

GENETICA E INFEZIONI

GENETIC SUSCEPTIBILITY TO INFECTIOUS DISEASES:
BIG IS BEAUTIFUL (AND WILL BIGGER BE EVEN BETTER?)
BURGNER D, JAMIESON SE, BLACKWELL JM
Lancet Infect Dis 2006;6:653-63

La suscettibilità a infezioni (più spesso e tipicamente a infezioni specifiche, più raramente, ma non tanto, a larghe categorie di agenti infettivi, se non a ogni infezione possibile, come accade per alcuni errori genetici gravi dell'immunità) va considerata una variabile genetica che è piuttosto la regola che non l'eccezione.

L'idea non è nuova, anzi è antica, sostenuta anche da false evidenze (una di queste false evidenze è l'aggregazione familiare della TB, dovuta più al contagio che alla genetica, che però ha anch'essa, come vedremo, un suo ruolo importante) o, più seriamente, dall'aggregazione familiare di casi di meningite meningococcica (per cui si registra un rischio molto più alto - 30 volte di più - nelle fratric nel corso del mese dal primo episodio familiare; e minore ma ancora alto - 18 volte di più - dopo esaurita l'epidemia) e di altre, comuni, infezioni (vedi oltre).

Ereditarietà monogenica

Tralasciando le oltre 300 forme di deficienza immunitaria primitiva, abbiamo comunque alcune situazioni monogeniche, che non riguardano direttamente il sistema immune, e che tuttavia condizionano in maniera molto significativa la sensibilità o la resistenza alle infezioni di intere popolazioni. Basti qui ricordare la talassemia, diffusa sulle sponde del Mediterraneo e in Asia, che, come il difetto di G6PD (presente nelle stesse popolazioni, ma anche in Africa), e come la falcemia, sempre africana, che costituiscono tutte, a livello eterozigote, una potente protezione genetica nei riguardi della malaria e specialmente di *Plasmodium falciparum*; oppure la variante del *promoter* dell'antigene Duffy (presente praticamente in tutti i soggetti di razza nera), che dà luogo a un difetto di questa sostanza sulla superficie del globulo rosso e previene del tutto l'adesione, e dunque la malattia, da *Plasmodium vivax*; o ancora la variante genetica dello stato di secretore per gli antigeni del gruppo ABO che condiziona la suscettibilità all'infezione da virus di Norwalk e la progressione dello HIV, la gravità della pielonefrite e la suscettibilità delle vie urinarie all'attecchimento di specifici sierotipi di *E. coli*.

Ereditarietà poligenica:**studi sui gemelli, sui bambini adottati, e su popolazioni**

Più spesso la suscettibilità a infezioni, a certe infezioni, è manifestamente "ereditabile", ma non monogenica; piuttosto legata a sommatorie e costellazioni di geni QTL (*Quantitative Trait Loci*).

Ci aiutano qui gli studi sui gemelli e sulle adozioni.

Una concordanza alquanto più stretta è stata dimostrata nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti per l'infezione da *Plasmodium falciparum*, per l'infezione da *H. pylori*, e così pure, più in generale, per la gravità delle infezioni, e

anche per la qualità della risposta cellulo-mediata e anti-corpo-mediata ai vaccini. Analoga stretta concordanza tra gemelli omozigoti è descritta per la propensione ad ammalare di TB (dunque era vero!) e di lebbra. Interessante è pure l'elevata concordanza tra gemelli per l'otite media e per la sinusite, probabilmente dovuta (anche) ad aspetti banali di anatomia cranio-facciale.

Passando ai bambini adottati, si rileva che la mortalità precoce per infezione dei bambini adottati è 6 volte superiore in presenza di un analogo evento nella famiglia biologica, rispetto a una simile eventualità nella famiglia adottante: altra prova del condizionamento genetico della qualità della risposta (generica) all'infezione.

Uno dei tanti corrispettivi molecolari di questa diversa suscettibilità alle infezioni legata a costellazioni genetiche è rappresentato (prevedibilmente) dai loci HLA: per esempio un eccesso di eterozigosi per gli alleli di classe seconda (i soggetti in cui tutti gli alleli sono eterozigoti) si accompagna a una maggiore capacità di eliminare l'antigene dell'epatite B (HBVAg), e una simile costellazione per gli antigeni di classe prima si accompagna a una maggiore resistenza nei riguardi dell'infezione da HIV; viceversa, un eccesso di omozigosi si accompagna a una generica maggiore sensibilità alle infezioni.

