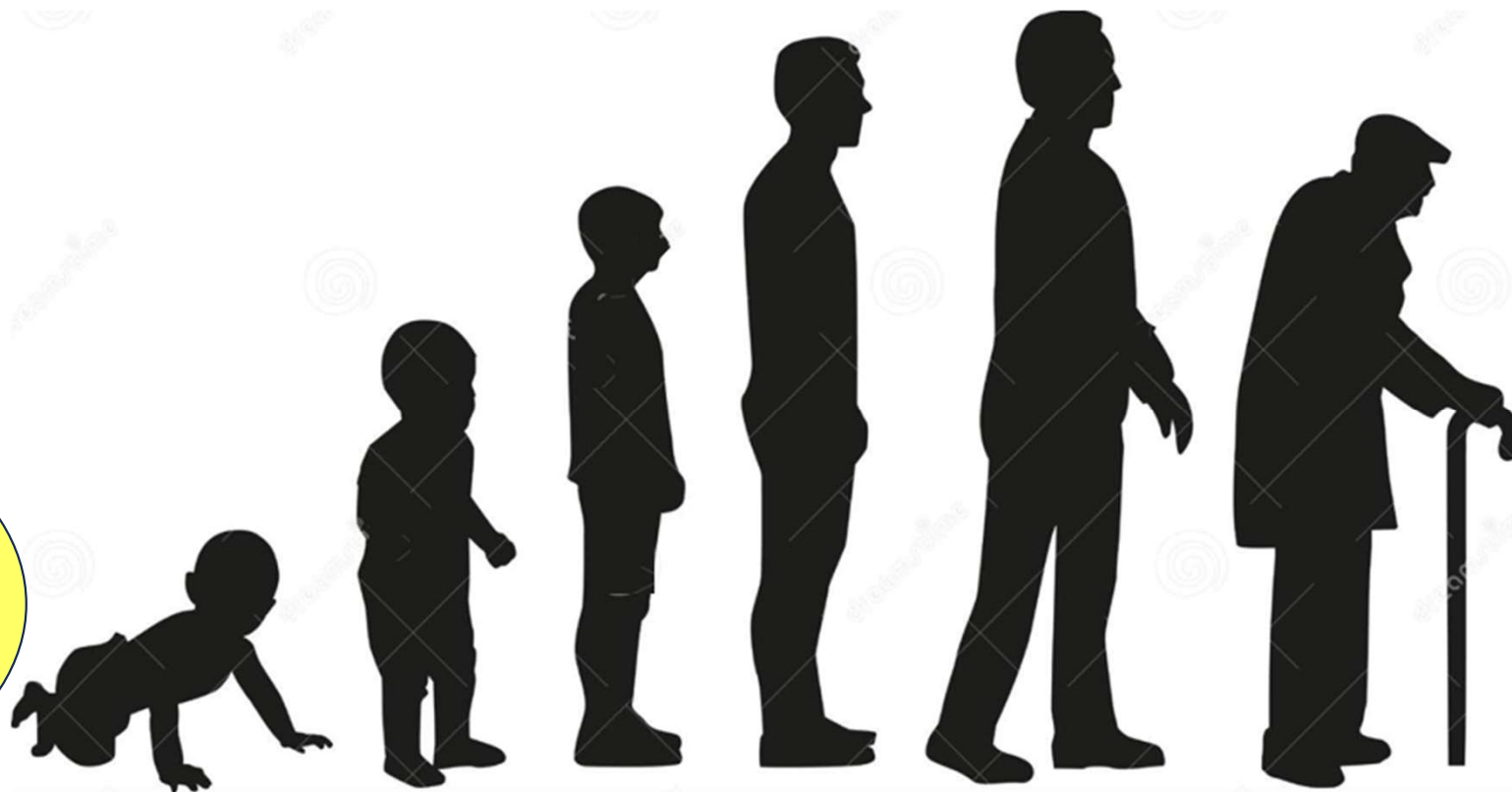
1. **Nato pretermine nato prima delle 37 (→ 36+6) settimane gestazione**
2. **Nato a termine nato da 37 a 42 settimane di gestazione** (meglio non arrivarci mai!!)
3. **Neonato dalla nascita fino a 28 gg di vita**
4. **Lattante da 29 gg ai 12 mesi**
5. **Prima infanzia (dalla nascita fino a due anni di vita)**
6. **Seconda infanzia (da 3 a 6 anni)**
7. **Terza infanzia (7-10 anni)**
8. **Adolescenza (11-18 anni)**

<i>Period (Age)</i>
Infancy (0-1)
Toddlerhood and early childhood (1-3)
Early childhood (3-6)
Middle childhood (7-11)
Adolescence (12-19)
Early adulthood (20-45)
Middle adulthood (45-65)
Late adulthood (65+)

“toddlerhood” il bambino dai 12 ai 36 mesi

Importanza delle caratteristiche dello sviluppo “ab initio” sul futuro di “salute” dell’individuo

Periodo preconcezionale
Concepimento
Gestazione
Parto
Periodo neonatale





Ministero della Salute

0021189-12/07/2019-DGPRE-MDS-A

**“Investire precocemente in salute:
azioni e strategie nei primi mille giorni di vita”**

*Documento di indirizzo per genitori, operatori sanitari e policy maker,
per la protezione e promozione della salute dei bambini
e delle generazioni future*





Dichiarazione di Minsk
WHO European Region
2015



“Trasformare il nostro mondo:
l’Agenda 2030 per lo Sviluppo
Sostenibile” – UN 2015



“Nurturing Care for early
childhood development. A
global framework for
action” - WHO 2018

La traiettoria della vita umana è influenzata da eredità genetiche, epigenetiche e intrauterine, da esposizioni ambientali, da relazioni familiari e sociali capaci di sostenere e promuovere la crescita, da scelte comportamentali, da norme sociali e da opportunità che vengono offerte alle generazioni future, e dal contesto storico, culturale e strutturale.

Minsk Declaration, 2015

Investire nello sviluppo precoce del bambino costituisce uno dei migliori investimenti che un paese può fare per sviluppare la sua economia, promuovere società pacifiche e sostenibili, eliminare la povertà estrema e ridurre le disuguaglianze.

Nurturing Care Framework, 2018

Tabella 1: i 7 PERIODI considerati

1PP - Periodo preconcezionale

2PT - Primo trimestre di gravidanza
--

3ST - Secondo e terzo trimestre di gravidanza
--

4TP - Travaglio-parto-nascita

5PM - Primo mese di vita

6PA - Primo anno di vita

7SA - Secondo anno di vita

Tabella 2: le 11 AREE TEMATICHE analizzate	
1	CONOSCENZE E COMPETENZE GENITORIALI
2	ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE
3	ALTRI STILI DI VITA
4	FARMACI
5	PATOLOGIE e <i>SCREENING/ESAMI</i>
6	MALATTIE GENETICHE
7	SALUTE MENTALE
8	INFEZIONI E VACCINAZIONI
9	RUOLO E SALUTE DEL PADRE
10	FATTORI AMBIENTALI
11	FATTORI SOCIALI E ACCESSO AI SERVIZI

Preconcezionale I trimestre gravidanza

Salute mentale	7.1. DISAGIO PSICHICO DELLA DONNA/COPPIA 7.2. DISTURBI PSICHIATRICI	<p>Prestare attenzione alla salute mentale della donna e della coppia, supportare i fattori di promozione della salute mentale e identificare l'eventuale presenza di fattori di rischio.</p> <p>In caso di patologie psichiatriche in atto o pregresse identificare il percorso specialistico e multidisciplinare più appropriato per la gestione della gravidanza</p>
----------------	--	---

II-III trimestre gravidanza

Salute mentale	7.1. DISAGIO PSICHICO DELLA DONNA/COPPIA 7.2. DISTURBI PSICHIATRICI	<p>Prestare attenzione alla salute mentale della donna e della coppia, supportare i fattori di promozione della salute mentale e identificare l'eventuale presenza di fattori di rischio.</p> <p>In caso di patologie psichiatriche in atto o pregresse identificare il percorso specialistico e multidisciplinare più appropriato per la gestione della gravidanza. Indagare la presenza di segni e sintomi che possono far sospettare l'insorgenza di depressione post-partum</p>
----------------	--	---

Travaglio e parto

Salute mentale	7.1. DISAGIO PSICHICO DELLA DONNA/COPPIA O DISTURBI PSICHIATRICI	Prestare attenzione alla salute mentale della donna e della coppia durante il travaglio e il parto, con particolare attenzione alla eventuale presenza di disturbi psichiatrici, per poter supportare al meglio e gestire il travaglio/parto
----------------	---	--

Primo mese di vita

Salute mentale	7.1. DEPRESSIONE POST PARTUM 7.2. DISTURBI PSICHIATRICI DELLA MADRE E/O DEL PADRE 7.3. MANCATA/INADEGUATA RELAZIONE MAMMA-NEONATO	Garantire la salute mentale del neonato, della madre e della coppia. Promuovere l' <i>empowerment</i> , il <i>parenting</i> positivo, il sostegno alla coppia genitoriale, la diagnosi e l'intervento precoce per le situazioni a rischio, la presa in carico complessiva
----------------	--	---

Primo e secondo anno di vita

Salute mentale	7.1. RUOLO GENITORIALE INADEGUATO PER DISAGIO PSICHICO O DISTURBI PSICHIATRICI, ALCOLISMO, TOSSICODIPENDENZA, DISAGIO SOCIALE 7.2. MANCATA o RITARDATA DIAGNOSI DEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO	Garantire la salute neuropsichica del bambino
-------------------	---	---

- Definizione individualizzata del profilo di “rischio globale”
- Programmi di screening di condizioni patologiche congenite/connatali
- Coinvolgimento dei caregivers
- Programmi di sorveglianza dello sviluppo
- Controllo dello sviluppo
- Presa in carico multidisciplinare con attivazione dei servizi....

Transizione epidemiologica, rivoluzione epigenetica, teoria delle origini embrio-fetali delle malattie complesse (DOHaD).

- Transizione epidemiologica

Transizione epidemiologica

- Fa riferimento alla significativa riduzione nei paesi industrializzati e in quelli in fase di crescita, di malattie da cause infettive e parassitarie, che hanno minacciato e funestato per millenni le popolazioni, grazie a un generale miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e nutrizionali, all'estensione delle vaccinazioni e dell'antibioticoterapia. Contestualmente si è verificato un altrettanto rapido incremento di malattie complesse, cronico-degenerative, infiammatorie e neoplastiche, non trasmissibili, apparentemente dovute a fattori e meccanismi patogenetici diversi: malattie endocrinometaboliche (obesità e diabete), disturbi del neurosviluppo, patologie neuropsichiatriche e neurodegenerative, malattie immunomediate e infiammatorie, neoplasie.

Rivoluzione epigenetica

Epigenetica

Consiste in modifiche funzionali del genoma (sequenza di geni), che si verificano **in assenza cambiamenti della sequenza del codice genetico** (DNA), quindi non si osserva una variazione del genotipo, ma sono presenti **cambiamenti fenotipici che sono ereditabili** da una cellula o un organismo e quindi trasmissibili alla prole

Fattori che agiscono in modalità epigenetica* sono molteplici e si esprimono come effetto finale con modifiche di natura chimica del DNA (es. metilazione)

*Addizione covalente di gruppi a specifiche proteine della cromatina (modificazioni post-traduzionali degli istoni) es acetilazione, metilazione, ubiquitinazione, fosforilazione, sumoilazione, lattilazione

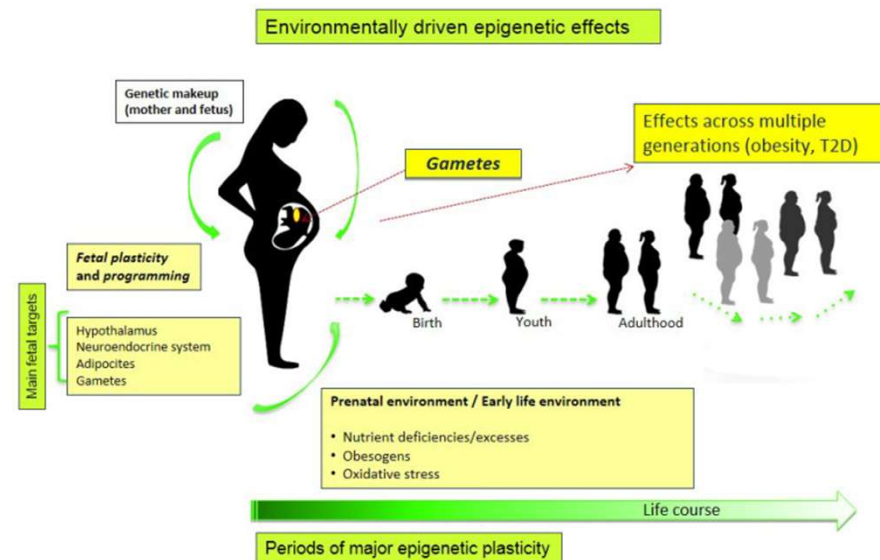
Rivoluzione epigenetica

- Deriva dai grandi progressi della biologia molecolare avvenuti nell'ambito di uno dei più importanti progetti di ricerca degli ultimi decenni:
- *Progetto Genoma*. È utile, a questo proposito, ricordare come *Progetto Genoma* sia nato negli anni '80 essenzialmente con l'obiettivo di trovare le cause genetiche delle suaccennate malattie complesse. La speranza di trovare nella sequenza-base del DNA i polimorfismi e le mutazioni specifiche che si pensava fossero all'origine di patologie sempre più frequenti come obesità, diabete, disturbi dello spettro autistico, depressione maggiore, malattia di Alzheimer, è stata, in larga misura, disattesa.
- In pratica si è capito che nel DNA è possibile trovare, per ognuna di queste patologie, un numero significativo di geni predisponenti (**geni di suscettibilità**), ma che a determinare l'effettiva insorgenza e il successivo decorso del fenotipo patologico concorrono numerosi fattori esogeni (ambientali) e in particolare modalità di alimentazione, stili di vita ed esposizione a fattori inquinanti e farmaci che non sono, generalmente, in grado di interferire direttamente sulla sequenza-base del DNA producendo mutazioni patogenetiche, ma possono, per così dire, modificarne il *software* molecolare (*epigenoma*) influenzando sul suo funzionamento.
- Negli ultimi quindici anni lo studio dell'epigenoma ha dato risultati estremamente significativi: in particolare si è capito che nelle prime fasi della vita (periodo embrio-fetale e prima infanzia) le cellule sono dotate di un epigenoma estremamente plastico, in grado cioè di modificarsi così da permettere all'organismo di programmare il proprio sviluppo nel modo più idoneo al proprio specifico ambiente.

Teoria delle origini embrio-fetali delle malattie complesse Developmental Origins of Health and Disease

- Deriva da studi fondamentali, che hanno fatto luce sui principali fattori ambientali e sui meccanismi molecolari che possono determinare tanto lo sviluppo fisiologico, quanto le possibili alterazioni di questo, aprendo la strada alle malattie metaboliche, **psico-neuro-immuno-endocrine** e tumorali.
- In questo contesto infatti le attuali “epidemie” di obesità e “diabesità” e il **continuo incremento di disturbi del neurosviluppo** e delle altre patologie summenzionate possono essere interpretate come la conseguenza sia di
- **Alterazioni del fetal programming** input (segnali/informazioni) provenienti dall’ambiente, sono in grado di interferire negativamente sui processi di programmazione epigenetica messi in campo dal feto e dal bambino per adattarsi all’ambiente stesso,
- **Mismatch (assenza di corrispondenza) programmatico** dovuto a cambiamenti troppo rapidi o radicali dell’ambiente postnatale rispetto a quello previsto dall’embrione/feto.

DOHaD



Nel corso dei primi 1000 giorni di vita (partendo dal concepimento) stimoli e le informazioni che giungono al feto, attraverso la madre, e poi al lattante e al bambino in questo periodo di massima plasticità, determinano:

1) Di base nell'immediato

Un corretto sviluppo di organi e tessuti, in particolare di quelli fisiologicamente più plastici e aperti al flusso informativo proveniente dall'ambiente e *in primis* encefalo

2) Nel medio/lungo termine

Lo stato di salute del singolo individuo e, nella misura in cui modificano l'epigenoma dei gameti, lo stato di salute delle generazioni future.

Un ulteriore elemento di complessità è rappresentato da una distribuzione disomogenea nella popolazione dei diversi fattori di rischio e di protezione, che vede individui, famiglie e sottogruppi di popolazione portatori di:

- a) diversi livelli di suscettibilità individuale alle malattie (componente costituzionale, genetica, familiare)
- b) diverse condizioni di fragilità più o meno transitorie verso eventi (lutti, separazioni, perdita del lavoro, malattie, altre vicissitudini), ma che possono ridurre la resilienza rispetto ai rischi o ad eventi avversi e incidere su finestre temporali cruciali per lo sviluppo
- c) diversi livelli di vulnerabilità e quindi di esposizione ai rischi, legati allo status socioeconomico e culturale, ma anche alle caratteristiche del territorio di vita e della sua dotazione in termini di capitale sociale e di quantità e qualità dei servizi

Si tratta di elementi strettamente interconnessi, che sono destinati a tracciare per i bambini nell'immediato e per gli adulti del futuro itinerari di sviluppo e di salute disuguali e hanno i loro effetti trasversalmente su tutte le aree tematiche prese in considerazione dal presente documento.

Determinanti dello sviluppo

Genetica (Fattori Costituzionali, congeniti)

Ambiente; sostanze (interferenti endocrini) ed elementi esperenziali (apprendimento)

Epigenetica **modifiche funzionali del genoma** (sequenza di geni), che si verificano **in assenza cambiamenti della sequenza del codice genetico (DNA)**, quindi non si osserva una variazione del genotipo, ma sono presenti **cambiamenti fenotipici che sono ereditabili** da una cellula o un organismo e quindi trasmissibili alla prole

Fattori che agiscono in modalità epigenetica* sono molteplici e si esprimono come effetto finale con modifiche di natura chimica del DNA (es. metilazione)

*

Fattori determinanti lo sviluppo

- **Genetica (geni-costituzione-congeniti)**
- **Ambiente (esterno-interno/psichico → esperienza → apprendimento)**

- **Epigenetica**

* **Modifiche funzionali** del genoma che si verificano **in assenza cambiamenti della sequenza del codice genetico (DNA)**.

