

LA GENETICA DELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

Dr. Sara Mascheretti, Ph.D.

sara.mascheretti@lanostrafamiglia.it

BACKGROUND

GENETICA DEL COMPORTAMENTO: disciplina che utilizza le tecniche della ricerca genetica allo scopo di studiare le differenze individuali relative a manifestazioni comportamentali osservabili (e.g. condizioni psicopatologiche, tratti caratteriali e temperamentali)

GENETICA QUANTITATIVA

(studi sulle famiglie, sulle adozioni, sui gemelli)

Stimare il contributo che effetti ascrivibili all'azione di determinanti genetiche, ambientali condivise (tra i gemelli) e ambientali uniche (specifiche per ciascun gemello) esercitano sulle differenze tra gli individui per un determinato tratto osservabile e misurabile

GENETICA MOLECOLARE

(linkage, associazione, GWAS, PRS, pathways)

Localizzare ed identificare un locus/gene che è associato ad un determinato tratto osservabile e misurabile (linkage)

Valutare la quota di varianza fenotipica associata e spiegabile da una determinante variante genetica (associazione GWAS) o dall'insieme di più varianti genetiche (PRS, pathways)



LA MAPPATURA GENETICA DELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

STEP 1. LA FAMILIARITA' DELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

Fin dai primi anni del 1900, è stato osservato che la DE «corre» nelle famiglie.

Successivamente è stato osservato che il rischio per un bambino di essere affetto aumenta nel momento in cui altri membri della famiglia manifestano DE.

In particolare:

- in bambini appartenenti alla popolazione generale il 9% ha un parente che mostra difficoltà di lettura;
- in bambini con diagnosi di DE il 34% ha un parente che mostra difficoltà di lettura (si sale al 76-78% nei casi in cui il bambino con DE ha sia un fratello che entrambi i genitori con difficoltà di lettura);
- La probabilità per un fratello di un bambino con DE di manifestare a sua volta il disturbo è 4-6 volte maggiore rispetto a quello riscontrato in popolazione generale.

...CON UN'EVIDENZA COSI' MARCATA DELLA FAMILIARITA' DELLA DE

STEP 2. CALCOLARE L'EREDITABILITA' DELLA DISLESSIA EVOLUTIVA

Studi gemellari sono stati utilizzati per valutare il contributo della componenti genetiche ed ambientali nell'eziologia della DE.

In questi studi si utilizzano coppie di gemelli MZ e coppie di gemelli DZ e si compara il tasso di concordanza per il tratto preso in esame: un valore di concordanza più elevato nei MZ è suggestivo della presenza di un'eziologia genetica del tratto.

Questa metodologia permette di stimare il valore di ereditabilità del disturbo, ossia la proporzione di varianza fenotipica attribuibile alla variazione genetica.

Meta-analysis contenente 49 studi gemellari pubblicati fino a Settembre 2019 (totale soggetti inclusi 38.670) e condotti in campioni dai 4 ai 18 anni

Meta-analytic estimates for the different neurocognitive components.

Cognitive ability	Number of studies	Heritability	Shared environment	Non-shared environment
General Reading	48	66%	13%	21%
Letter-Word Knowledge	32	62%	17%	21%
Phonological Decoding	13	68%	10%	22%
Reading Comprehension	32	68%	11%	21%
PA	13	52%	23%	25%
RAN	11	46%	15%	39%
Spelling	15	80%	0%	20%
Language	10	34%	47%	19%

PA=phonological awareness; RAN=rapid automatized naming.

La varianza fenotipica delle componenti legate alla lettura segue la seguente equazione:

Heritability > Non-shared environment > Shared environment

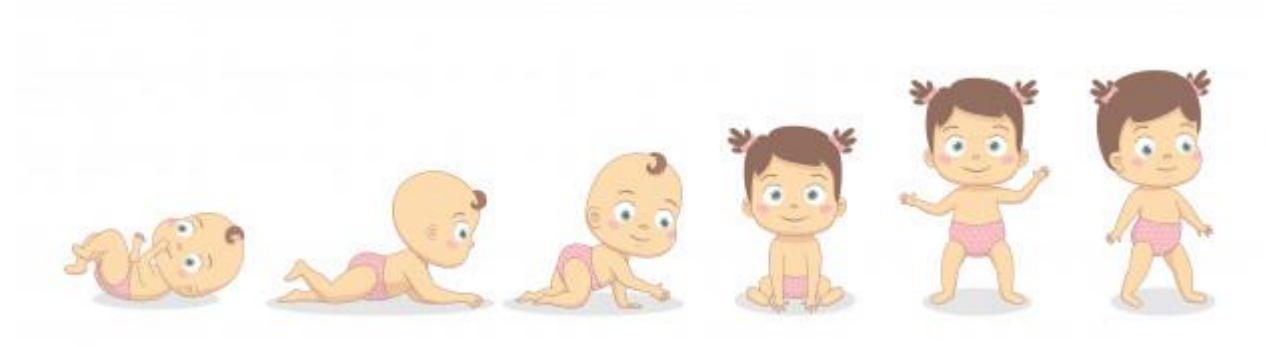
CALCOLARE LA STABILITA' DEI FATTORI EZIOLOGICI SOTTOSTANTI LA DISLESSIA EVOLUTIVA

Pochi studi hanno indagato il ruolo esercitato dalle variabili genetiche ed ambientali negli anni pre-scolari e scolari.

I risultati ottenuti mostrano una stabilità delle influenze genetiche ed ambientali condivise.

TUTTAVIA, tra gli studi ad oggi disponibili:

- pochi considerano anche fenotipi pre-scolari
- i time-points considerati sono “pochi” (range 3-6) e non coprono un range evolutivo ampio



Esaminare il ruolo esercitato da fattori genetici ed ambientali sulle abilità di lettura dai 5 ai 15 anni (8 time-points) in un campione di 960 gemelli

	T1	T2	T3-T4	T5	T6	T7	T8
Age range	5,30±0,26	6,56±0,26	7 and 8	9,08±0,26	10,00±0,28	12,09±0,28	15,08±0,26
Phenotypes	Letter knowledge	1) Reading, and 2) writing	Reading Skills Test (THAL: Pépin & Loranger, 1999): 1) phonological decoding, 2) reading comprehension, 3) reading total	Teachers rated the level of reading and writing		Alouette-R Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie (Lefavrais, 2005): 1) reading accuracy, and 2) reading speed <hr/> Wechsler Individual Achievement Test (Wechsler, 2005): 1) word reading, and 2) writing	

Ages	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	
WAVE	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	Total a^2
T1	.39**								.39
T2	.19**	.23**							.42
T3	.24**	.00	.16**						.40
T4	.10*	.00	.05	.19*					.33
T5	.34**	.09	.06	.06	.11*				.66
T6	.26**	.05	.05	.14*	.06	.02			.57
T7	.30**	.03	.07	.21*	.00	.04	.00		.66
T8	.17**	.02	.15*	.00	.02	.02	.15	.00	.67
WAVE	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Total c^2
T1	.43**								.43
T2	.10*	.06							.16
T3	.00	.07	.22*						.29
T4	.01	.01	.00	.30**					.31
T5	.00	.01	.05	.00	.00				.07
T6	.01	.00	.12*	.00	.03	.00			.15
T7	.00	.02	.04	.01	.01	.00	.00		.09
T8	.00	.00	.04	.00	.00	.00	.00	.00	.07
WAVE	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	Total e^2
T1	.18**								.18
T2	.01*	.41**							.42
T3	.01	.00	.30**						.31
T4	.02*	.04	.00	.32					.36
T5	.01	.00	.01*	.02*	.24**				.28
T6	.01*	.01	.00	.00	.26**	.00			.27
T7	.01*	.01	.00	.01	.00	.08	.14		.25
T8	.00	.00	.00	.02	.01*	.04	.01	.12	.26

STEP 3. IDENTIFICARE I FATTORI DI RISCHIO GENETICI

Gli studi di linkage hanno identificato novi loci di suscettibilità, i.e., DYX1–DYX9, collocati su 8 differenti cromosomi (i .e., 1p36-p34, 2p16-p15, 3p12-q13, 6p22 and 6q13-16.2 , 11p15.5, 15q21.3, 18p11.2, and Xq27.3).

CANDIDATE GENE STUDIES

Questo approccio conduce studi di associazione che si focalizzano sull'indagine degli effetti esercitati da varianti genetiche all'interno di geni specifici di interesse per il fenotipo considerato, all'interno di campioni di dimensioni piccole/moderate.

GWAS

Questo approccio permette di analizzare l'associazione tra centinaia di migliaia di varianti genetiche e il fenotipo considerato all'interno di campioni molto ampi.

