

*Per quanto concerne i moderatori, relatori, formatori, tutor, docenti è richiesta dall'Accordo Stato-Regioni vigente apposita dichiarazione esplicita dell'interessato, di trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali relativi agli ultimi due anni dalla data dell'evento. La documentazione deve essere disponibile presso il Provider e conservata per almeno 5 anni.*

### Dichiarazione sul Conflitto di Interessi

Il sottoscritto \_\_\_\_\_ DAVIDE VECCHIO \_\_\_\_\_ in qualità di:

moderatore

docente

relatore

tutor

dell'evento "INDIVIDUAZIONE DEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO 0-3 ANNI"

da tenersi per conto di **Biomedica srl Provider n. 148,**

ai sensi dell'Accordo Stato-Regione in materia di formazione continua nel settore "Salute" (Formazione ECM) vigente,

#### **Dichiara**

X che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario (indicare quali):

---

---

---

---

---

---

---

---

promosso da



in collaborazione con



**Corso gratuito online di aggiornamento per pediatri**

**Individuazione dei disturbi del neurosviluppo 0-3 anni:**

**indicatori di rischio e predittori prognostici nei disturbi dell'integrazione sensoriale e nello spettro autistico**

Programma preliminare

3, 10, 13, 17, 24, 27 FEBBRAIO 2021 – ORE 18

Il corso teorico-pratico, accreditato ECM, è rivolto a medici pediatri, si svolgerà in 6 sessioni oltre a lezioni teoriche di approfondimento per i singoli argomenti del programma, è prevista la partecipazione di professionisti di diverse specialità al fine di rendere completa e multidimensionale la trattazione di ogni area.

**LE TEMATICHE PRINCIPALI NELLE SINGOLE SESSIONI SARANNO:**

- LA VALUTAZIONE NEUROPSICOEVOLUTIVA DEL NEONATO E DEL BAMBINO NEI PRIMI DUE ANNI, I PRINCIPALI DISTURBI E LE TRAIETTORIE EVOLUTIVE
- LA SOMMINISTRAZIONE DELLA SCHEDA DI SCREENING NEUROEVOLUTIVO 0-24 MESI
- I DISTURBI DELLA PROCESSAZIONE/INTEGRAZIONE SENSORIALE E I DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO
- GLI INDICATORI PRECOCI E PROGNOSTICI NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO
- SESSIONE PRATICA: ESERCITAZIONE TRAMITE PRESENTAZIONE DI VIDEO PER LA COMPILAZIONE DELLA SCHEDA
- SESSIONE PRATICA: ESERCITAZIONE TRAMITE PRESENTAZIONE DI VIDEO PER L'INDIVIDUAZIONE DEI PREDITTORI PROGNOSTICI NELL'AUTISMO
- APPROFONDIMENTI TEORICI SU OGNI TEMATICA AFFRONTATA

**SALUTI** – SANDRA ZAMPA, Sottosegretaria al Ministero della Salute

**RELATORI**

**ALBERTO VILLANI**  
Presidente Società Italiana di Pediatria (SIP)

**TERESA MAZZONE**  
Pediatria, presidente del Sindacato Italiano Specialisti Pediatri (S.I.S.Pe)

**ANDREA DOTTA**  
Pediatria, presidente Società Italiana di Neonatologia - Lazio (SIN)

**DAVIDE VECCHIO**  
Pediatria genetista

**FEDERICO CARLO PERNO**  
Professore ordinario di Microbiologia, Università di Tor Vergata

**MAGDA DI RENZO**  
Psicoterapeuta infantile, Istituto di Ortofonia (IdO)

**ELENA VANADIA**  
Neuropsichiatra infantile, Istituto di Ortofonia (IdO)

**FEDERICO BIANCHI DI CASTELBIANCO**  
Psicoterapeuta infantile, Istituto di Ortofonia (IdO)

Per informazioni: [www.sip.it](http://www.sip.it) – [info@sip.it](mailto:info@sip.it)

Tutti i partecipanti riceveranno gratuitamente gli strumenti utili per gli aspetti operativi quali software per la compilazione di schede di screening neuroevolutivo, kit con piccoli giochi da studio pediatrico per la rievocazione di competenze presenti nel bambino, articoli, libri ed è prevista una consulenza online sugli argomenti trattati anche post corso.



# Le basi epigenetiche dei disturbi del neurosviluppo

Da **Daide Vecchio**

*Consigliere junior Società Italiana di Pediatria*

*Roma, 24 Febbraio 2021*

# EPIGENETICA

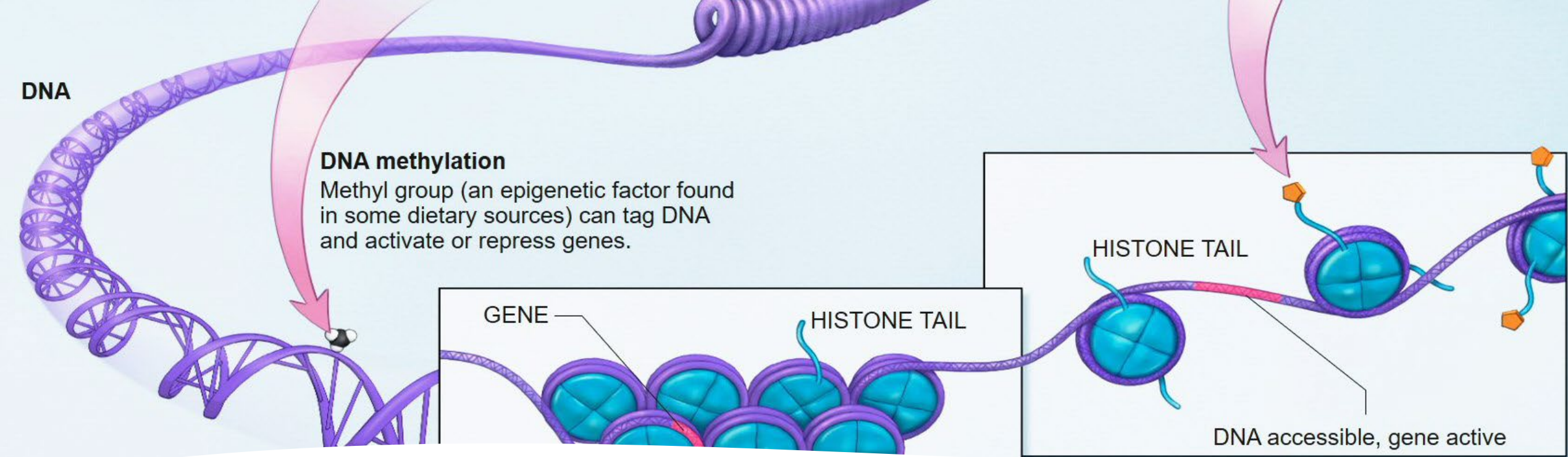
## *Definizione*

L'epigenetica è una branca della genetica che si occupa dei cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula o un organismo, in cui non si osserva una variazione del genotipo.

È definita come "lo studio dei cambiamenti mitotici e meiotici ereditabili che non possono essere spiegati tramite modifiche della sequenza di DNA".

Quello che succede è che viene ereditata una sorta di "impronta" molecolare sul genotipo che determina il grado di attivazione dei geni, la cui sequenza, però, rimane identica. Questa impronta molecolare consta di modificazioni covalenti della cromatina, sia a livello del DNA che delle proteine, ed è pertanto duratura, ma può essere reversibile.

Tali modificazioni (e le relative «epimutazioni») persistono per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi a generazioni successive delle cellule attraverso le divisioni cellulari, senza tuttavia che le corrispondenti sequenze di DNA siano mutate; sono quindi fattori non-genomici che provocano una diversa espressione dei geni dell'organismo.



## MODIFICAZIONI EPIGENETICHE

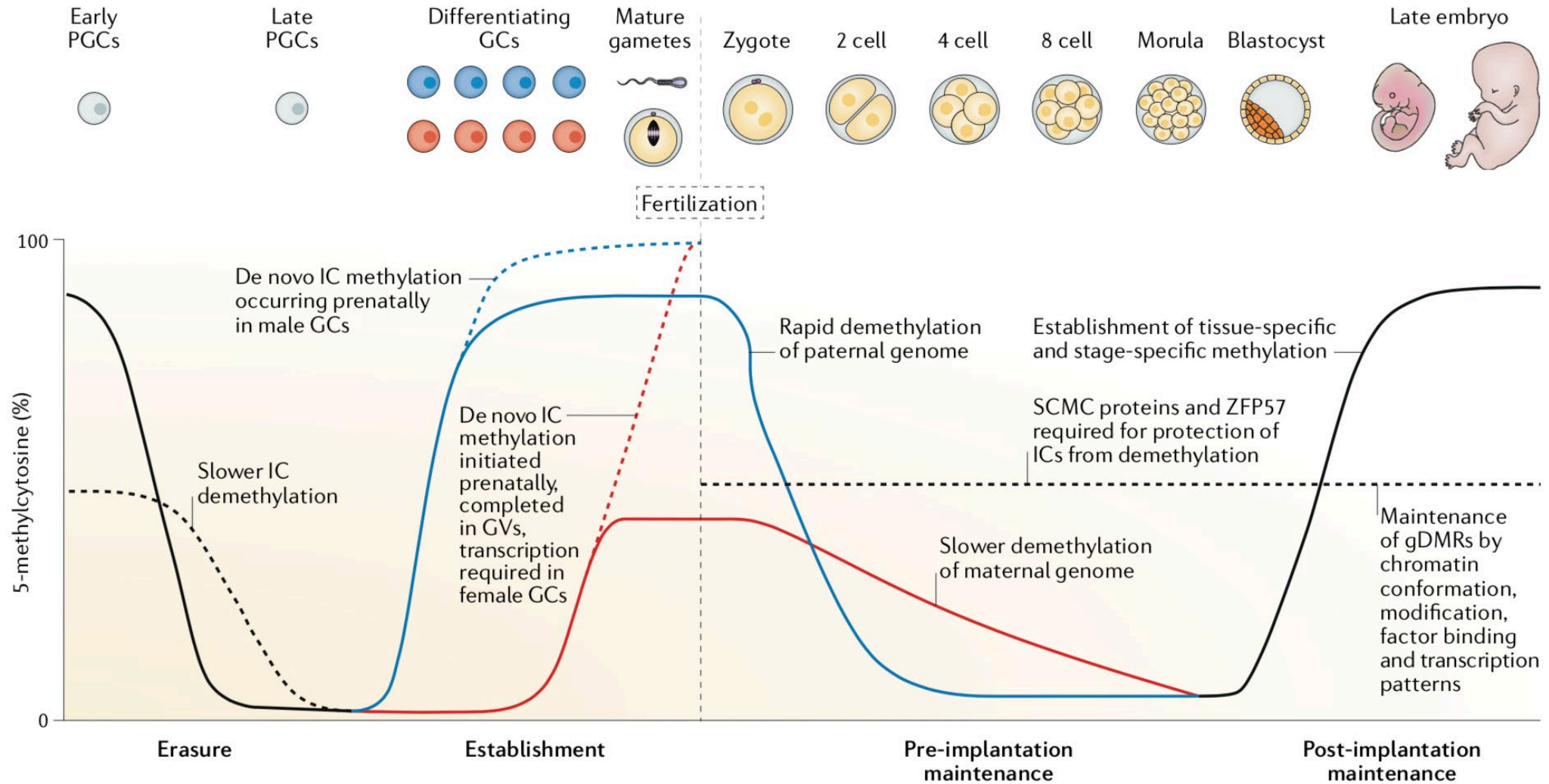
- Modificazioni del DNA = addizione covalente di gruppi a sequenze specifiche (es. metilazione della citosina) da parte delle metiltrasferasi
- Modificazione delle proteine = addizione covalente di gruppi a specifiche proteine della cromatina (modificazioni post-traduzionali degli istoni). Tra queste modificazioni vi sono acetilazione, metilazione, ubiquitinazione, fosforilazione, sumoilazione, lattilazione.

