

# ADHD e genetica

## Uno studio e molte reazioni

Silvia Zanini  
Pediatra di famiglia, ACP Verona

### Abstract

#### ADHD and genetic. A study and many reactions

The Lancet recently published a study suggesting that ADHD determinants are not only social but also genetic (deletion and duplication of chromosome 16). All this aroused a great debate in UK media and strong criticism, but it has been considered by Lancet to have a contribute to a further comprehension of the problem.

Quaderni acp 2011; 18(5): 226

**Key words** ADHD. Copy Number Variations. Heredity

La pubblicazione di uno studio su Lancet che suggerisce che i determinanti dell'ADHD non sono solo sociali, ma anche genetici (delezioni e duplicazioni sul cromosoma 16), ha portato a un dibattito che si è esteso ai media in Gran Bretagna. L'articolo ha provocato forti critiche, ma è stato difeso da Lancet come contributo alla comprensione del problema.

**Parole chiave** ADHD. Copy Number Variations. Ereditarietà

“ADHD news” è la Newsletter prodotta dal Laboratorio per la Salute materno-infantile dell'Istituto “Mario Negri” di Milano con l'aggiornamento bibliografico mensile di tutto ciò che viene indicizzato nel mese precedente nelle banche dati (Medline, Embase, PsycINFO e PsycArticle) in tema di ADHD nel bambino e nell'adolescente [1].

### Lo studio di Lancet e le reazioni

Nell'ottobre 2010 segnalava la pubblicazione su Lancet di uno studio i cui risultati suggeriscono che i determinanti dell'ADHD non sono solo sociali, ma anche genetici [2]. Sono riportate alterazioni osservate nel patrimonio genetico (delezioni e duplicazioni) simili a quanto descritto per l'autismo e la schizofrenia [3]. L'articolo, pubblicato online a fine settembre prima della versione cartacea, ha suscitato da subito un forte e vivace dibattito ripreso anche dai media britannici, di cui la Newsletter dà testimonianza e riferimenti.

Mail Online: ADHD is “in a child genes” as scientist provide hope to ending bad behaviour stigma. Jenny Hope – BBC Radio 4 Today. 30 settembre 2010. Intervista al dr. Tim Kendall – BBC. Thought for the Day. 1 October 2010. Abdal Hakim Murad. Lo studio pubblicato da Lancet, letto e commentato dal gruppo di lettura ACP di Verona\*, è abbastanza complesso e ben condotto nel suo disegno, con risultati che trovano conferma in un lavoro parallelo condotto su una popolazione islandese.

L'obiettivo che si sono dati gli Autori era quello di evidenziare e quantificare la presenza di microalterazioni cromosomiche (variazioni rare di copie numeriche, intese come delezioni o duplicazioni di poche unità di basi nei singoli alleli) in pazienti con diagnosi di ADHD accertata.

Nell'analisi finale sono stati inseriti 366 bambini e 1047 controlli. L'età media dei bambini era 10,5 anni ed erano per la stragrande maggioranza maschi (316 vs 50 bambine).

Tutte le analisi effettuate hanno identificato 135 CNVs (Copy Number Variations) rare di dimensioni superiori a 500 kb (57 nei pazienti e 78 nei controlli). È stato perciò identificato un eccesso altamente significativo di rare e ampie CNVs nei pazienti con ADHD.

In particolare il numero medio di CNVs in un bambino con ADHD era 2,09 volte più alto che nei controlli. 50 bambini (14% del totale) avevano una CNV superiore a 500 kb, contro 75 (7%) nei controlli. Non ci sono differenze tra maschi e femmine. Nei bambini con disabilità intellettiva (QI<70) il numero medio di CNVs era 5,69 volte più alto: 12 (36% del totale dei bambini con disabilità) avevano una CNV superiore a 500 kb, contro 38 (11%) in chi non aveva disabilità.

In ogni caso la presenza di duplicazioni o delezioni è comunque maggiore anche in quei bambini che non presentano disabilità intellettiva (+ 1,68 volte).

### Il significato dello studio

Per quanto riguarda la possibile ereditarietà di queste modificazioni genetiche, là dove era disponibile il genoma dei genitori, è stata condotta un'analisi che ha dimostrato che di 15 CNVs quattro erano mutazioni *de novo*. Sei CNVs sono state ereditate dalla mamma e cinque dal padre. Le anomalie genetiche sono inoltre risultate particolarmente presenti su un cromosoma coinvolto nella schizofrenia e nell'autismo (il cromosoma 16p13.11).

Come sottolineato da “ADHD news”, lo studio è pressoché unico per dimensioni, accuratezza e originalità metodologica. Pur con ricadute pratiche (cliniche) attualmente nulle, i risultati contribuiscono all'ampliamento delle conoscenze della genetica clinica e della relazione tra genotipo e fenotipo [3]. La Newsletter riporta anche quanto scritto in tal senso su Lancet nell'Editoriale, nel Comment di P. Burbach e nella rubrica “Perspective” di S. Jones [4-5-6]. In particolare l'editoriale conclude che “*Far from closing the book on ADHD, Williams and colleagues' results represent the first tentative steps on a journey toward new insights into the pathogenesis and neurobiology of a condition misunderstood for far too long*”. Una sorta di difesa degli Autori dopo le forti reazioni e critiche (*the blogosphere is cracking with argument and counter-argument: are naughty children the victims of nature, or nurture?*) seguite alla pubblicazione dell'articolo on line a fine settembre 2010. ♦

### Bibliografia

- [1] <http://www.marionegri.it/mn/it/riservMedico/newsletterADHD/archivio.html>.
- [2] Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. Lancet 2010;376:1041-08.
- [3] Bonati M. ADHD news n° 35, ottobre 2010.
- [4] Reflections on ADHD. Editorial. Lancet 2010; 376:1364.
- [5] Neuropsychiatric connections of ADHD genes. Lancet 2010;376:1367-8.
- [6] The art of medicine. Bad seeds, bad science, and fairly black cats? Lancet 2010;376:1384.

\*Maddalena Agostini, Daniela Bennati, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Maria Iuliano, Maria Stella Lonardi, Giancarlo Melotti, Donatella Merlin, Maddalena Nardi, Francesco Raimo, Mauro Previdi, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

Per corrispondenza:

Silvia Zanini

e-mail: [silviazanini@aliceposta.it](mailto:silviazanini@aliceposta.it)

il punto su