* Non si osserva una variazione del genotipo, ma sono presenti **cambiamenti fenotipici che sono ereditabili** da una cellula o un organismo e quindi trasmissibili alla prole

* Fattori che agiscono in modalità epigenetica sono molteplici e si esprimono come effetto finale con **modifiche di natura chimica del DNA**

*Es Addizione covalente di gruppi a specifiche proteine della cromatina (modificazioni post-traduzionali degli istoni) es acetilazione, **metilazione**, ubiquitinazione, fosforilazione, sumoilazione, lattilazione*

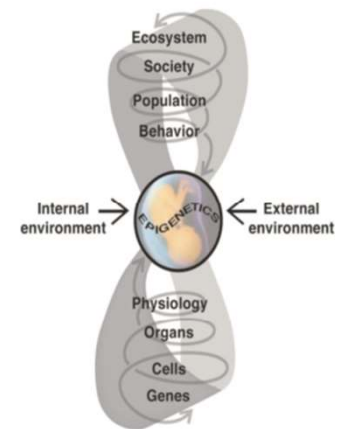
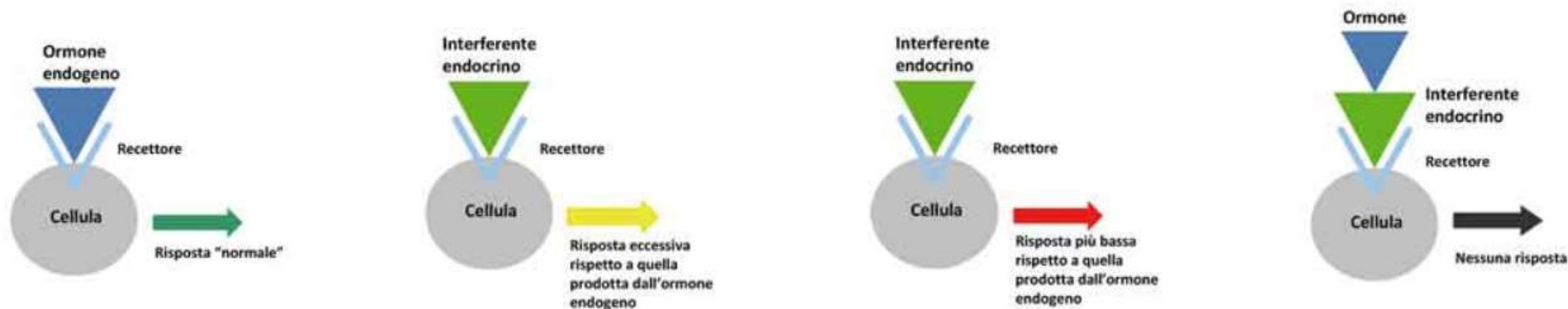


Figura 1. Fonte Crews D. Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. Front Neuroendocrinol. 2008 Jun; 29 (3):344-57. doi : 10.1016/j.yfrne.2008.01.003. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18358518

Interferenti endocrini

Un Interferente Endocrino è una sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione.

(European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, Weybridge 2-4/12/1996).



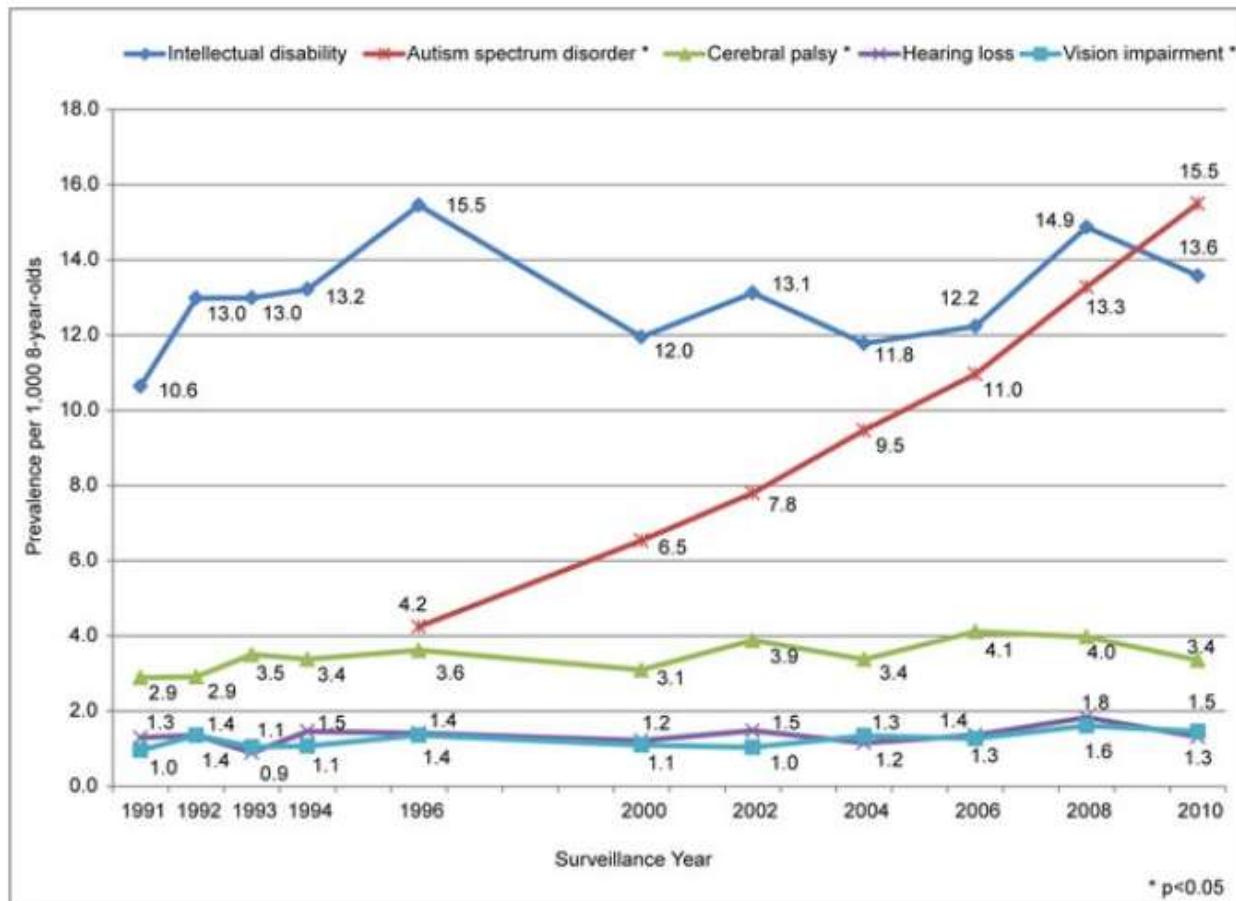
DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO

Problematiche ad espressione clinica che coinvolgono pazienti in un arco di età ampio dal neonato all'adolescente con caratteristiche e strategie di approccio che devono essere individualizzate, centrate sulla famiglia e in continuo aggiornamento anche sul versante classificativo (categoriale/dimensionale)

Il pediatra collabora e si confronta con specialisti di area: genetisti clinici, biologi genetisti, bioinformatici, NPIA, neurofisiologi, neuroradiologi, audiologi, oftalmologi, fisiatra, psicologi, psicoterapeuti, neuropsicologi, fisioterapisti, tecnici della riabilitazione (fisica/psichiatrica)

PRESA DI COSCIENZA DI UN SERIO PROBLEMA

La prevalenza di alcune gravi problematiche del neurosviluppo è in aumento (con differenze specifiche)



Disabilità intellettuale

Disturbo dello spettro dell' autismo

Prevalence of Five Developmental Disabilities,
Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities
Surveillance Program, 1991–2010.

Impact of prematurity on autism

Schizophrenia†			0.12‡
23 Wk to 27 wk 6 days	2/362 (0.6)	4.5 (0.7–16.5)‡	
28 Wk to 30 wk 6 days	2/1,686 (0.1)	0.9 (0.1–3.2)‡	
31 Wk to 33 wk 6 days	15/6,591 (0.2)	1.4 (0.8–2.5)	
34 Wk to 36 wk 6 days	61/32,187 (0.2)	1.3 (1.0–1.7)	
≥37 Wk	1,152/853,309 (0.1)	1.0 (reference)	
Autism spectrum†			0.002‡
23 Wk to 27 wk 6 days	2/362 (0.6)	9.7 (1.5–36.2)‡	
28 Wk to 30 wk 6 days	6/1,686 (0.4)	7.3 (2.7–17.6)‡	
31 Wk to 33 wk 6 days	3/6,591 (0.05)	1.0 (0.2–3.0)‡	
34 Wk to 36 wk 6 days	11/32,187 (0.03)	0.8 (0.4–1.4)	
≥37 Wk	403/853,309 (0.05)	1.0 (reference)	

BAGAGLIO FORMATIVO

Figura professionale dello psicologo integrato nella equipe assistenziale in ambito di patologia del neurosviluppo

- 1) Conoscenza del normale sviluppo neuropsicomotorio (MG, MF, LCo, Soc), cognitivo, emotivo, relazionale**
- 2) per una quanto più precoce identificazione di anomalie (patologia, ritardi, disarmonie) individuali in una prospettiva sistemico-relazionale**
- 3) Formulazione del caso (considerando le variabili coinvolte)**
- 4) Condivisione con le altre figure professionali coinvolte di un progetto di intervento multidimensionale.**

intervento psicoterapeutico cognitivo comportamentale/sistemico-relazionale (coinvolgimento di care givers in senso lato) e farmacologico

Se non conosco non riconosco

Se non si valutano tutte le costanti e le variabili che caratterizzano il singolo caso in tutta la sua complessità non si potrà garantire una adeguata (la migliore) presa in carico assistenziale globale (diagnostica e terapeutica)

Una accurata analisi può consentire di inquadrare bene il "caso" e identificare gli elementi su cui focalizzare l'intervento

Perché sono in aumento i bambini con anomalie dello sviluppo NPSM e del comportamento?

- **Aumento dell'età media di procreazione con ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (ART), il rischio prevalente sembra riconducibile particolarmente ai rischi di mutazioni nei gameti genitoriali che sono età correlati.**
- **Relativa persistenza, nonostante le campagne di prevenzione, della esposizione a fattori potenzialmente nocivi in fase di sviluppo precoce (embrio fetale) vd interferenti endocrini e sostanze mutagene (teratogeni)**
- **Aumento sopravvivenza di soggetti a rischio di patologia dello sviluppo primitiva e secondaria : patologia genetica, prematuri, affetti da patologia acuta a carico del SNC, patologia cronica sistemica**

RESEARCH

Open Access



Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated **imprinting disorders** for mothers aged ≥ 30 years

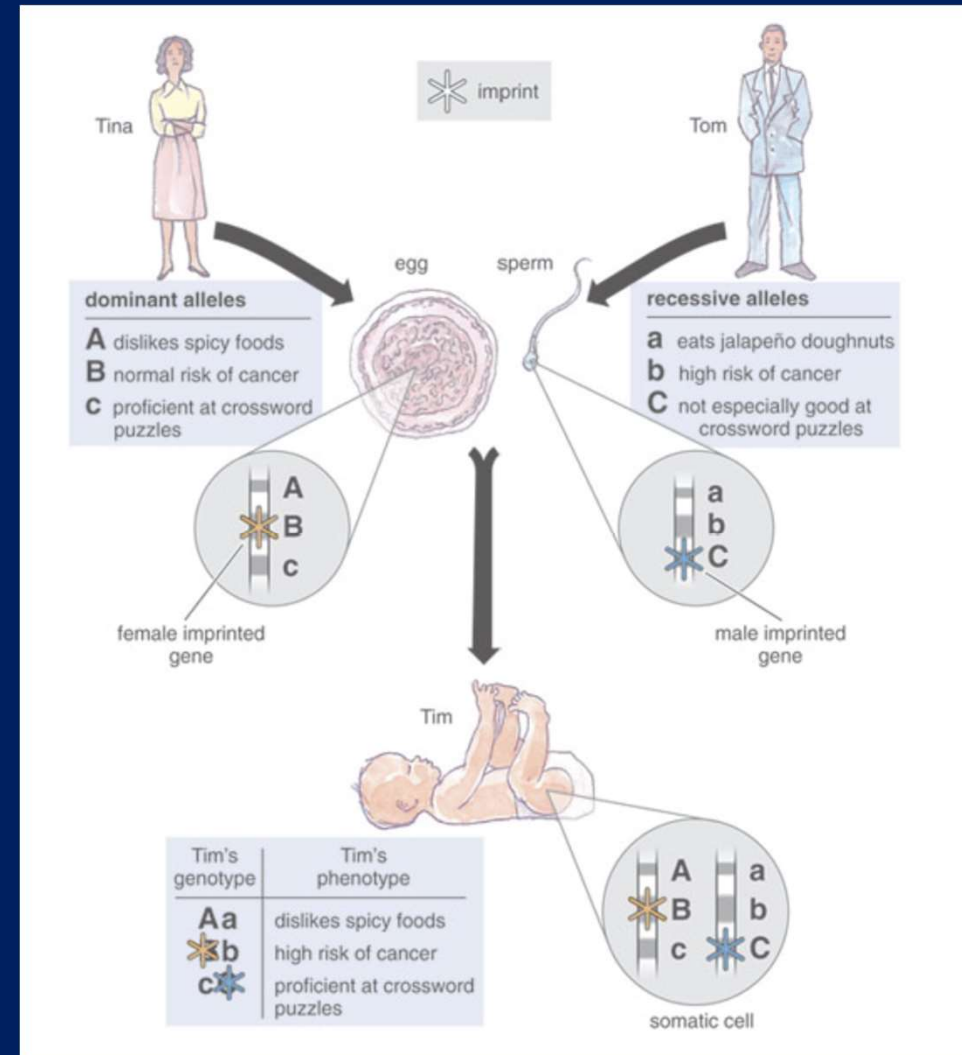
Kaori Hara-Isono^{1,2}, Keiko Matsubara¹, Masashi Mikami³, Takahiro Arima⁴, Tsutomu Ogata^{1,5}, Maki Fukami¹ and Masayo Kagami^{1*}

Genomic imprinting is the process by which only one copy of a gene in an individual (either from their mother or their father) is expressed, while the other copy is suppressed.

Unlike genomic mutations that can affect the ability of inherited genes to be expressed, genomic imprinting does not affect the DNA sequence itself.

Instead, gene expression is silenced by the epigenetic addition of chemical tags to the DNA during egg or sperm formation.

Epigenetic tags on imprinted genes usually stay in place for the life of the individual.



Perché sono in aumento i bambini con anomalie dello sviluppo NPSM e del comportamento?

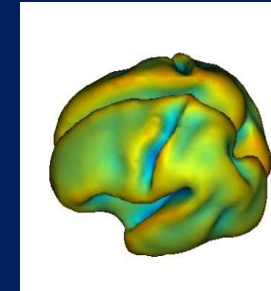
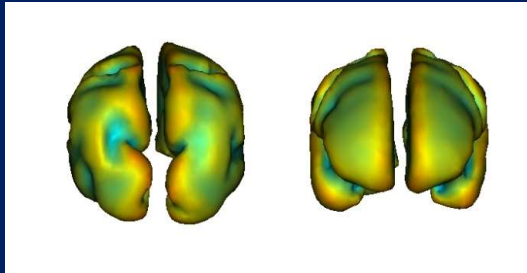
- **Aumento dell'età media di procreazione con ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (ART), il rischio prevalente sembra riconducibile particolarmente ai rischi di mutazioni nei gameti genitoriali che sono età correlati.**
- **Relativa persistenza, nonostante le campagne di prevenzione, della esposizione a fattori potenzialmente nocivi in fase di sviluppo precoce (embrione fetale) vd interferenti endocrini e sostanze mutagene (teratogeni)**
- **Aumento sopravvivenza di soggetti a rischio di patologia dello sviluppo primitiva e secondaria : patologia genetica, prematuri, affetti da patologia acuta a carico del SNC, patologia cronica sistemica**

- **Diagnosi per alcune problematiche ancora tardiva, nonostante miglioramento delle tecniche di screening esteso alle patologie metaboliche e delle funzionalità neurosensoriali alla nascita, e al miglioramento della copertura assistenziale con la applicazione su larga scala degli screening di sviluppo (Ritardo NPSM/Autismo)**
- **Cambiamenti profondi in ambito di assetto familiare e sociale (disturbi del comportamento, problematiche relazionali)**
- **Richiesta in ambito scolastico e familiare di livelli prestazionali maggiori (stress)→ slatentizzazione di problematiche in soggetti a maggiore vulnerabilità costituzionale (scadente resilienza)**

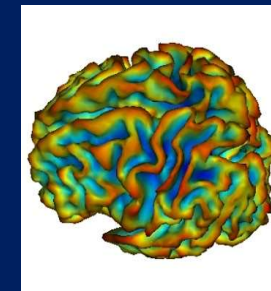
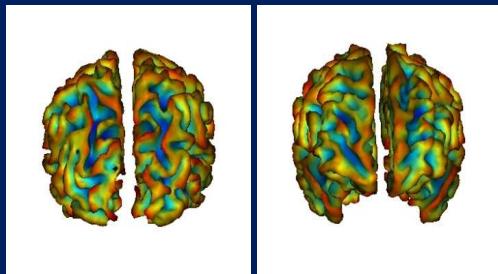
Lo sviluppo cerebrale è stato alla base
della selezione della specie umana come
dominante

Brain surface (Cortex) from birth to school age

Birth ~30wks

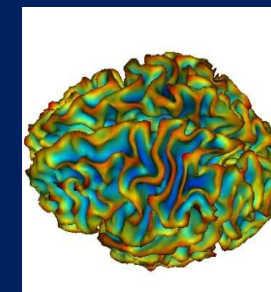
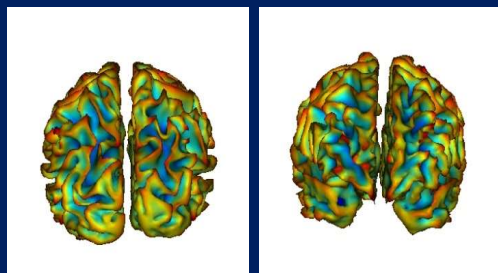


Term ~40wks



**Longitudinal cohort of Preterm babies
scanned from birth to term age, to 6-7 and
9-12 years of age
GA from 24-36wks, AGA and IUGR**

6years



Forebrain is the seat of voluntary action, perceptions, conscious awareness, cognition, emotion