A partire dai risultati ottenuti vengono creati degli «score cumulativi»:

- PRS (polygenic risk score): somma additiva degli effetti esercitati dalle singole varianti genetiche (NB: ad oggi non esiste un PRS per DE)
- Pathway analysis: arricchimento di un determinato pathway genico contenente molteplici geni

CANDIDATE GENE STUDIES

Tra tutti i geni identificati (circa 22), nove geni candidati sono stati replicati in almeno un campione indipendente: *DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319*, *C2ORF3*, *MRPL19*, *ROBO1*, *GRIN2B*, *FOXP2* e *CNTNAP2*.

GWAS

Nessuno dei geni identificati dagli studi candidate gene è risultato essere significativo.

Al contrario questi studi hanno identificato nuovi geni come associati ai tratti di lettura: *CCDC136/FLNC*, *RBFOX2*, *MIR924HG*, *NKAIN3*, *RNLS*, *LOC388780*, *VEPH1*

A partire da questi studi

- PRS: associazione significativa con PGSs per ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, psychiatric cross-disorder susceptibility, educational attainment, and intelligence
- Pathways: associazione significativa con steroid-related pathways e RAS signaling pathway (composto da 20 geni e coinvolto nella trasduzione del segnale cellulare)

COME POSSIAMO SPIEGARE QUESTA DISCREPANZA?

CANDIDATE GENE STUDIES

Non hanno sufficiente statistical power per rilevare gli effetti dei geni significativi

GWAS

Devono applicare soglie di significatività statistica molto stringenti al fine di «controllare» per i numerosi test condotti ($P\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$) e quindi SNPs con effetto modesto non raggiungono questa soglia

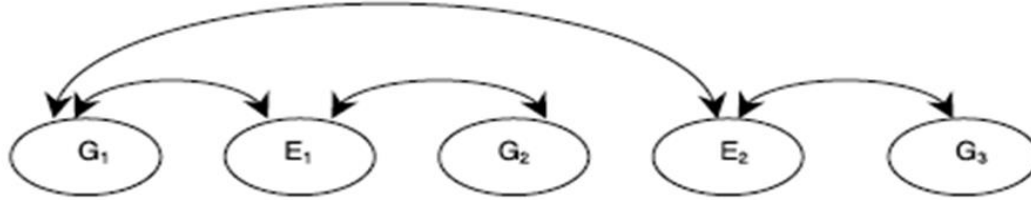
Lavorano su campioni in cui vengono uniti campioni con origini differenti (population stratification), che parlano differenti lingue, che applicano diversi criteri di inclusione, che misurano lo stesso tratto con tests diversi

CANDIDATE GENE STUDIES e GWAS devono quindi essere considerati come approcci complementari, e non come mutuamente esclusivi, al fine di raggiungere una migliore comprensione dell'eziologia dei tratti complessi (come i disturbi del neurosviluppo)

E NOI QUALE APPROCCIO ABBIAMO SEGUITO?

Level of Analysis

Etiologic Risk and Protective Factors

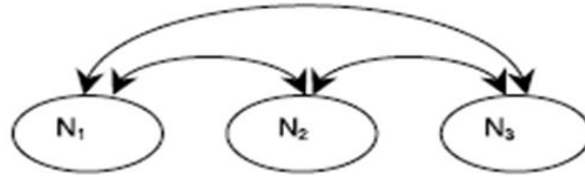


Non-Independence at each Level

G x E Interaction & G-E Correlation

INTERAZIONE GENE-AMBIENTE
INTERAZIONE GENE-GENE

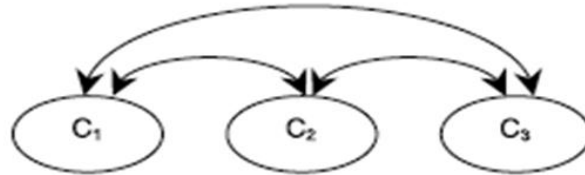
Neural Systems



Pleiotropy

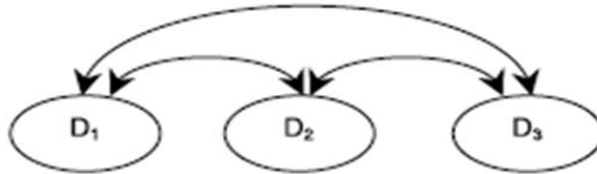
FENOTIPI INTERMEDI
ENDOFENOTIPI

Cognitive Processes



Interactive Development

Complex Behavioral Disorders



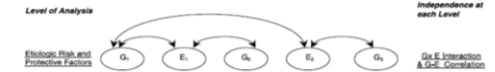
Comorbidity

KEY

G = genetic risk or protective factor, E = environmental risk or protective factor, N = neural system, C = cognitive process, D = disorder

Fig. 2. Multiple deficit model.

INTERAZIONE GENE-AMBIENTE (GxE)



Tra i fattori ambientali maggiormente descritti ci sono:

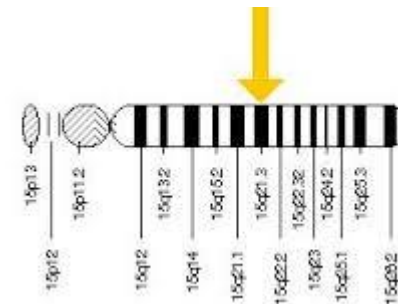
- 1) stato socio-economico
- 2) struttura familiare e **variabili demografiche dei genitori**
- 3) **livello scolastico dei genitori**
- 4) Ambiente «linguistico-letterario» domestico
- 5) Esposizione pre-natale a sostanze stupefacenti (i.e., marijuana, alcool e sigarette)
- 6) Peso alla nascita e settimane di gestazione
- 7) **Rischio di aborto**



Beyond genes: A systematic review of environmental risk factors in specific reading disorder
Sara Mascheretti^a, Chiara Andreola^a, Simona Scaini^b, Simone Sulpizio^{c*}



X

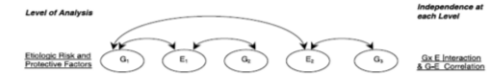


An assessment of gene-by-environment interactions in developmental dyslexia-related phenotypes

S. Mascheretti^a, A. Bureau^a, M. Battaglia^{a,b}, D. Simone^a, E. Quadrelli^a, J. Crosato^a, M. R. Cellino^a, R. Giorda^a, S. Berzi^a, M. Maciadei^a and C. Marino^{a,c,d,*}

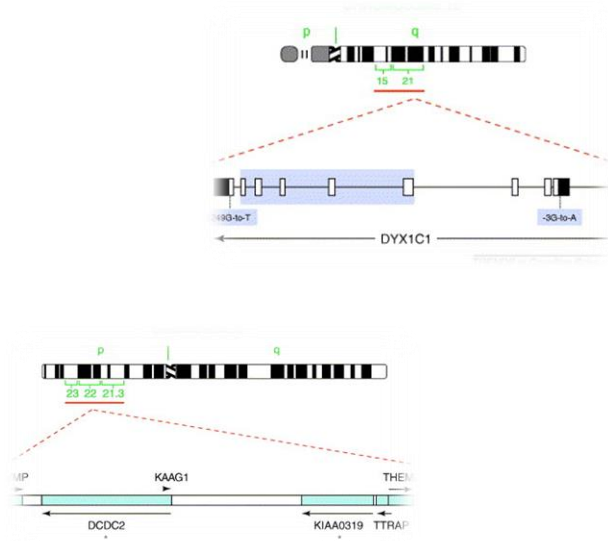
Received: 27 June 2012; revised 26 September 2012; accepted for publication 24 October 2012

INTERAZIONE GENE-GENE (GxG)



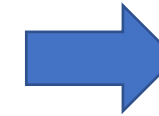
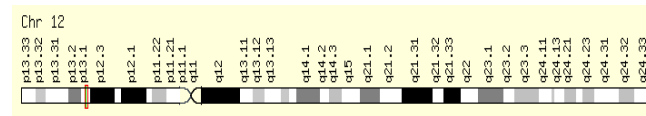
Esiste un'interazione non-additiva tra diversi loci (**epistasi**).

Infatti, se una variante genetica ha un effetto primariamente attraverso meccanismi complessi che coinvolgono molteplici altri geni (e, probabilmente, fattori ambientali), l'effetto di questa variante potrebbe non essere rilevato se esaminato isolatamente senza prendere in considerazione le sue possibili interazioni con questi altri loci (fattori ambientali).



X

GRIN2B



Hum Genet
DOI 10.1007/s00439-015-1555-4

ORIGINAL INVESTIGATION

An assessment of gene-by-gene interactions as a tool to unfold missing heritability in dyslexia

S. Mascheretti¹ · A. Bureau^{2,3} · V. Trezzi¹ · R. Giorda¹ · C. Marino^{1,2,3}

FENOTIPI INTERMEDI / ENDOFENOTIPI

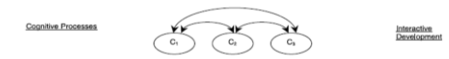
“Very specialized, relatively straightforward and putatively more elementary, neurophysiological, biochemical, endocrinological, neuroanatomical, cognitive and neuropsychological measures than the related neurodevelopmental disorder”.

