Cognitive and behavioural genetics

Gennaio 2014

ORIGINAL ARTICLE

Autism traits in the RASopathies

Brigid Adviento,[1,2] Iris L Corbin,[1,2,3] Felicia Widjaja,[1] Guillaume Desachy,[1,2] Nicole Enrique,[4] Tena Rosser,[5] Susan Risi,[1] Elysa J Marco,[6] Robert L Hendren,[1] Carrie E Bearden,[4,7] Katherine A Rauen,[2,8] Lauren A Weiss[1,2]

Journal Club Febbraio 2014
Gruppo DI

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Obiettivo dello studio: confrontare un ampio campione di soggetti con RASopatia con fratelli sani ed individui con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) al fine di

1. Determinare la prevalenza di *tratti autistici* in ogni RASopatia;
2. Comprendere se le RASopatie (così come altre sindromi genetiche) possono considerarsi fattore di rischio genetico per lo sviluppo di ASD.

Cosa sono le **RASopatie**?

✓ famiglia di malattie dello sviluppo caratterizzate da cardiopatia congenita accompagnata da facies dismorfica, ritardo di crescita, deficit cognitivo variabile, anomalie scheletriche e predisposizione all'insorgenza di tumori.

✓ i geni responsabili codificano per proteine che svolgono un importante ruolo nella trasduzione del segnale mediata dalle proteine **RAS** e dalla **cascata MAPK** che controlla la proliferazione, la sopravvivenza e il differenziamento cellulare.

NF1 **NS** **CS** **CFC** **LS**

Studi precedenti su sindromi genetiche e ASD

✓ Sindrome X-fragile, sclerosi tuberosa, Sindrome di Rett e mutazioni ***PTEN*** spiegano circa il 5% dei casi di individui con ASD (Carter, 2013)

✓ Negli ultimi anni sempre più interesse per le ***microanomalie*** cromosomiche (in particolare 16p11.2, 15q11-13, 22q11.2)

Campione

1. University of California, San Francisco (UCSF)

Criteri di inclusione:

✓ diagnosi (clinica) da parte di un medico genetista di CFC, CS, NS o NF1; diagnosi di NF1 da parte di un neurologo.

N.B. diagnosi tramite analisi genetiche non in tutti i soggetti!
(11% NF1, 56% NS, 84% CS, 83% CFC)

↓

231 individui con RASopatie
108 fratelli *sani*

✓ soggetti con ASD ma che **non** hanno una mutazione genetica associata ad autismo.

Campione

2. University of California, Los Angeles (UCLA)

Criteri di inclusione:

✓ Soggetti con NF1 tra i 10 e i 45 anni con diagnosi clinica
✓ IQ ≥ 70
✓ ***assenza*** di patologie a livello cerebrale come idrocefalo o tumori cerebrali (presa visione di risonanze magnetiche)

Materiali e Metodi
Questionari

1. SCQ Social communication questionnaire (Rutter et al., 2003): cut off ≥ 15 significativo

2. SRS Social responsiveness scale (Constantino et al., 2005):
- Comunicazione sociale
- Motivazione sociale
- Consapevolezza sociale
- Cognizione sociale
- Manierismi autistici

Da 60 a 75: compromissione nell'interazione sociale da lieve a moderata
Oltre 75: compromissione nell'interazione sociale di grado severo.

3. SRS Social responsiveness scale per Adulti (Constantino et al., 2005)

Materiali e Metodi

Valutazione neuropsicologica

Ai soggetti partecipanti residenti a San Francisco (**n= 34**) che hanno ottenuto punteggi clinicamente significativi in uno o ambedue i questionari, è stato proposto un approfondimento neuropsicologico. **7** soggetti hanno preso parte alla valutazione.

1. **ADOS** Autism diagnostic observation schedule- second edition generic
2. **ADI-R** Autism diagnostic interview- revised
3. **VABS-II** Vineland adaptive behavior scale, second editionparent/caregiver rating scale
4. **Wechsler** IQ test