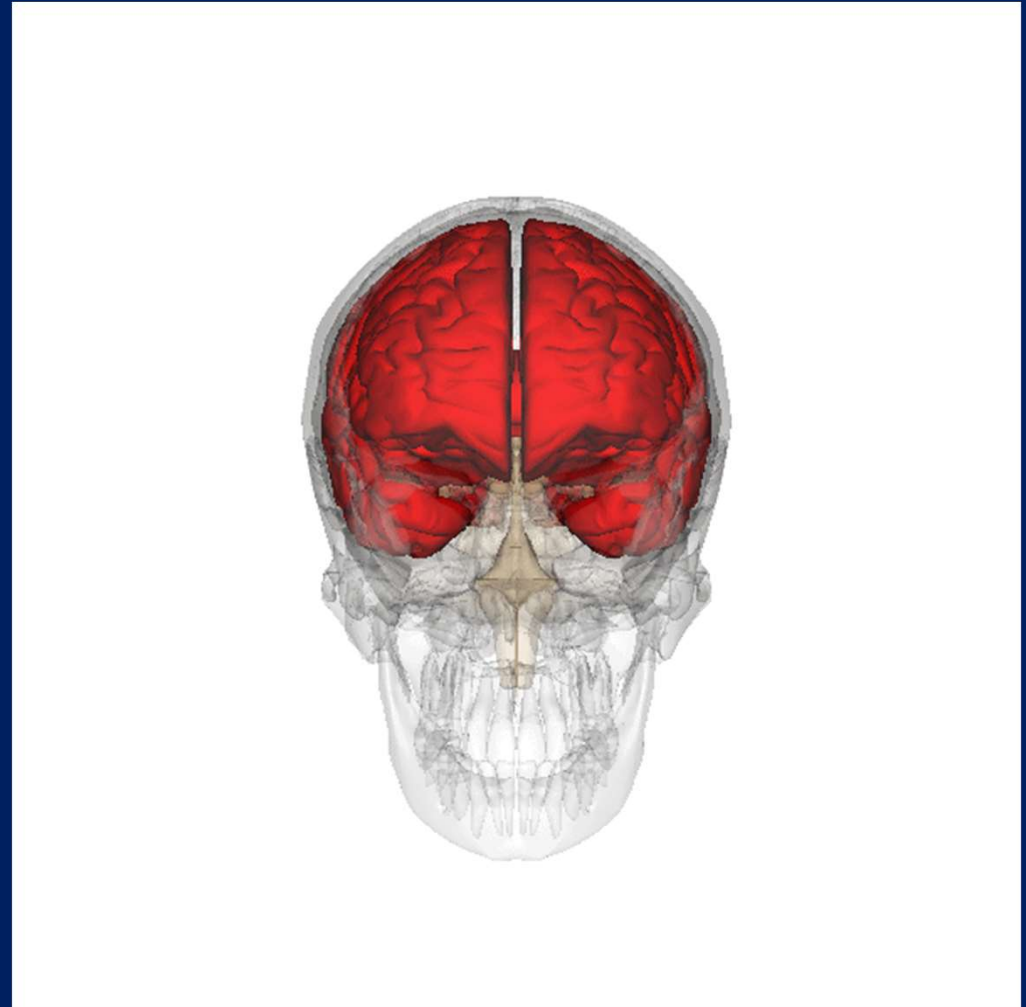
- **Telencephalon**

- Cortex – neocortex, hippocampus, olfactory cortex
- Basal telencephalon – basal ganglia, amygdala, hippocampus

- **Diencephalon**

- Thalamus

- Hypothalamus



Forebrain is the seat of voluntary action, perceptions, conscious awareness, cognition, emotion

- **Telencephalon**
 - Cortex – neocortex, hippocampus, olfactory cortex
 - Basal telencephalon – basal ganglia, amygdala, hippocampus
- **Diencephalon**
 - **Thalamus**
 - **Hypothalamus**



Mesencephalon

Mesencephalon is a portion of the central nervous system associated with vision, hearing, motor control, sleep/wake, arousal (alertness), and temperature regulation.

•Metencephalon

- pons and the cerebellum;

it contains:

- a portion of the fourth ventricle,
- trigeminal nerve (CN V),
- abducens nerve (CN VI),
- facial nerve (CN VII),
- and a portion of the vestibulocochlear nerve (CN VIII).



Mesencefalo

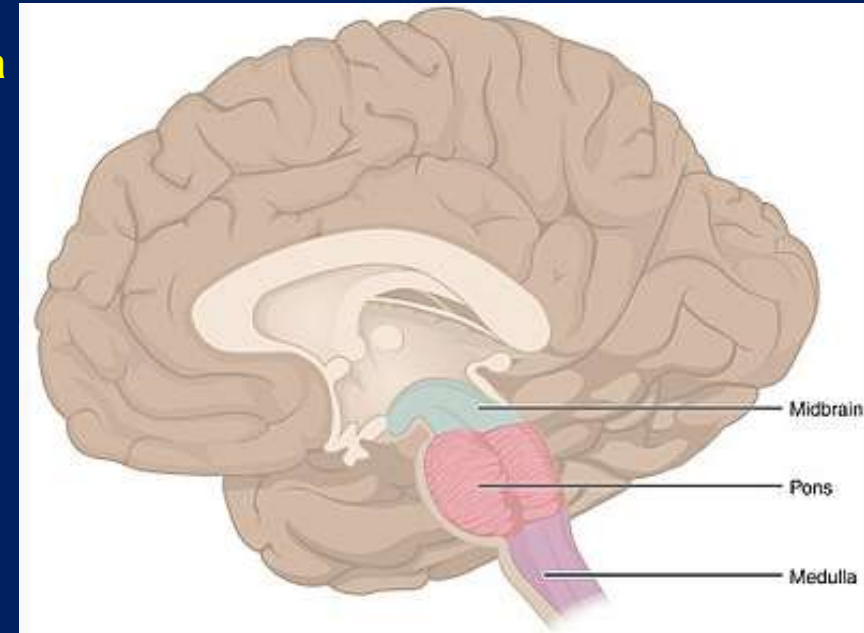
Il mesencefalo è a sua volta formato da due parti, il tetto e il tegmento. Il tetto si trova nella parte posteriore del mesencefalo e contiene due collicoli superiori e due collicoli inferiori, questi collicoli sembrano rigonfiamenti del tronco cerebrale. Il tegmento ha il compito di controllare i movimenti dell'occhio; esso controlla inoltre alcuni aspetti dell'abilità motoria ed è coinvolto nell'elaborazione di stimoli dolorifici.

Ponte

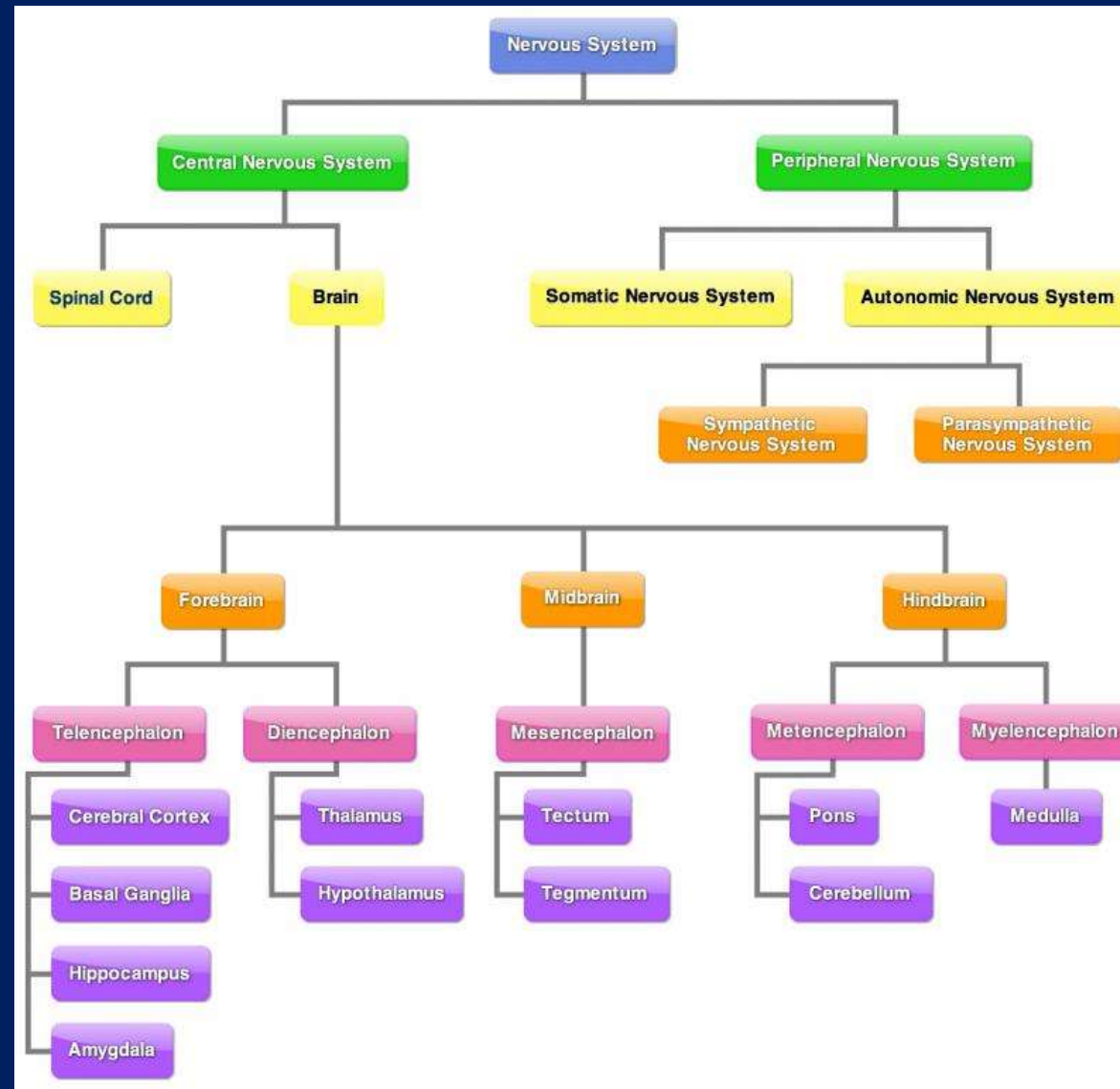
Il ponte è una grossa protuberanza del tronco cerebrale, che costituisce parte del pavimento del quarto ventricolo cerebrale, e posteriormente si unisce con il cervelletto tramite il peduncolo cerebellare medio.

Bulbo (midollo allungato)

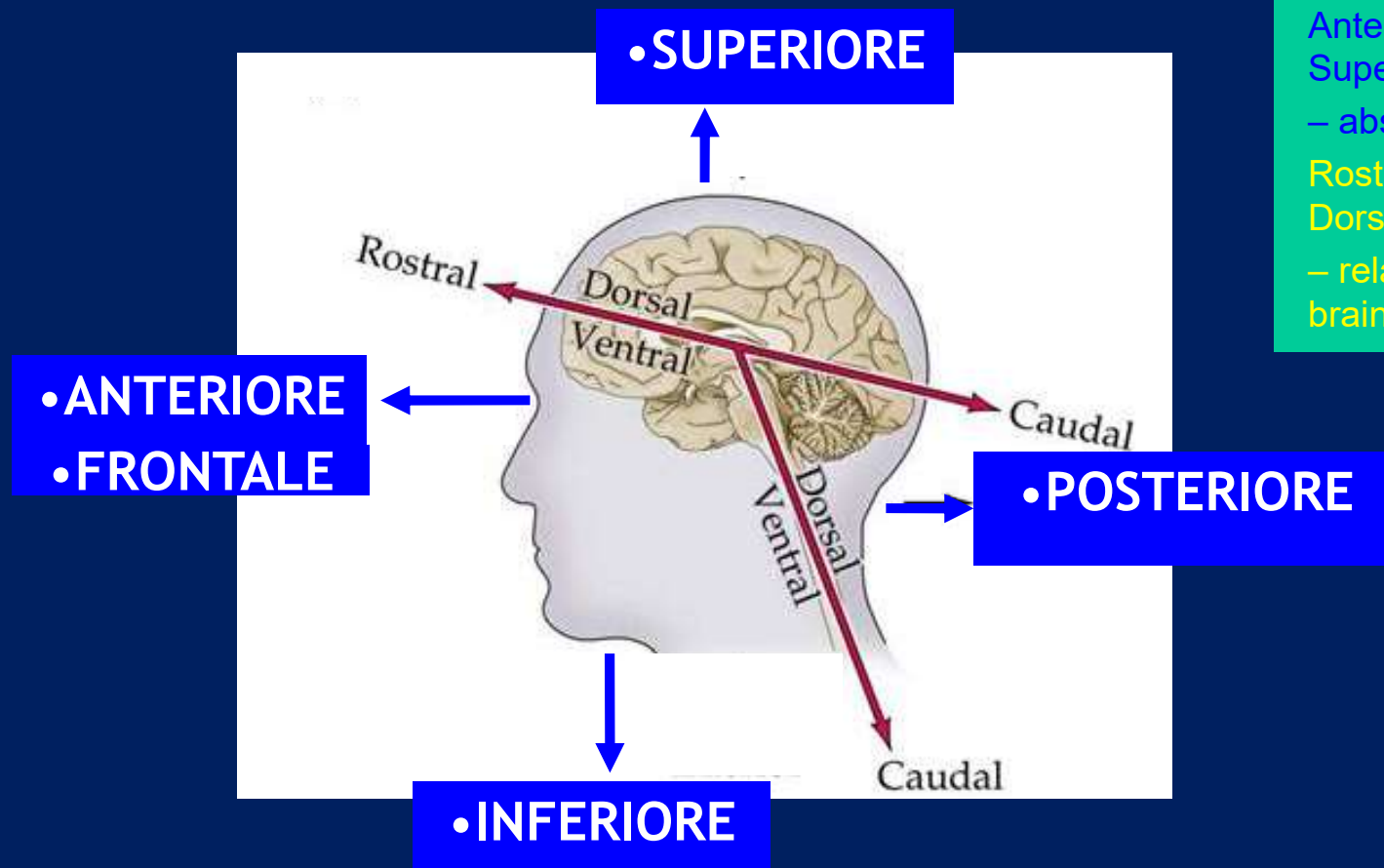
Risalendo verso il cranio, il midollo spinale si modifica progressivamente e diventa più complesso, per articolarsi infine nel midollo allungato o bulbo. A livello di esso si incrociano le vie piramidali. Contiene centri per la regolazione delle funzioni viscerali respirazione, pressione sanguigna.



Divisions of the nervous system

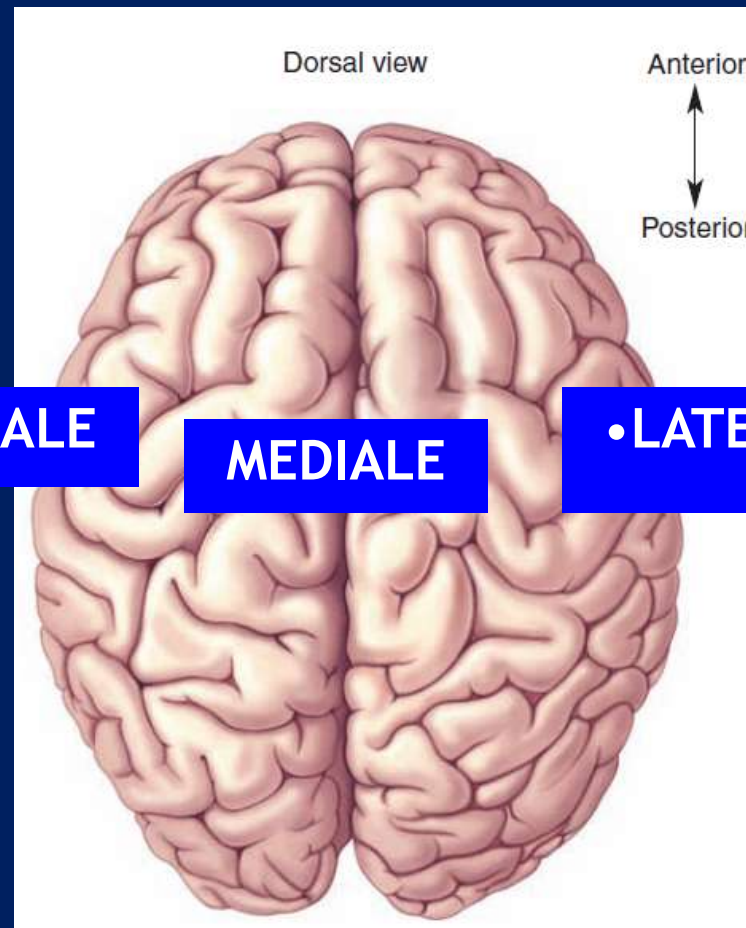


Assi di orientamento



Anterior/Posterior,
Superior/Inferior
– absolute axis system
Rostral/Caudal,
Dorsal/Ventral/Medial/Lateral
– relative to the long axis of the
brain or spinal cord

Mediale - laterale

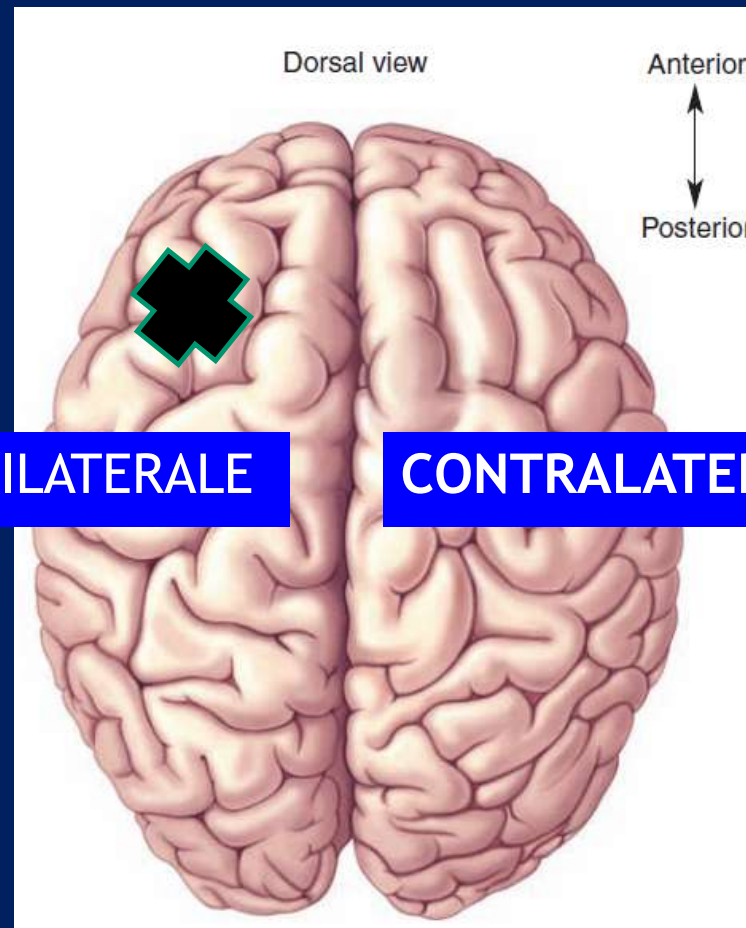


LATERALE

MEDIALE

•LATERALE

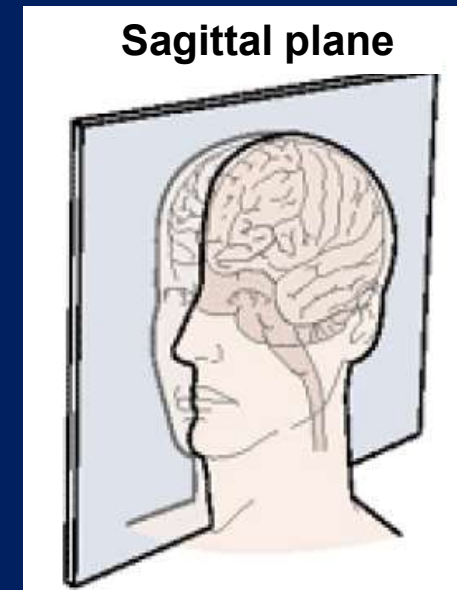
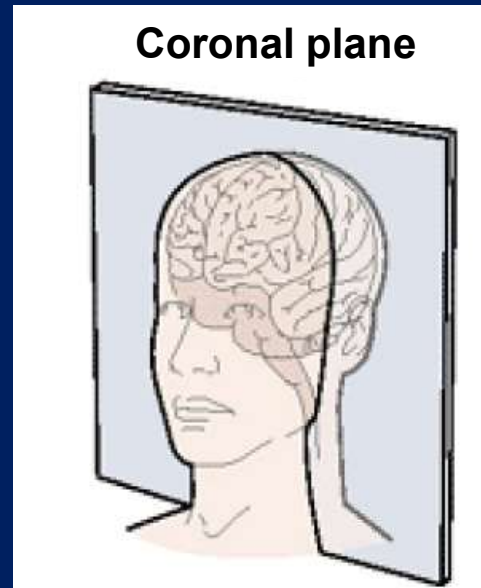
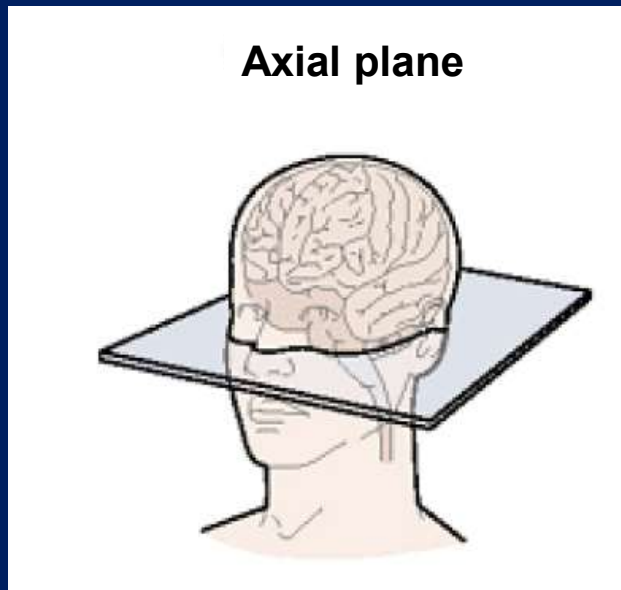
Ipsilaterale controlaterale – sullo stesso lato o su quello opposto



