

Digest

RECEPTORI TOLL-LIKE

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND SUSCEPTIBILITY TO INFECTIOUS DISEASE

SCHRODER NW, SCHUMANN RR

Lancet Infect Dis 2005;5:156-64

Toll è il nome di una proteina di membrana, coinvolta nell'embriogenesi e nei processi di difesa della drosophila. I *Toll-like receptor* (TLR) sono degli omologhi della proteina Toll, coinvolti nel riconoscimento di molecole estranee PRR o Pattern Recognition Receptor, praticamente dei campanelli d'allarme che risuonano al contatto (legame) con proteine batteriche, attivando una cascata flogistica citochinica, che è solo una parte dei meccanismi ancestrali della risposta difensiva primaria. Due TLR umani, il TLR2 e il TLR4, sono stati particolarmente oggetto di studio. Il TLR2 umano è un ligando per lipopeptidi, peptidoglicani, acido lipoteicoico (presenti nei batteri Gram-positivi); il TLR4 è un ligando per i lipopolisaccaridi (che costituiscono, tra l'altro, l'endotossina tipica dei batteri Gram-negativi). Altri TLR sono meno studiati e probabilmente meno importanti.

Il dominio extracellulare dei TLR, a forma di ferro di cavallo, ricco di leucina, è la sede dei legandi per le molecole attivanti sopra nominate; il dominio intracellulare contiene invece il recettore per l'Interleukina 1 (*Toll/Interleukina Receptor* o TIR) che attiva la cascata flogistica citochinica. Il legame tra le molecole attivanti e i recettori è alquanto complesso, e coinvolge molecole "adattanti" (MD2 e MD4), proteine leganti i lipopolisaccaridi (LBP) e molecole recettoriali solubili (CD14) che a loro volta legano la molecola offesa ai TLR.

I recettori TLR2 e TLR4 sono espressi in molte cellule e tessuti, ma specialmente nei monociti.

Il polimorfismo, usualmente riguardante un singolo nucleotide (SNP), è un fenomeno comune a tutti i geni, ma specialmente a quelli sottoposti a pressione selettiva, tra cui naturalmente vanno inclusi quelli coinvolti nella difesa dalle infezioni, e dunque anche quelli che codificano per i TLR.

Ma anche SNP che codificano per le altre molecole tra quelle sopra menzionate, coinvolte nel complesso sistema di attivazione TLR mediato, come il CD14 e l'LPB (oltre che, naturalmente, le stesse molecole della cascata citochinica), sono associati a una variabile suscettibilità individuale nei riguardi di specifiche malattie. È a questo tipo di polimorfismi che è attribuita, ad esempio, l'alta mortalità per infezione (con un rischio relativo da 5 a 8) dei bambini i cui genitori biologici sono morti per infezione, e l'elevata concordanza di infezione tubercolare tra i gemelli omozigoti rispetto agli eterozigoti. Come si è detto, il polimorfismo non riguarda solo i TLR, ma anche altre molecole coinvolte nel complesso sistema di attivazione. Così, un SNP (Cys159Thr) nel promoter di CD14 è legato a un'elevata mortalità per shock settico; due polimorfismi nella sequenza codificante per l'LPB o proteina legante i lipopolisaccaridi, Gly98Cys e Pro436Leu, sono associati a un'elevata incidenza e/o a una elevata mortalità per sepsi e per shock settico. Allo stesso modo, una mutazione del gene NOD2, che comporta alterazioni sia nella molecola CD14

che in TLR, si associa, con una odds ratio di 42, alla malattia di Crohn. Quest'ultima è considerata tentativamente come l'espressione di una sregolazione immunitaria che ha come base di partenza un alterato controllo della flora intestinale.

Come si comprende, questi piccoli e relativamente comuni errori genetici in quest'area specifica possono produrre effetti molto diversi e molto particolari, legati a sottili differenze qualitative della risposta alle infezioni.

Ma anche la risposta flogistica a stimoli non tradizionalmente considerati infettivi può essere significativamente modificata da SNP a carico dei geni che controllano i TLR.

In particolare due SNP relativamente frequenti (ordine 1/100), Asp299Gly e Thr399Ile, interessanti TLR4, sono stati trovati associati a una ridotta sensibilità di tipo broncospastico all'inalazione di lipopolisaccaride, e a una scarsa risposta citochinica TLR mediata da parte dei monociti in vitro. Gli stessi SNP si associano positivamente alla colonizzazione da parte di commensali Gram-negativi e all'incidenza e alla gravità della bronchiolite da VRS (una proteina del quale virus sembra essere un ligando per TLR4).

Per altro verso, l'SNP Asp299Gly sembra protettivo nei riguardi dello sviluppo e della gravità della aterosclerosi della carotide e delle coronarie. Si ipotizza che lo stimolo originario risieda in un'infezione subclinica da *Chlamydia*, oppure che consista in sostanze endogene, come lipidi ossidati. Tutto questo sembra sufficientemente convincente e documentato, ma non è ancora fuori discussione.

Più deboli sono le associazioni trovate con SNP interessanti TLR2. L'SNP Arg753Gly sembra associato alla malattia tubercolare e a un fenotipo severo di dermatite atopica, mentre il SNP Arg677Trp sembra associato positivamente alla forma lepromatosa della lebbra e negativamente alla forma tubercoloide.

Commento

Riteniamo che la lettura di questo Digest, per chi è arrivato fino in fondo, possa risultare abbastanza indigesta.

Concordiamo anche con lo stanco lettore che queste notizie, per molti aspetti ancora confuse e deboli, non solo non lo potranno aiutare nella pratica professionale, non solo non potranno essere memorizzate, ma nemmeno gli potranno servire per comprendere veramente il funzionamento di questo aspetto cruciale dell'immunità primaria.

Tuttavia, non siamo del tutto pentiti di avere scelto questo tema, dietro al quale c'è una letteratura ricchissima e davanti al quale si intravedono delle prospettive molto interessanti, e di cui comunque si continua moltissimo a parlare, Toll-like di qua, Toll-like di là.

Anche solo la percezione confusa dell'enorme lavoro di ricerca che sta dietro a questi risultati ancora parziali e deboli, della infinita variabilità del genoma umano, delle correlazioni possibili tra profili genetici quasi identici da una parte e qualità della risposta biologica dall'altra, e dei legami stretti e sottili tra malattie infettive, autoimmuni, "degenerative" e "funzionali", non può non muovere "qualcosa", magari a mezza strada tra ammirazione e fastidio, nella mente bio-condizionata del medico.