

## Malattie cutanee autoimmuni e genoma

VALENTINA LEONE, FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

### AUTO-IMMUNE SKIN DISEASES AND THEIR GENETIC BASES

(Medico e Bambino 2003;22:235-241)

#### Key words

Autoimmune diseases, Skin diseases, Psoriasis, Vitiligo, Genetics

#### Summary

Some auto-immune skin diseases are heritable. The most common among these is psoriasis, which has an incidence of 15% if one parent is affected and of 50% if both parents are affected. Six loci (PSORS 1 to 6) are involved, and the main one (PSORS 1) shares the region with the major histocompatibility locus. The risk of inheriting vitiligo is 12% if one sibling is affected and 36% if one parent is affected. The paediatric form of vitiligo is associated with DR5 and DQW3 while the adult form with DR7 and DQW2. Genetic heredity of alopecia varies from 10 to 20% for patients with a positive family history. Alleles HLA DQB1\*03 (301, 302, 303) are present in 80% of patients with alopecia areata and in 92% of patients with universal alopecia. Only 3.5% of patients affected by cutaneous lupus has a positive family history. The genes responsible of generic auto-immunity such as the CTLA4 are involved in all these four skin diseases.

In questo articolo cercheremo di descrivere i complessi rapporti tra alcune malattie cutanee autoimmuni (o quantomeno immunomediate) e il genoma, o forse, in maniera meno ambiziosa, cercheremo di dire qualcosa di come ciò che è "scritto nei nostri geni" determina una predisposizione a sviluppare alcune malattie cutanee immunomediate con base genetica. Faremo inoltre una breve carrellata delle metodiche con cui si studia il ruolo dei geni in queste malattie.

Con il termine di "malattie cutanee autoimmuni" ci riferiremo a tutte quelle cui questa patogenesi può essere attribuita sulla base dell'associazione con altre malattie autoimmuni, e/o della storia naturale, e/o della presenza di autoanticorpi, e/o della risposta a farmaci immunosoppressivi, come descritto in un precedente articolo pubblicato su questa rivista<sup>1</sup>. Un elenco di queste malattie è riportato nella *Tabella I*, dove vengono distinte quelle in cui una base genetica è documentata da quelle per le quali non lo è.

In generale il rapporto tra malattie cutanee e genoma umano può essere

inquadrato in due grandi gruppi:

1. Malattie in cui il pattern di ereditarietà è chiaro (e definibile con i classici termini della genetica mendeliana) e il livello di penetranza del gene è alto (e cioè coloro che portano il gene alterato quasi sempre ne manifestano le conseguenze cliniche).
2. Malattie in cui è evidente un'aggregazione familiare, ma il pattern di ereditarietà risulta incerto o eterogeneo.

Nel primo gruppo ritroviamo malat-

tie rare ma che rappresentano una significativa frazione delle più severe malattie cutanee; viceversa, nel secondo gruppo ritroviamo molte delle malattie dermatologiche più comuni (*Tabella II*).

Tutte le malattie cutanee certamente o probabilmente autoimmuni, caratterizzate inoltre da una significativa familiarità, sono inquadrabili nel secondo dei due gruppi sopra descritti, in quanto per nessuna di esse è documentato un singolo difetto genetico sufficiente a determinarle e la loro patogenesi è di tipo multifattoriale, dovuta cioè all'interazione tra ambiente e una suscettibilità genetica, spesso eterogenea (non costante) e poligenica (legata a multipli geni) (*Figura 1*). Per tutte queste patologie, più che al concetto di ereditarietà dovremo riferirci al concetto di ereditabilità, inteso come peso specifico dei fattori genetici rispetto ai fattori ambientali nel determinare la suscettibilità alla malattia. Spesso questi fattori genetici non sono in sé dei geni la cui mutazione è responsabile di malattia, ma solo dei polimorfismi, delle varianti alleliche, normalmente rappresentate nella popolazione dove si distribuiscono in una maniera gaussiana; la somma di un certo numero di caratteristiche genetiche "abbassa la soglia", rendendo molto più facile il verificarsi di quella malattia.

Questo concetto può essere compreso pensando al rapporto molto stretto tra alcune varianti del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e le malattie autoimmuni in ge-

#### PATOLOGIE CUTANEE AUTOIMMUNI

##### Con base genetica nota

Psoriasi  
Alopecia areata  
Vitiligine  
Lupus eritematoso  
Dermatite erpetiforme

##### Con base genetica non documentata

Granuloma anulare  
Sclerodermia localizzata  
Disordini vescicolobollosi (pemfigo, pemfigoidi)  
Lichen ruber planus  
Orticaria  
Vasculiti  
Dermatite IgA lineare

Liberalmente tratta da C. Malorgio, F. Panizon. Le malattie autoimmuni della cute. Medico e Bambino, Ottobre 2000.