+

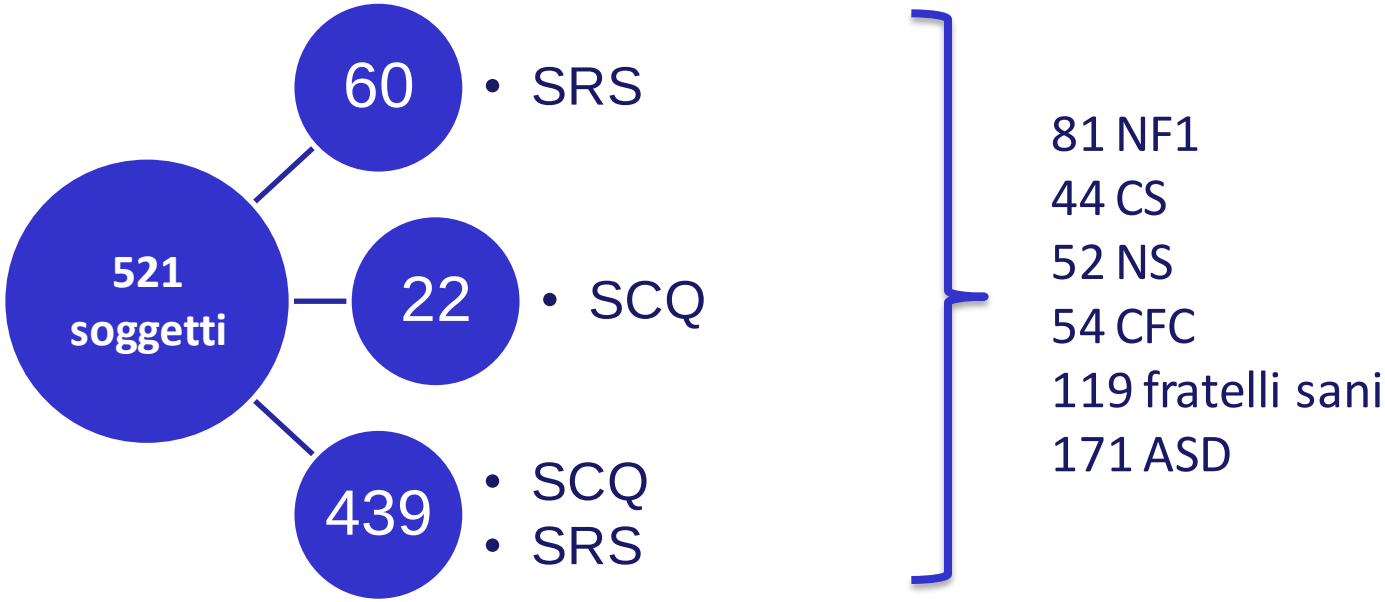
Un équipe di esperti tra cui il neuropsichiatra, lo psicologo, il genetista specializzato in Rasopatie, il neurologo

Analisi dei dati

- ✓ Fisher's Exact Test : per valutare la prevalenza di tratti *simil*-autistici tra i gruppi (RASopatie, controlli, ASD, genere)
- ✓ F-test per l'analisi della varianza e t-Student per l'analisi delle medie dei valori all'SRS
- ✓ T-test a una coda per comparare i punteggi medi all'SRS tra maschi e femmine e tra RASopatie, ASD, e fratelli sani dei soggetti con RASopatie
- ✓ Analisi delle componenti principali: per indagare se il profilo dei sub-score all'SRS fossero differenti tra i soggetti con RASopatia e i soggetti con ASD
- ✓ Coefficiente di Pearson ad una coda per valutare se gli aspetti genetici potessero influenzare la severità dei tratti autistici: correlazione tra i punteggi all'SRS in soggetti con RASopatia e fratelli