Fenotipi connessi ad una specifica funzione neurocognitiva e/o marcatori elettrofisiologici o neuroanatomici di uno specifico sistema cognitivo, che possono manifestarsi prima dell’insorgere della patologia e che sono presenti nei membri di uno stesso nucleo familiare

Utili nell’indagine dei meccanismi eziopatogenetici del disturbo e valide alternative rispetto ai fenotipi neuropsicologici attualmente presi in considerazione.

È infatti possibile ipotizzare che la determinazione genetica di uno specifico sistema neurale sia meno complessa rispetto a quella sottostante ai fenotipi clinici caratterizzanti il disturbo, dal momento che la manifestazione del disturbo rappresenta l’esito dell’interazione di molteplici influenze di diversa natura che agiscono a diversi livelli.

FENOTIPI INTERMEDI / ENDOFENOTIPI

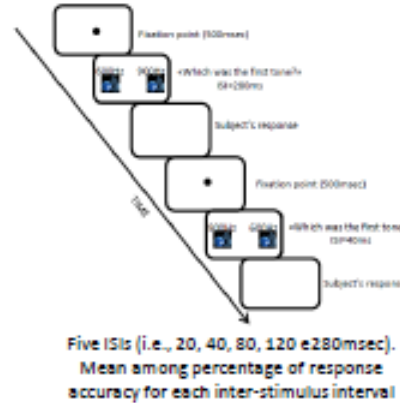


Processi cognitivi e sensoriali

- Rapid auditory processing (RAP)
- Rapid automatized naming (RAN)
- Visual and auditory attention
- Visual motion perception

Campione: 100 famiglie nucleari italiane con DE (229 offspring) + 83 lettori tipici

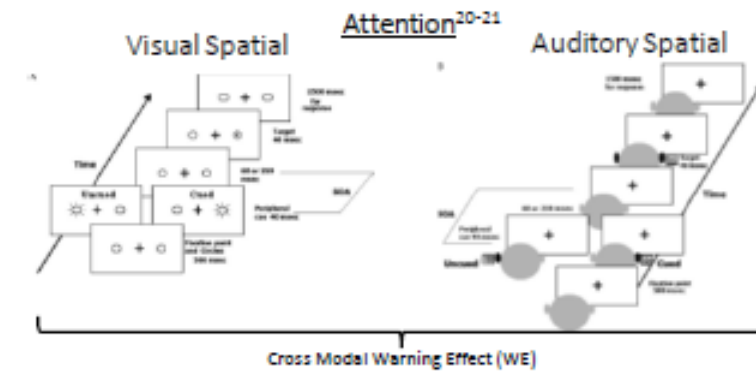
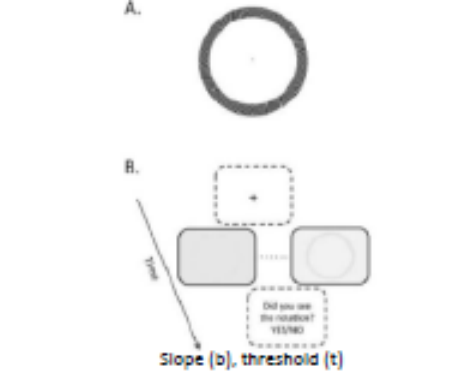
RAP
(Temporal order judgment-TOJ)



Cross-modal mapping
(Rapid automatized naming-RAN)



M-D pathway
(Rotating-Tilted Line Illusion-RTL)



Genes, Brain and Behavior (2018) 9: 70–81
doi:10.1016/j.gbb.2018.01.003

Visual motion and rapid auditory processing are solid endophenotypes of developmental dyslexia

S. Marchionni^{1,2}, S. Gori^{1,2,3}, V. Tizzani^{1,2}, M. Ruffino^{1,2}, A. Facetti^{1,2,3} and C. Marino^{1,2,3}
Received 06 March 2017; revised 12 May 2017 and 19 July 2017; accepted for publication 14 August 2017

		<i>To be heritable</i>	<i>To be associated with the illness</i>	<i>To be independent of clinical state</i>	<i>Impairment must co-segregate with the illness within a family</i>	<i>To represent reproducible measurements</i>
RAP	TOJ	✓	✓	NOT FEASIBLE IN THIS STUDY	✓	✓
RAN	RAN_rt	✓				✓
ATTENTION	WE		✓		(✓)	✓
VISUAL	RTLI_b	✓	✓		✓	✓
MOTION PERCEPTION	RTLI_t	✓	✓		✓	✓

Visual Motion Perception and RAP soddisfano tutti i criteri e possono quindi essere considerati come solidi ed affidabili endofenotipi della DE

CRITERIO 1: Le stime di ereditabilità sono di 0.43 (Visual motion processing) e 0.66 (RAP)

CRITERIO 2: I bambini con DE mostrano deficit in Visual motion perception e RAP

CRITERIO 4: I Fratelli non affetti mostrano deficit in Visual motion perception e RAP rispetto ai lettori tipici

Multisensory non-spatial attention soddisfa 3 dei 4 criteri testabili e rappresenta un potenziale endofenotipo della DE

CRITERIO 2: I bambini con DE mostrano deficit in multisensory non-spatial attention

CRITERIO 4: sia I bambini con DE che I Fratelli non affetti mostrano deficit in multisensory non-spatial attention rispetto ai lettori tipici

RAN mostra una stima di ereditabilità pari a 0.40 (CRITERIO 1)

Precedenti studi mostrano la presenza di varianti genetiche funzionali che influenzano l'espressione di alcuni dei geni precedentemente descritti

GENES	FUNCTIONAL VARIANTS	EFFECTS	ASSOCIATION WITH READING
<i>DYX1C1</i>	rs3743205 (-3G → A) and rs57809907 (1249C → T)	They affect the translation process and disrupt functionality of the coded protein.	Both clinical and epidemiological samples
<i>DCDC2</i>	An highly polymorphic, short-tandem repeat, i.e., READ1	It could substantially act as a modifier of the gene expression.	Both clinical and epidemiological samples.
<i>KIAA0319</i>	A three-SNPs risk haplotype, i.e., rs4504469, rs2038137 and rs2143340, and rs9461045	They influence the gene's expression, splicing, or transcript stability of the gene.	Both clinical and epidemiological samples.
<i>CNTNAP2</i>	An homozygous point mutation 3709delG	It produces a non-functional protein.	-

Studi animali sostengono ulteriormente il ruolo di questi geni nello sviluppo di processi cognitivi e sensoriali associati all'apprendimento della lettura



GENE	BEHAVIORAL PHENOTYPES
<i>Dyx1c1</i> (knockout)	RAP, spatial working memory, learning and memory performance.
<i>Dcdc2</i> (knockout)	Visuo-spatial memory, visual discrimination and long-term memory, auditory processing, working memory and reference memory impairments.
	Its function is linked to spike timing through activity of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) subunit Grin2B
<i>Kiaa0319</i> (RNAi)	RAP and spatial learning deficits.
<i>Foxp2</i> (mutants)	Abnormal ultrasonic vocalizations, developmental delay, deficits in motor-skill learning and impairments in auditory-motor association learning.
<i>Cntnap2</i> (knockout)	Poor social interactions, behavioural perseveration, reduced vocalizations, delayed learning and cross-modal integration.

Dal momento che la presenza di varianti funzionali di rischio, influenzanti l'espressione di alcuni dei geni candidati per la DE, è stata riportata, e dal momento che queste varianti sono state associate con meccanismi sensoriali e cognitivi specifici e ben definiti, le attuali conoscenze nel mondo della genetica molecolare potrebbero indirizzare i futuri studi di psicologia cognitiva e di imaging.

Nuovi studi volti all'identificazione di links tra queste varianti di suscettibilità e fenotipi neuroanatomici, neurofunzionali, cognitive e sensoriali sono quindi necessari.