IPSILATERALE

CONTRALATERALE

Piani di taglio (sezione) cerebrali



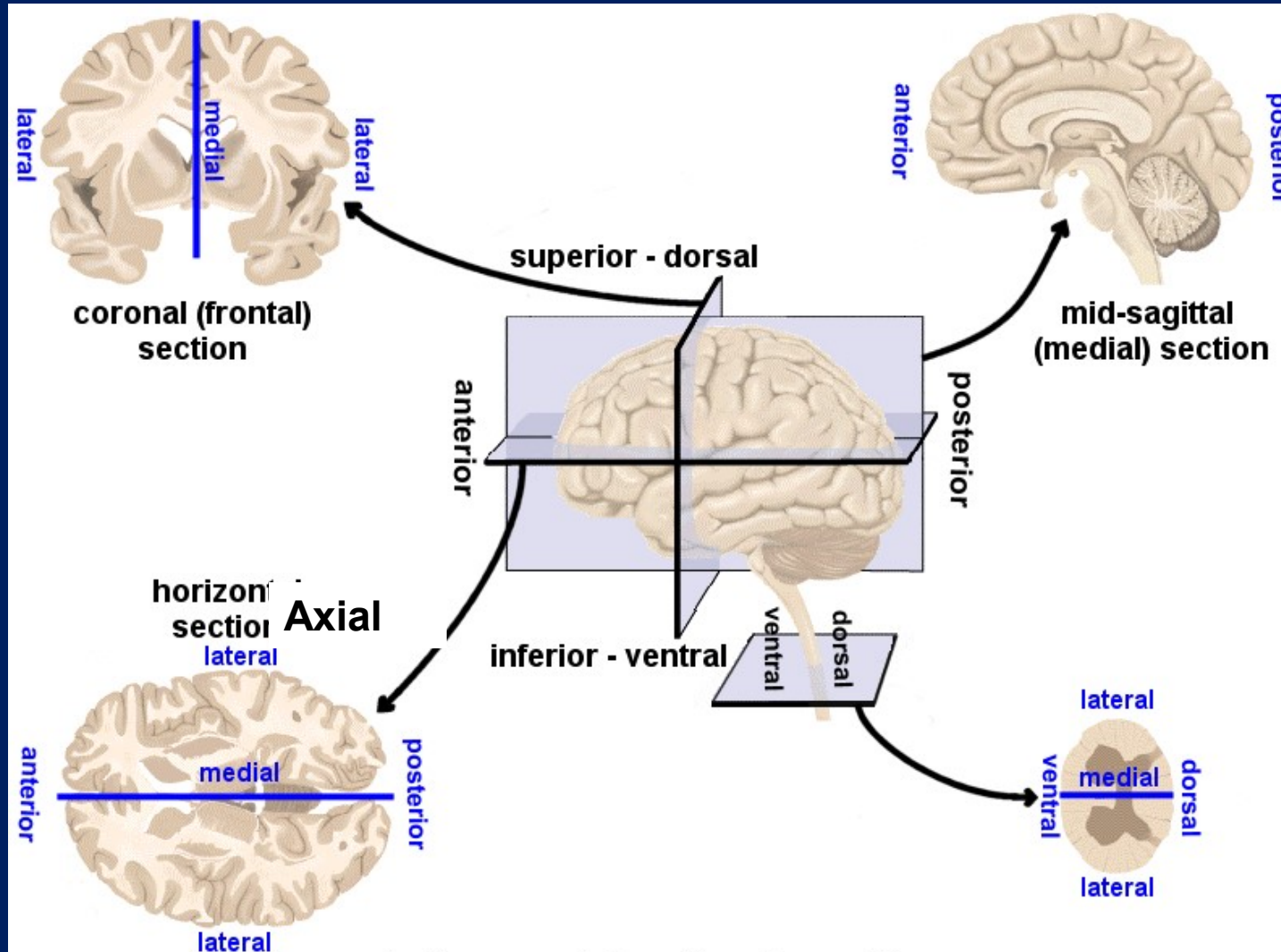
Ecografia cerebrale

Fontanella sfenoidale per assiale

Fontanella anteriore e posteriore per coronale
e sagittale



Piani di sezione

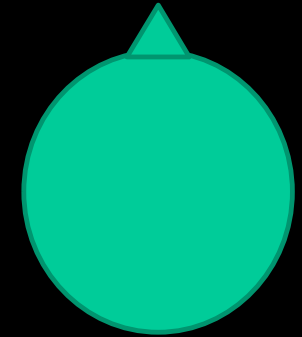


Che scansione è ?

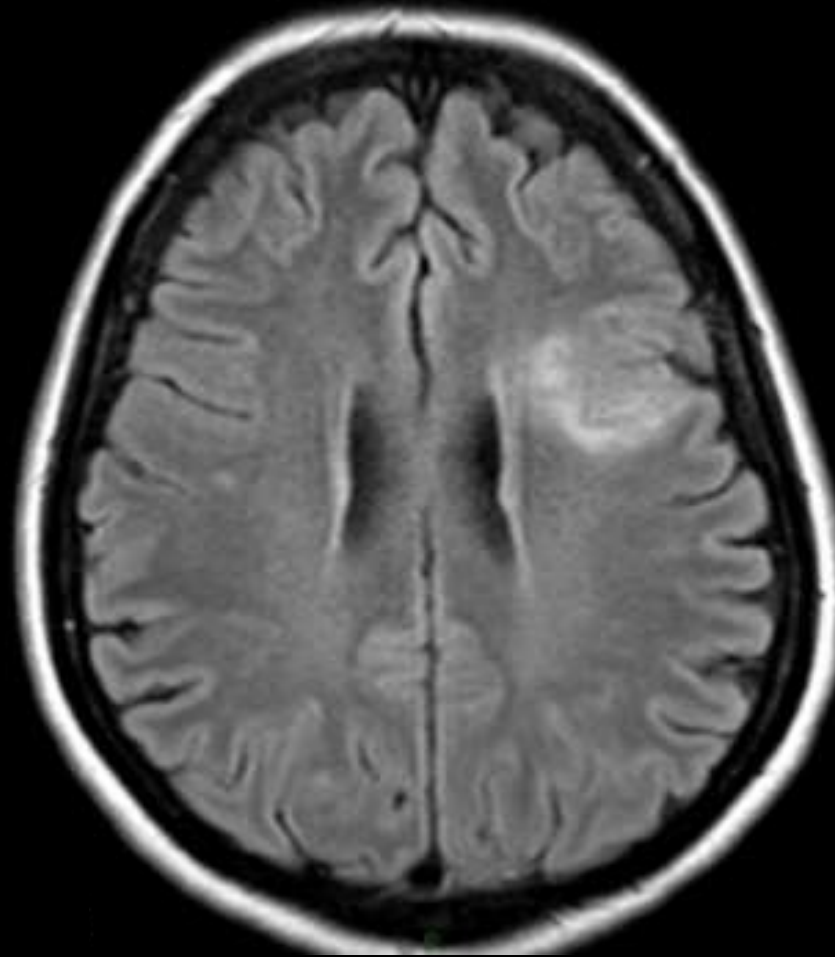


Scansione assiale

Visto "dal basso verso alto"

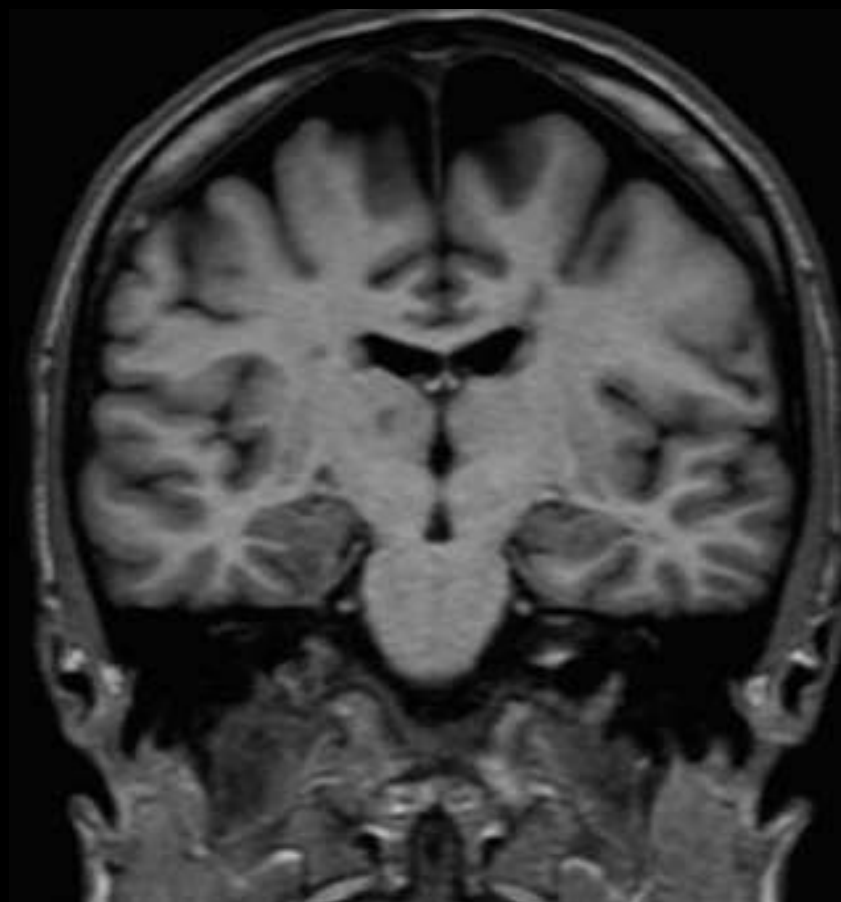


DESTRO



SINISTRO

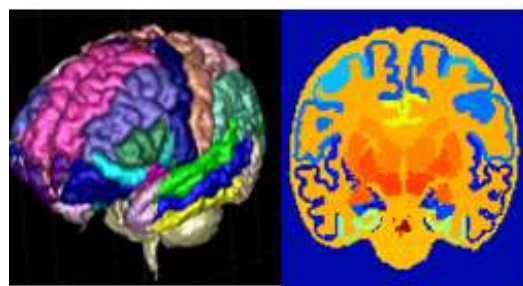
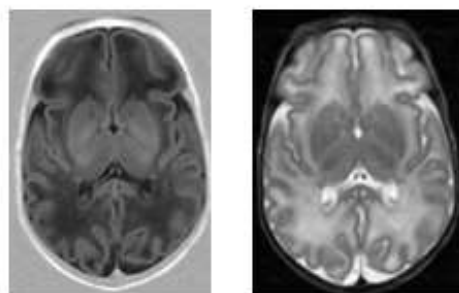
DESTRO



SINISTRO

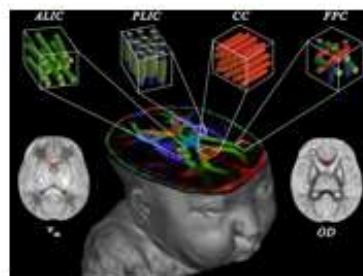
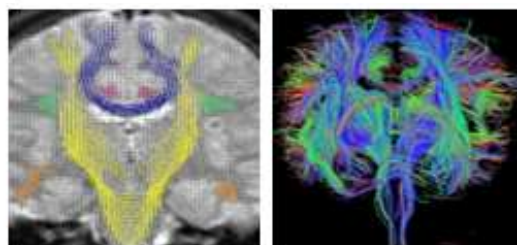
Tecniche di RM avanzate: strumenti multimodali di studio dello sviluppo cerebrale e delle lesioni cerebrali

MACROSTRUTTURA



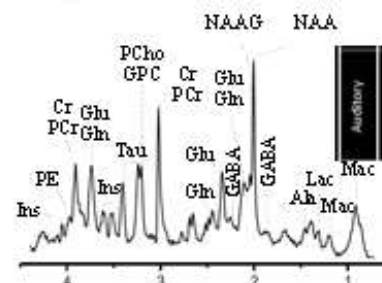
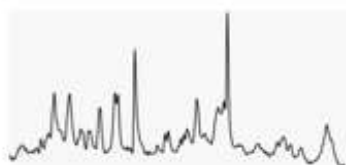
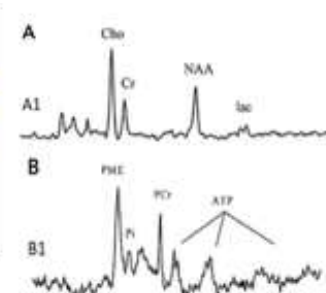
T1-T2, 3D MRI

MICROSTRUTTURA



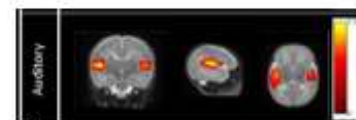
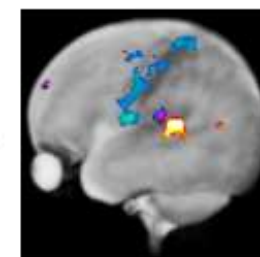
DWI-DTI