**Questi processi alterano l'accessibilità alle regioni del genoma, sulle quali si legano proteine e enzimi deputati all'espressione genica e quindi alterano l'espressione del gene.**

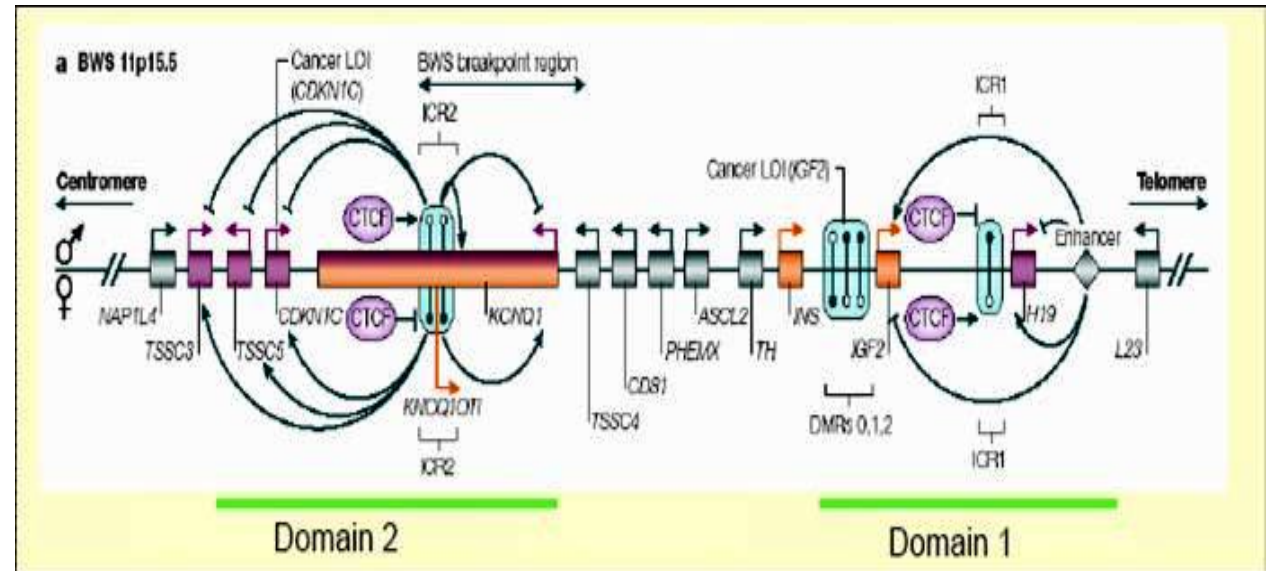
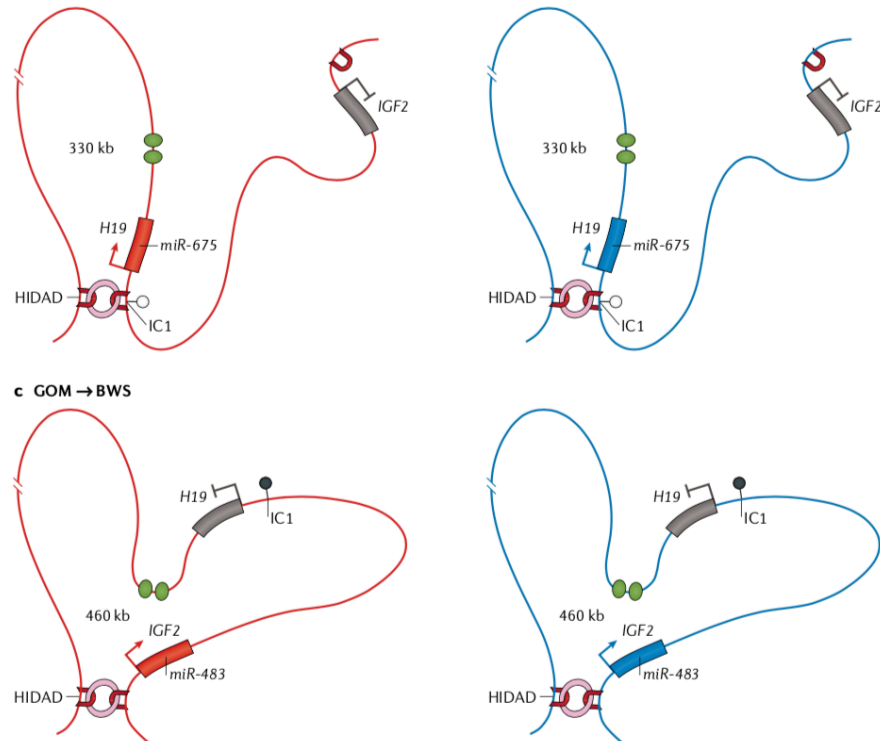
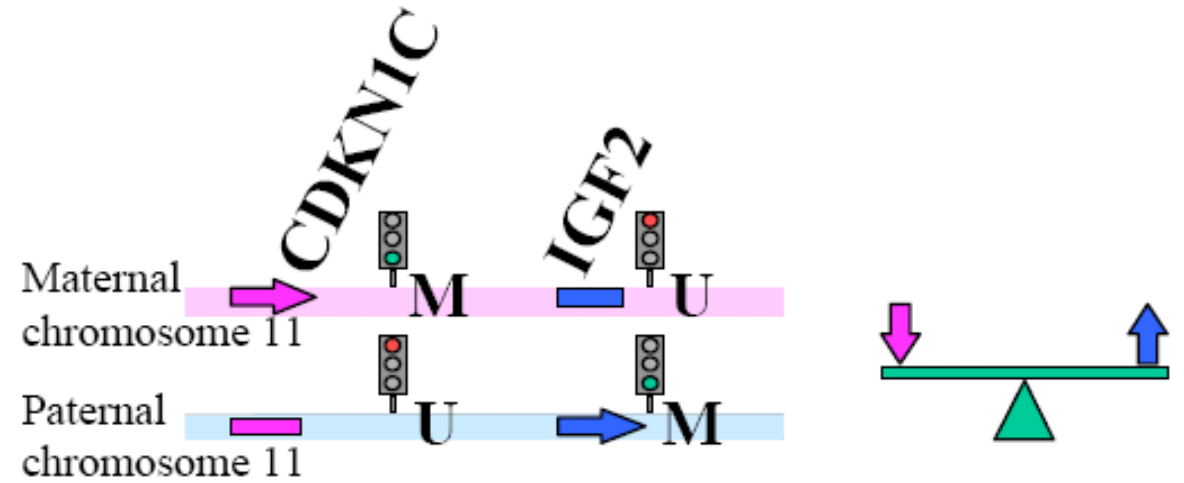
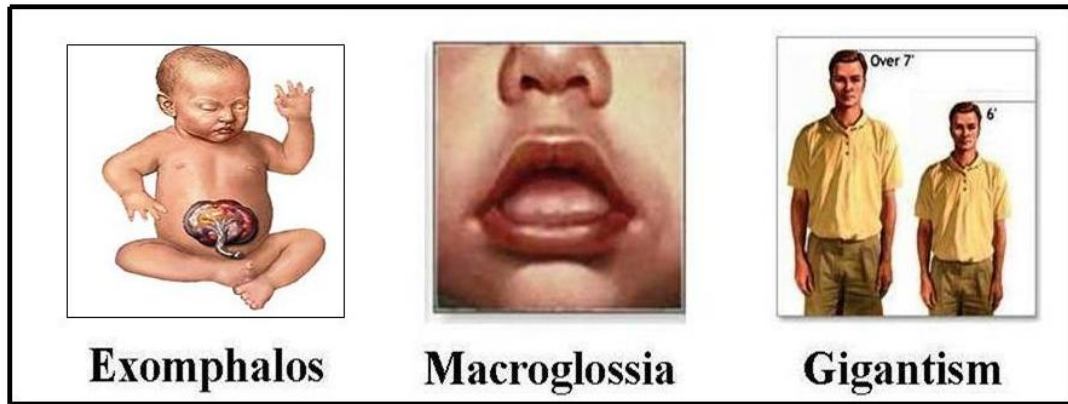


## THE LIFE CYCLE OF IMPRINTS

*Imprinting genomico*: non equivalenza del genoma a seconda dell'origine parentale, ovvero la diversa espressione di alcuni geni a seconda che siano localizzati sul cromosoma di origine materna o su quello di origine paterna.



# THE IMPRINTED 11p15.5 REGION AS AN EXAMPLE OF AN EPIGENETIC ERROR IN IMPRINTING DISORDERS

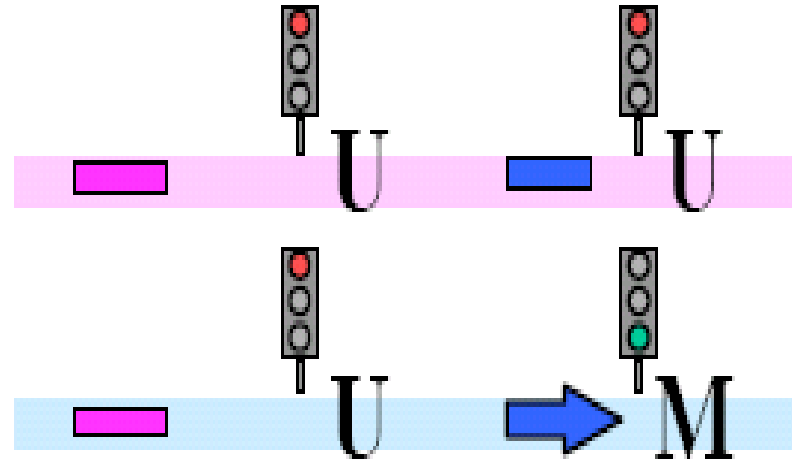


Monk, D., et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet* 20, 235–248 (2019)

# BWS EPIGENOTYPE

1) Perdita della normale metilazione dell'ICR KvDMR sull'allele materno.