SNP, e mini-variazioni genetiche. Genome-wide linkage e geni candidati. Citochine, NOS2A, MBL, NRAMPI, TLR

Le "piccole" mutazioni geniche, come i *Single Nucleotide Polymorphism* o SNP, e i *Repeating Sequence Motifs* o RSM (microsatelliti, minisatelliti), e ancora le inserzioni, delezioni, differenze nel numero delle copie mostrano significative associazioni tra alcune varianti geniche e suscettibilità a specifiche infezioni. Sia la ricerca casuale di queste associazioni su larghe o larghissime popolazioni studiate con la tecnica del *genome-wide linkage*, sia la ricerca mirata su specifici geni candidati, sulla base della semplice plausibilità biologica o di osservazioni cliniche, o di dati sperimentali, hanno dato e stanno dando risposte molto chiare e importanti, anche se ancora non suscettibili di immediate applicazioni pratiche, sulla molteplicità e complessità dei meccanismi di difesa e sulla effettiva, forte base genetica della suscettibilità alle infezioni. Raccolgeremo questi dati in funzione del tipo di molecola implicata.

Citochine e altri meccanismi della flogosi. Come gli antigeni HLA, così le citochine e in genere i determinanti della risposta infiammatoria appaiono naturalmente dei geni candidati perché loro mutazioni anche puntiformi possano influire, in genere negativamente, sulla capacità di difendersi dalle infezioni. Così sembra essere per l'associazione tra un polimorfismo del *promoter* per IL-10 e infezione da EBV e per un polimorfismo per IL-10 e altre infezioni da herpes virus (VZV, HSV); una simile associazione è stata trovata per la broncopneumonia di comunità, per lo shock settico pneumococcico e per l'infezione meningococcica. Per gli aplotipi del gene IL-4, codificante per l'interleukina-4, è stata dimostrata una associazione con la gravità della infezione da VRS in differenti popolazioni. Per il TNF-alfa e il suo *promoter* è segnalata una associa-



zione tra polimorfismi e *outcome* dell'infezione da HBV, papillomavirus e mortalità da meningococco.

Un polimorfismo (adenina/guanina in posizione -2518) nella regione del *promoter* per il gene MCP-1 che codifica per la proteina-1 chemoattrattante per i monociti, è associato a una particolare suscettibilità alla tubercolosi polmonare negli adulti messicani.

Per polimorfismi del recettore del frammento FC delle IgG è stata segnalata l'associazione con differenti *outcome* della SARS, della dengue, dell'OME, e ancora dell'infezione pneumococcica.

Polimorfismi per il gene della sintasi inducibile dell'ossido nitrico (NOS2A), particolare strumento della flogosi, studiato specialmente a livello neurologico, broncopolmonare, vascolare, in genere per patologia flogistica non infettiva (così come polimorfismi per il suo *promoter*), sono risultati associati a differenti *outcome* sia dell'epatite C che della brucellosi. Molto importante, e di recente individuazione, il rapporto (inverso) trovato tra il numero di copie di un gene soppressivo per una chemochina (CCL3L1) e la suscettibilità all'HIV.

Per la suscettibilità alla TB è stata individuata da tempo una situazione denominata *Mendelian Susceptibility to Mycobacterium Disease* (MSMD) secondaria a SNP a carico di 5 geni che codificano tutti per molecole coinvolte nella risposta IL-12/IL-23-dipendente.

TB, Kawasaki e gene NRAMP1. Questo gene, che codifica per la *Natural-Resistance-Associated-Macrophage-Protein-1*, ha a che fare con l'efficienza dell'attività macrofagica, ed è un importante fattore protettivo nei riguardi della TB, nel topo (NRAMP1) e nell'uomo (NRAMP1 o SLC11A1). Le condizioni di carenza (in eterozigosi o in omozigosi) per la proteina relativa condizionano, nel topo e nell'uomo, una suscettibilità alla BCGite e alle forme gravi di TB. Quattro polimorfismi di questo gene sono anche associati in maniera significativa alla TB. I soggetti che sono eterozigoti per due polimorfismi, negli introni 4 e 3' della regione non-traslata del gene, sono iper-rappresentati (4 volte di più) tra i soggetti con TB, rispetto ai portatori di genotipi più comuni. Un polimorfismo del *promoter* di NRAMP1 è associato alla più rapida progressione della fibrosi epatica dell'epatite C (e un polimorfismo del gene NRAMP1 è invece legato alla suscettibilità alla malattia di Kawasaki).

