



### Progetto Microbiota intestinale nella sindrome di Rubinstein-Taybi

Il progetto di ricerca è stato proposto all'Associazione RTS Una Vita Speciale ONLUS dal laboratorio di Genetica Medica (Prof.ssa Gervasini), Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Milano in collaborazione con la Microbiologia Clinica dello stesso Dipartimento universitario (Prof.ssa Borghi) nel febbraio 2017, con lo scopo di valutare eventuali differenze di composizione del microbiota intestinale in termini di ricchezza ed equità di specie microbiche presenti tra un gruppo di persone con RSTS e un gruppo di controllo.

Hanno aderito circa 25 famiglie, che hanno dato disponibilità all'invio di un campione fecale e del diario alimentare dei tre giorni precedenti la raccolta sia per il bambino/ragazzo con RSTS sia per sorelle/fratelli senza RSTS (che hanno costituito il gruppo controllo).

A dicembre 2017 è stata completata l'estrazione del DNA microbico e si è avviato il sequenziamento per 23 soggetti RSTS e 16 fratelli/sorelle di cui è stato possibile ottenere un quantitativo sufficiente di DNA.

Nel corso del 2018 sono stati analizzati i diari alimentari e i dati di sequenziamento e sono state eseguite le repliche.

L'analisi dei diari alimentari non ha mostrato differenze significative in termini di nutrienti introdotti con la dieta tra i due gruppi. I risultati di sequenziamento ottenuti hanno mostrato invece una diversa composizione microbica intestinale tra il gruppo RSTS e il gruppo controllo non per quanto riguarda la biodiversità (ricchezza di specie,  $\alpha$ -diversity) ma in termini di specie comunemente presenti o assenti tra RSTS e controlli ( $\beta$ -diversity). In particolare, nel gruppo RSTS si è osservata una diminuzione consistente di alcune specie batteriche (quali *Faecalibacterium spp.*) produttrici di butirrato, uno dei principali acidi grassi a corta catena (*short chain fatty acid*, SCFA), rispetto al gruppo di controllo.

Visti i risultati di sequenziamento, tra il 2019 e il 2021 sono stati effettuati ulteriori approfondimenti per valutare direttamente l'abbondanza degli SCFA nei campioni fecali dei due gruppi (RSTS vs controllo) e anche questi studi hanno mostrato una diminuzione del butirrato endogeno nel gruppo RSTS rispetto al gruppo di controllo. Il butirrato svolge una funzione di inibitore delle deacetilasi istoniche. I soggetti con RSTS per effetto della mutazione dei geni *CREBBP* o *EP300* mostrano una riduzione dell'acetilazione istonica. La riduzione di butirrato endogena osservata quindi potrebbe ulteriormente influenzare (o essere influenzata da) l'effetto della mutazione. I risultati osservati, in particolare dal confronto con soggetti conviventi ma non affetti da RSTS, potrebbero spiegare alcuni degli aspetti clinici, in particolare i disturbi gastrointestinali. Questo è il primo studio del microbiota intestinale per questa sindrome e ulteriori studi potranno delineare meglio gli effetti delle differenze osservate.

Il progetto prima dell'avvio è stato presentato al Comitato Scientifico RTS. I risultati dello studio sono stati presentati al Convegno RTS 2019 e 2022.

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale San Paolo (Comitato Etico Milano Area 1, Protocol number 2019/EM/076). I costi di svolgimento del progetto (acquisto reagenti, plattimeria monouso, costi di sequenziamento, etc) sono stati sostenuti da fondi di ricerca intramurali (Linea 2 dell'Università degli Studi di Milano).

I risultati sono stati pubblicati come articolo scientifico dal titolo "Insights into the Role of the Microbiota and of Short-Chain Fatty Acids in Rubinstein-Taybi Syndrome" di Di Fede et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3621. <https://doi.org/10.3390/ijms22073621>