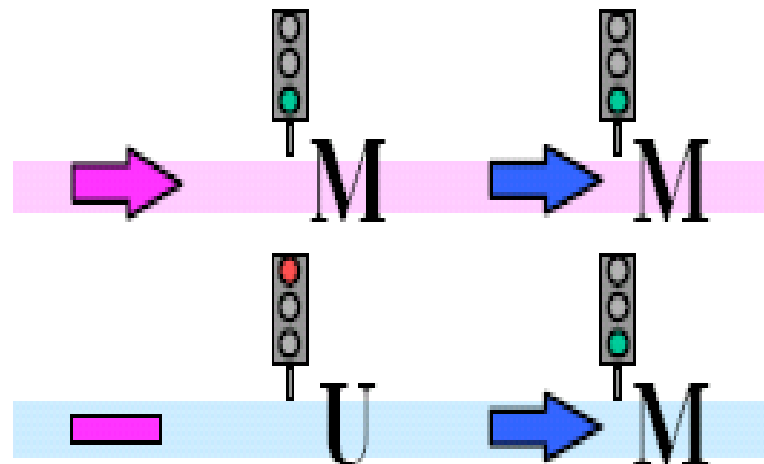
Alterazione più frequentemente riportata, occorrendo in circa il **40 – 45%** dei casi.



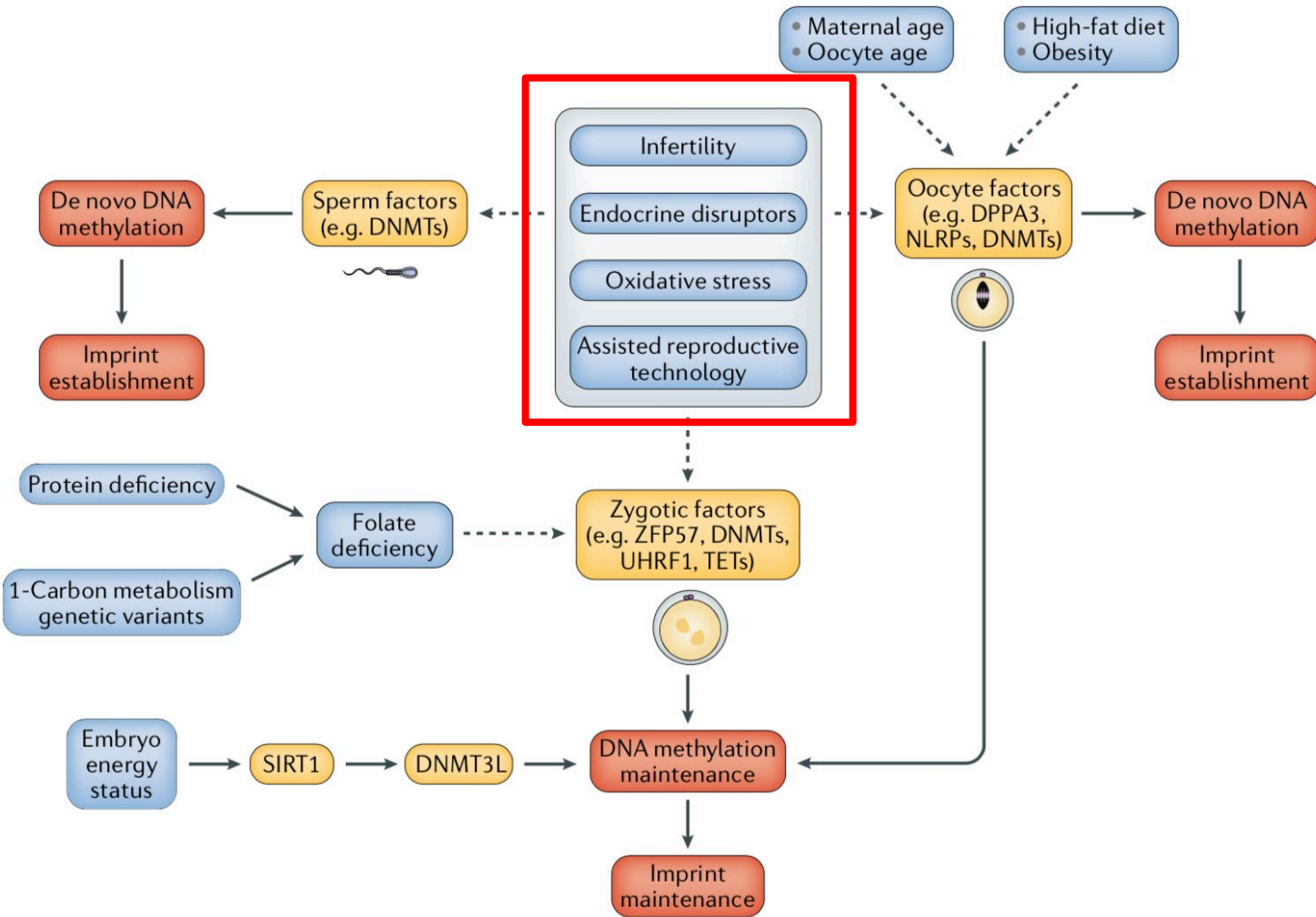
**KvDMR H19DMR**

2) Ipermetilazione dell'ICR H19DMR sull'allele materno.

E' stimata essere responsabile del **5%** dei casi circa. Tuttavia per la conseguente espressione bialelica dell'IGF2 è quella in assoluto più correlata al rischio oncogeno per il pz con BWS.



# INTERACTION BETWEEN ENVIRONMENTAL AND GENETIC FACTORS AND ITS IMPACT ON GENOMIC IMPRINTING



BWS



SRS



AS



PWS



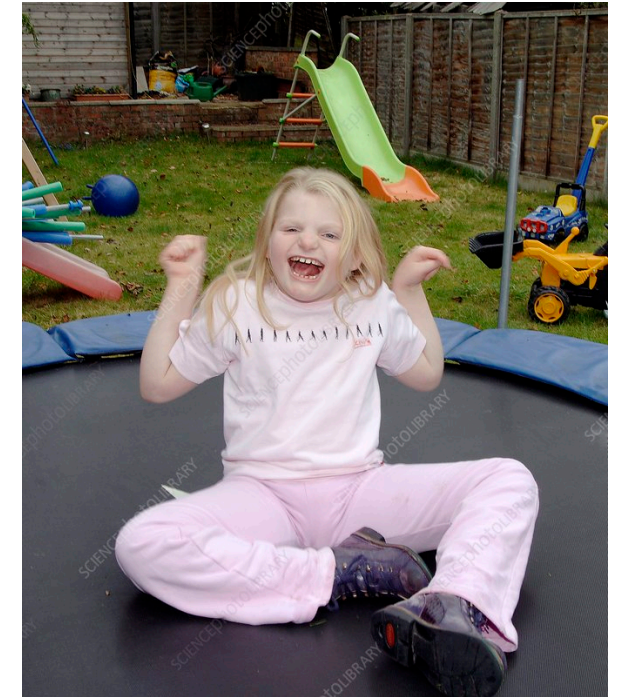
## Sindrome di Angelman

La sindrome di Angelman (AS) è caratterizzata da grave disabilità intellettiva e dismorfismi facciali caratteristici (microcefalia, macrostomia, ipoplasia mascellare e prognatismo, etc..).

La sua prevalenza nella popolazione generale è stimata in 1 su 10.000 - 20.000 persone. Nei primi 6 mesi di vita possono manifestarsi disturbi dell'alimentazione e ipotonia, seguiti da grave ritardo dello sviluppo tra i 6 mesi e i 2 anni.

In genere i sintomi caratteristici si manifestano a partire dal primo anno di vita con assenza di produzione del linguaggio quindi compaiono crisi di riso associate a movimenti stereotipati delle mani e disturbi neurologici con andatura atassica e attacchi epilettici associati ad anomalie specifiche all'elettroencefalogramma (EEG: attività delta trifasica con picchi nelle regioni frontali).

Altri segni clinici comprendono l'aspetto felice (happy puppet), l'iperattività senza aggressività, l'ipereccitabilità, i disturbi del sonno, elevata sensibilità al calore e attrazione per l'acqua.



# Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi è una malattia genetica rara caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie associate a grave ipotonia nel periodo neonatale e nei primi due anni di vita ed all'insorgenza di iperfagia che esita nel rischio di obesità patologica durante l'infanzia e nell'età adulta, a difficoltà di apprendimento e a disturbi comportamentali e psichiatrici gravi. L'incidenza è di 1/25.000 nati vivi. Sono state spesso segnalate caratteristiche facciali peculiari (fronte stretta, occhi a mandorla, labbro superiore sottile e bocca rivolta verso il basso) e mani e piedi molto piccoli.

L'ipotonia grave alla nascita comporta problemi alla deglutizione e all'allattamento e un ritardo dello sviluppo psicomotorio, ma tende a attenuarsi parzialmente con l'età. Dopo questa fase iniziale, i segni principali sono l'iperfagia e la mancanza di sazietà con conseguente obesità grave causa più importante di morbidità in questi pazienti

Altre anomalie endocrine correlate contribuiscono a un quadro clinico caratterizzato da bassa statura, deficit dell'ormone della crescita, e sviluppo puberale incompleto. Il deficit cognitivo è estremamente variabile e si associa a difficoltà di apprendimento e a uno sviluppo anomalo del linguaggio, spesso aggravati dai disturbi comportamentali e psicologici.

La diagnosi precoce, un follow-up multidisciplinare e la terapia con l'ormone della crescita (GH) hanno migliorato sensibilmente la qualità della vita di questi bambini anche se al momento non esistono dati sugli effetti a lungo termine della terapia con GH negli adulti, in particolare circa l'effetto sui disturbi comportamentali e sul grado di autonomia raggiunto.