METABOLISMO



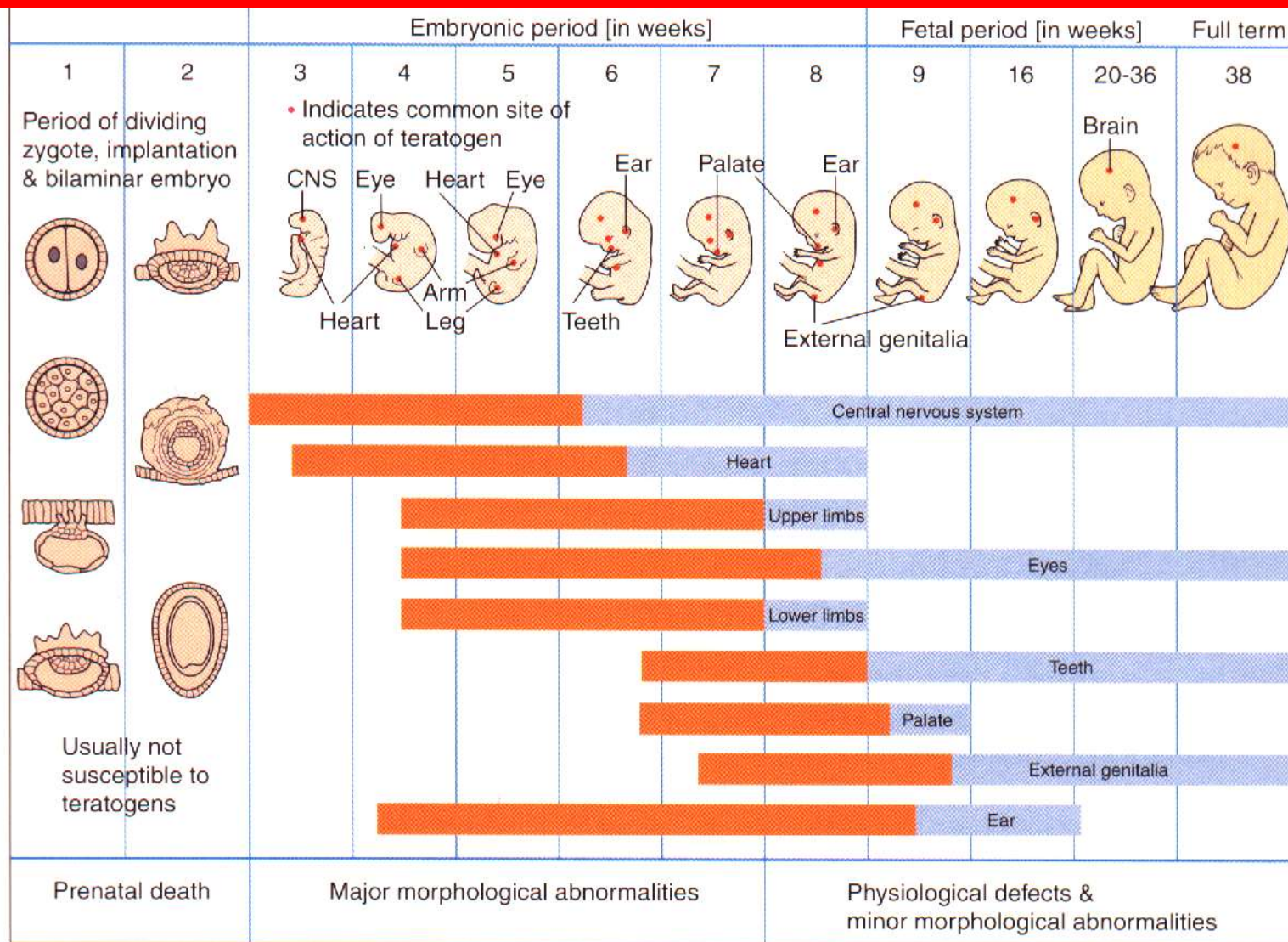
MRS

RM FUNZIONALE

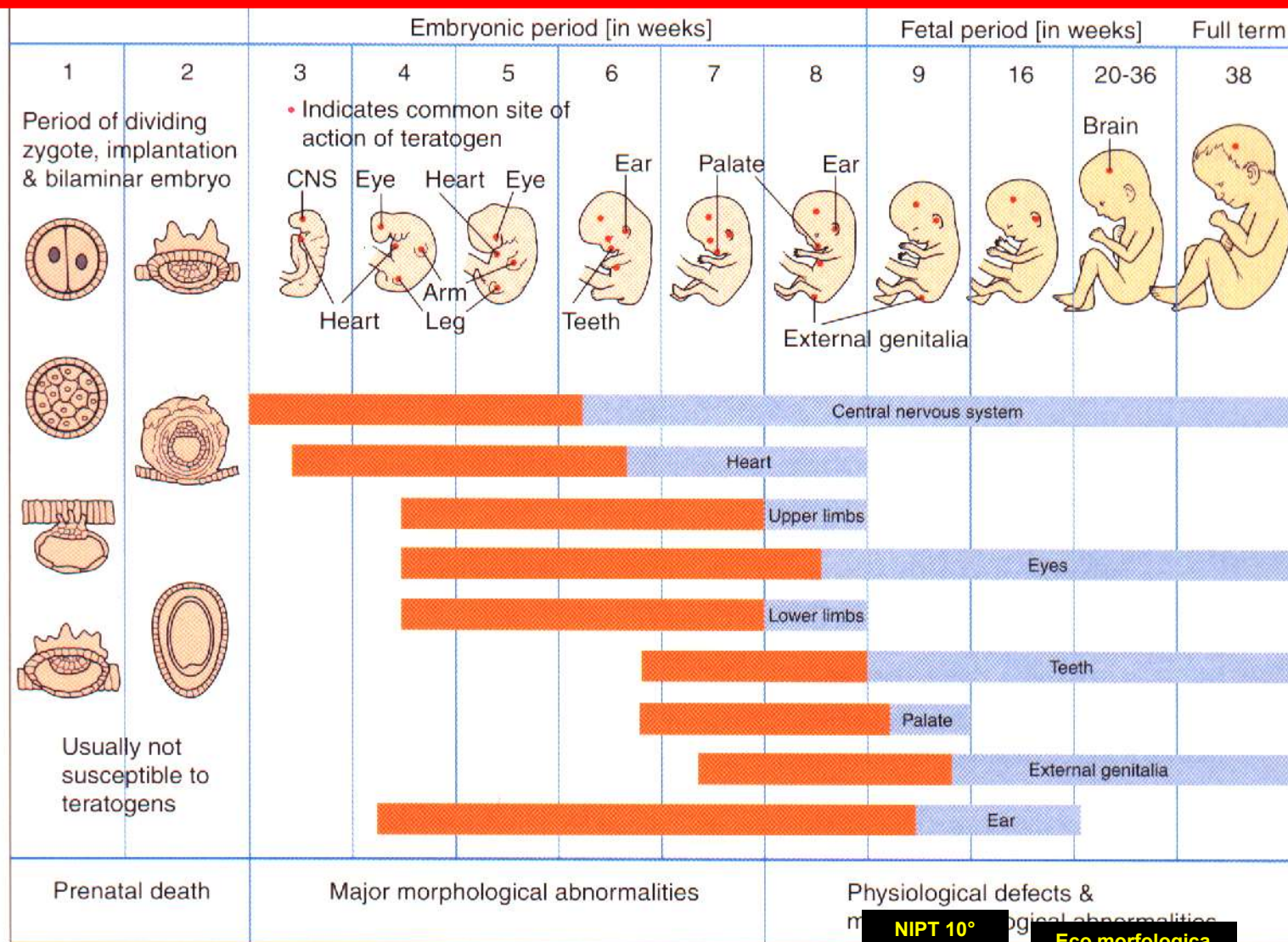


f-MRI

Lo sviluppo embrionofetale SNC



Critical periods of development (dark shaded areas denote highly sensitive periods). (Reproduced from Moore & Persaud¹³ with permission.)



NIPT 10^o seg
Aneuploidie

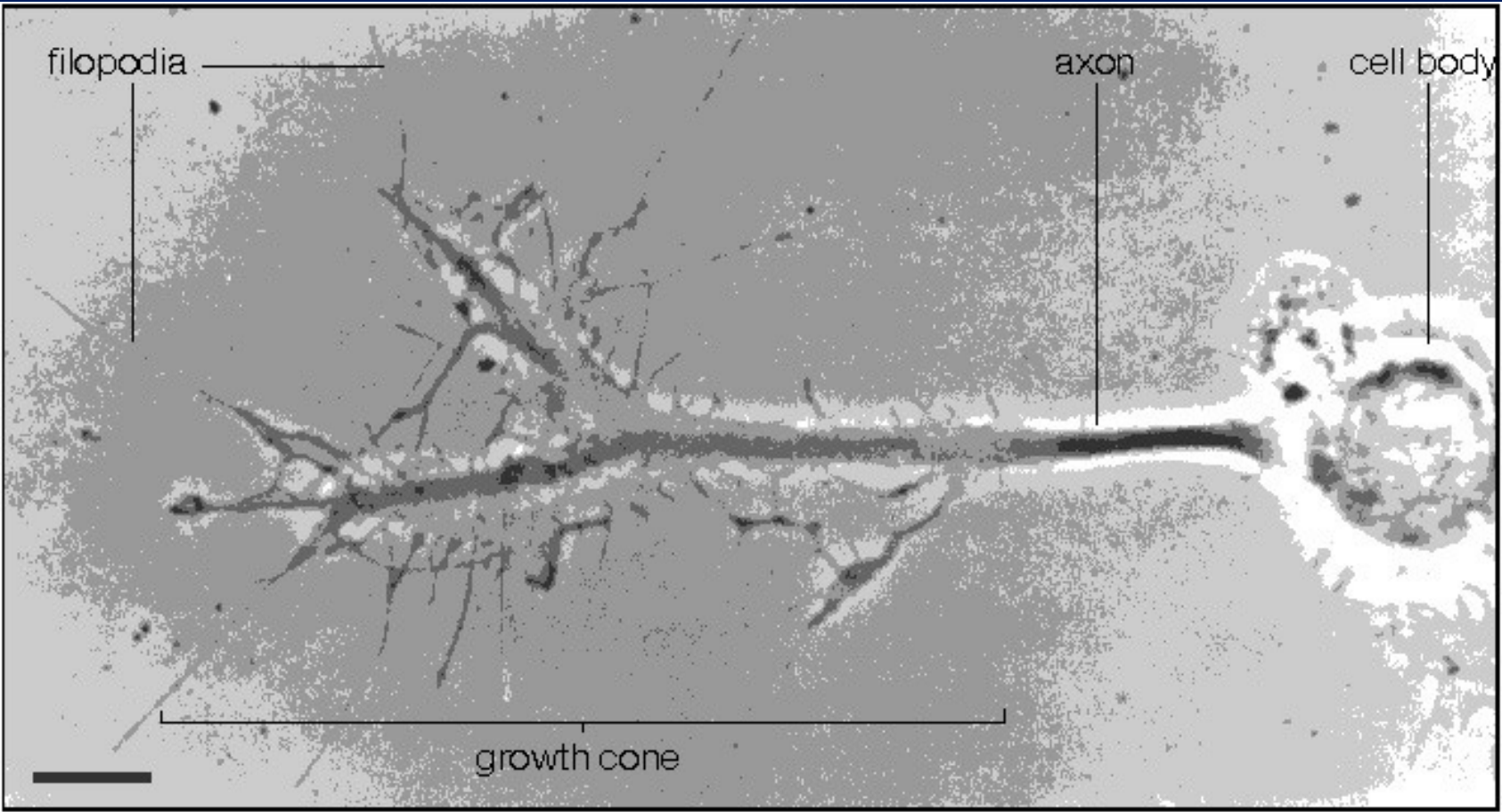
Eco morfologica
19-21 seg

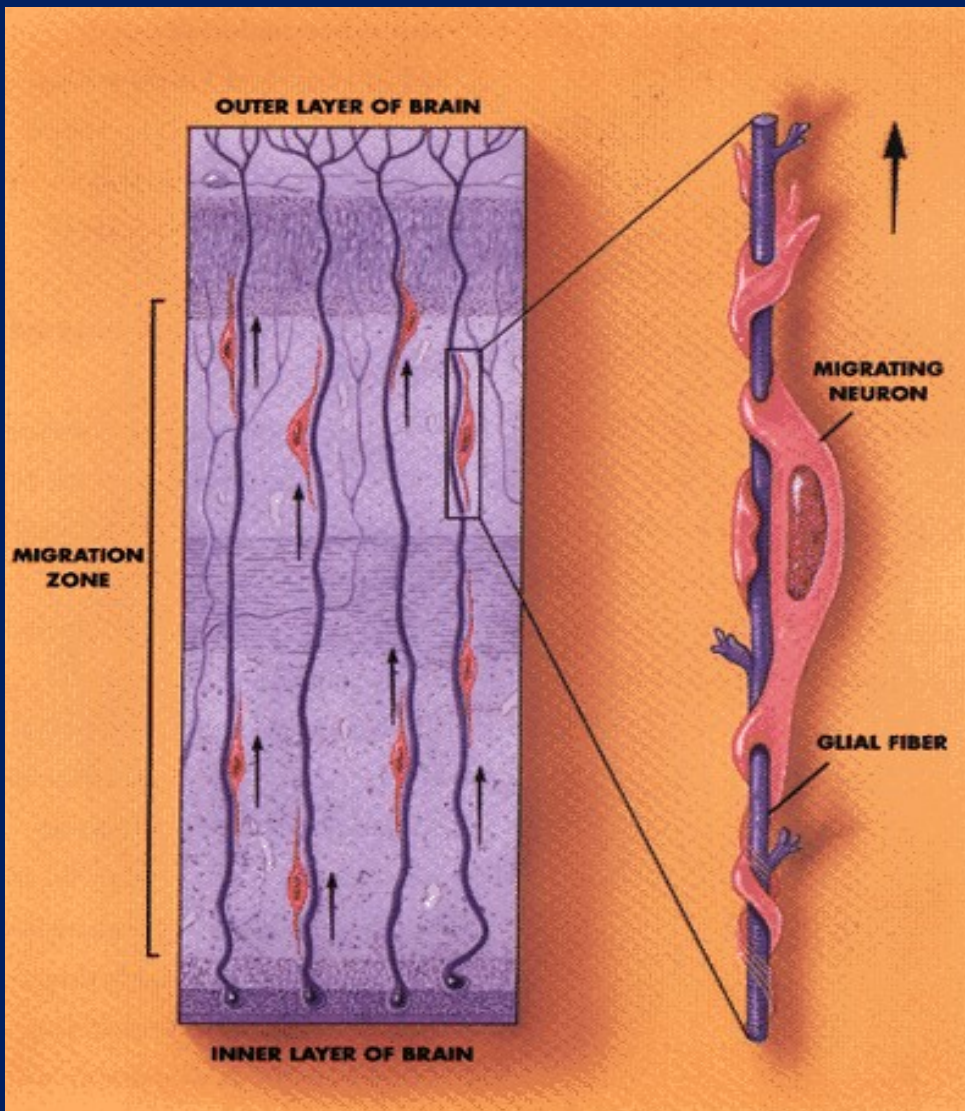
Critical periods of development (dark shaded areas denote highly sensitive periods). (reproduced from Moore & Persaud¹³ with permission.)

METODO	Tipo di ANALISI	Settimane di GESTAZIONE	SENSIBILITÀ (Detection rate)	FALSI - positivi	Rischio ABORTO spontaneo
Screening 1° trimestre	Non invasivo	11-13	65% - 70%	5%	No
Screening 2° trimestre	Non invasivo	15-19	69% - 81%	5%	No
Test traslucenza nucale	Non invasivo	11-13	64% - 70%	5%	No
Test integrato sierologico	Non invasivo	11-13 & 15-19	85% - 88%	5%	No
Test integrato	Non invasivo	11-13 & 15-19	94% - 96%	5%	No
Villocentesi	Invasivo	10-13	> 99%	< 0.1%	1% - 2%
Amniocentesi	Invasivo	16-21	> 99%	< 0.1%	0,5% - 1%
Funicolocentesi	Invasivo	18-24	> 99%	< 0.1%	1% - 2%



6 settimane sviluppo

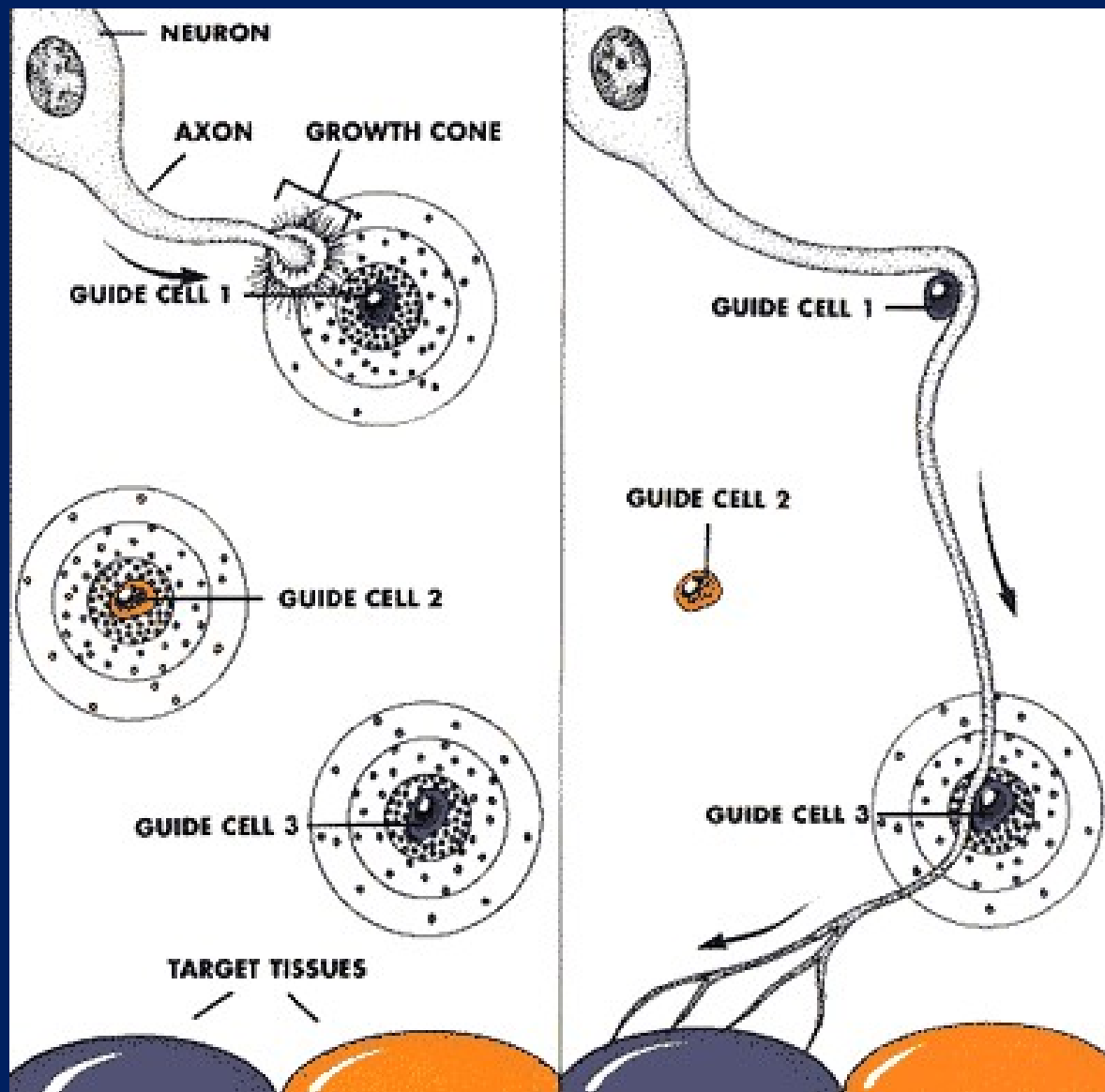




- As the brain develops, neurons migrate from the inner surface to form the outer layers.
- Left:
- Immature neurons use fibers from cells called glia as highways to carry them to their destinations.
- Right: A single neuron, shown about 2,500 times its actual size, moves on a glial fiber. (10^{-6} m/hr)