Risultati

1. Caratteristiche della popolazione studiata



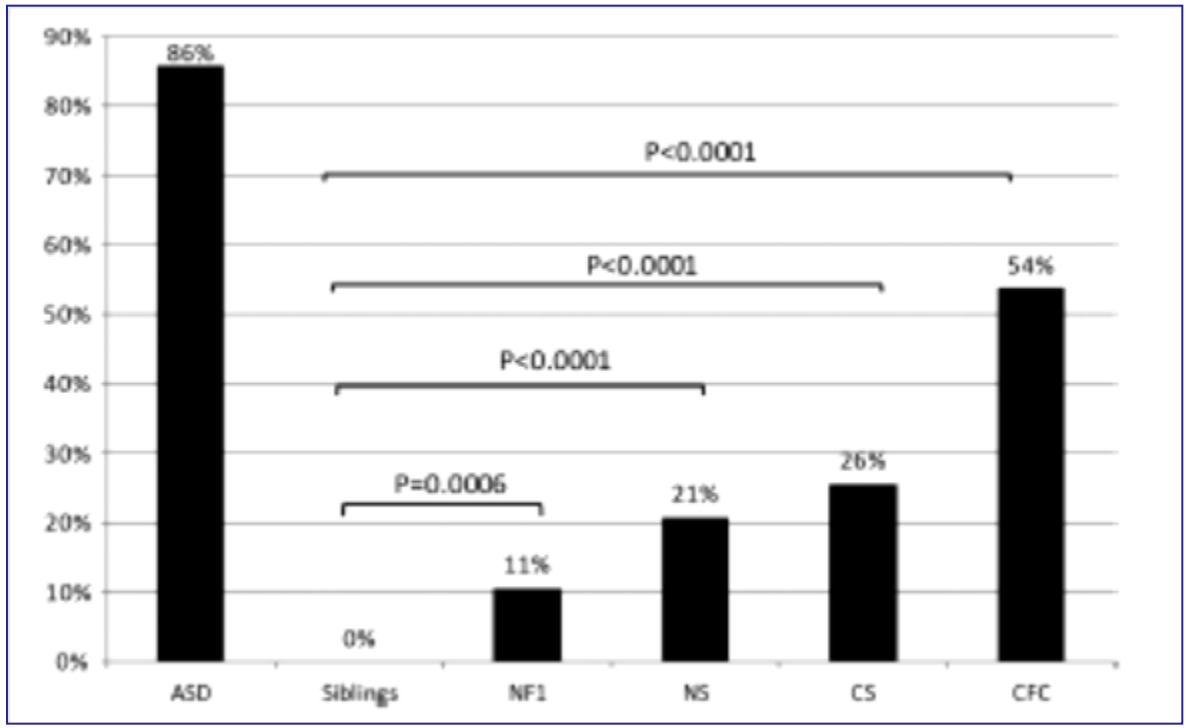
No differenze statisticamente significative relative all'età nei tre gruppi (RAS, ASD e fratelli)
No differente statisticamente significative nel numero di maschi e femmine (eccetto nel gruppo ASD 73% M, $p<0.001$)

Prevalenza di tratti autistici all'SCQ

- ✓ Soggetti ASD: 85% con punteggio ≥ 15;
- ✓ Fratelli RASopatie: nessun punteggio oltre il cut-off
- ✓ Soggetti RASopatie: 27% oltre il cut-off (p<0.0001 rispetto ai fratelli)

CFC 54% con punteggio ≥ 15
CS 26% con punteggio ≥ 15
NS 21% con punteggio ≥ 15
NF1 11% con punteggio ≥ 15

Tutti con punteggi significativamente maggiori rispetto ai fratelli

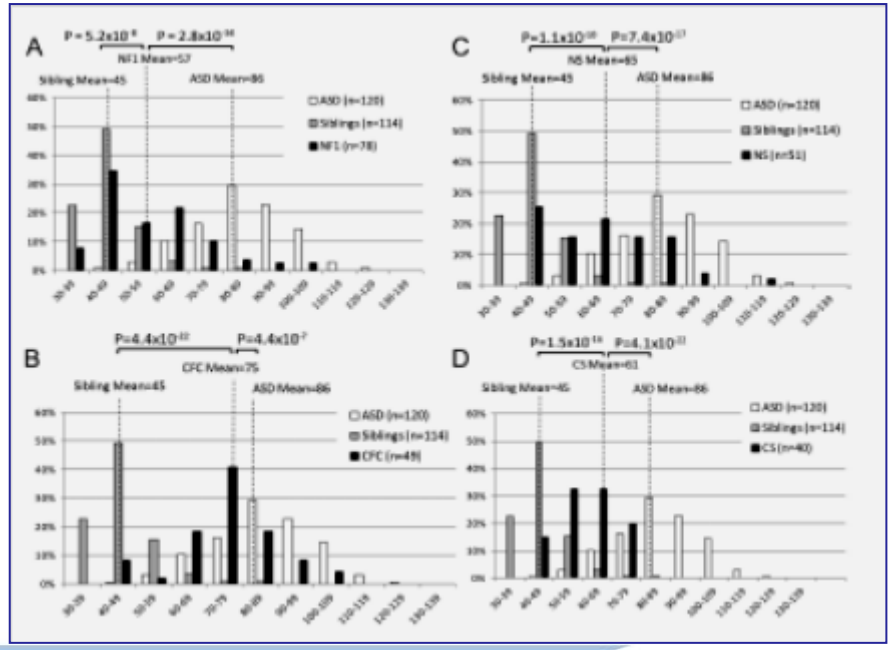


Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Distribuzione dei tratti autistici all'SRS