Come si comprende, HIV, TB, malaria e meningite, i quattro grandi cavalieri dell'Apocalisse, sono più di ogni altra malattia condizionati dalle caratteristiche genetiche.

Leptina legante il mannosio. Più consistente è la letteratura sul ruolo anti-infettivo del gene della leptina legante il mannosio (MBL) e sui polimorfismi relativi. La leptina legante il mannosio è una proteina calcio-dipendente che gioca il suo ruolo nella immunità primaria, innata, legandosi alla superficie di virus, batteri, fagi, protozoi, e attivandovi direttamente il sistema del complemento, ovvero agendo come una opsonina. L'effetto protettivo della leptina è specialmente importante nel bambino, nel periodo che intercorre tra la presenza significativa di anticorpi materni protettivi e l'instaurarsi di una immunità acquisita

matura. Il difetto di leptina, data la sua diffusione nella popolazione generale, potrebbe spiegare da solo la distribuzione dei bambini con elevata ricorrenza di infezioni, ma l'argomento non è stato sufficientemente indagato. Al di là del difetto quantitativo legato alla condizione di omozigosi e di eterozigosi per il gene MBL, è stata dimostrata un'associazione tra polimorfismi del gene MBL e la suscettibilità alla SARS, all'infezione da HBV, alla capacità di *clearance* del virus e alla evoluzione cirrotica della epatite, alla infezione da *Chlamydia pneumoniae* (oltre che alla suscettibilità per la Kawasaki).

Geni TLR. E veniamo ai geni TLR, i *Toll-Like Receptor*, i sensori di superficie dei neutrofili che, giunti a contatto con frammenti di DNA e/o RNA virale, batterico, fungino, mettono in moto una cascata flogistica inerente all'immunità innata; anche questi geni hanno particolare rilevanza nella protezione dalle infezioni nel periodo tra la fine del primo e la fine del quinto anno di età, e anche questi sono stati (ipoteticamente) chiamati in causa per il fenomeno dei bambini con infezioni respiratorie a ricorrenza particolarmente elevata. È stata segnalata un'associazione dei polimorfismi di TLR-4 con la gravità della infezione da VRS, da meningococco, da *Borrelia burgdorferi*, da stafilococco, da Gram-negativi (e da shock settico da Gram-negativi).

Commento

Ci sono assai pochi commenti da fare. Si tratta di una rassegna molto esauriente e istruttiva che, allo stesso tempo, analizza i principali cofattori accessori, nascosti, di difesa dalle infezioni (lasciando da parte ovviamente i meccanismi di difesa primari, come gli anticorpi, o la fagocitosi, o la qualità della risposta Th1/Th2), e mette in evidenza la concretezza (e alcune delle relative basi molecolari) delle peculiarità genetiche che sottendono alle differenti capacità individuali (o popolazioneistiche) di rispondere a specifiche infezioni. Pensiamo che l'argomento possa essere di interesse culturale per i nostri lettori, anche se non presenta diretti risvolti pratici (o forse sì): in sostanza si può dire che il modo con cui ci si ammala, o si risponde a determinate infezioni, è in larga misura geneticamente pre-determinato, non di rado simile all'interno di una famiglia. Certamente anche fattori acquisiti, ambientali, come lo stato di nutrizione, l'affollamento, l'igiene pubblica e privata giocano un ruolo altrettanto significativo. Ma si deve anche dire che l'evoluzione di ogni malattia dipende dalle caratteristiche di risposta dell'ospite (questa, invero, è un'ovvietà) e che, se non oggi, domani (o se non per i singoli, per aggregati di popolazione), le basi molecolari che sottendono queste caratteristiche possono essere riconosciute. Accettando una asserzione semi-paradossale, potremmo convenire che ogni malattia da infezione è sottesa da un difetto, forse è meglio dire una variante, genetica: "Inborn error of immunity to infection: the rule rather than the exception" (Casanova JL, Abel L. J Exp Med 2005;502:197-201).