L'integrazione di specifici dati genetici, di imaging e cognitivi/sensoriali (***candidate gene-candidate phenotype association studies***) determinerebbero una migliore considerazione e riflessione rispetto a che cosa costituisce un buon fenotipo per gli studi di genetica

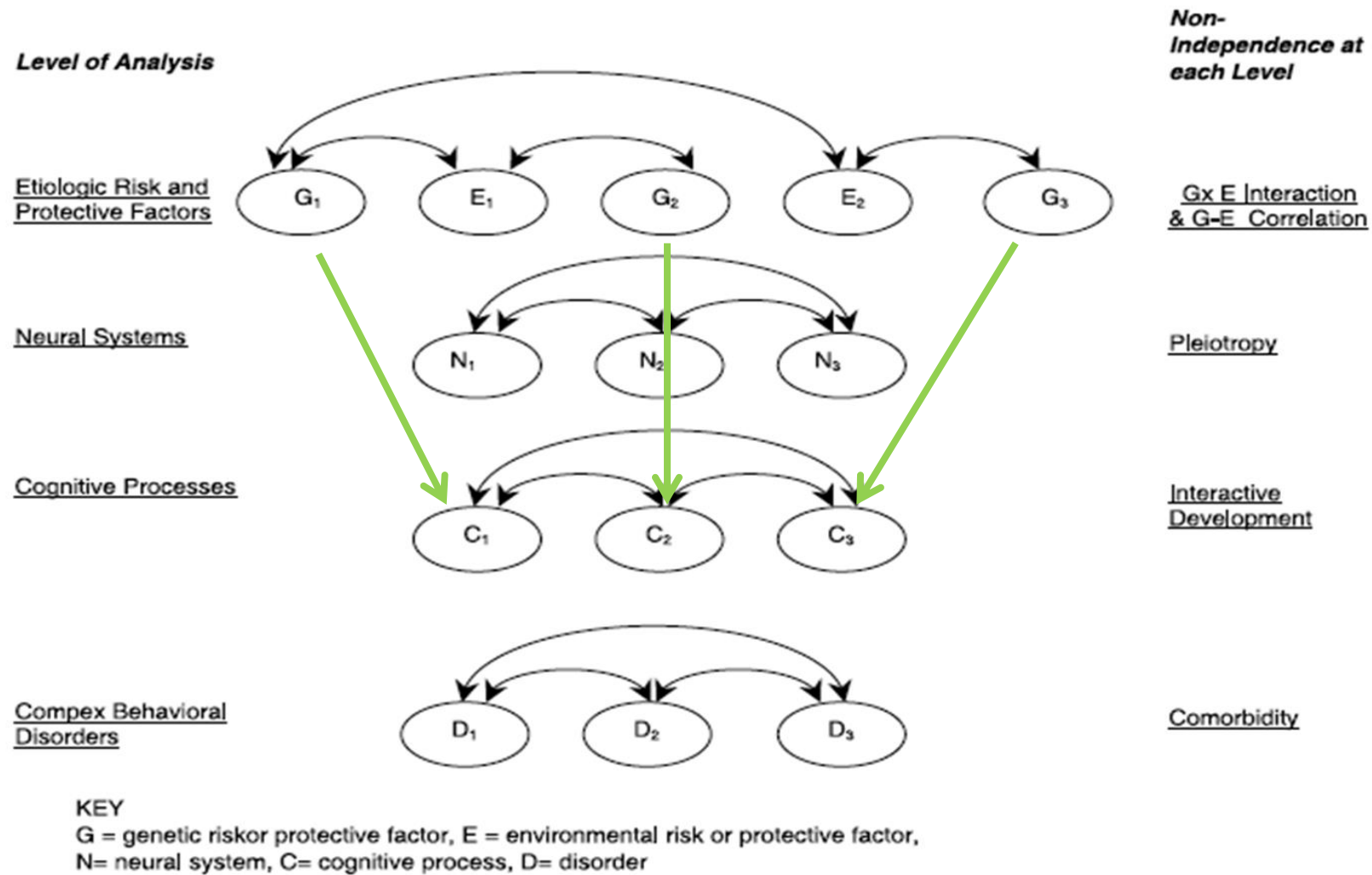


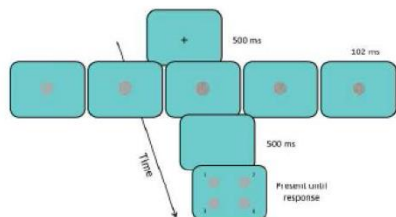
Fig. 2. Multiple deficit model.

DISTRICARE IL RUOLO DI VARIANTI GENETICHE NELL'EZIOLOGIA DEI FENOTIPI INTERMEDI

Abbiamo indagato se una delle varianti genetiche funzionali ad oggi identificate, i.e., la delezione dell'introne 2 del gene *DCDC2* (*DCDC2d*), è selettivamente associate con I fenotipi intermedi/endofenotipi della DE

Campione: 23 soggetti con DE e 23 lettori tipici (LT) raggruppati secondo la presenza (+)/assenza (-) della *DCDC2d* (12 DE+, 14 DE-, 11 LT+ and 12 LT-)

P-V PATHWAY

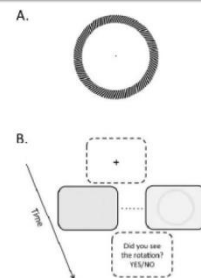


4 possible degrees of grating orientation. Five levels of colored random isoluminant noise.

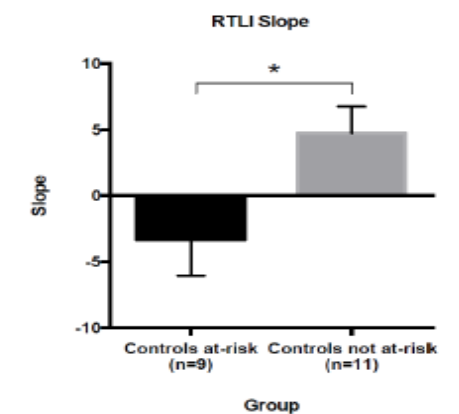
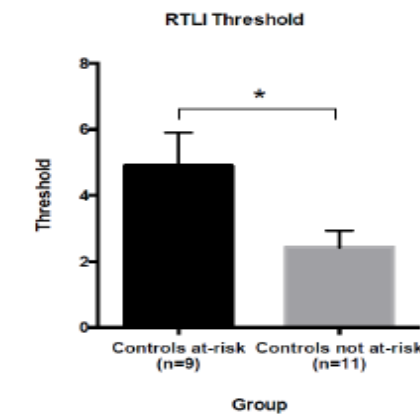
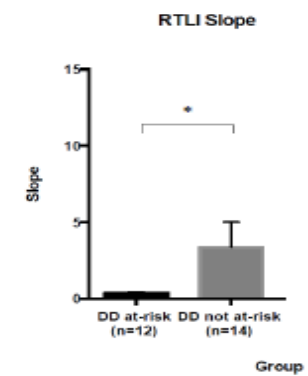
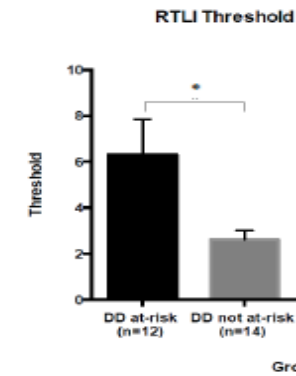
Noise effect

M-D PATHWAY

Rotating-Tilted Line Illusion (RTLII)



Slope and threshold

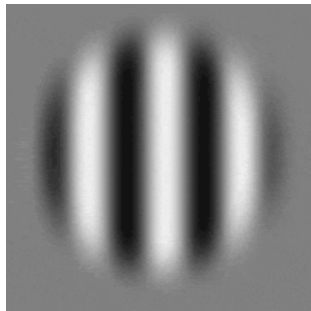


Threshold refers to the contrast detection 50% threshold in the same condition of the illusory effect task; slope refers to the function slope. RTLII = Rotating-Tilted-Lines Illusion; DD = children with developmental dyslexia; at-risk = children with the *DCDC2*/intron 2 deletion; not at-risk = children without the *DCDC2*/intron 2 deletion.

Campione: 21 soggetti con DE e 10 lettori tipici (LT) raggruppati secondo la presenza (+)/assenza (-) della DCDC2d (11 DE+, 10 DE-, 2 LT+ and 8 LT-)