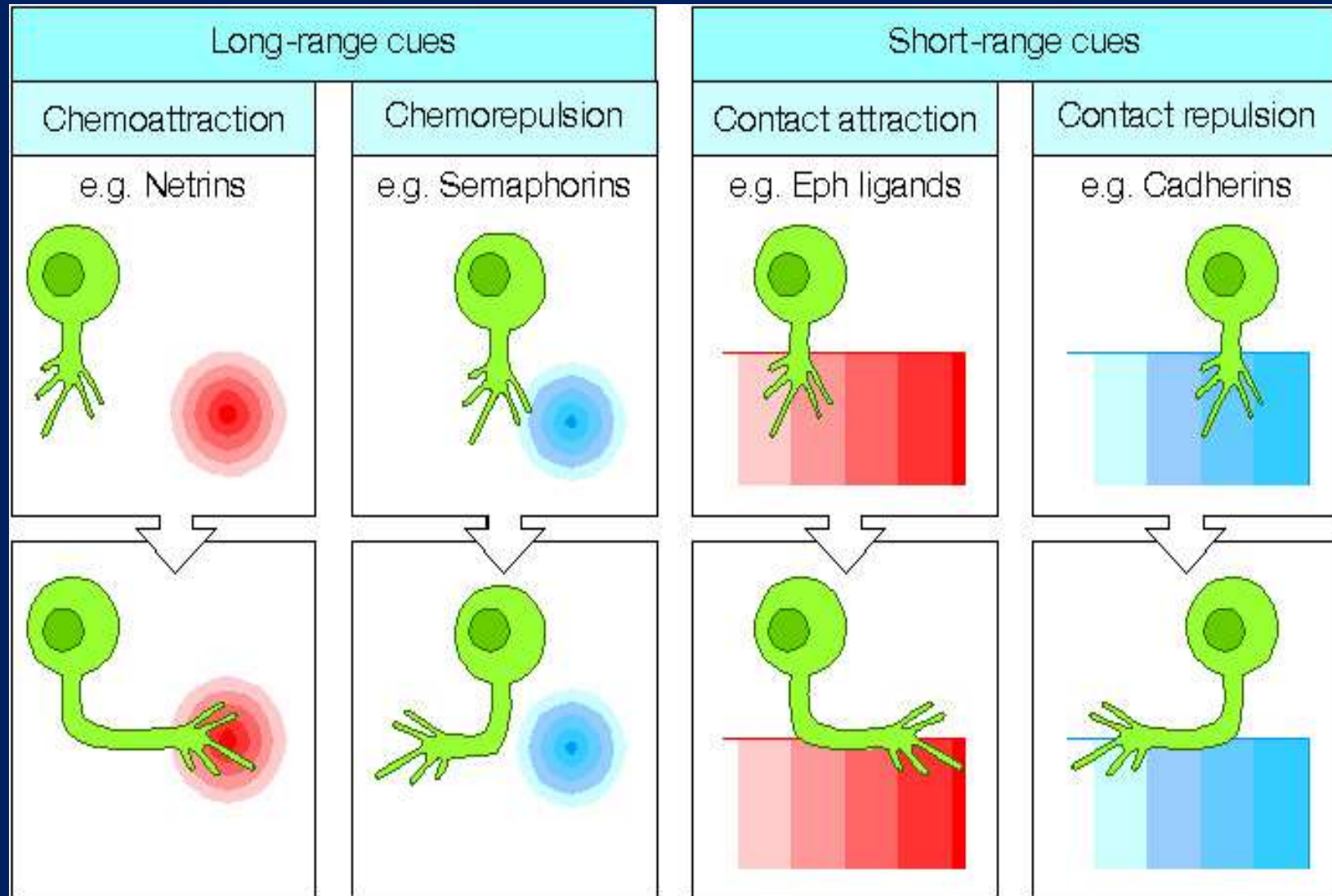


6 settimane sviluppo

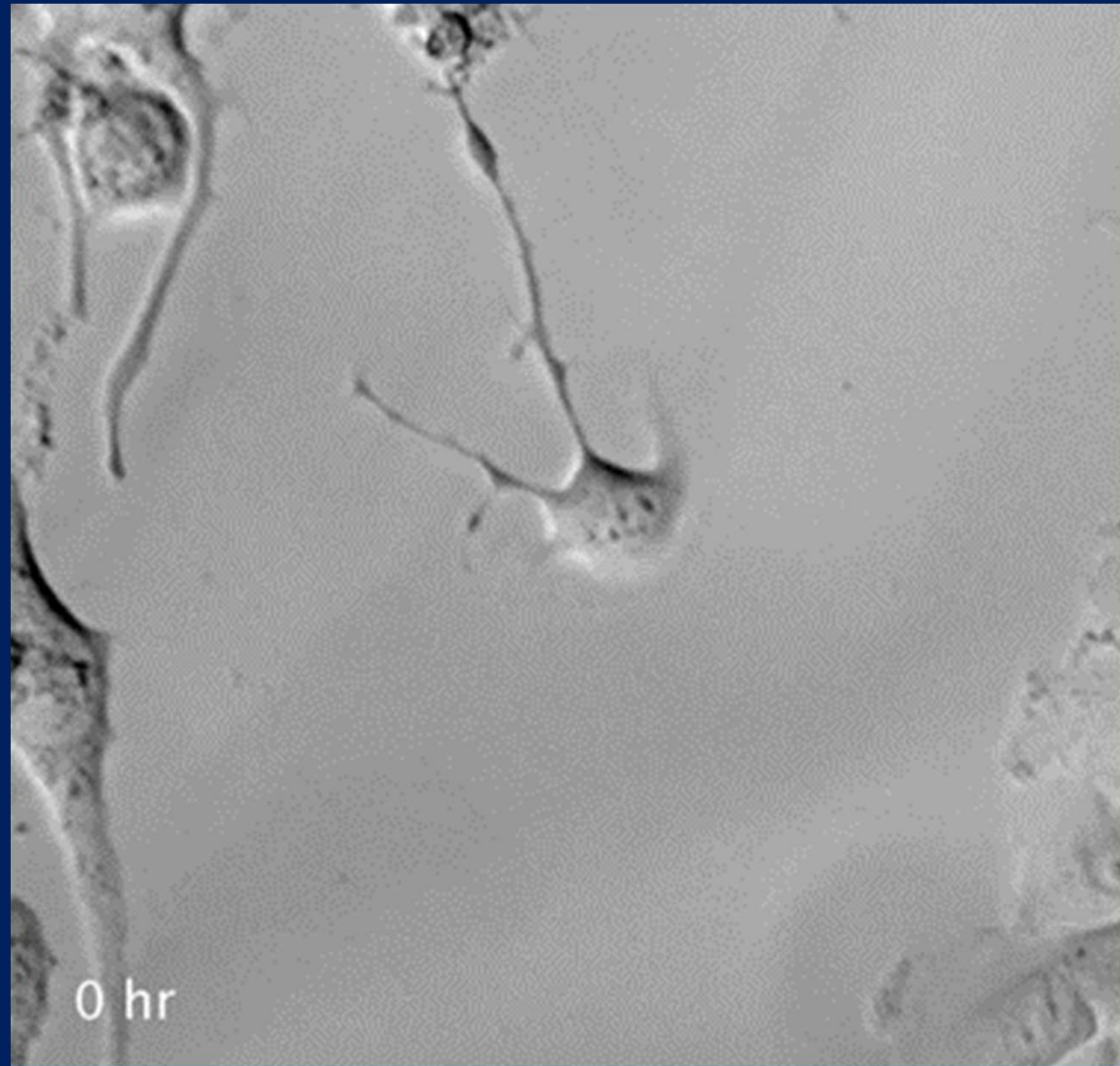


- Axons locate their target tissues by using chemical attractants (blue) and repellants (orange) located around or on the surface of guide cells.
- Left: An axon begins to grow toward target tissue.
- Guide cells 1 and 3 secrete attractants that cause the axon to grow toward them, while guide cell 2 secretes a repellant.
- Surfaces of guide cells and target tissues also display attractant molecules (blue) and repellant molecules (orange).
- Right: A day later, the axon has grown around only guide cells 1 and 3.

Semaforine, netrine, efrine, caderine- neuroligine,neurexine



Migrazione video



VIDEO MIGRAZIONE CELL

Glial-Guidance

recording time: 160 min

Omim - SEMAFORINE

semaphorin View Results as:
Display: Highlights

Search: 'semaphorin'
Results: 52 entries. | | | | |

- 1: * 601124. SEMAPHORIN 3F; SEMA3F
Cytogenetic location: 3p21.31, Genomic coordinates (GRCh38): 3:50,155,044-50,189,074
Matching terms: semaphorin
[▶ Links](#)
- 2: * 607961. SEMAPHORIN 7A; SEMA7A
Cytogenetic location: 15q24.1, Genomic coordinates (GRCh38): 15:74,409,283-74,433,958
Matching terms: semaphorin
[▶ Gene-Phenotype Relationships](#) [▶ Links](#)
- 3: * 603961. SEMAPHORIN 3A; SEMA3A
Cytogenetic location: 7q21.11, Genomic coordinates (GRCh38): 7:83,956,845-84,492,723
Matching terms: semaphorin
[▶ Gene-Phenotype Relationships](#) [▶ Links](#)
- 4: * 601281. SEMAPHORIN 3B; SEMA3B
Cytogenetic location: 3p21.31, Genomic coordinates (GRCh38): 3:50,267,557-50,277,170
Matching terms: semaphorin
[▶ Links](#)

3: * 603961. SEMAPHORIN 3A; SEMA3A

Cytogenetic location: 7q21.11, Genomic coordinates (GRCh38): 7:83,956,845-84,492,723

Matching terms: semaphorin

▼ Gene-Phenotype Relationships ► Links

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
7q21.11	{Hypogonadotropic hypogonadism 16 with or without anosmia}	614897	AD	3

11: * 607292. SEMAPHORIN 4A; SEMA4A

Cytogenetic location: 1q22, Genomic coordinates (GRCh38): 1:156,149,672-156,177,750

Matching terms: semaphorin

▼ Gene-Phenotype Relationships ► Links

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
1q22	Cone-rod dystrophy 10	610283	AR	3
	Retinitis pigmentosa 35	610282	AR, AD	3

12: * 608166. SEMAPHORIN 3E; SEMA3E

Cytogenetic location: 7q21.11, Genomic coordinates (GRCh38): 7:83,363,905-83,649,162

Matching terms: semaphorin

▼ Gene-Phenotype Relationships ► Links

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
7q21.11	?CHARGE syndrome	214800	AD	3

214800

CHARGE SYNDROME

- CHD7 is a transcriptional regulator that binds to enhancer elements in the nucleoplasm.
- CHD7 also functions as a positive regulator of ribosomal RNA (rRNA) biogenesis in the nucleolus

Alternative titles; symbols

CHARGE ASSOCIATION--COLOBOMA, HEART ANOMALY, CHOANAL ATRESIA, RETARDATION, GENITAL AND EAR ANOMALIES
HALL-HITTNER SYNDROME; HHS

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
7q21.11	?CHARGE syndrome	214800	AD	3	SEMA3E	608166
8q12.2	CHARGE syndrome	214800	AD	3	CHD7	608892

•INHERITANCE

- Autosomal dominant

Nuovo caso 1-2% mosaicismo germinale

•GROWTH

- Postnatal growth retardation

•HEAD & NECK

•Head

- Microcephaly

•Face

- Square face
- Malar flattening
- Micrognathia
- Facial asymmetry

•Ears

- Small ears
- Lop ears
- Cup-shaped ears
- Deafness (sensorineural or mixed sensorineural and conductive)
- Mondini defect
- Hypoplastic semicircular canals

C = Coloboma

H = Heart defects

A = Atresia of the Choanae


R = Retardation of growth and developmental delay

G = Genital anomalies


E = Ear anomalies

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Mental retardation, variable severity
- Intellectual function may be high in milder cases
- Balance disturbances 

Peripheral Nervous System

- Facial palsy 
- Dysphagia
- Cranial nerve anomalies

Behavioral Psychiatric Manifestations

- Autistic features

•**INHERITANCE**

- Autosomal dominant

Nuovo caso

1-2% mosaicismo germinale

•**GROWTH**

- Postnatal growth retardation

•**HEAD & NECK**

•*Head*

- Microcephaly

•*Face*

- Square face
- Malar flattening
- Micrognathia
- Facial asymmetry

•*Ears*

- Small ears
- Lop ears
- Cup-shaped ears
- Deafness (sensorineural or mixed sensorineural and conductive)
- Mondini defect
- Hypoplastic semicircular canals

C = Coloboma

H = Heart defects

A = Atresia of the Choanae.

R = Retardation of growth and developmental delay.

G = Genital anomalies (malformazioni dei genitali)

E = Ear anomalies (malformazioni dell'orecchio)

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Mental retardation, variable severity
- Intellectual function may be high in milder cases
- Balance disturbances

Peripheral Nervous System

- Facial palsy
- Dysphagia
- Cranial nerve anomalies

Behavioral Psychiatric Manifestations

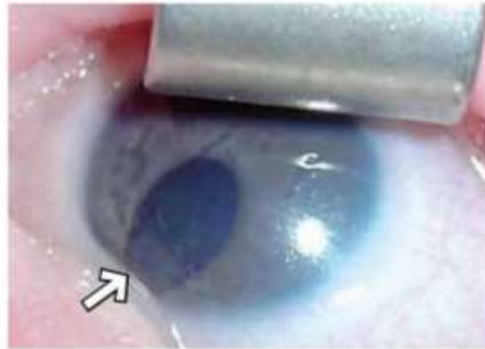
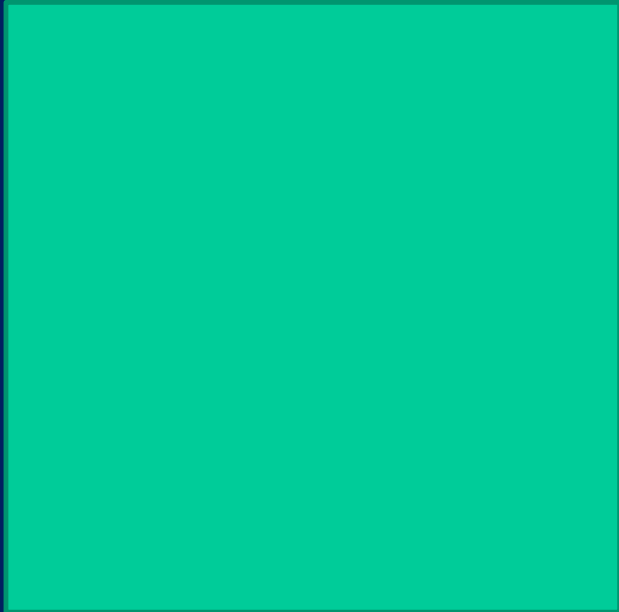
- Autistic features

AD (eccetto 1-2%)

Espressività variabile

CHARGE Syndrome







Review

Role of Netrin-1 Signaling in Nerve Regeneration

Xin-Peng Dun ^{1,2,*} and David B. Parkinson ¹

¹ Peninsula Schools of Medicine and Dentistry, Plymouth University, Plymouth, Devon PL6 8BU, UK; david.parkinson@plymouth.ac.uk

² School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

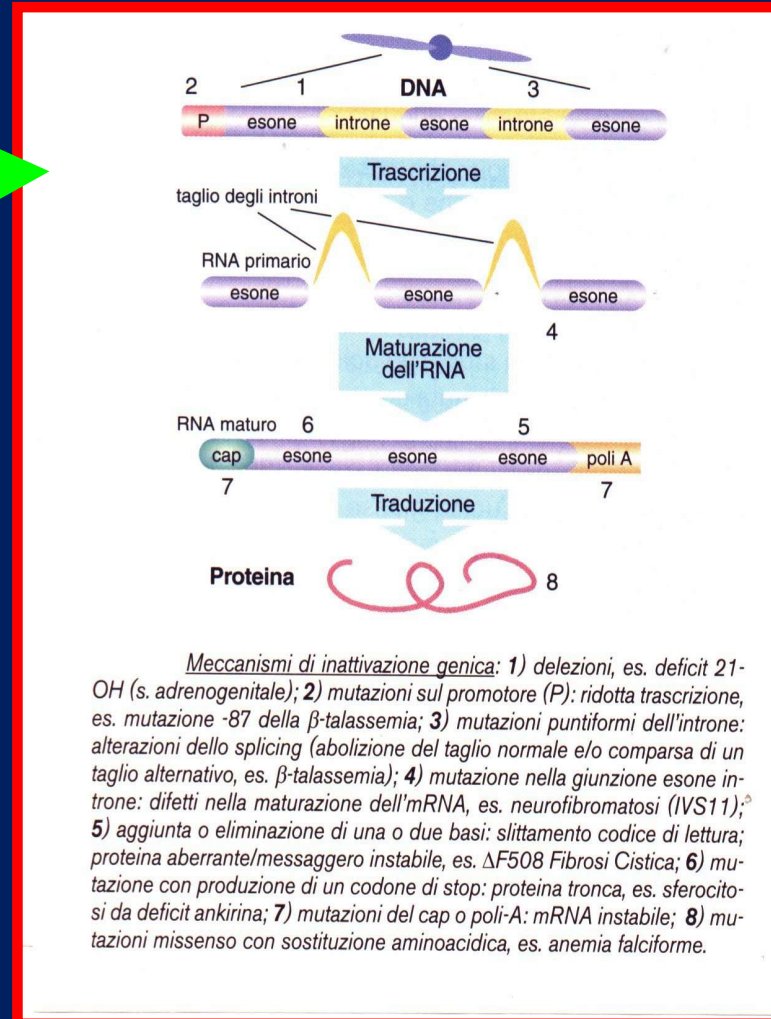
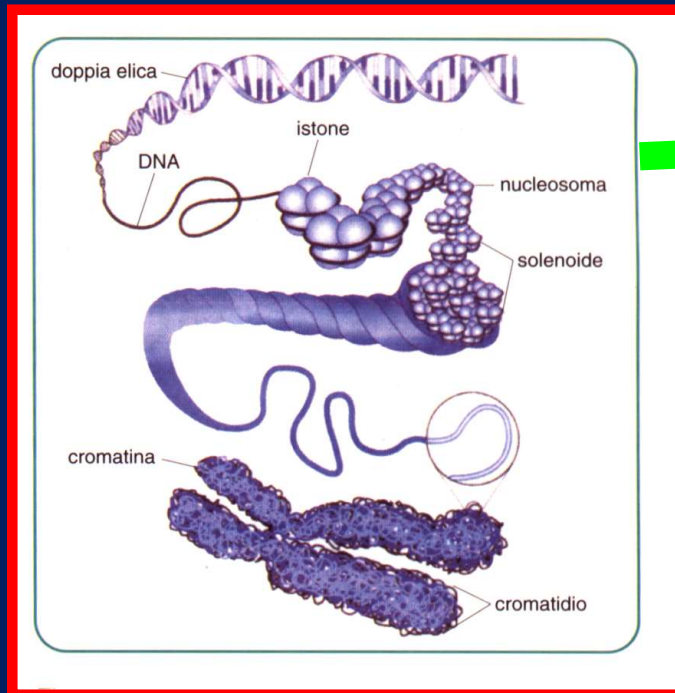
* Correspondence: xin-peng.dun@plymouth.ac.uk; Tel.: +44-1752-437-420