- ✓ Soggetti ASD: media T score 86 (SD 14);
- ✓ Soggetti RASopatie: media T score 63 (SD 16)
  - Punteggio significativamente inferiore rispetto a ASD
  - Punteggio significativamente maggiore rispetto ai fratelli (media T score 46, SD 10)

T-score medi nelle **singole sindromi**:
- CFC media T-score 74
- NS media T-score 65
- CS media T-score 61
- NF1 media T-score 57



- ✓ T-score dei soggetti ASD > T-score di tutte le RASopatie
- ✓ T-score CFC > T-score delle altre tre RASopatie
- ✓ T-score fratelli < T-score di tutte le RASopatie

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Punteggi SRS e SCQ sopra e sottosoglia

Per vedere se la distribuzione dei punteggi all'SRS nelle RASopatie fosse bimodale (e quindi consistente in una sottopopolazione più simile ai fratelli oppure ai soggetti ASD), è stata analizzata la media T-score nei soggetti con RASopatia che hanno ottenuto punteggi sopra o sotto il cut-off all'SCQ.

SCQ > 15
RASopatie SRS T-score 79
ASD SRS T-score 88

SCQ <15
RASopatie SRS T-score 69
fratelli SRS T-score 45

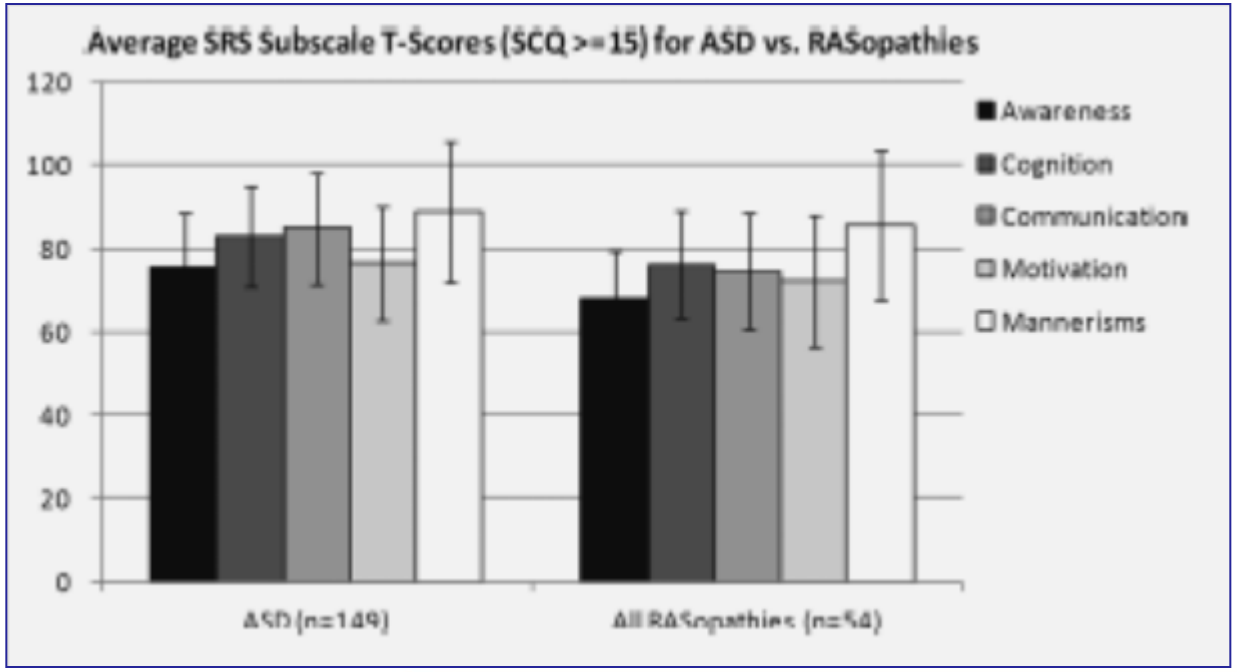
NB. Differenze statisticamente significative!

Pattern di deficit alle sottoscale dell'SRS

54 soggetti con RASopatia con punteggi clinici all'SRS e all'SCQ → pattern simili di impairment nelle singole sottoscale → **non** sono stati trovati deficit specifici in determinati domini.

INOLTRE

Dall'analisi delle componenti principali non sono emerse differenze tra RASopatie e ASD.