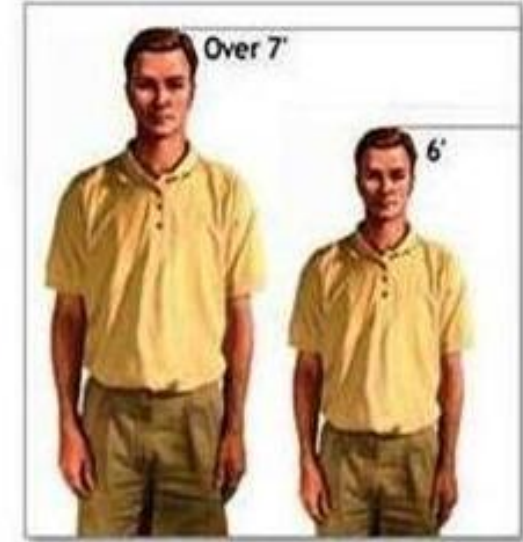
## BWS CLINICAL PICTURE



**Exomphalos**



**Macroglossia**



**Gigantism**

“More than 90% of children with BWS that were born after ART had imprinting defects, compared with 40%-50% of children with BWS and conceived without ART”

*Segars J., Fertility and Sterility, Feb. 2009*

Letters to JMG

Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART) **FREE**

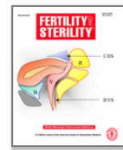
E R Maher<sup>1, 2</sup>, L A Brueton<sup>1, 2</sup>, S C Bowdin<sup>2</sup>, A Luharia<sup>2</sup>, W Cooper<sup>1</sup>, T R Cole<sup>1, 2</sup>, F Macdonald<sup>1, 2</sup>, J R Sampson<sup>3</sup>, C L Barratt<sup>4</sup>, W Reik<sup>5</sup>, M M Hawkins<sup>6</sup>



Fertility and Sterility  
Volume 83, Issue 2, February 2005, Pages 349-354



PDF + Supplementary Material



In vitro fertilization

## Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: A case series of 19 patients

Presented at the Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, San Antonio, Texas, 2003.

Aimee S. Chang M.D.<sup>a</sup>, Kelle H. Moley M.D.<sup>a</sup>, Michael Wangler M.S.<sup>b</sup>, Andrew P. Feinberg M.D., M.P.H.<sup>c</sup>, Michael R. DeBaun M.D., M.P.H.<sup>d</sup>

### Clinical and molecular genetic features of Beckwith–Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies **FREE**

Derek Lim, Sarah C. Bowdin, Louise Tee, Gail A. Kirby, Edward Blair, Alan Fryer, Wayne Lam, Christine Oley, Trevor Cole, Louise A. Brueton ... [Show more](#)

*Human Reproduction*, Volume 24, Issue 3, March 2009, Pages 741–747,  
<https://doi.org/10.1093/humrep/den406>

**Published:** 10 December 2008 **Article history** ▼



Fertility and Sterility  
Volume 94, Issue 2, July 2010, Pages 754.e1-754.e2



Research | [Open Access](#) | [Published: 10 December 2013](#)

### Epimutation profiling in Beckwith-Wiedemann syndrome: relationship with assisted reproductive technology

[Louise Tee](#), [Derek HK Lim](#), [Renuka P Dias](#), [Marie-Odile Baudement](#), [Amy A Slater](#), [Gail Kirby](#), [Tom Hancocks](#), [Helen Stewart](#), [Carol Hardy](#), [Fiona Macdonald](#) & [Eamonn R Maher](#)

Case report

Is it the patient or the IVF? Beckwith-Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions

Estil Y. Strawn Jr. M.D.<sup>a, R. B.</sup>, David Bick M.D.<sup>b</sup>, Amy Swanson<sup>c</sup>

*Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 December ; 17(6): 517–522. doi:10.1097/MED.0b013e32834040a3.

### Imprinting disorders and assisted reproductive technology

Lawrence N. Odom<sup>a</sup> and James Segars<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee

<sup>b</sup>Reproductive Biology and Medicine Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Original article

The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith—Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region

[S Rossignol<sup>1</sup>](#), [V Steunou<sup>1</sup>](#), [C Chalas<sup>2</sup>](#), [A Kerjean<sup>2</sup>](#), [M Rigolet<sup>3</sup>](#), [E Viegas-Pequignot<sup>3</sup>](#), [P Jouannet<sup>2</sup>](#), [Y Le Bouc<sup>1</sup>](#), [C Gicquel<sup>1</sup>](#)

[Author affiliations](#) +

*Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 December ; 17(6): 517–522. doi:10.1097/MED.0b013e32834040a3.

### Imprinting disorders and assisted reproductive technology

Lawrence N. Odom<sup>a</sup> and James Segars<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee

<sup>b</sup>Reproductive Biology and Medicine Branch, *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA





# Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome

Alessandro Mussa, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Cristina Molinatto, MD,<sup>a</sup> Flavia Cerrato, PhD,<sup>c</sup> Orazio Palumbo, PhD,<sup>d</sup> Massimo Carella, PhD,<sup>d</sup> Giuseppina Baldassarre, MD,<sup>a</sup> Diana Carli, MD,<sup>a</sup> Clementina Peris, MD,<sup>e</sup> Andrea Riccio, MD, PhD,<sup>c</sup> Giovanni Battista Ferrero, MD, PhD<sup>a</sup>

**PEDIATRICS**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

**METHODS:** Patients with BWS born in Piemonte, Italy, were identified and matched with the general demographic data and corresponding regional ART registry.

**RESULTS;** BWS birth prevalence in the ART group was significantly higher than that of the naturally conceived group (1:1126 vs 1:12 254,  $P < .001$ ). The absolute live birth risk in the ART group was 887.9 per 1 000 000 vs 83.3 per 1 000 000 in the naturally conceived group, providing a relative risk of 10.7 (95% confidence interval 4.7–24.2).

*Epidemiology of BWS in Patients Conceived Naturally and through ART in the Time Period 2005–2014*

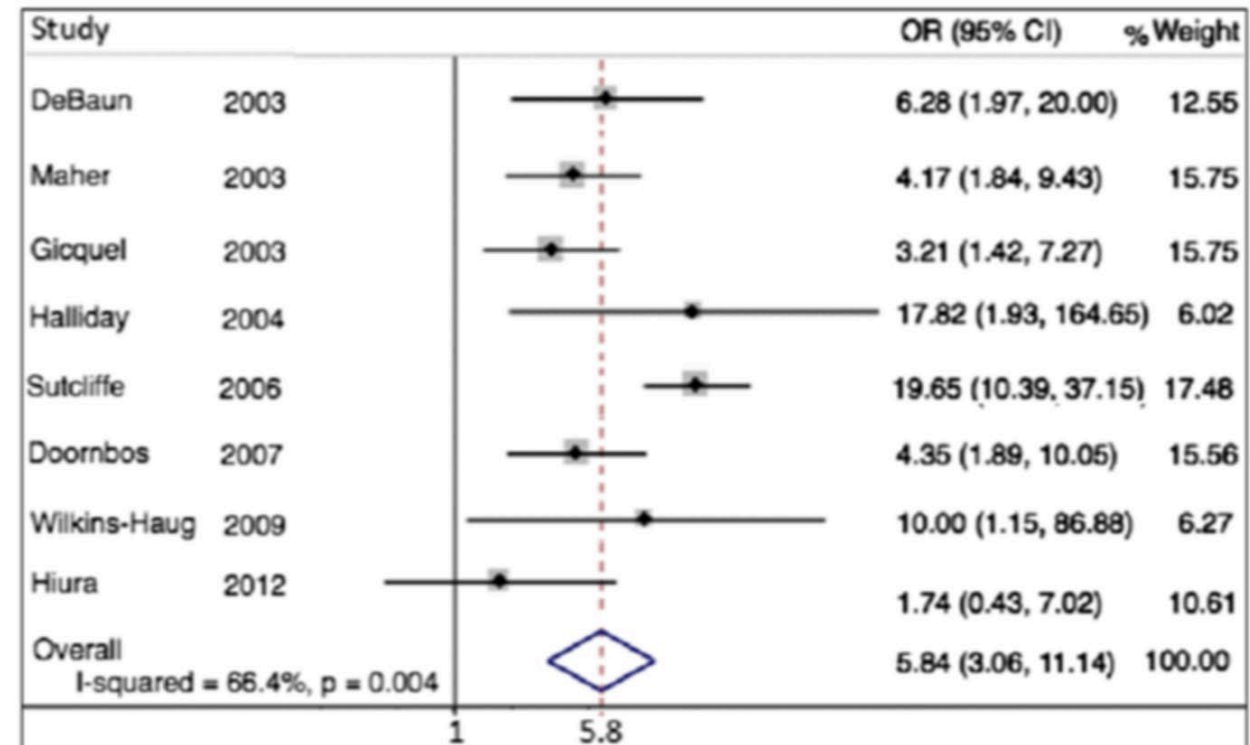
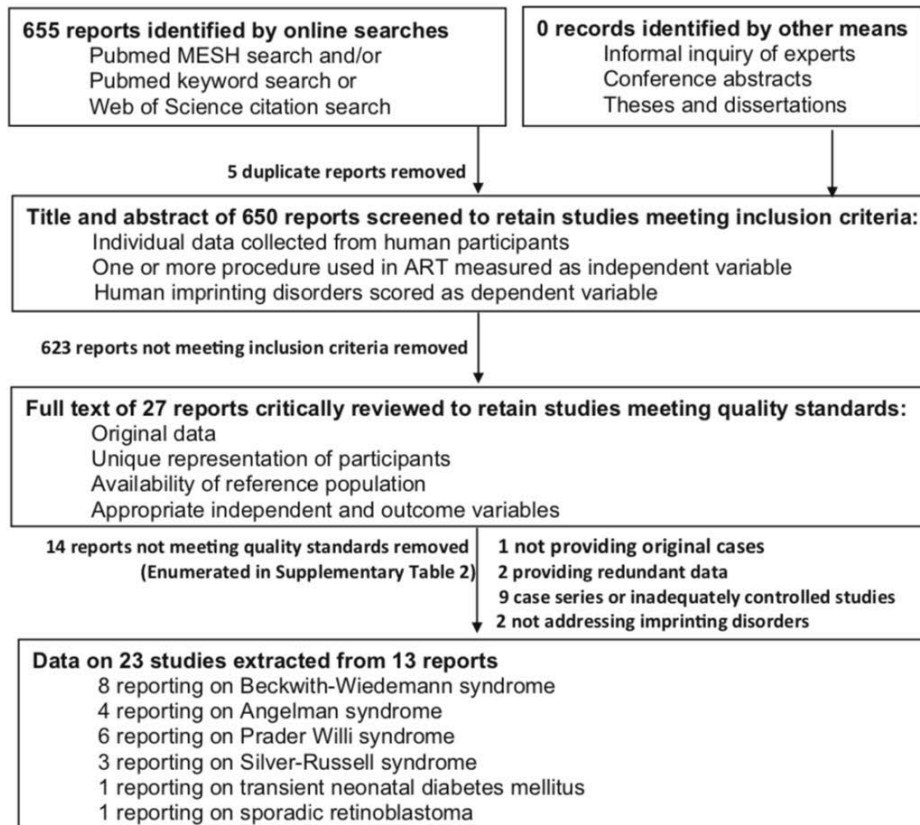
| Conception | BWS | Non-BWS | Total Live Births | Risk (Per 1 000 000 Live Births) | Prevalence |
|------------|-----|---------|-------------------|----------------------------------|------------|
| ART        | 7   | 7877    | 7884              | 887.9                            | 1:1126     |
| Natural    | 31  | 371 957 | 371 988           | 83.3                             | 1:12 000   |
| Total      | 38  | 379 834 | 379 872           | 100.1                            | 1:9997     |

**CONCLUSIONS:** ART entails a 10-fold increased risk of BWS and could be implicated in the pathogenesis of genomic events besides methylation anomalies.