Motion Direction Sensitivity

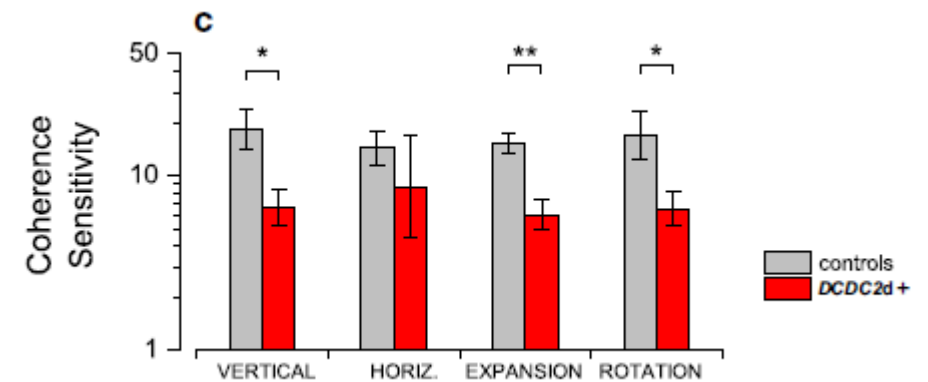
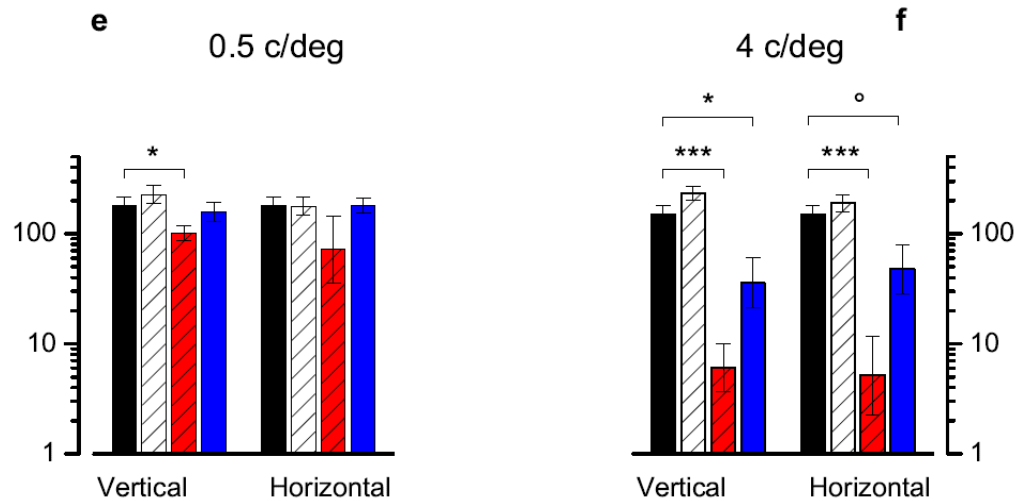
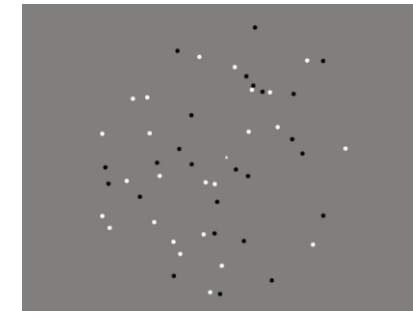
The stimuli were small drifting grating patches (spatial frequency 0.25 to 8 c/deg; temporal frequency 8Hz) windowed by a stationary Gaussian (2° SD, 150 ms duration, positioned at screen center), drifting either horizontally or vertically starting at random phase at each trial.



Spatial Frequency (c/deg)

Coherence motion thresholds

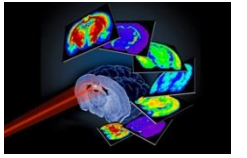
Sensitivity for motion coherence (inverse of the proportion of the points with coherent trajectory) was assessed for circular motion (clockwise or counterclockwise), radial motion (expanding or contracting) and translational motion (up-down and left-right).



Sensitivity to motion coherence for 4 motion patterns, (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Motion Contrast Sensivities for DCDC2d+ dyslexics. Average sensitivity at 0.5 and 4 c/deg for four groups: normal readers (black), normal readers with DCDC2 deletion (white), dyslexics with DCDC2d+ (red) and dyslexics without DCDC2d- (blue). Error bars are 1 S.E.M. (° $p = 0.06$, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$)

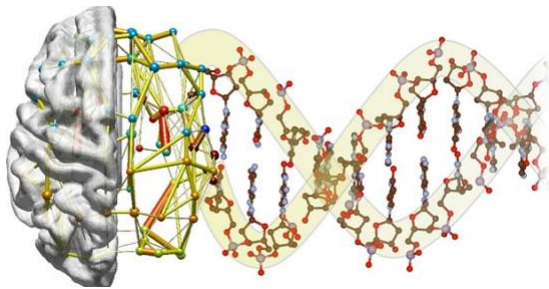
I dati di imaging rappresentano dei validi fenotipi intermedi per lo studio di tratti complessi, quali i disturbi del neurosviluppo, in quanto riducono la complessità sottostante la loro eziologia.



Condurre studi combinati di genetica e neuroimaging all'interno dei quali è possibile valutare l'associazione tra un genotipo e un fenotipo neuroanatomico/funzionale, è una strategia emergente anche nello studio della DE.

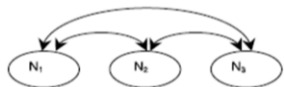
Gli studi di neuroimaging stanno giocando un ruolo fondamentale nel comprendere l'effetto esercitato da varianti genetiche di rischio nell'eziologia di funzioni cognitive complesse quali la lettura.

Tuttavia, la complessità del "reading circuit" è ancora lontano dall'essere compresa.



Study design e data processing sono fattori importanti che aumentano la complessità e l'eterogeneità degli studi di neuroimaging.

In particolare, l'inclusione di soggetti il cui profilo genetico non è conosciuto aumenta la variabilità e l'eterogeneità inter-individuale e diminuisce la specificità dei risultati.



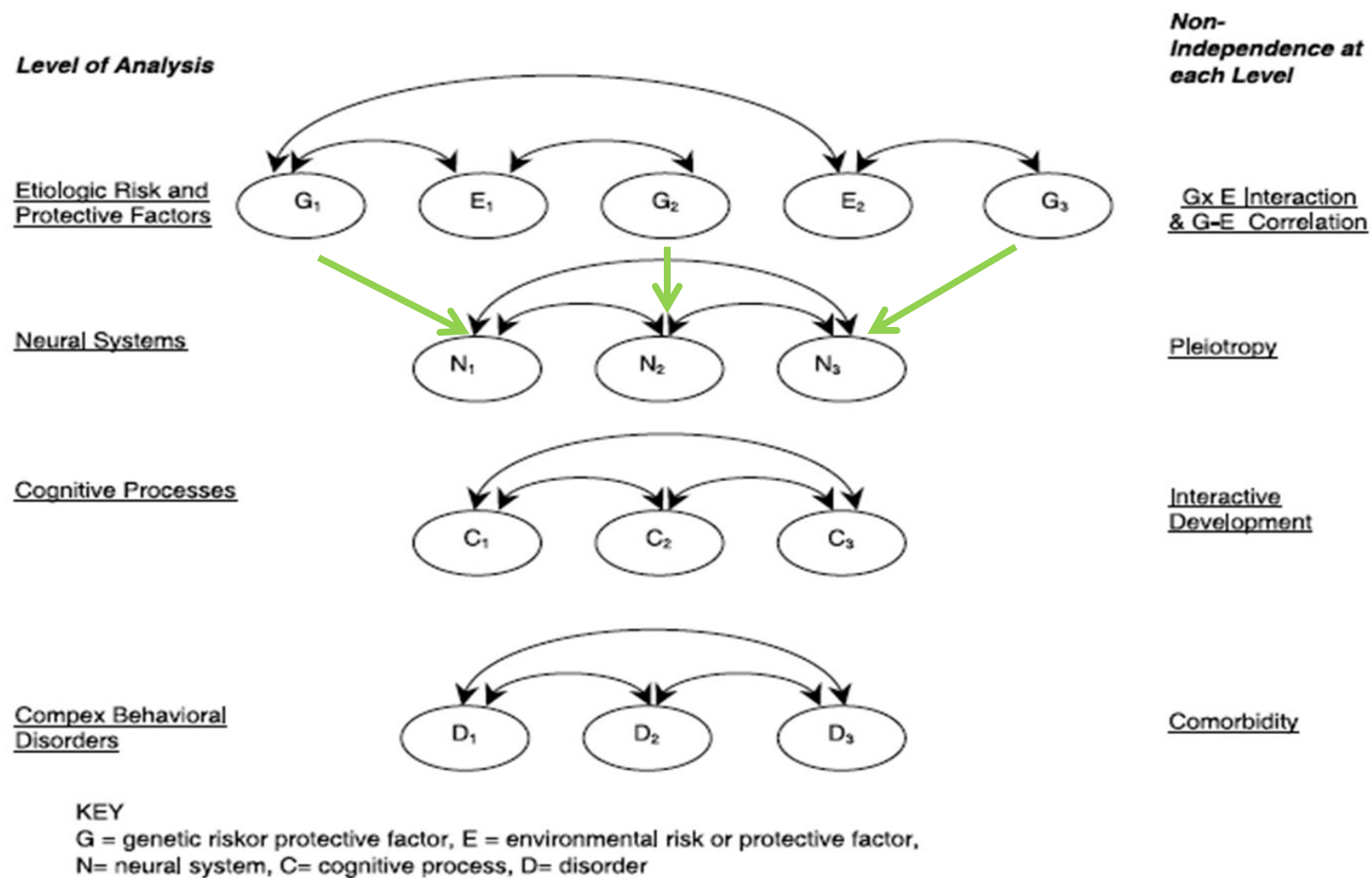
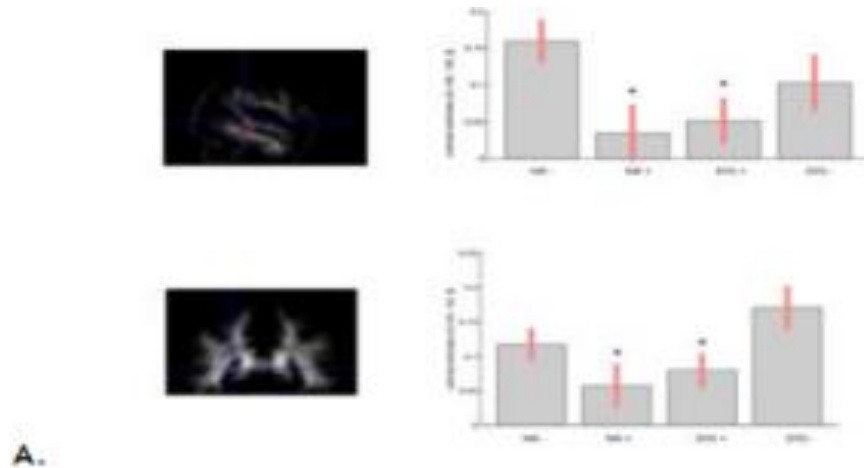


Fig. 2. Multiple deficit model.