Academic Editor: Xiaofeng Jia

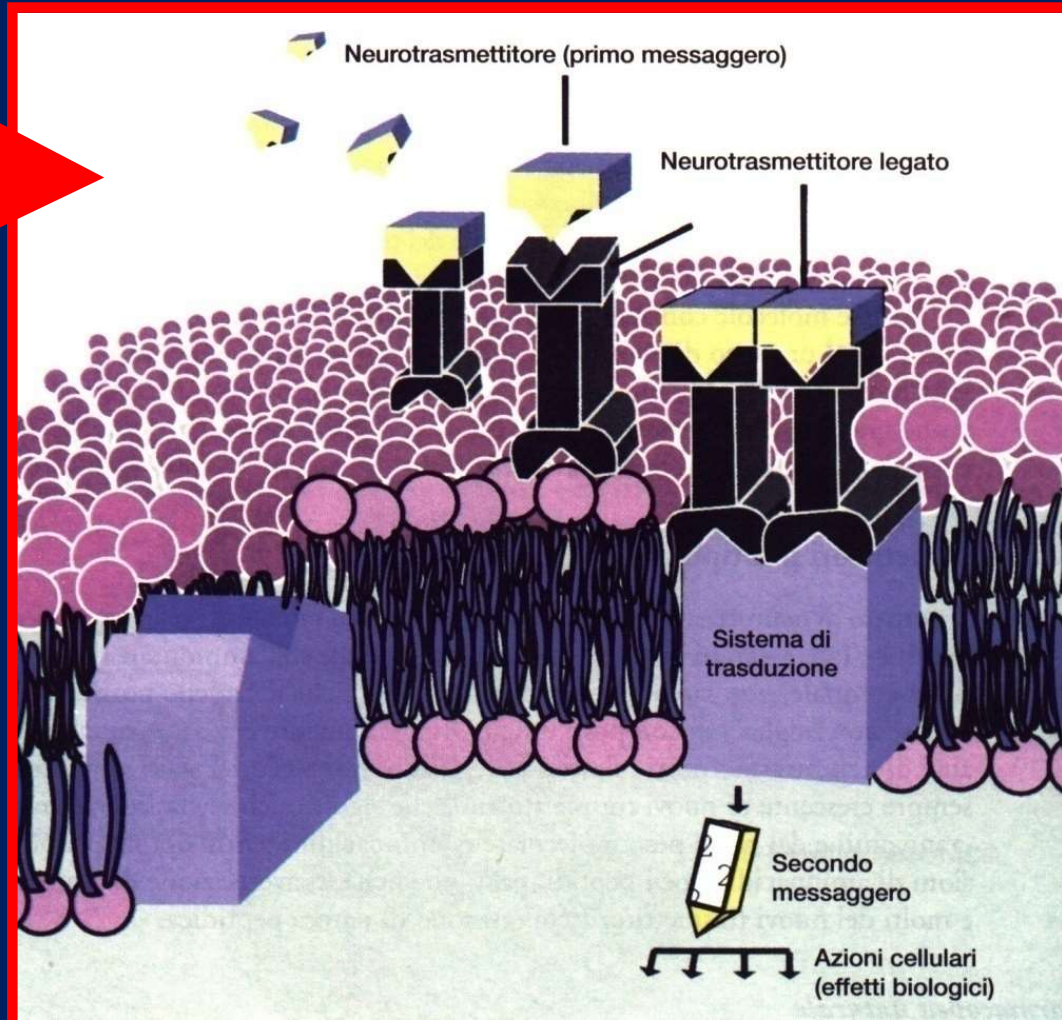
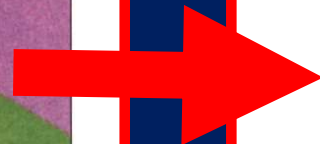
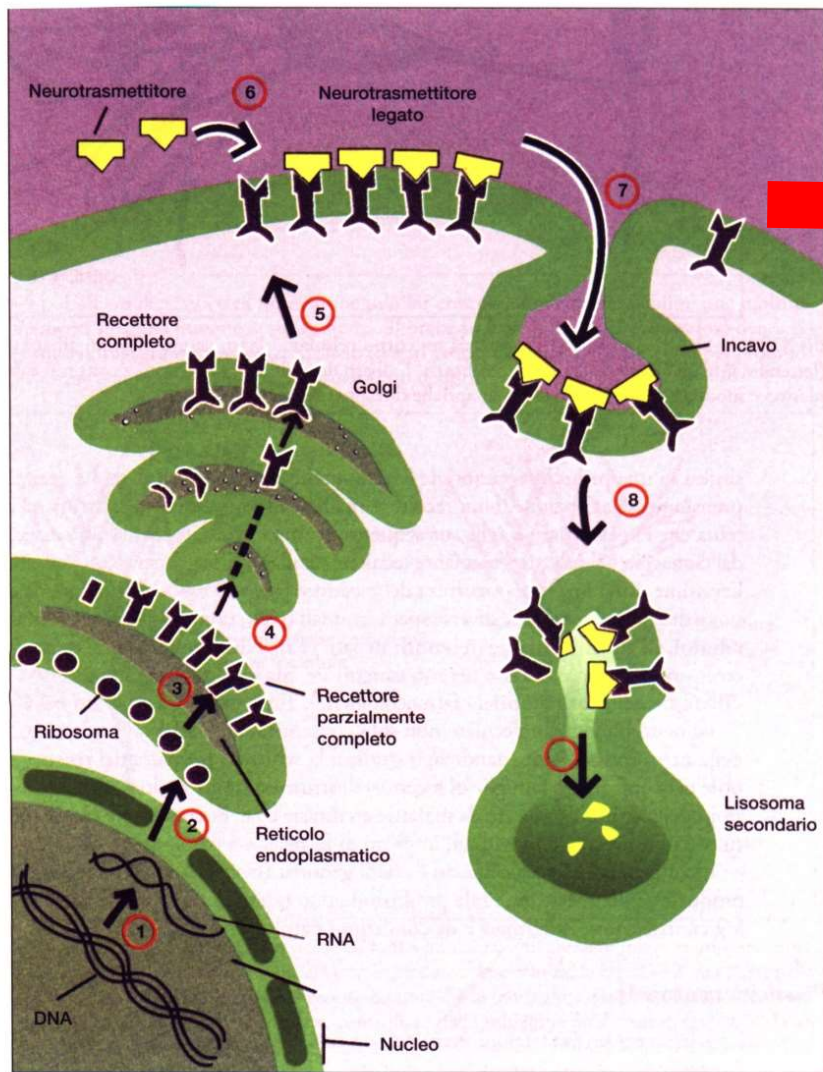
Received: 14 December 2016; Accepted: 22 February 2017; Published: 24 February 2017

Abstract: Netrin-1 was the first axon guidance molecule to be discovered in vertebrates and has a strong chemotropic function for axonal guidance, cell migration, morphogenesis and angiogenesis. It is a secreted axon guidance cue that can trigger attraction by binding to its canonical receptors Deleted in Colorectal Cancer (DCC) and Neogenin or repulsion through binding the DCC/Uncoordinated (Unc5) A–D receptor complex. The crystal structures of Netrin-1/receptor complexes have recently been revealed. These studies have provided a structure based explanation of Netrin-1 bi-functionality. Netrin-1 and its receptor are continuously expressed in the adult nervous system and are differentially regulated after nerve injury. In the adult spinal cord and optic nerve, Netrin-1 has been considered as an inhibitor that contributes to axon regeneration failure after injury. In the peripheral nervous system, Netrin-1 receptors are expressed in Schwann cells, the cell bodies of sensory neurons and the axons of both motor and sensory neurons. Netrin-1 is expressed in Schwann cells and its expression is up-regulated after peripheral nerve transection injury. Recent studies indicated that Netrin-1 plays a positive role in promoting peripheral nerve regeneration, Schwann cell proliferation and migration. Targeting of the Netrin-1 signaling pathway could develop novel therapeutic strategies to promote peripheral nerve regeneration and functional recovery.

Dal gene alla funzione



Neurotrasmettitori
Ormoni
Recettori
Enzimi
Messaggeri intracellulari



Neurotrasmettitori

- **derivati da amminoacidi**

- acido aspartico
- acido glutammico
- acido gamma-amminobutirrico (GABA)
- glicina

- **monoammine (in ordine di sintesi)**

- **dalla fenilalanina e dalla tirosina**
 - dopamina (da)
 - norepinefrina (o *noradrenalina*, ne)
 - epinefrina (o *adrenalina*, epi)
- **dal triptofano**
 - serotonina (o *5-idrossitriptamina*, 5ht)
 - melatonina
- **dall'istidina**
 - istamina

- polipeptidi (neuropeptidi)
 - neurotensina (NT)
 - galanina
 - bombesine
 - bombesina
 - peptide di rilascio della gastrina (GRP)
 - neuromedina B
 - gastrine
 - gastrina
 - colecistichinina (CCK)
 - insuline
 - insulina
 - neuroipofisari
 - vasopressina
 - ossitocina
 - neurofisina (tipo I e II)
 - neuropeptide Y
 - neuropeptide Y (NY)
 - polipeptide pancreatico (PP)
 - peptide YY (PYY)

- oppioidi

- corticotropina (ACTH)
- beta-lipotropina
- dinorfina
- endorfina
- encefalina
- leumorfina

- secretine

- secretina
- motilina
- glucagone
- peptide vasoattivo intestinale (VIP)
- fattore di rilascio dell'ormone della crescita (GRF)

- somatostatine

- somatostatina

- tachichinine

- neurochinina A
- neurochinina B
- neuropeptide A
- neuropeptide gamma
- sostanza P

- ammine biogeniche

- acetilcolina (ACh)

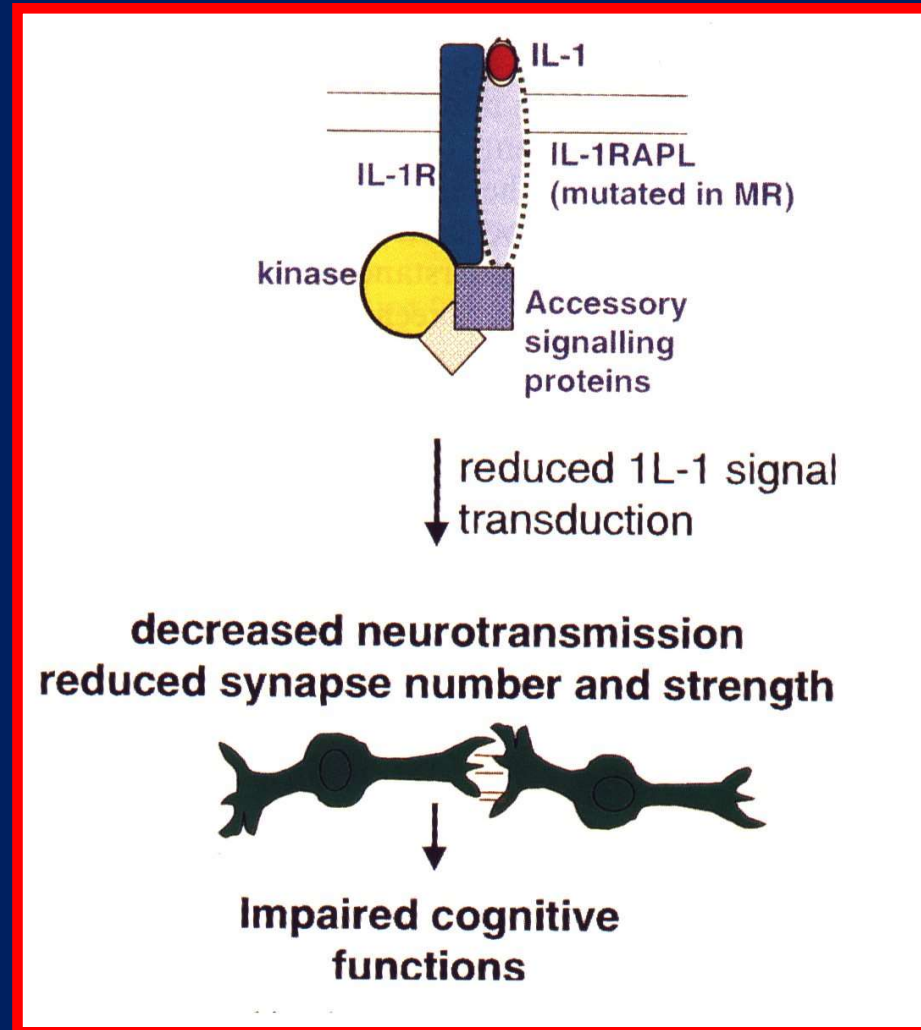
- altri

- ossido di azoto (NO)
- ossido di carbonio (CO)
- Anandamide/endocannabinoidi

IL-1 RAPL (interleukin-1 receptor accessory protein-like Xp22.1-21.3)

Recettore per IL1
altamente espresso
nell'ippocampo e
coinvolto nel R.M. X-
linked

Disabilità intellettiva
non sindromica e
sindromica legata al
cromosoma X





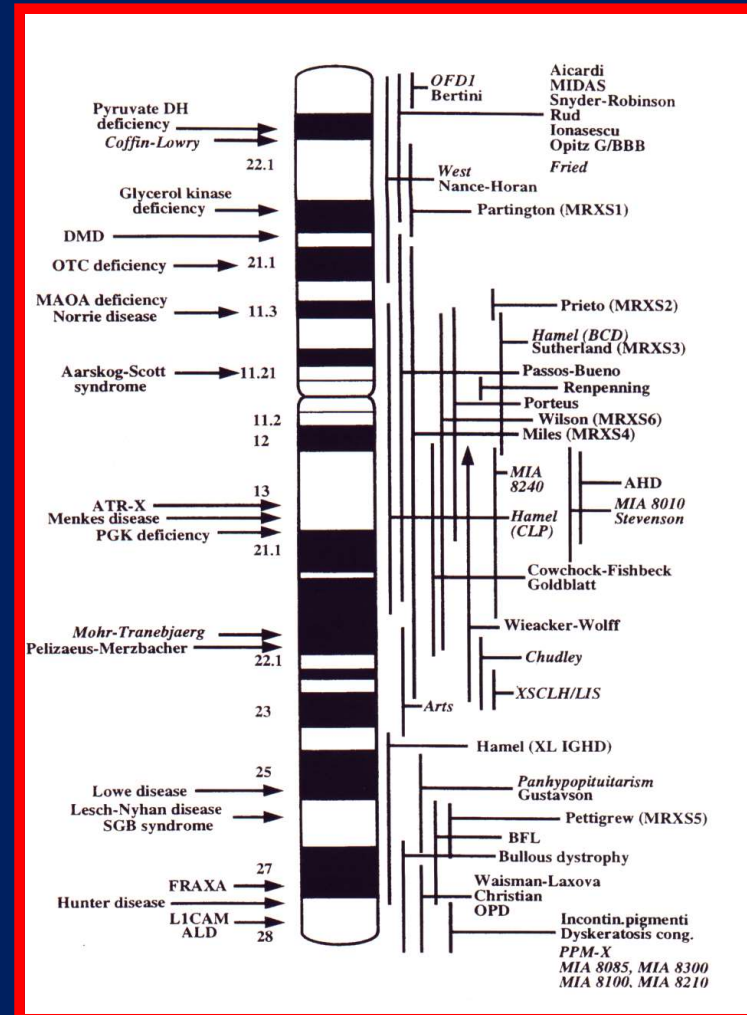
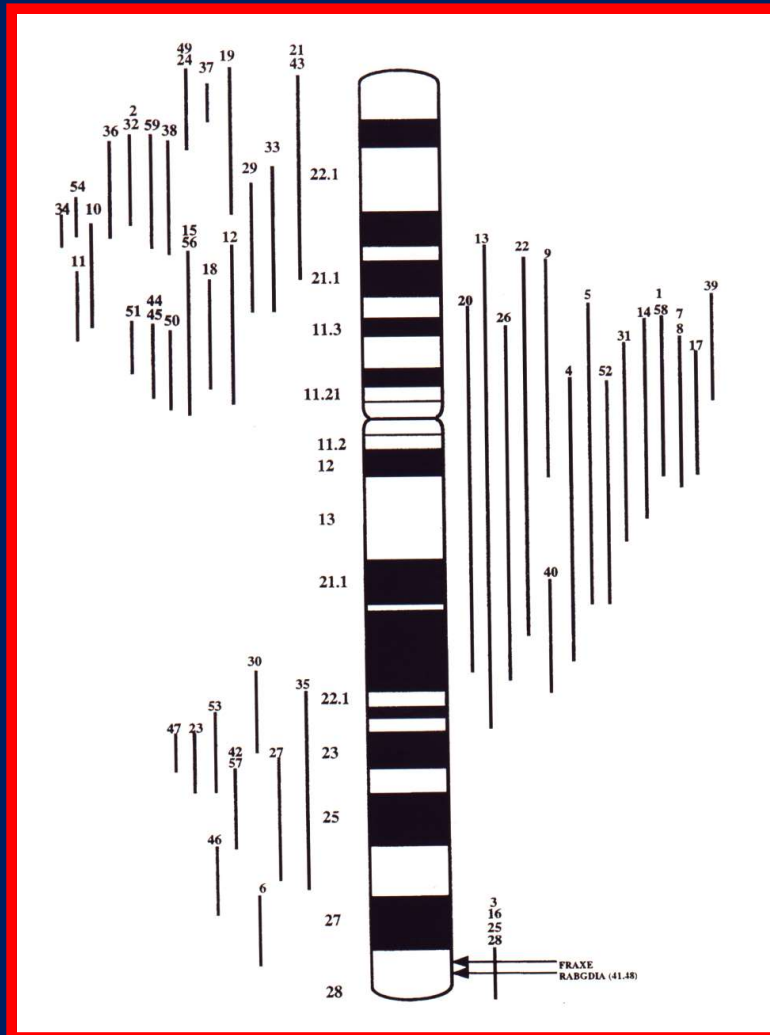
- **IL1RAPL1 gene deletion as a cause of X-linked intellectual disability and dysmorphic features**

•Erin L. Youngs, Rebecca Henkhaus, Jessica A. Hellings, Merlin G. Butler

European Journal of Medical Genetics, Volume 55, Issue 1, 2012, 32–36

- **Fig. 1. Frontal (A) and profile (B) views of the proband showing deep-set eyes, ptosis, a prominent sloping forehead with raised supraorbital ridges, a broad face, synophrys, a short prominent nose with a long and wide philtrum and a small mouth.**

MR/ID X-linked non sindromico e sindromico "storico"



X-Linked Intellectual Disability Panel, Sequencing, 76 Genes

For individuals with suspected X-linked intellectual disability with genomic microarray has not identified causal variants; prenatal testing for known familial mutations is available.