Mussa, A., Molinatto, C., Cerrato, F., Palumbo, O., Carella, M., Baldassarre, G., ... & Ferrero, G. B. (2017). Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics*, 140(1), e20164311.

# Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology

Published data reveal positive associations between history of ART conception and each of the four major imprinting disorders.





OPEN

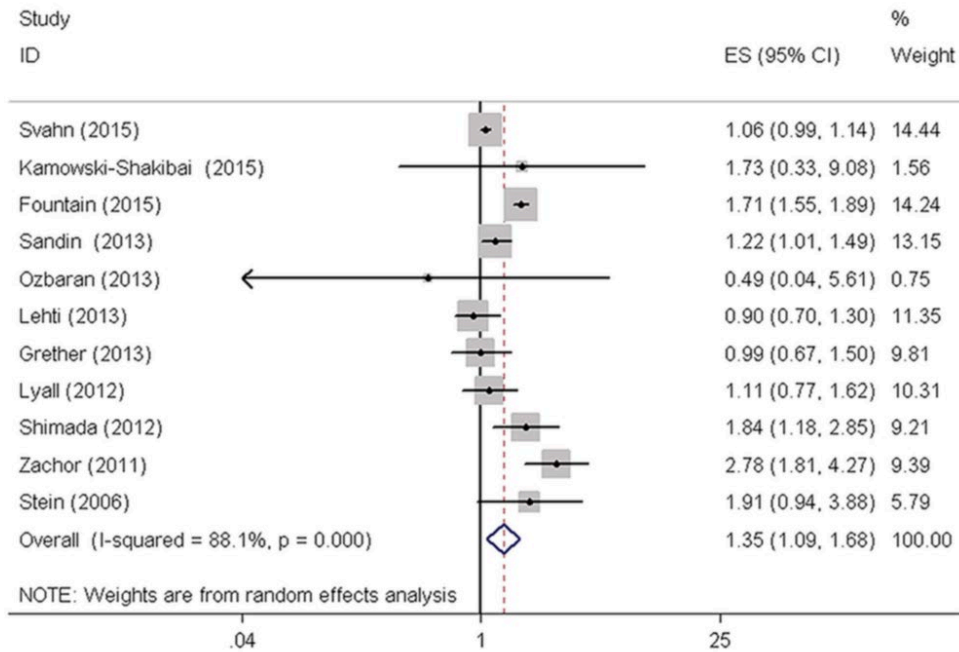
## Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis

Received: 24 August 2016

Accepted: 13 March 2017

Published: 07 April 2017

Liang liu\*, Junwei Gao\*, Xie He, Yulong Cai, Lian Wang & Xiaotang Fan



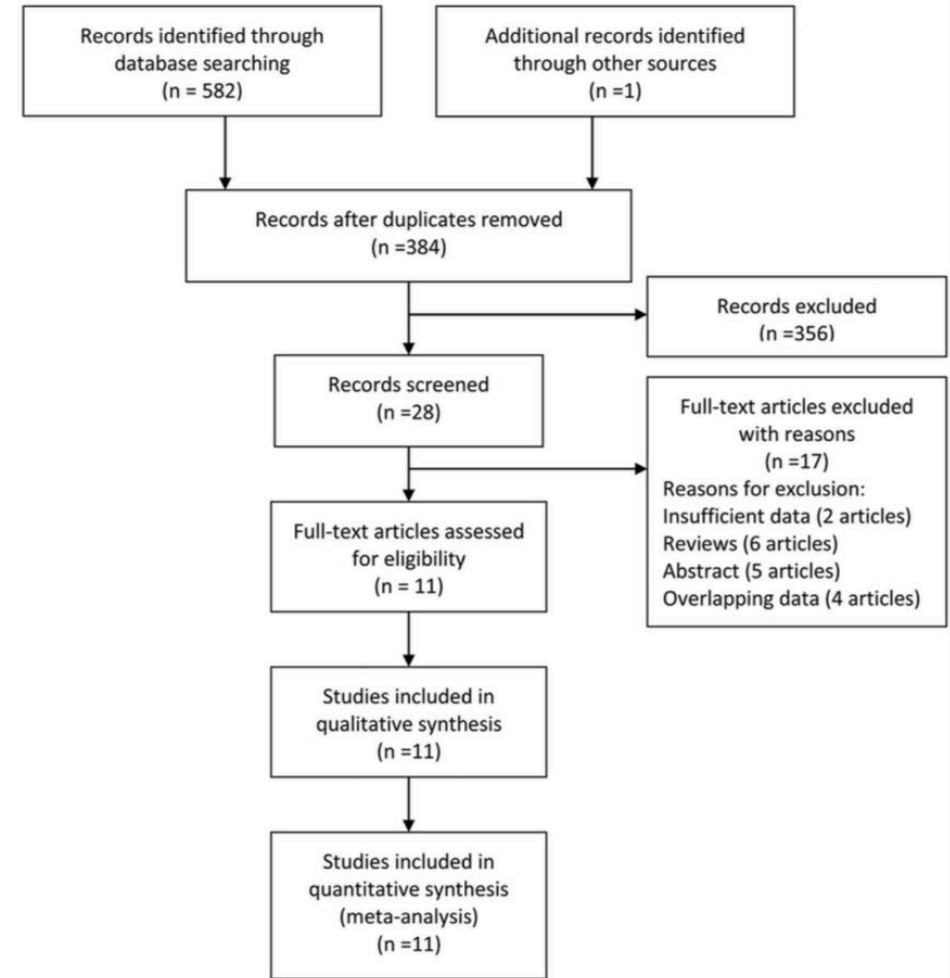
**Our study indicated that the use of ART is associated with higher risk of ASD in the offspring.**

Identification

Screening

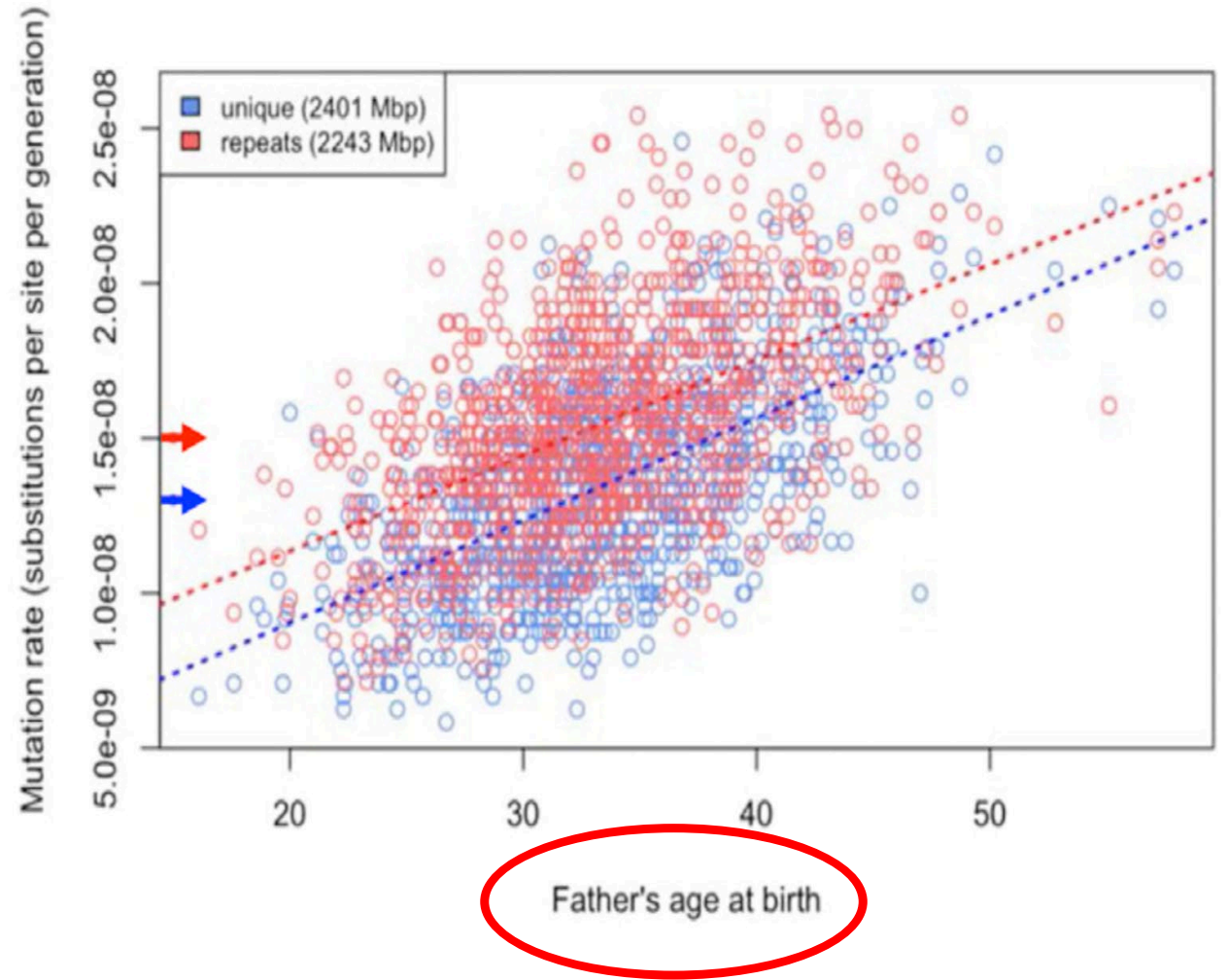
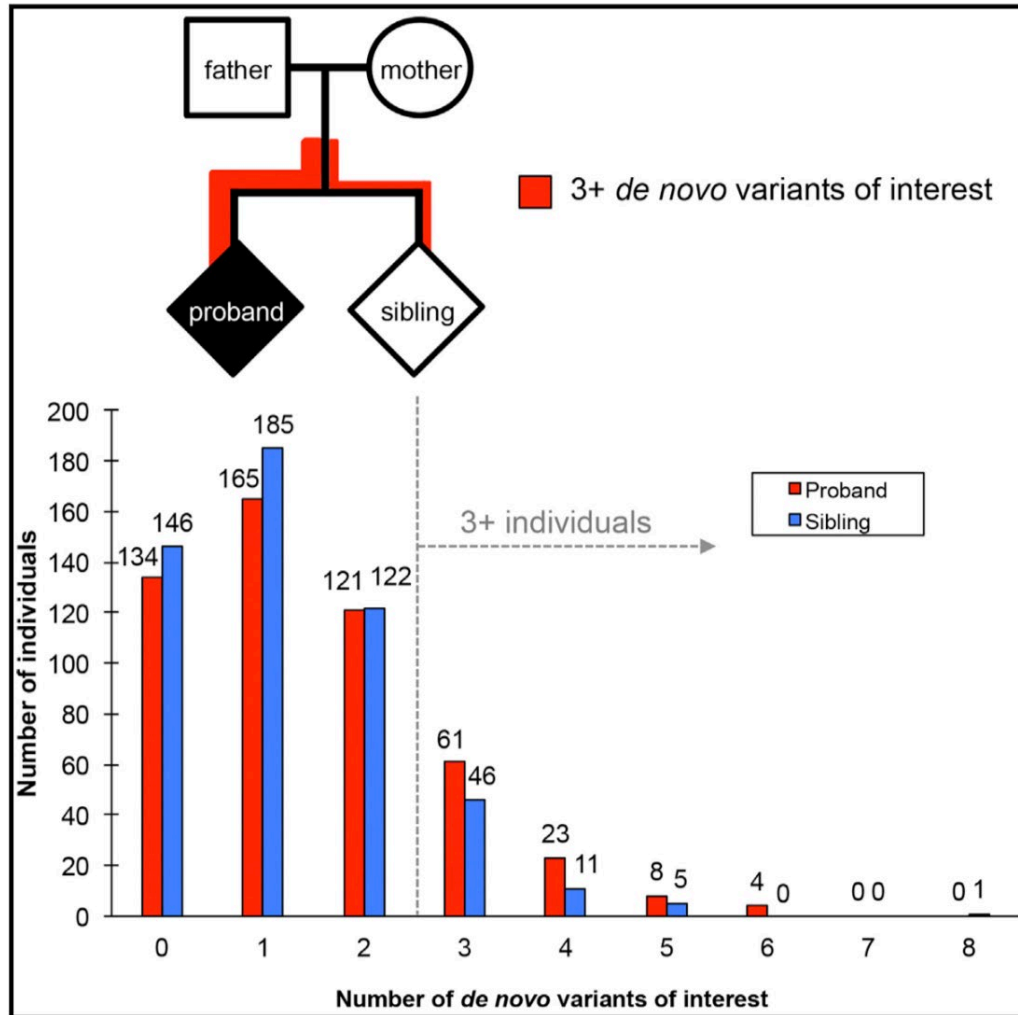
Eligibility

