

PROGETTO:

Analisi del microbiota intestinale nella sindrome di Williams.

La sindrome di Williams-Beuren (SW), è una malattia genetica rara con incidenza di circa 1/20.000 nati vivi. E' una patologia neurocomportamentale genetica, dovuta ad una delezione del cromosoma 7q11.23, che include una trentina di geni compreso quello dell'elastina.

La SW è caratterizzata da ritardo mentale, ritardo di crescita ad insorgenza postnatale, facies caratteristica (con tratti grossolani, iride stellata, epicanto, sella nasale depressa, narici anteverse, bocca larga con labbra prominenti, micrognazia), cardiopatie, in particolare stenosi aortica sopravvalvolare. La maggior parte dei bambini affetti da SW presenta una variabile difficoltà di apprendimento con un quoziente intellettivo medio compreso tra 60 e 70. E' presente una compromissione dell'emisfero cerebrale destro, con difficoltà visuo-spaziali e dissociazione tra gli aspetti pragmatici, fonologici e sintattici del linguaggio. L'iposviluppo della corteccia occipitale e parietale può spiegare le ridotte capacità spaziali, mentre la normalità della corteccia frontale e temporale può spiegare l'integrità del linguaggio; le anomalie del sistema limbico possono spiegare il comportamento particolarmente socievole.

Dal punto di vista gastroenterologico, le persone con SW possono presentare difficoltà di alimentazione, coliche, costipazione, vomito, diverticolosi, celiachia, reflusso gastro-esofageo, malassorbimento e prolasso rettale. La presenza di queste comorbidità e l'esistenza di un asse tra cervello e intestino giustificano un'indagine diretta a definire il profilo del microbiota intestinale in questi pazienti.

Lo studio osservazionale trasversale che l'Ospedale Bambino Gesù (OPBG) propone di svolgere, con il supporto della AISW, recluterà un'ottantina di soggetti affetti da SW nel periodo novembre 2018-luglio 2019 presso il DH della UOC di Genetica Medica dell'OPBG. I pazienti, di età compresa tra 1 e 23 anni, saranno caratterizzati per fenotipo della malattia con particolare riferimento alle comorbidità gastrointestinali, alla dieta, al

trattamento farmacologico, e saranno analizzati comparativamente ad un gruppo di coetanei non affetti (gruppo di controllo, CTRL).

Le mappe di microbiota intestinale saranno generate da campioni fecali mediante metagenomica-targeted del 16S rRNA microbico per la descrizione metatassonomica delle comunità batteriche intestinali. I campioni fecali saranno anche caratterizzati per il loro contenuto metabolico, con determinazione sia dei metaboliti volatili che di quelli non volatili. Contestualmente sarà analizzato il profilo metaproteomico del microbiota intestinale.

I dati -omici ottenuti, sia quelli descrittivi che funzionali, saranno reiterativamente integrati per ridurli da multidimensionali a *small data*, al fine di identificare i potenziali marcatori microbici e metabolici della malattia e per la caratterizzare gli enterofenotipi del microbiota associati ai profili della malattia. Saranno valutati il loro grado di disbiosi e le alterazioni funzionali in correlazione con le variabili cliniche.

La caratterizzazione del microbiota intestinale dei pazienti è importante per valutare il metabolismo microbico, la permeabilità intestinale, la fisiologia del tratto gastrointestinale e le sue condizioni di eubiosi/disbiosi in correlazione con la malattia e con la stratificazione dei sintomi gastro-intestinali.

La valutazione delle mappe di microbiota intestinale, in termini di caratterizzazione delle comunità microbiche e della loro fisiologia può costituire un importante ausilio per decidere supporti alle terapie basati sulla alimentazione o sui probiotici selezionati in base ai profili del microbiota.