Clinical	Research	Prenatal	Carrier
✓		✓	✓

- *17-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase X Deficiency
- *ARHGAP3-Related Hysteroptexia
- *ARX-Related Disorders
- *ATP7A-Related Copper Transport Disorders
- *Aarskog Syndrome
- *Adrenoleukodystrophy, X-Linked
- *Agenesis of Corpus Callosum with Abnormal Genitalia
- *Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome
- *Arja Syndrome
- *Autism Spectrum Disorders
- *BCOR-Related Lenz Microphthalmia Syndrome
- *Bateson-Forsman-Lehmann Syndrome
- *CASK-Related Disorders
- *CDKL5-Related Angelman-like Syndrome
- *Cataract, Congenital, X-Linked
- *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X
- *Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X Type 5
- *Chronic Idiopathic Neuronal Intestinal Pseudoobstruction, X-Linked
- *Coffin-Lozzi Syndrome
- *Creatine Deficiency Syndromes
- *DCX-Related Disorders
- *DFN1 (DFN2) Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness
- *DFN1 Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness
- *DKC1-Related Dyskeratosis Congenita
- *DMD-Associated Dilated Cardiomyopathy
- *DMD-Related Dilated Cardiomyopathy
- *Danon Disease
- *Deafness-Dystonia-Optic Neuropathy Syndrome
- *Dent Disease
- *Dent Disease 2
- *Dystrophinopathies
- *Epilepsy, X-Linked, with Variable Learning Disabilities and Behavior Disorders
- *Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 1
- *Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 2
- *Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 9
- *FG Syndrome 2
- *FG Syndrome Type 1
- *FGD1-Related X-Linked Mental Retardation
- *FLNA-Related Disorders
- *FLNA-Related X-Linked Cardiac Valvular Dysplasia
- *FMR1-Related Disorders
- *Familial Exudative Vitreoretinopathy
- *Focal Dermal Hypoplasia
- *Fragile X Syndrome
- *Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome
- *GPC3-Related Simpson-Golabi-Behmel Syndrome Type 1
- *Glycerol Kinase Deficiency
- *Gute, HPR1-Related
- *Ichthyosis Follicularis, Atichia, and Photophobia Syndrome
- *Intellectual Disability and Microcephaly with Pontine and Cerebellar Hypoplasia
- *L1 Syndrome
- *Leigh Syndrome (nuclear DNA mutation)
- *Lenz Microphthalmia Syndrome
- *Leach-Nyhan Syndrome
- *Lowe Syndrome
- *Lujan Syndrome
- *MCT8-Specific Thyroid Hormone Cell-Membrane Transporter Deficiency
- *MECP2 Duplication Syndrome
- *MECP2-Related Angelman-like Syndrome
- *MECP2-Related Disorders
- *MED12-Related Disorders
- *Menkes Disease
- *Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Nascimento Type
- *Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Raymond Type
- *Mental Retardation, X-Linked, Syndromic, Turner Type
- *Mental Retardation, X-Linked, with Growth Hormone Deficiency
- *Mental Retardation, X-Linked, with Short Stature, Small Testes, Muscle Wasting, and Tremor
- *Mental Retardation, X-Linked, Syndromic 14
- *Mental Retardation-Hypotonic, Facies Syndrome, X-Linked
- *Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome
- *Microphthalmia, Syndromic 2
- *Microphthalmia, Syndromic Type II
- *NDP-Related Retinopathies
- *NLGN4X-Related X-Linked Mental Retardation
- *NSDHL-Related Disorders
- *Nance-Horan Syndrome
- *OFD1-Related Joubert Syndrome
- *Optic GBBB Syndrome, X-Linked
- *Oral-Facial-Digital Syndrome Type I
- *Ornithine Transcarbamylase Deficiency
- *Otopalatodigital Spectrum Disorders
- *Otopalatodigital Syndrome, Type I
- *Otopalatodigital Syndrome, Type II
- *PLP1-Related Disorders
- *PRPS1-Related Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X Type 5
- *PRPS1-Related Disorders
- *Periventricular Heterotopia, Ehlers-Danlos Variant
- *Periventricular Heterotopia, X-Linked
- *Phosphoglycerate Kinase 1 Deficiency
- *Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase Superactivity
- *Pyruvate Dehydrogenase E1-Alpha Deficiency
- *Rienneberg Syndrome 1
- *SLC9A6-Related Creatine Transporter Deficiency
- *SLC9A6-Related Syndromic Mental Retardation
- *SMC1A-Related Cornelia de Lange Syndrome
- *SYP-Related X-Linked Mental Retardation
- *Siderius X-Linked Mental Retardation Syndrome
- *Simpson-Golabi-Behmel Syndrome Type 2
- *Singer-Robinson Syndrome
- *X-Linked Leigh Syndrome
- *X-Linked Lissencephaly with Ambiguous Genitalia
- *X-Linked Mental Retardation 19
- *X-Linked Mental Retardation 21
- *X-Linked Mental Retardation 30
- *X-Linked Mental Retardation 41
- *X-Linked Mental Retardation 55
- *X-Linked Mental Retardation 63
- *X-Linked Mental Retardation 72
- *X-Linked Mental Retardation 9
- *X-Linked Mental Retardation 90
- *X-Linked Mental Retardation 93
- *X-Linked Mental Retardation 94
- *X-Linked Mental Retardation Associated with Fragile Site FRAXE
- *X-Linked Mental Retardation with Cerebellar Hypoplasia and Distinctive Facial Appearance
- *X-Linked Syndromic Mental Retardation 10
- *X-Linked Syndromic Mental Retardation 13
- *X-Linked Syndromic Mental Retardation, Claes-Jensen Type
- *X-linked Mental Retardation 59
- *ZNF711-Related X-Linked Mental Retardation

•ABCD1, ACSL4, AFF2, AP1S2, ARHGEP9, ARX, ATP7A, ATRX, BCOR, BRWD3, CASK, CDKL5, CUL4B, DCX, DKC1, DLG3, DMD, FGD1, FLNA, FMR1, FTSJ1, GDI1, GK, GPC3, GRIA3, HCCS, HCFC1, HPR1, HSD17B10, HUWE1, IDS, IL1RAPL1, IQSEC2, KDM5C, L1CAM, LAMP2, MBTPS2, MECP2, MED12, MID1, NDP, NDUFA1, NHS, NLGN4X, NSDHL, OCRL, OFD1, OPHN1, OTC, PAK3, PCDH19, PDHA1, PGK1, PHF6, PHF8, PLP1, PORCN, PQBP1, PRPS1, PTCHD1, RAB39B, RPS6KA3, SLC16A2, SLC6A8, SLC9A6, SMC1A, SMS, SOX3, SYN1, SYP, TIMM8A, TSPAN7, UBE2A, UPF3B, ZDHHC9, ZNF711

Expanded NGS X-Linked Intellectual Disability Panel (114 genes)

new genes are highlighted

ABCD1	FANCB	MBTPS2	RPL10
ACSL4	FGD1	MECP2	RPS6KA3
AFF2	FLNA	MED12	SHROOM4
AGTR2	FMR1	MID1	SLC16A2
AIFM1	FRMPD4	MTM1	SLC9A6
AP1S2	FTSJ1	NAA10	SMC1A
ARHGEF6	GDI1	NDP	SMS
ARHGEF9	GK	NDUFA1	SOX3
ARX	GPC3	NHS	SRPX2
ATP6AP2	GRIA3	NLGN3	SYN1
ATP7A	GSPT2	NLGN4X	SYP
ATRX	HCCS	NSDHL	TAF1
BCOR	HCFC1	OCRL	THOC2
BRWD3	HDAC8	OFD1	TIMM8A
CASK	HPRT1	OGT	TSPAN7
CCDC22	HSD17B10	OPHN1	UBE2A
CDK16	HUWE1	OTC	UPF3B
CDKL5	IDS	PAK3	USP9X
CLCN4	IGBP1	PCDH19	WDR13
CLIC2	IL1RAPL1	PHF6	ZC4H2
CNKSR2	IQSEC2	PHF8	ZCCHC12
CUL4B	KDM5C	PLP1	ZDHHC15
DCX	KIAA2022	PORCN	ZDHHC9
DKC1	KLF8	PQBP1	ZMYM3
DLG3	L1CAM	PRPS1	ZNF41
DMD	LAMP2	PTCHD1	ZNF711
EBP	LAS1L	RAB39B	ZNF81
EIF253	MAGT1	RAB40AL	
FAAH2	MAOA	RBM10	

**Prevalenza nel sesso maschile
di problematiche di sviluppo
neuropsicocomportamentale su
base genetica.....(cr. X)**

**suscettibilità embrio fetale...
insulto ipossico-ischemico/
emorragico nel pretermine**

Gender aspects of preterm birth

Ingemar Ingemarsson

It was previously believed that sex differentiation took place when the undifferentiated gonads formed either testes or ovaries. Studies in recent years indicate that sex differentiation begins at conception. The SRY gene on the Y-chromosome is already transcribed at the 2-cell stage and triggers growth acceleration in the XY embryos. This accelerated growth is believed to be important for the male embryo as it allows complete testicular differentiation before the levels of oestrogenic hormones become too high as pregnancy progresses. It is well known that the death rate is higher for male than for female fetuses and that the increase is about 30% in chromosomally normal spontaneous abortions (i.e. significantly higher than at birth). National figures from Sweden show that boys are more likely to be delivered prematurely, accounting for 55–60% of all newborns between 23 and 32 gestational weeks. Neonatal deaths in these gestational weeks are also more common among boys. In 1993, the overall 1-year mortality rate (including all gestational weeks) in Sweden was 5.4% for boys and 4.1% for girls. The difference in infant mortality (within 1 year) is most pronounced at extremely early birth (23–24 gestational weeks) being 60% for boys compared with 38% for girls. The release of catecholamines during labour is an important defence mechanism by a hypoxic fetus. Preterm females have significantly higher catecholamine levels than males, which may explain the better outcome in females after a hypoxic event. Deaths occurring secondary to respiratory distress syndrome are greater for males and their cognitive recovery from perinatal intracranial haemorrhage is worse. Pulmonary hypoplasia after preterm rupture of the membranes is significantly more common among male newborns. Gender differences in mode of delivery, fetal heart rate in labour, acidaemia at birth, and age degenerative changes will also be discussed.

Brief report

The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability

Tracy L. Bale, PhD

Males are four to eight times likelier than females to be affected by a neurodevelopmental disorder; this complex statistic is dependent on a number of variables, including comorbidities and genetic variants.¹⁻¹⁰ It

Maschi da 4 a 8 volte più frequentemente affetti da disturbi del neurosviluppo

Programming fetale

N-acetil glucosammino transferasi legata all'ossigeno

Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 18 No. 4 Dec 2016

Prenatal insults, such as maternal stress, are associated with an increased neurodevelopmental disease risk and impact males significantly more than females, including increased rates of autism, mental retardation, stuttering, dyslexia, and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Sex differences in the placenta, which begin with sex chromosomes, are likely to produce sex-specific transplacental signals to the developing brain. Our studies and others have identified X-linked genes that are expressed at higher levels in the female placenta. Through a genome-wide screen after maternal stress in mice, we identified the X-linked gene O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT) and demonstrated its causality in neurodevelopmental programming producing a male-specific stress phenotype. Elucidating the sex-specific molecular mechanisms involved in transplacental signals that impact brain development is key to understanding the sex bias in neurodevelopmental disorders and is expected to yield novel insight into disease risk and resilience.

© 2016, NICHD - Service Research Group

Dialogues Clin Neurosci, 2016, 17, 459-464.

FINE

Area Broca

Prosodia

Generalmente vengono distinte tre funzioni principali dei meccanismi prosodici: grammaticale, pragmatica e affettiva (emozionale)

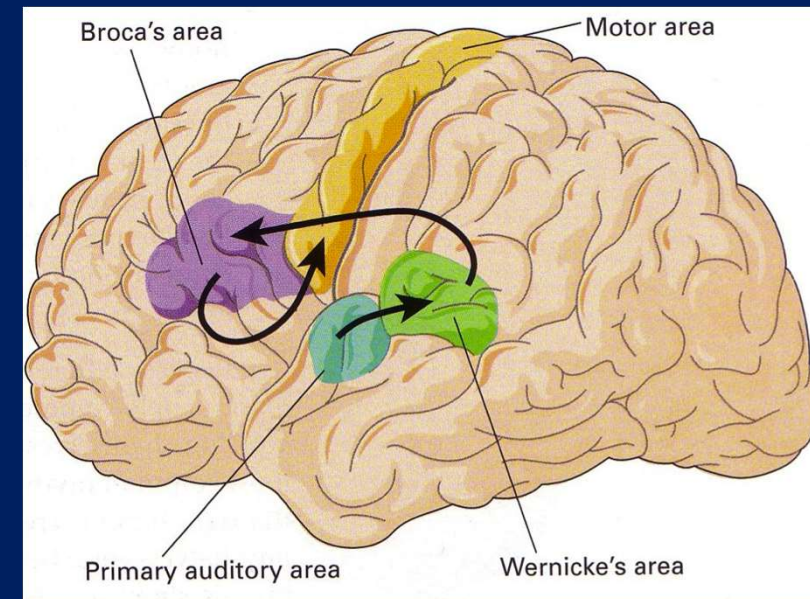
(Surian e Siegal, 2009).

A livello grammaticale, la prosodia è utilizzata per diversi ambiti: come contorno intonazionale per codificare il carattere interrogativo, affermativo o imperativo degli enunciati o, ancora, per disambiguare parole foneticamente simili (àncora vs. ancòra).

A livello pragmatico. Tra gli indicatori prosodici di tipo pragmatico troviamo l'intonazione che enfatizza le informazioni nuove di un messaggio rispetto a quelle già «conosciute».

A livello emozionale, il parlante utilizza indici prosodici per codificare un suo determinato stato emozionale.

Questi tre indicatori prosodici sembrano essere a qualche livello separabili in senso funzionale e neurale come suggerito da studi di neuroimaging (ad esempio, Wildgruber et al., 2006) e da pazienti adulti con lesioni cerebrali acquisite (Baum e Pell, 1999)



Published in final edited form as:

Child Neuropsychol. 2012 November ; 18(6): 600–617. doi:10.1080/09297049.2011.639757.

The neural underpinnings of prosody in autism

Inge-Marie Eigsti¹, Jillian Schuh^{1,2}, Einar Menci³, Robert T. Schultz⁴, and Rhea Paul⁵

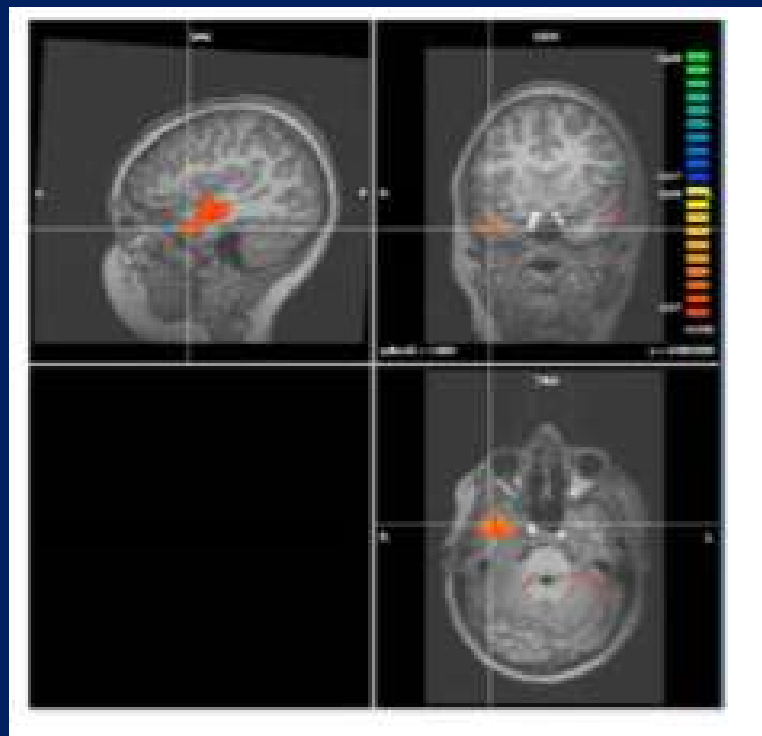
¹University of Connecticut

²Medical College of Wisconsin

³Haskins Laboratories/ Yale University

⁴Center for Autism Research, Children's Hospital of Philadelphia

⁵Yale Child Study Center/ Yale University



It suggests that, at least for tasks in which processing of prosody

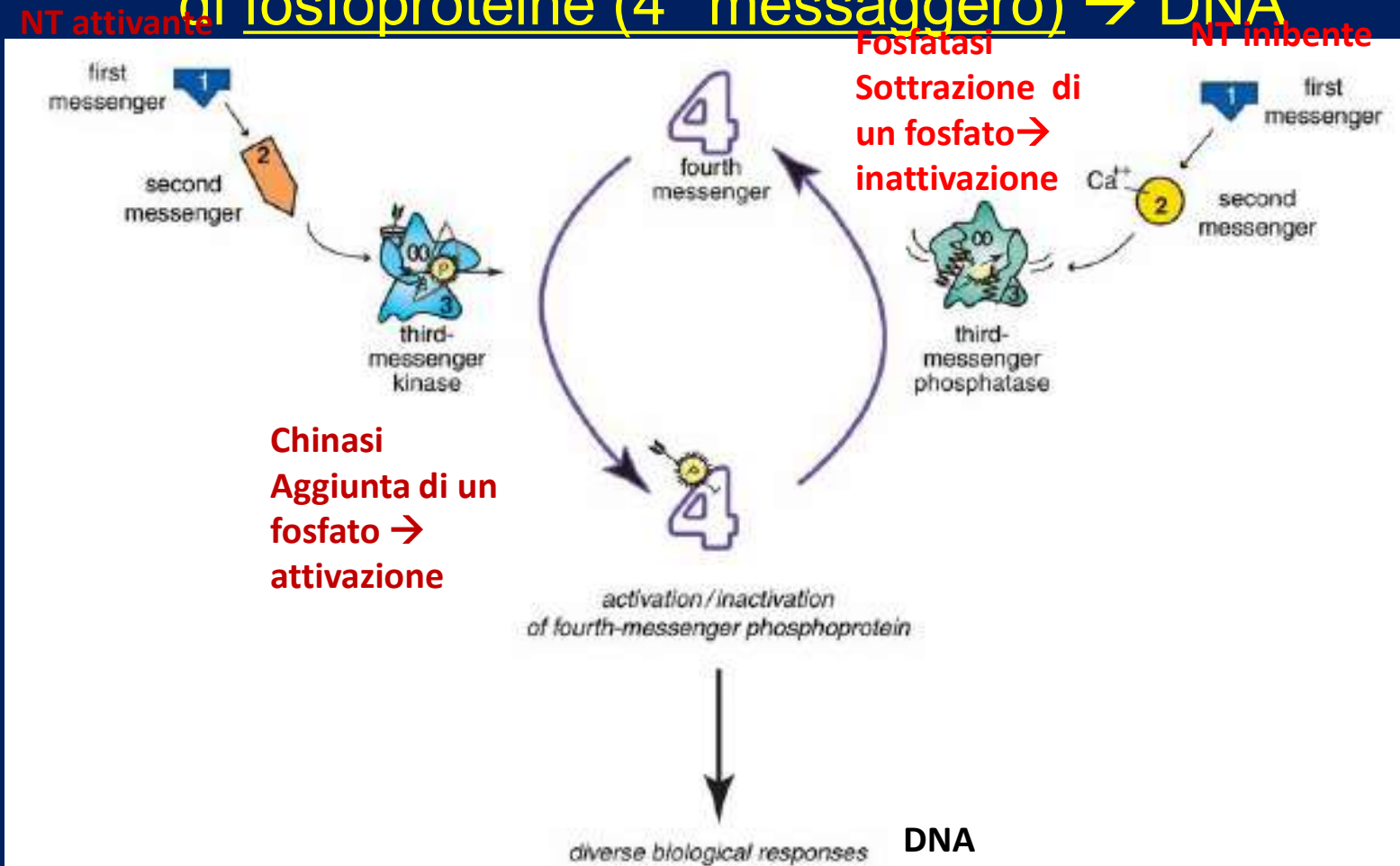
is implicit, activation of neural regions is more generalized in ASD than in typical development, and areas

recruited appear to reflect heightened reliance on cognitive control, reading of intentions, attentional management, and visualization.

This broader recruitment of executive and “mind-reading” brain areas for a relative simple language processing task may be interpreted to suggest that speakers with High Functioning Autism have developed less automaticity in language processing

Trasmissione del segnale a "cascata"

Canali ionici o enzimi sono le prime tappe seguite dalla azione di fosfoproteine (4° messaggero) → DNA



Le principali “cascate di trasduzione del segnale”
 G-protein-linked systems, ion-channel-linked systems,
 hormone-linked systems, and neurotrophin-linked systems.

PSF