Included



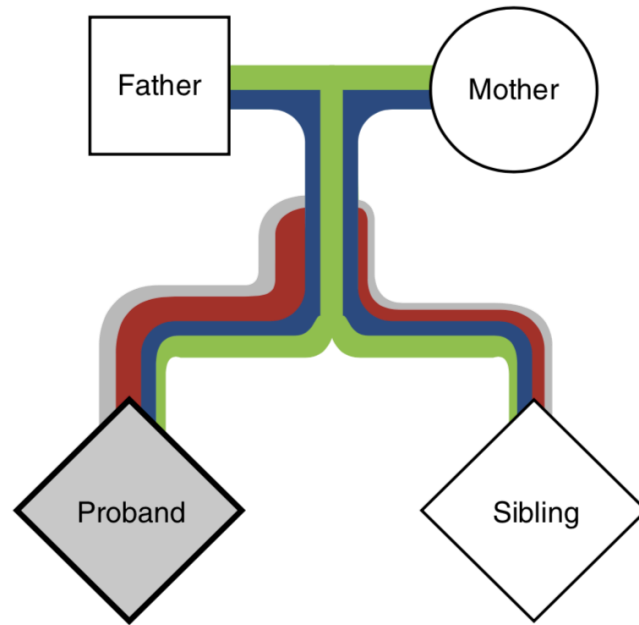


# Genomic Patterns of De Novo Mutation in Simplex Autism



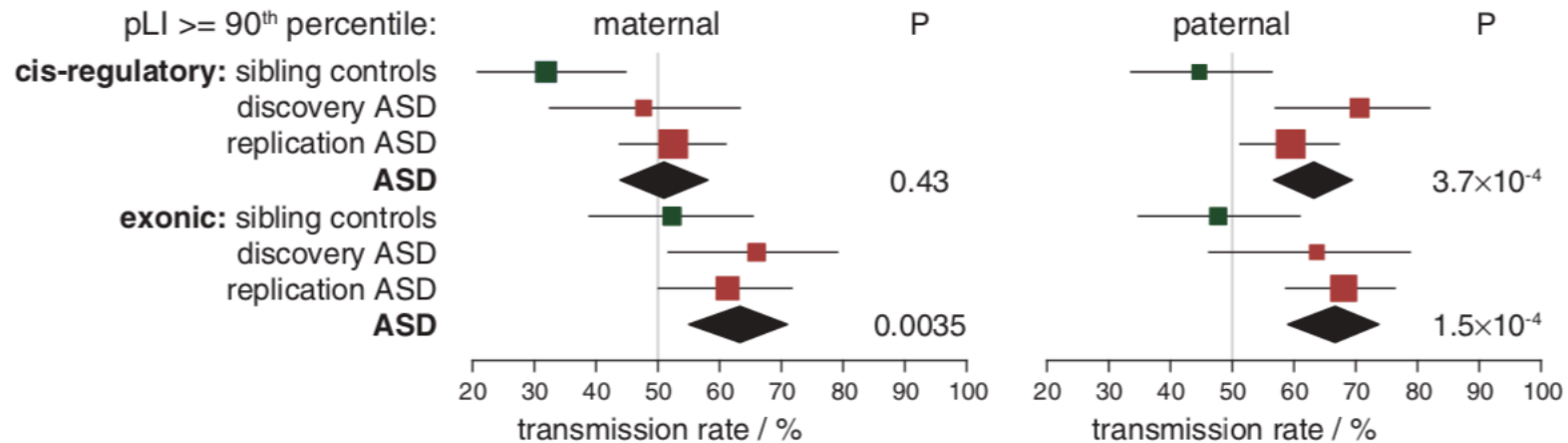


# Excess of rare, inherited truncating mutations in autism



$$P(\text{ASD}) \sim \beta_0 + \beta_1 (\text{de novo SNVs}) + \beta_2 (\text{de novo CNVs}) + \beta_3 (\text{inherited CNVs}) + \beta_4 (\text{inherited SNVs}) + \text{strata (family)}$$

|                                    | Odds ratio | P value             |
|------------------------------------|------------|---------------------|
| ■ <i>De novo</i> SNVs (disruptive) | 1.72       | $<1 \times 10^{-5}$ |
| ■ <i>De novo</i> CNVs              | 2.05       | 0.0004              |
| ■ Inherited CNVs (rare)            | 1.23       | 0.01                |
| ■ Inherited SNVs (rare)            | 1.11       | 0.0002              |



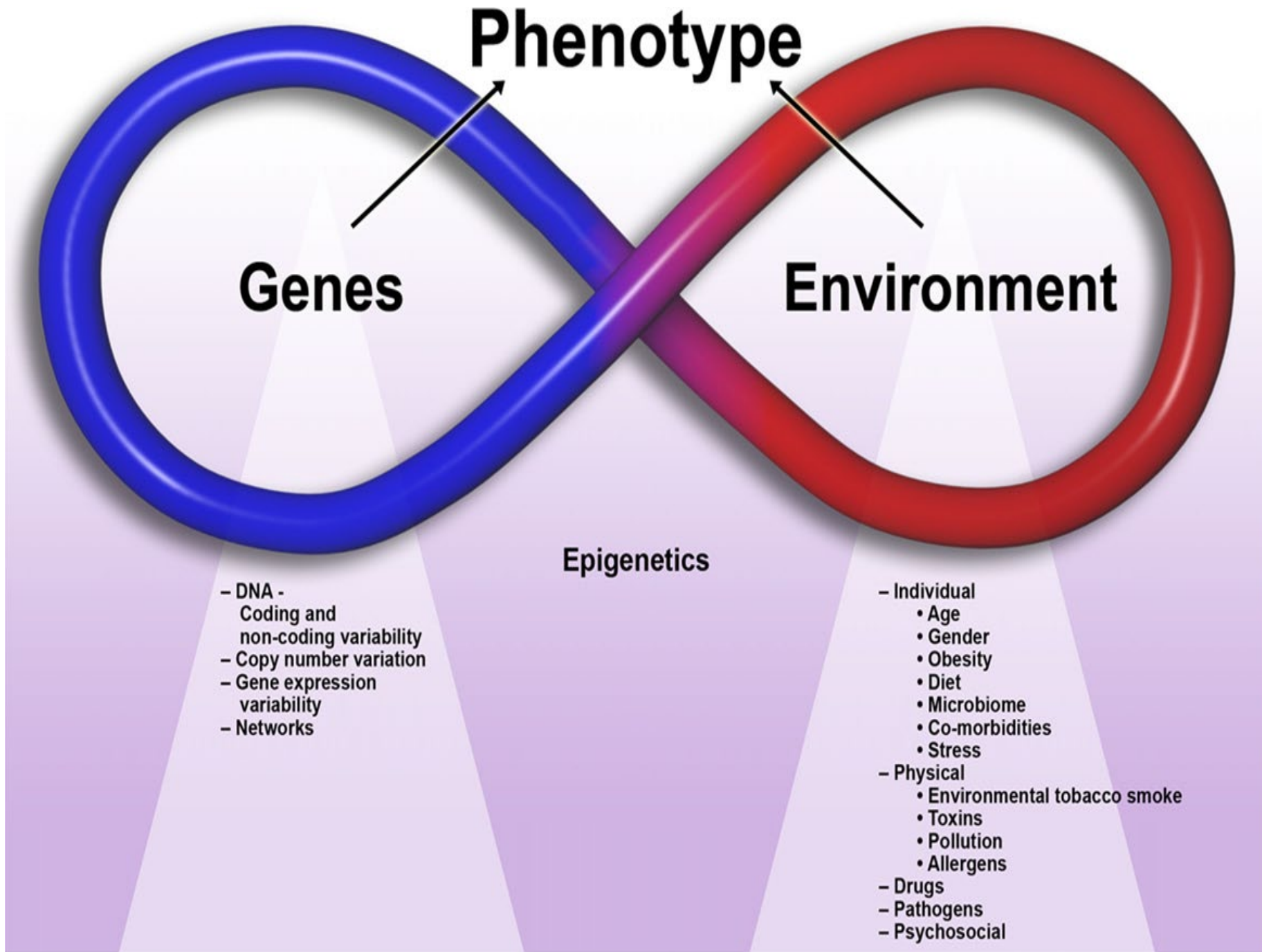
**Tab. 3.4.9: Distribuzione dei cicli iniziati con tecniche a fresco nell'anno 2017 secondo le classi di età del partner maschile**

| Classi di età del partner maschile | Cicli Iniziati con tecniche a fresco |            |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------|
|                                    | N                                    | %          |
| ≤ 34 anni                          | 9.135                                | 17,2       |
| 35-39 anni                         | 17.560                               | 33,1       |
| 40-44 anni                         | 16.421                               | 31,0       |
| ≥ 45 anni                          | 9.898                                | 18,7       |
| <b>Totale</b>                      | <b>53.014</b>                        | <b>100</b> |