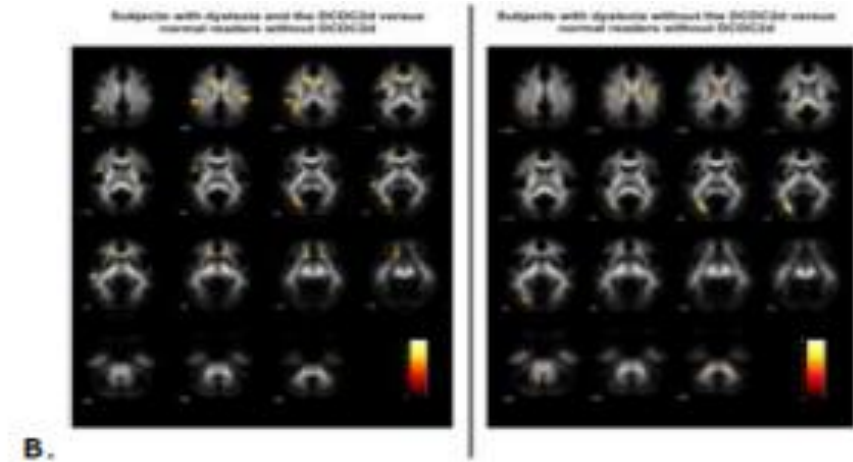
Campione: 21 soggetti con DE e 26 lettori tipici (LT) raggruppati secondo la presenza (+)/assenza (-) della *DCDC2d* (11 DE+, 10 DE-, 10 LT+ and 16 LT-)



La *DCDC2d* è associata con alterazioni nella FA, indipendentemente dalla diagnosi di DE.

Nei normo-lettori, i pattern neuroanatomici associati a *DCDC2d* potrebbero identificare una vulnerabilità cognitiva ai disturbi dell'apprendimento.

Metodi: A 3T MRI scanner was employed together with VB-DTI analyses in order to measure the fractional anisotropy (FA).



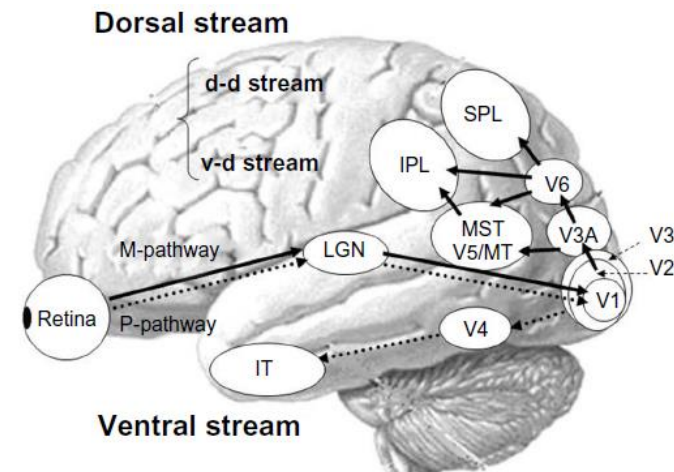
Nei soggetti con DE, *DCDC2d* è associata ad alterazioni della materia bianca comuni nella DE – principalmente nell'emisfero sinistro e specifiche – un pattern più esteso e grave.

Implementare uno studio di imaging ipotesi-guidato, candidate gene-candidate phenotype

Identificare l'effetto esercitato dalla *DCDC2d* su uno specifico pathway neuroanatomico sottostante il funzionamento della via visiva M-D, implementando uno studio di imaging strutturale e funzionale.

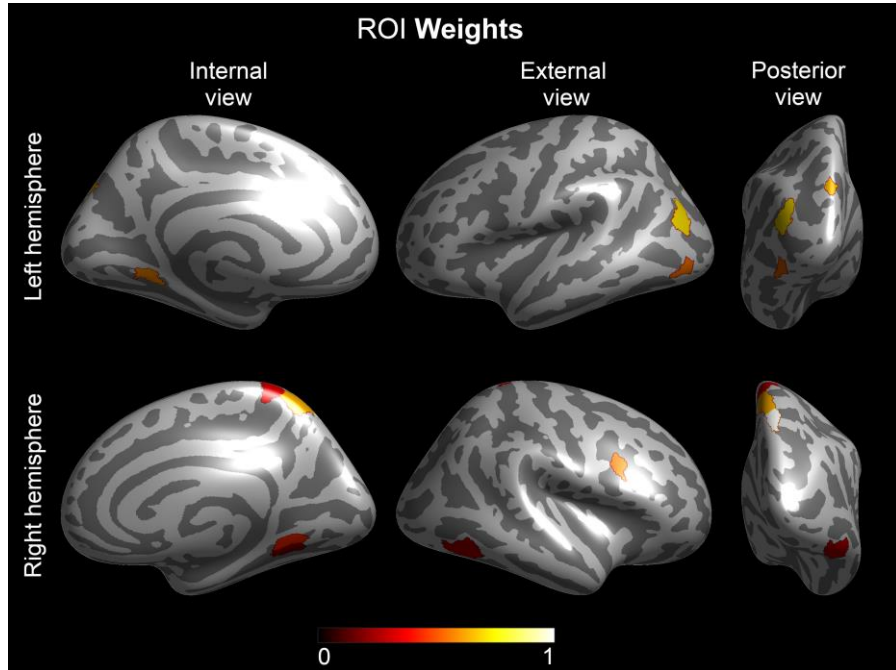
The M–D theory of DD is a dominant, albeit controversial, approach stemming from the observation that:

- 1) up to 75% of children with DD are impaired in the specific visual M–D pathway;
- 2) M neurons of the lateral geniculate nucleus in subjects with DD are smaller than those found in NRs' brains, while the P neurons do not differ between the two groups;
- 3) longitudinal studies confirm the causal link between pre-reading M–D deficit and future reading acquisition



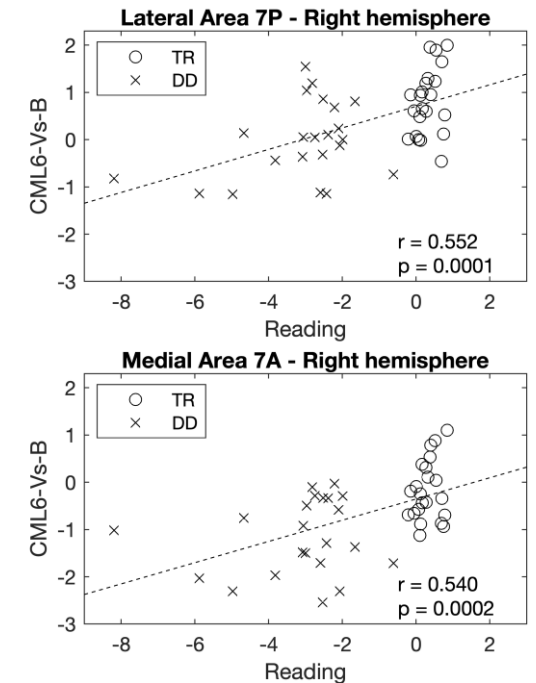
Campione: 23 soggetti con DE e 23 lettori tipici (LT)

Metodi: A multivariate pattern analysis (i.e. multiple kernel learning) applicato a ROIs con lo scopo di differenziare i soggetti con DE dai LT.



