

**Studio osservazionale sulle caratteristiche biologiche dei pazienti con disturbo di spettro
autistico (COMPLEXITY-IN-AUTISM)
SINTESI**

Il progetto (proponente: prof.ssa Antonia Parmeggiani, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Bologna e UO di Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche) risultò vincitore del bando della Fondazione Italiana Autismo (FIA) nel 2020. Il progetto fu definitivamente approvato dal Comitato Etico il 19/5/2022 ed ha iniziato a reclutare i soggetti nel febbraio 2023. Centri arruolanti: prof.ssa Antonia Parmeggiani, UO di Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna e dott. Vincenzo Davide Catania, UO di Chirurgia Pediatrica, Policlinico S.Orsola-Malpighi.

Il progetto prevede l'arruolamento di **60 bambini affetti da autismo idiopatico (ASD) maschi, di età compresa tra i 3 e gli 8 anni** e di pari numero di bambini neurotipici (NT) dello stesso sesso e classe di età, scelti tra i bambini che devono sottoporsi a piccola chirurgia.

Criteri di inclusione: Diagnosi di ASD secondo ADOS e DMS-5; sesso maschile, età compresa tra 3 e 8 anni, diagnosi di ASD idiopatico confermato da esame CGH array. Assenza di malattie infettive che abbiano richiesto terapie antibiotiche nei 3 mesi precedenti la visita e che non abbiano presentato un episodio febbrile superiore a 48 ore nelle ultime 2 settimane.

Criteri di esclusione: Malattie infettive in atto o che abbiano richiesto terapie antibiotiche nei 3 mesi precedenti la visita e che non abbiano presentato un episodio febbrile superiore a 48 ore nelle ultime 2 settimane, operazioni o traumi negli ultimi 4 mesi, coinvolgimento neurologico, epilessia. Verranno esclusi i soggetti con CNV al CGH array sicuramente correlati all'ASD e chi avesse assunto integratori o vitamine nel mese antecedente la raccolta dei campioni biologici.

Obiettivo primario dello studio: Raccolta, per il singolo paziente, di un numero elevato di parametri clinici e di laboratorio, in grado di tratteggiare un dettagliato profilo bio-metabolico; successivamente alla raccolta, i dati saranno correlati tra loro, allo scopo di valutare la presenza di eventuali sottogruppi con fenotipo comune.

Obiettivo secondario: Ai fini di poter stabilire dei valori di riferimento, determinazione dei valori dei parametri biologici raccolti a fini sperimentali, in quanto sono ignoti o poco consolidati i valori normali per la classe di età considerata.

Schema generale:

- Prima della visita, i bambini ASD saranno già stati diagnosticati e le famiglie informate dello studio. Verrà consegnata l'informativa necessaria e sarà firmato il consenso informato. Saranno eseguiti dei test di valutazione clinica, sarà raccolta l'anamnesi, eseguito un EEG e saranno effettuati i prelievi di sangue e consegnati i campioni di urina e feci. **Il paziente e la sua famiglia dovranno recarsi solo una volta a Bologna per queste analisi (a Bologna verrà eseguito il prelievo ematico, verranno consegnati i campioni di urina e feci, verrà eseguito un EEG)**
- Per i bambini NT, ottenuta un'anamnesi semplificata per quanto riguarda gli aspetti neurocognitivi, saranno valutati gli stessi parametri biologici oggetto di studio per i bambini ASD.
- I dati saranno valutati con le più aggiornate tecniche statistiche, incluse metodiche basate sull'intelligenza artificiale. Particolare attenzione sarà posta alla correlazione tra le varie aree biologiche e cliniche indagate.
- Al termine dello studio, le famiglie riceveranno le informazioni che i clinici riterranno utili per il paziente.
- Gli studi biologici sono coordinati dal team della prof.ssa Marini (Università di Bologna) e verteranno sui seguenti temi: analisi bioinformatica dell'EEG; stress ossidativo; infiammazione;

microbiota intestinale; permeabilità intestinale; metabolomica plasmatica e urinaria; lipidomica; epigenetica; immunogenetica; funzionalità mitocondriale; ritmo circadiano; caratteristiche morfologiche degli eritrociti; funzionalità della membrana eritrocitaria; concentrazione di elettroliti negli eritrociti; risposta morfologica e funzionale degli eritrociti all'esposizione a campi elettromagnetici e ad antiossidanti.

- Verrà compilato un questionario alimentare (EPIC)
- I test clinico-psicologici indagheranno le seguenti aree: Linguaggio; Iperattività; Disattenzione; Stereotipie; Comportamenti Sensoriali; Sonno; Alimentazione; Aggancio Visivo; Pointing; Comportamenti Aggressivi; Evacuazione. **Per raccogliere questi dati verranno inviati dei questionari ad hoc alle famiglie. E' necessario avere recenti valutazioni del QI e una valutazione ADOS, oppure eseguirle di nuovo.**
- Si prospetta anche di poter definire un nuovo questionario comprensivo di valutazione comportamentale e adattativa.
- La riservatezza dei dati è garantita sulla base di un dettagliato protocollo.

Visti il numero elevato di soggetti ASD coinvolti, la complessità dello studio e la necessità di coinvolgere professionalità altamente specializzate, si è deciso di ufficializzare la partecipazione di un numero elevato di collaboratori, affiliati a diversi centri di ricerca italiani, che condivideranno il materiale biologico e i dati raccolti e che coopereranno, insieme ai rispettivi colleghi, per la valutazione dei risultati e la stesura dei reports.

In particolare, per quanto riguarda la valutazione dei pazienti ASD, sono stati coinvolti la dott.ssa Cristina Panisi e il dott. Alessandro Ghezzi (Fondazione Danelli, Lodi), cui è stata affidata, rispettivamente, l'anamnesi pediatrica e l'effettuazione di test neuropsichiatrici, sempre in collaborazione con l'équipe della prof.ssa Parmeggiani. Lo studio dell'EEG e l'analisi statistica vedono coinvolto il prof. Enzo Grossi (Villa S. Maria, Tavernerio). Tra i partecipanti di centri diversi da quelli facenti capo all'Università di Bologna vi è il prof. Vasilios Fanos (Università di Cagliari), in quanto esperto di metabolomica.