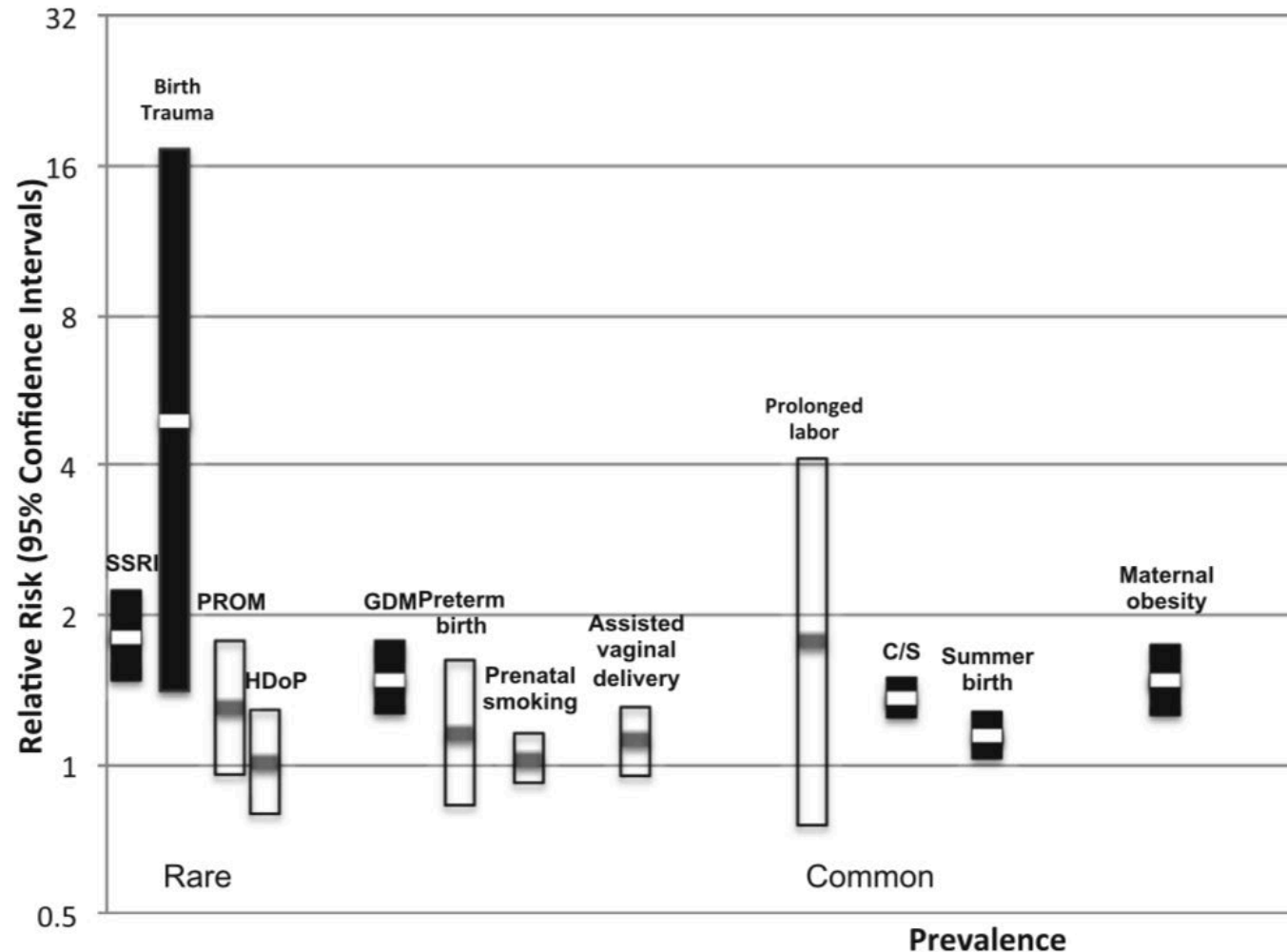


*Ministero della Salute*

**RELAZIONE DEL MINISTRO DELLA SALUTE AL PARLAMENTO SULLO STATO DI ATTUAZIONE DELLA LEGGE CONTENENTE NORME IN MATERIA DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (LEGGE 19 FEBBRAIO 2004, N. 40, ARTICOLO 15)**



# Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses



Advanced parental age is associated with higher risk of ASD.

Birth complications that are associated with trauma or ischemia and hypoxia have also shown strong links to ASD.

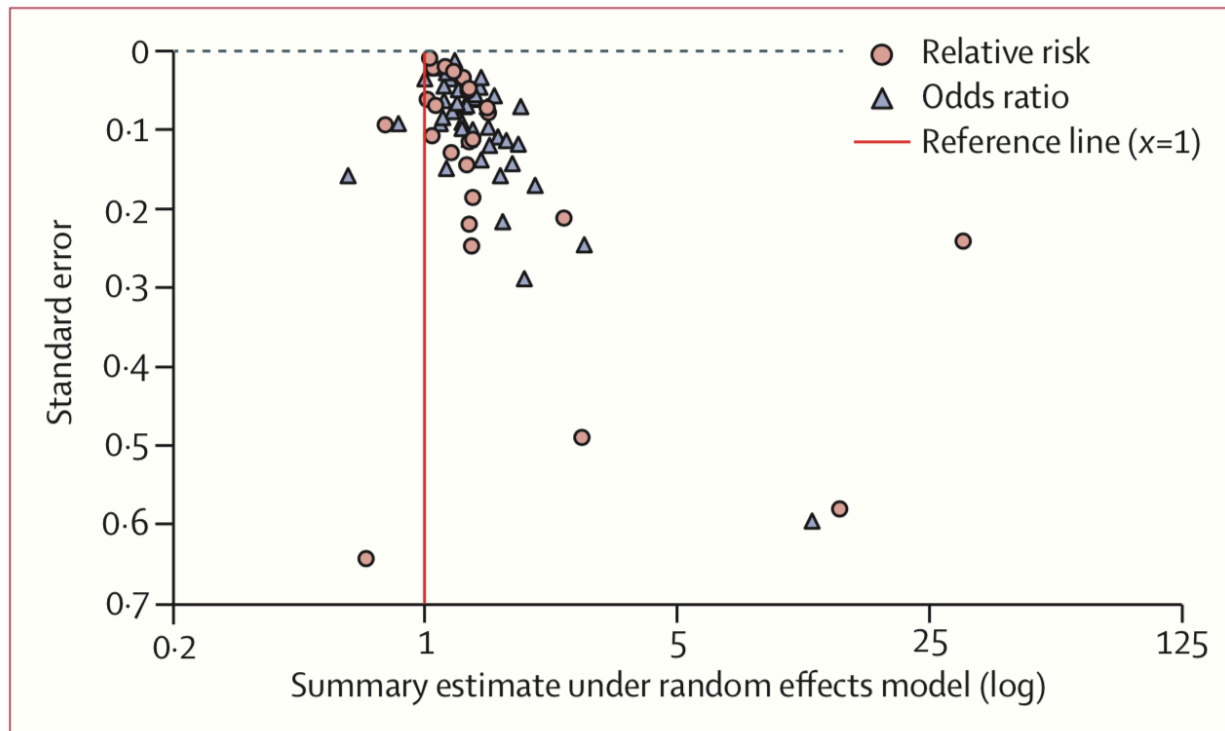
Selective serotonin reuptake inhibitor use is still debated

Other pregnancy-related factors such as maternal obesity and/or maternal diabetes have shown a less strong (but significant) association with risk of ASD.



# Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence

Jong Yeob Kim\*, Min Ji Son\*, Chei Yun Son\*, Joaquim Radua, Michael Eisenhut, Florence Gressier, Ai Koyanagi, Andre F Carvalho, Brendon Stubbs, Marco Solmi, Theodor B Rais, Keum Hwa Lee, Andreas Kronbichler, Elena Dragioti, Jae Il Shin, Paolo Fusar-Poli



Parental age;

Maternal chronic hypertension;