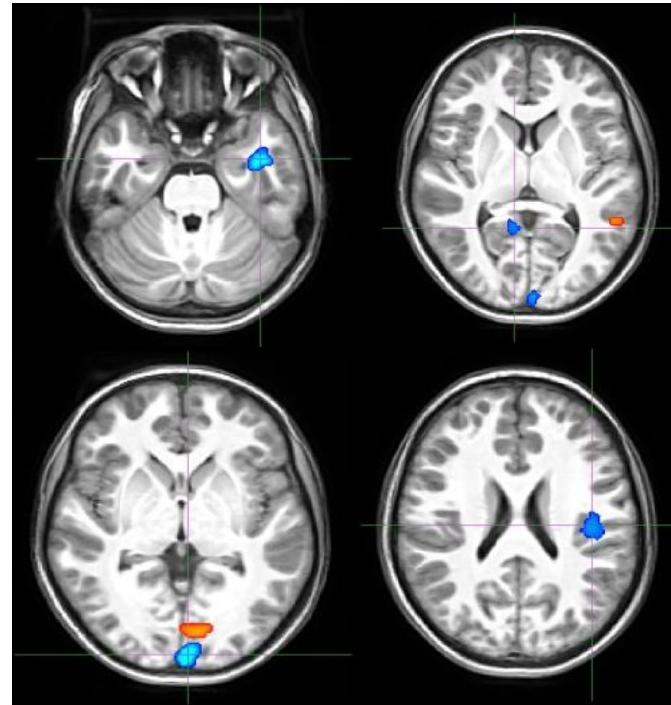
L'attivazione funzionale nello stream visivo dorsale e nel ventral attention network (VAN) permette di differenziare soggetti con DE da LT.

I soggetti con DE mostrano attivazioni ridotte in queste aree rispetto ai LT.

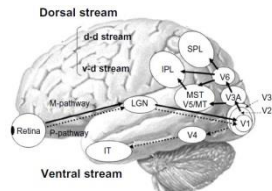


Campione: 27 bambini con DE e 24 normo lettori (LT) raggruppati secondo la presenza (+)/assenza (-) della DCDC2d (11 DE+, 16 DE-, 8 LT+, 16 LT-).

DCDC2d's effect (DCDC2d⁺=19 vs. DCDC2d⁻=32)



I soggetti con la DCDC2d mostrano un'attivazione ridotta in V1 sinistra, e una attivazione maggiore nel precuneus destra, giro fusiforme e giro temporale sinistro, insula ($p < 0.001$ uncorrected)



I FENOTIPI INTERMEDI MEDIANO L'EFFETTO DEI GENI SUL COMPORTAMENTO?

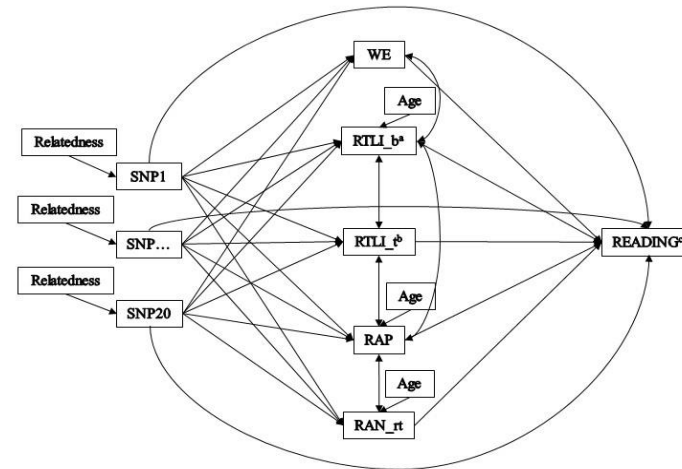
Campione: 100 famiglie nucleari italiane con DE (229 offspring) + 83 lettori tipici

Processi cognitivi e sensoriali

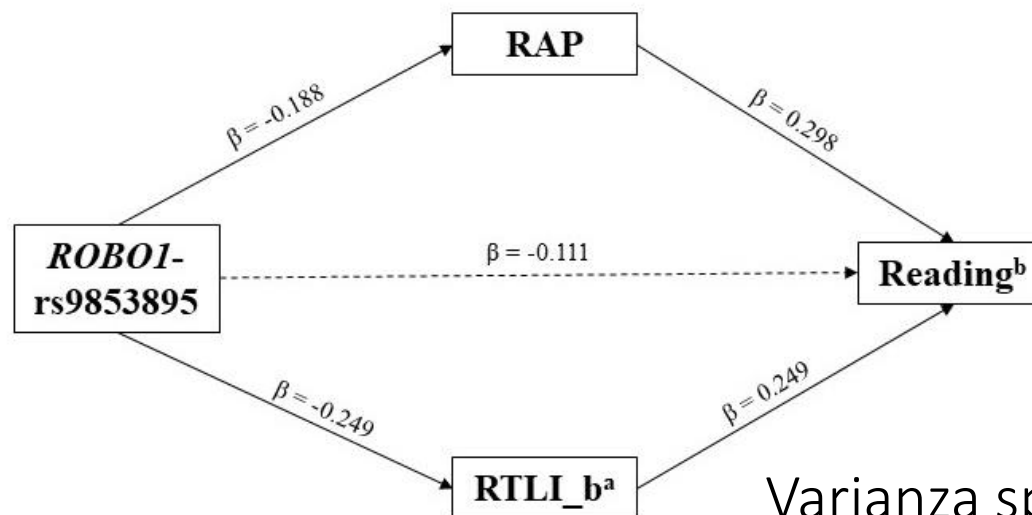
- Rapid auditory processing (RAP)
- Rapid automatized naming (RAN)
- Visual and auditory attention
- Visual motion perception

Geni

DYX1C1, DCDC2, KIAA0319, ROBO1, GRIN2B



The multiple-predictor/multiple-mediator model



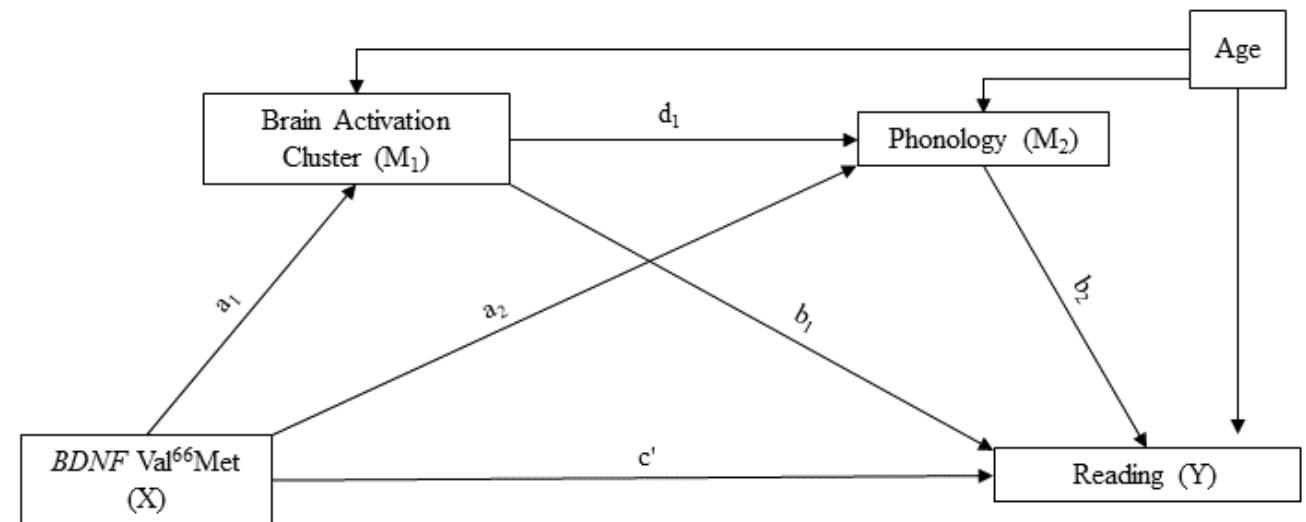
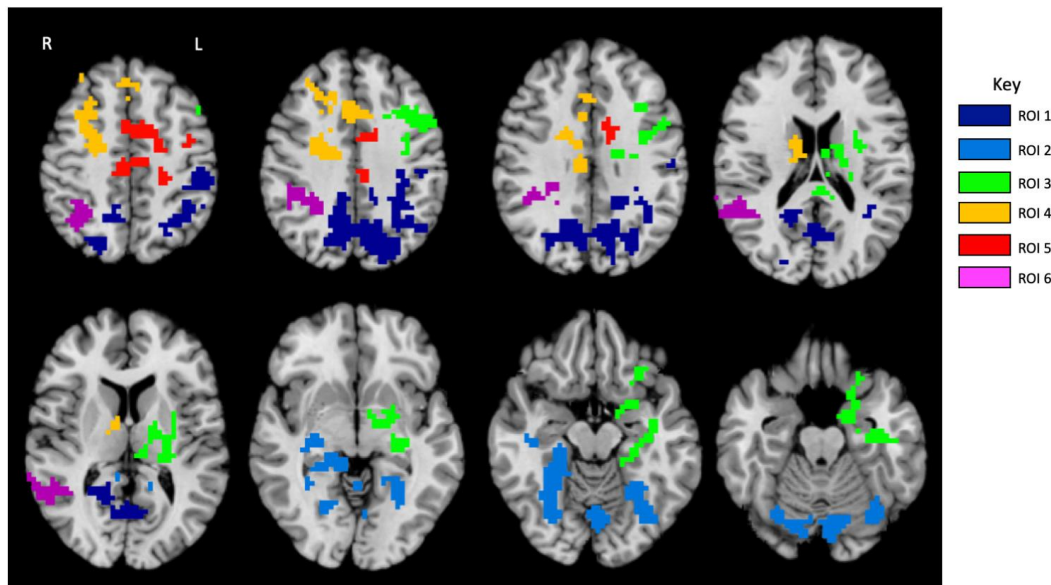
Varianza spiegata: 33.9%

