

# GLI ENDOFENOTIPI NEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

*Endophenotypes in autism spectrum disorder*

S. Cerullo\*  
R. Sacco\*\*  
A.M. Persico\*\*

\* Unità di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, Laboratorio di Psichiatria Molecolare e Neurogenetica, Università Campus Bio-Medico, Roma; \*\* Dipartimento di Neuroscienze Sperimentali, IRCCS "Fondazione Santa Lucia", Roma

## RIASSUNTO

Questo lavoro riassume le caratteristiche dei principali endofenotipi nel Disturbo dello Spettro Autistico (DSA). I fratelli/sorelle di individui con autismo hanno un rischio di sviluppare la malattia circa 25 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; genitori e fratelli non affetti presentano tratti "sottosoglia" qualitativamente simili a quelli presenti in soggetti con autismo. Questi dati riflettono un alto grado di vulnerabilità genetica che tuttavia ha una base poligenica, eterogenea e complessa nella maggior parte dei pazienti. Descritti per la prima volta nelle malattie psichiatriche da Gottesman e Shields, gli "endofenotipi" possono essere definiti come dei tratti quantitativi familiari ed ereditabili, associati a una malattia complessa. Occupando una posizione intermedia tra genotipo e comportamento sia negli individui affetti sia nei loro familiari non affetti, possono contribuire a colmare la distanza tra fenotipi clinici complessi, come il DSA, ed il livello genetico. Gli endofenotipi nel DSA possono essere raggruppati in sette categorie: biochimici, morfologici, endocrini, immunologici, neurofisiologici, neuropsicologici e comportamentali. Questo approccio potrà risultare utile non solo nell'ambito della ricerca, per spiegare il possibile significato di associazioni genotipo-fenotipo, ma anche nell'ambito clinico per distinguere sottogruppi di pazienti relativamente omogenei per fisiopatologia. Porterà inoltre alla identificazione di biomarcatori in grado di aiutare il clinico a formulare una diagnosi precoce ed una valutazione prognostica individualizzata relativamente alla traiettoria di sviluppo ed alla risposta ai trattamenti riabilitativi, soprattutto nei bambini molto piccoli.

## SUMMARY

*This review is focussed upon the definition and description of endophenotypes in Autism Spectrum Disorder (ASD). Siblings of individuals with autism display a 25-fold increase in autism risk compared to the general population; parents and unaffected siblings show subthreshold traits qualitatively similar to those found in their autistic family members. This underscores the importance of genetic liability to ASD, which nonetheless has polygenic, heterogeneous and complex underpinnings. Originally described in the psychiatric literature by Gottesman and Shields, "endophenotypes" can be defined as familial and heritable quantitative traits associated with a complex disease. Since they occupy an intermediate position between genotype and behavior both in affected and in unaffected family members, they offer the potential to bridge the gap between complex disease phenotypes, such as ASD, and underlying genetic mechanisms. We review the most important endophenotypes in ASD, grouping them into seven categories: biochemical, morphological, endocrine, immunological, neurophysiological, neuropsychological and behavioral. This approach can contribute not only to clarify the significance of genotype-phenotype associations in autism research, but also to dissect clinical subgroups of ASD patients with relatively homogeneous underlying pathophysiological mechanisms. It will also foster the identification of biomarkers able to aid clinicians in early diagnoses and prognostic predictions regarding developmental trajectories and treatment response, especially in very young children.*

### PAROLE CHIAVE

Autismo - Biomarcatori - Endofenotipi - Genetica - Tratti Quantitativi

### KEY WORDS

Autism - Biomarkers - Endophenotypes - Genetics - Quantitative Traits