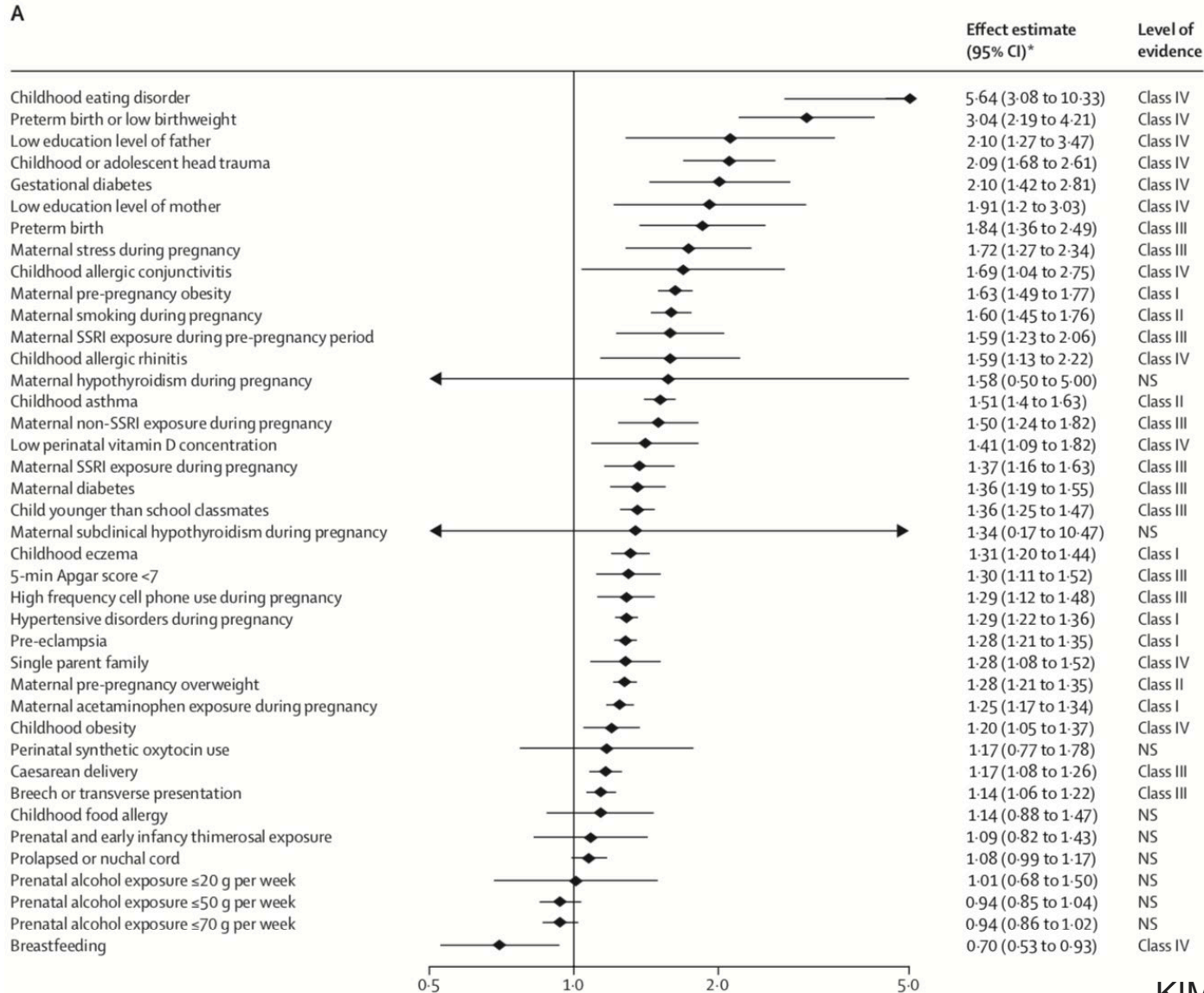
Maternal gestational hypertension;

Maternal overweight prepregnancy or during pregnancy;

Maternal pre-eclampsia;

Pre-pregnancy maternal antidepressant use and SSRI use during pregnancy

# Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review



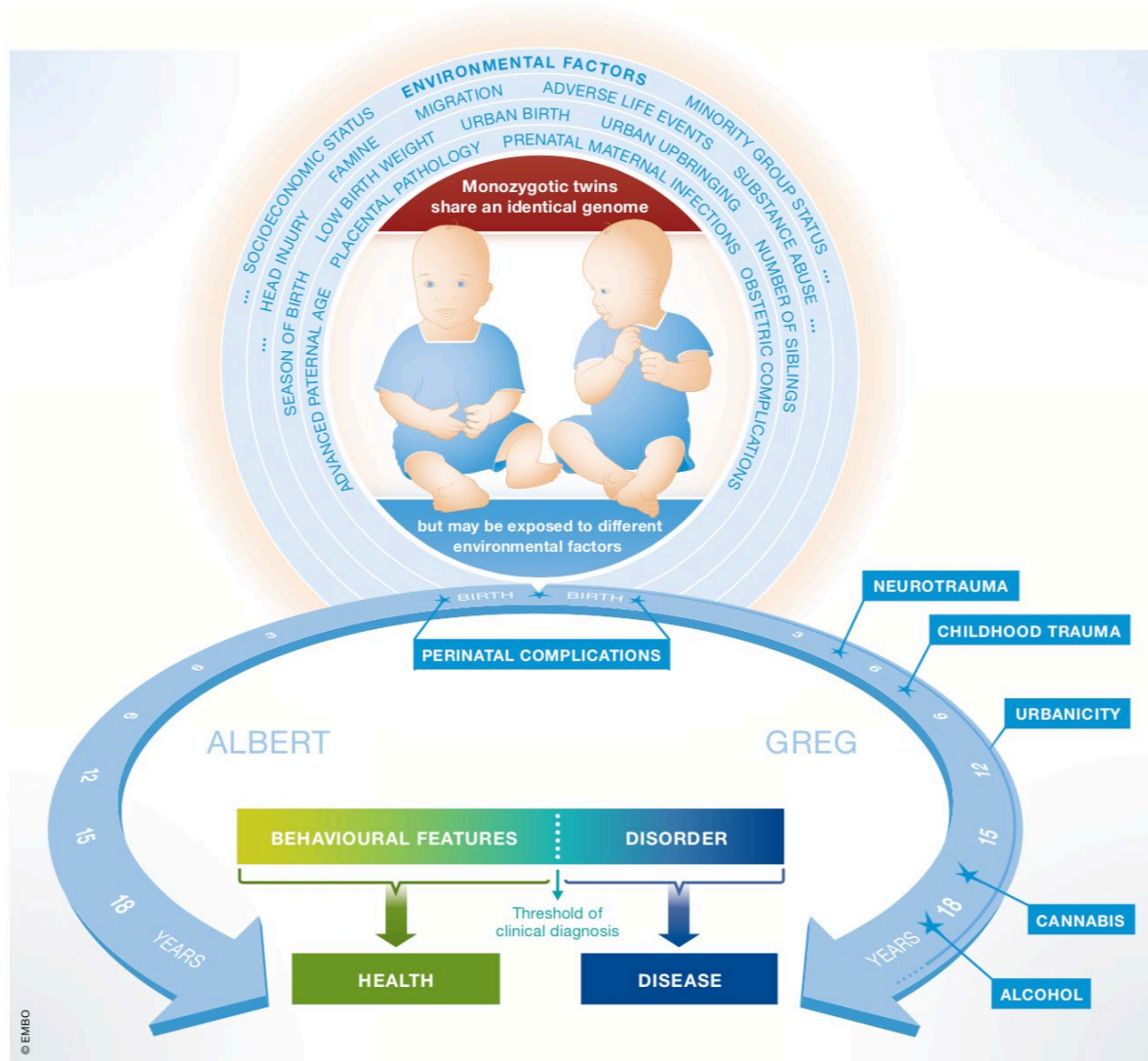
Factors related to the parenting environment were at best graded as class IV evidence.

Only breastfeeding showed statistically significant protective effects against ADHD (class IV)



## Regular Article

# Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders – a systematic review of twin and sibling studies



To alleviate the prevalence of neurodevelopmental disorders, we need to phenotype the environmental's risk factors

# Association of Exposure to Diethylstilbestrol During Pregnancy With Multigenerational Neurodevelopmental Deficits

Marianthi-Anna Kioumourtzoglou, ScD; Brent A. Coull, PhD; Éilis J. O'Reilly, ScD; Alberto Ascherio, MD, DrPH; Marc G. Weisskopf, PhD, ScD



## ARTICLE

Received 28 Apr 2016 | Accepted 4 Apr 2017 | Published 1 Jun 2017

DOI: 10.1038/ncomms15493

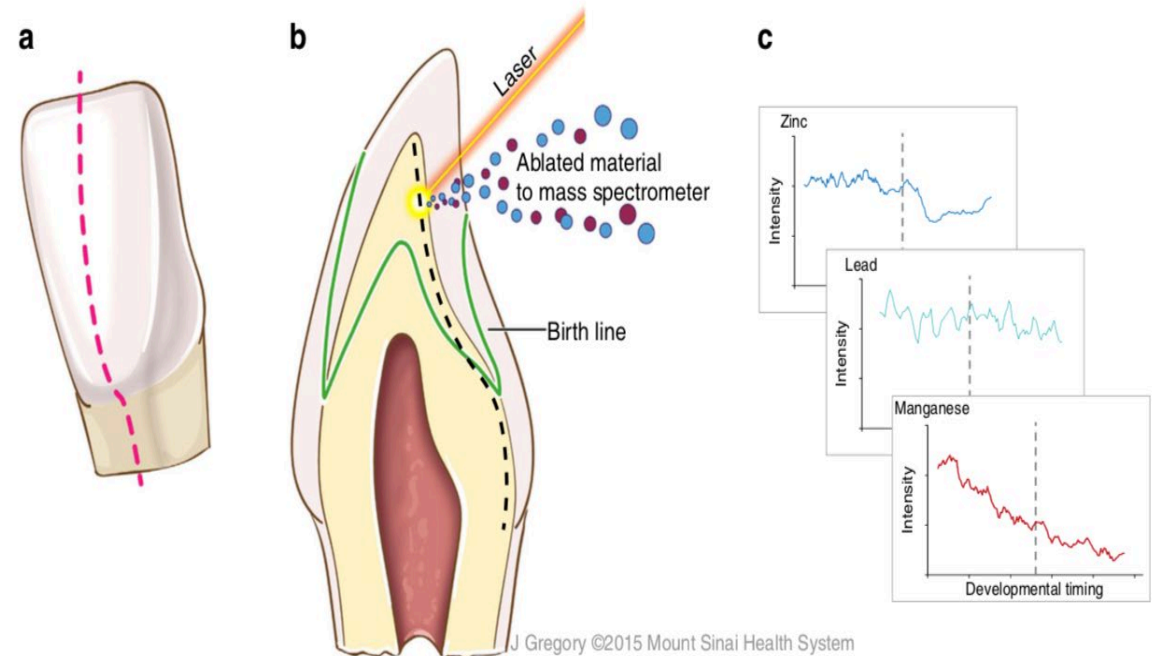
OPEN

## Fetal and postnatal metal dysregulation in autism

Manish Arora<sup>1</sup>, Abraham Reichenberg<sup>1,2</sup>, Charlotte Willfors<sup>3,4</sup>, Christine Austin<sup>1</sup>, Chris Gennings<sup>1</sup>, Steve Berggren<sup>3,4</sup>, Paul Lichtenstein<sup>5</sup>, Henrik Anckarsäter<sup>6</sup>, Kristiina Tammimies<sup>3,4</sup> & Sven Bölte<sup>3,4</sup>

# Association of Prenatal Ultrasonography and Autism Spectrum Disorder

N. Paul Rosman, MD; Rachel Vassar, MD; Gheorghe Doros, PhD; James DeRosa, MPH; Allison Froman, MPH; Audrey DiMauro, MD, PhD; Sherry Santiago, MD; Jodi Abbott, MD





# Regulatory genomic circuitry of human disease loci by integrative epigenomics

Carles A. Boix<sup>1,2,3</sup>, Benjamin T. James<sup>1,2</sup>, Yongjin P. Park<sup>1,2,4</sup>, Wouter Meuleman<sup>5</sup> & Manolis Kellis<sup>1,2,3</sup>

We...annotated 30,000 genetic loci that were associated with 540 traits..