Campione: 94 lettori tipici

Geni *BDNF*

Imaging data

Attivazione durante la presentazione di words e pseudowords



1. bilateral precuneus extending into left inferior parietal lobule,
2. bilateral hippocampus/parahippocampal gyrus/fusiform gyrus/cerebellum,
3. left middle frontal gyrus/inferior frontal gyrus/thalamus,
4. right cingulate/middle frontal gyrus/superior frontal gyrus,
5. left cingulate/medial frontal gyrus/middle frontal gyrus/precentral gyrus,
6. right superior temporal gyrus/inferior parietal lobule/superior parietal lobule

CONCLUSIONI

Nuovi studi **candidate gene-candidate phenotype** permetterebbero di sviluppare **indagini interdisciplinari innovative** volte ad indagare gli effetti esercitati da **specifiche varianti genetiche** su **pathway neuroanatomici** sottostanti **gli specifici processi cognitivi e sensoriali associati alla lettura**.

In questo modo, **sarebbe possibile studiare gli effetti esercitati da una variabilità genetica presente in popolazione** e determinare se una delle sue forme **può influenzare la funzionalità di un fenotipo intermedio neuroanatomico, funzionale, cognitivo/sensoriale** e quindi **rendere le persone più vulnerabili** allo sviluppo di disturbi del neurosviluppo.

Questo approccio porterebbe all'**ottimizzazione dei criteri diagnostici** e all'**identificazione precoce di bambini a 'rischio biologico'**.

Questo implica la **definizione di strategie adeguate e tempestive** e l'**implementazione di nuovi, specifici, training riabilitativi**.

Grazie a:

- Istituto Scientifico, IRCCS Eugenio

Medea

Unità di Psicopatologia dello

Sviluppo

Vittoria Trezzi

Dr. Valentina Riva

Dr. Milena Ruffino

Dr. Massimo Molteni

Unità di Biologia

Roberto Giorda

Marco Villa

Unità di Biologia

Dr. Manuela Sironi

Dr. Rachele Cagliani

Dr. Diego Forni

Dr. Alessandra Mozzi

Unità di Neuroimaging

Dr. Filippo Arrigoni

Dr. Denis Peruzzo

- Università di Padova

Prof. Andrea Facoetti

- Università di Bergamo

Prof. Simone Gori

- University of Toronto, Canada

Dr. Cecilia Marino

- Université Laval, Québec, Canada

Prof. Ginette Dionne

- Haskins Laboratories, Yale
University, New Haven, CT, USA

Prof. Kenneth Pugh

Prof. Nicole Landi

Meaghan Perdue

E tutte le famiglie e i bambini che
hanno partecipato a questi studi



merry Christmas

**E grazie a voi per la
vostra attenzione**



Suggested references:

- Hallgren, B. (1950). Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study. *Acta Psychiatrica Et Neurologica. Supplementum*, 65, 1-287.
- Andreola, C., Mascheretti, S., et al. (2020). The heritability of reading and reading-related neurocognitive components: A multi-level meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.016.
- Scerri, T.S., & Schulte-Körne, G. (2010). Genetics of developmental dyslexia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19: 179-197.
- Carrion-Castillo, A., et al. (2013). Molecular genetics of dyslexia: an overview. *Dyslexia*, 19(4):214-40.
- Peterson, R., & Pennington, B. (2015). Developmental dyslexia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11, 283-307. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032814-112842
- Mascheretti, S., et al. (2017). Neurogenetics of developmental dyslexia: From genes to behavior through brain neuroimaging and cognitive and sensorial mechanisms. *Translational Psychiatry*, 7(1), e987.
- Gialluisi, A., et al. (2014). Genome-wide screening for DNA variants associated with reading and language traits. *Genes Brain Behav*, 13(7):686-701.
- Gialluisi, A., et al. (2019). Genome-wide association scan identifies new variants associated with a cognitive predictor of dyslexia. *Transl Psychiatry*, 9(1):77
- Truong, D.T., et al. (2019). Multivariate genome-wide association study of rapid automatized naming and rapid alternating stimulus in Hispanic American and African-American youth. *J Med Genet*, 56(8):557-566.
- Gialluisi, A., et al. (2020). Genome-wide association study reveals new insights into the heritability and genetic correlates of developmental dyslexia. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-020-00898-x.
- Becker, J., et al. (2014). Genetic analysis of dyslexia candidate genes in the European cross-linguistic NeuroDys cohort. *European Journal of Human Genetics*, 22(5):675-680.
- Tam, V., et al. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*, 20, 467-484.
- Moore, S.R. (2017). Commentary: What is the case for candidate gene approaches in the era of high-throughput genomics? A response to Border and Keller (2017). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(3), 331-334.

- Montag, C., et al. (2020). Molecular genetics in psychology and personality neuroscience: On candidate genes, genome wide scans, and new research strategies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 163-174.
- Gottesman, I., & Gould, T. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 106(4), 636-645.
- Mascheretti, S., et al. (2018). Beyond genes: A systematic review of environmental risk factors in specific reading disorder. *Res Dev Disabil*, 82:147-152.
- Mascheretti, S., et al. (2015). Putative risk factors in Developmental Dyslexia: a case-control study of Italian children. *J Learn Disabil*, 8(2):120-129.
- Mascheretti, S., et al. (2013). An Assessment of Gene-by-Environment Interactions in Developmental Dyslexia-Related Phenotypes. *Genes Brain Behav*, 12(1):47-55.
- Trezzi, V., et al. (2017). The role of READ1 and KIAA0319 genetic variations in developmental dyslexia: Testing main and interactive effects. *Journal of Human Genetics*, 62:949-955
- Mascheretti, S., et al. (2015). An assessment of gene-by-gene interactions as a tool to unfold missing heritability in dyslexia. *Hum Genet*, 2015, 134(7):749-760.
- Harold, D., et al. (2006). Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia. *Mol Psychiatry*, 11:1085–1091
- Ludwig, K.U., et al. (2008). Investigation of the DCDC2 intron 2 deletion/compound short tandem repeat polymorphism in a large german dyslexia sample. *Psychiatr Genet*, 18:310–312
- Powers, N.R., et al. (2013). Alleles of a polymorphic ETV6 binding site in DCDC2 confer risk of reading and language impairment. *Am J Hum Genet*, 93:19–28
- Kendler, K., & Neale, M. (2010). Endophenotype: A conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 789-797.
- Munafò, M. (2006). Candidate gene studies in the 21st century: Meta-analysis, mediation, moderation. *Genes, Brain, and Behavior*, 5(Suppl 1), 3-8.

- Kamradt, J., et al. (2017). Neuropsychological performance measures as intermediate phenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder: A multiple mediation analysis. *Development and Psychopathology*, 29(1), 259-272.
- Braff, D. (2015). The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophrenia Research*, 163(1-3), 1-8.
- Flint, J., & Munafò, M. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37(2), 163-180.
- Flint, J., Timpson, N., & Munafò, M. (2014). Assessing the utility of intermediate phenotypes for genetic mapping of psychiatric disease. *Trends in Neurosciences*, 37(12), 733-741.
- Szatmari, P., et al. (2007). Informative phenotypes for genetic studies of psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 144B(5), 581-588.
- Mascheretti, S., Gori, S., et al. (2018). Visual motion and rapid auditory processing are solid endophenotypes of developmental dyslexia. *Genes Brain and Behavior*, 17:70-81.
- Arslan, A. (2015). Genes, brains, and behavior: imaging genetics for neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 27: 81–92.
- Cicchini, G., et al. (2015). Strong motion deficits in dyslexia associated with DCDC2 gene alteration. *J Neurosci*, 35(21):8059-8064.
- Gori, S., Mascheretti, S., et al. (2015). The DCDC2/intron 2 deletion impairs selectively the magnocellular-dorsal stream in normal-readers. *Cereb Cortex*, 25(6):1685-1695.
- Marino, C., Scifo, P., Della Rosa, P.A., et al. (2014). The DCDC2/intron 2 deletion and white matter disorganization: Focus on developmental dyslexia. *Cortex*, 57:227-243.
- Darki, F., et al. (2012). Three dyslexia susceptibility genes, DYX1C1, DCDC2, and KIAA0319, affect temporo-parietal white matter structure. *Biol Psychiatry*, 72: 671–676.
- Darki, F., et al. (2014). DCDC2 polymorphism is associated with left temporoparietal gray and white matter structures during development. *J Neurosci*, 34: 14455–14462.