Correlazione RASopatie/fratelli all'SRS

E' stato calcolato il coefficiente di correlazione di Pearson ad una coda tra soggetti con RASopatia e fratelli (101 di cui 21 NF1, 25 CS, 27 NS, 28 CFC).

Correlazioni più alte (R= 0.41, p= 0.033) tra NF1 e fratelli e CFC e fratelli (R= 0.29, p= 0.067).

MA ATTENZIONE AGLI OUTLIERS!!!!
(queste correlazioni pertanto sono difficili da interpretare in termini di "influenza ambientale")

Differenze di genere e tratti autistici nelle RASopatie

1. ASD maschi VS ASD femmine (ratio 4.1:1)
2. SCQ soggetti maschi con RASopatia (38%) VS soggetti femmine con RASopatia (17%)
   (ciò è molto evidente nelle NF1 e meno nei NS)

Valutazione neuropsicologica dei 7 soggetti

Table 3 Participant visit outcomes

	A	B	C	D	E	F	G
Gender	Female	Female	Male	Male	Female	Male	Male
RASopathy	NF1	NF1	NF1	NF1	CS	CFC	NS
SCQ	2	14	32*	17*	6	24*	6
SRS	46	73*	108†	92†	79†	87†	64*
IQ							
Verbal	98	70‡	57‡	135	55‡	71	100
Performance	102	67‡	67‡	98	59‡	65‡	142
Full IQ	109	66‡	59‡	117	54‡	74	122
Vineland-II							
Communication	–	–	67§	77	80	36§	106
Daily living skills	–	–	59§	63§	47§	21¶	97
Socialisation	–	–	50§	57§	67§	20¶	108
ADOS							
Communication	1	0	5†	2*	4*	4†	1
Reciprocal social interaction	1	1	12†	6†	15†	11†	2
Imagination/creativity	0	0		1	2	1	1
Restricted, repetitive behaviors	0	0	2	2	0	2	0
ADOS classification	Non-ASD	Non-ASD	Autism	ASD	Autism	Autism	Non-ASD
ADI-R							
Reciprocal social interaction	0	1	29†	18†	18†	21†	2
Communication	2	5	22†	1	7	17†	4
Restricted, repetitive behaviors	0	0	3†	2	3†	7†	2
Developmental abnormality	1†	0	5†	1†	5†	3†	1†
Clinical impression	Non-ASD	Social anxiety	Autism	Autism spectrum	Atypical autism	Autism	Non-ASD

Scores for ADOS, ADI-R and IQ tests for participants in in-person assessment.
*Meets threshold for ASD.
†Meets threshold for autism.
‡IQ is in the range of mild cognitive delay (55–70).
§Mild-moderate deficit (36–70).
¶Severe deficit (20–34).
ADOS, autism diagnostic observation schedule; ASD, autism spectrum disorder; CFC, cardio-facio-cutaneous syndrome; CS, Costello syndrome; NF1, neurofibromatosis type 1; NS, Noonan syndrome; SCQ, Social Communication Questionnaire; SRS, Social Responsiveness Scale.

Conclusioni

… riguardo i questionari self-report

- I soggetti con RASopatia hanno un significativo impairment sociale se confrontati con i fratelli sani

- I tratti autistici sembrano 'variare' all'interno delle RASopatie (CFC popolazione con il più alto numero di individui affetti; NF1 numero più basso di individui affetti)

- NF1 e NS hanno un'alta varianza (ciò potrebbe riflettere l'eterogeneità delle mutazioni???)

- CS hanno la più bassa varianza (omogeneità mutazioni alla base della sindrome???)

Conclusioni

… riguardo le valutazioni neuropsicologiche

- Positività a SCQ e punteggi "severi" all'SRS sono buoni predittori di difficoltà socio-comunicative nelle RASopatie (approfondire con ADOS, ADI, VABS etc. per diagnosi)
- Fare attenzione a tali difficoltà socio-comunicative anche nelle RASopatie.

Punti di Forza

- ✓ Campione ampio;
- ✓ Confronto con fratelli e ASD
- ✓ Indagare le sottoscale dell'SRS

Punti di Debolezza

- ✓ Inserire nello studio anche soggetti senza diagnosi confermata da analisi genetiche;
- ✓ I soggetti con ASD hanno fatto la visita genetica e non hanno trovato anomalie a livello genetico oppure non sono stati sottoposti ad esami genetici?
- ✓ Poteva essere fatto uno studio per geni mutati (genotipo) e non solo per fenotipo