Tabella I

## RAPPORTO TRA MALATTIE DERMATOLOGICHE E GENOMA

Malattie ereditarie monogeniche	Malattie familiari multifattoriali
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rare ma significativa frazione delle più severe malattie cutanee</li> </ul> <p>Esempi: xeroderma pigmentosum, ittiosi X-associata</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molte delle malattie dermatologiche più comuni</li> </ul> <p>Esempi: psoriasi, vitiligine, alopecia areata</p>

Tabella II

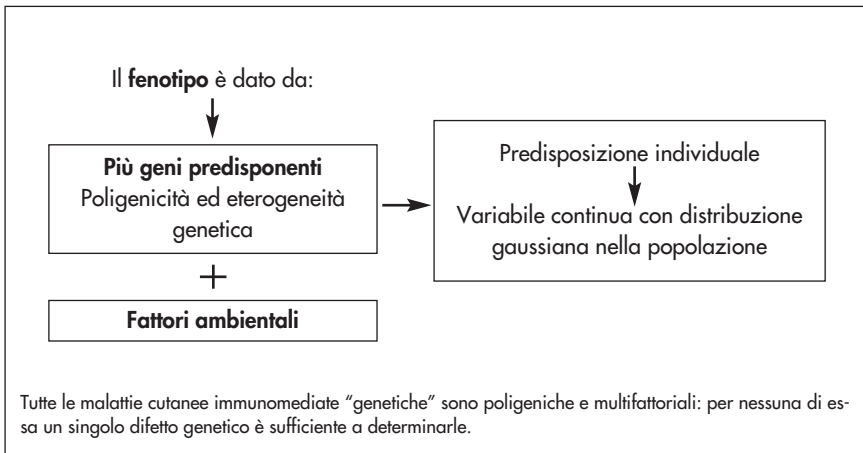


Figura 1. Patologie a trasmissione multifattoriale.

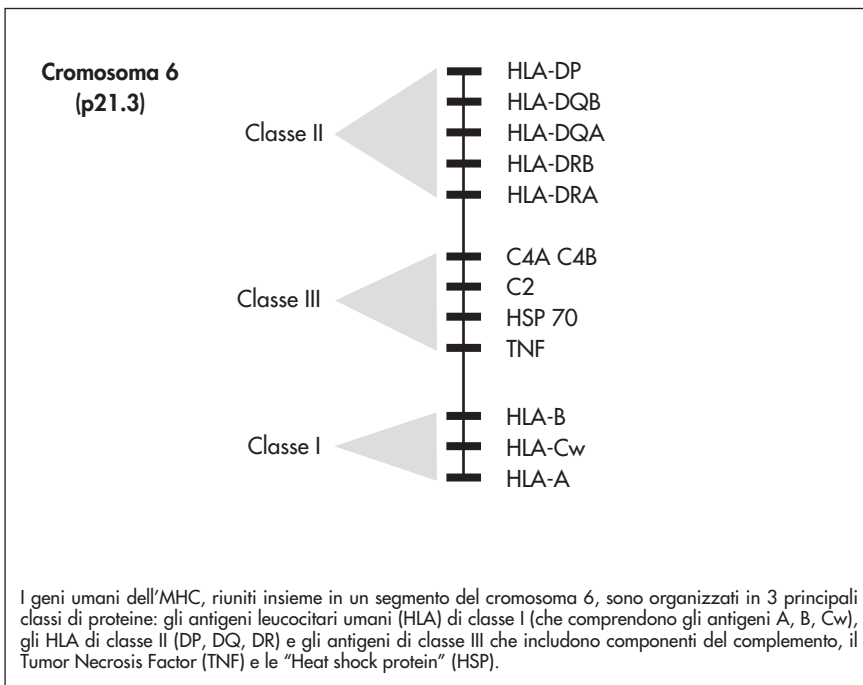


Figura 2. Organizzazione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

nerale. L'MHC, che contiene al suo interno gli antigeni dell'HLA di I, II e III classe, come è rappresentato nella *Figura 2*, gioca un ruolo cruciale nel controllo della risposta immunitaria, in quanto gli antigeni dell'HLA di II classe sono direttamente coinvolti nella presentazione dell'antigene ai linfociti che innescano le reazioni immunologiche.

In pratica alcuni polimorfismi, cioè normali varianti alleliche dei geni dell'HLA (che sono l'estrema espressione della variabilità genetica possibile in un singolo loco genico), determinano una maggiore facilità di presentazioni o riconoscimenti anomali tra le cellule presentanti l'antigene (APC) e i linfociti, innescando così la generazione di malattie autoimmuni.

Per molte malattie cutanee autoimmuni la loro base genetica è appunto da intendersi come predisposizione all'autoimmunità più che come difetto genetico che determina direttamente il danno dell'organo cute. Per alcune altre, quelle di cui ci occuperemo, invece la predisposizione familiare è specifica per quella determinata malattia. Questo vale per psoriasi, vitiligine, alopecia e lupus, che interessano quasi il 5% della popolazione generale, facendo della cute l'organo più colpito dall'autoimmunità. Sono queste le patologie di cui ci occuperemo, anche se l'elenco delle patologie immunomediate in cui viene evocata una componente genetica è più ampio.

Il pattern di ereditarietà costantemente poligenico, e quindi necessariamente più complesso, delle malattie dermatologiche immunomediate, ha reso molto ardua l'impresa dello studio genetico delle stesse.

Nel caso delle malattie monogeniche, l'identificazione del difetto genetico ha spesso seguito l'identificazione del difetto biochimico, secondo il modello della genetica classica esemplificato nella *Tabella III*.

### STRATEGIE DI INDAGINE GENETICA

Le strategie adottate nello studio delle patologie genetiche complesse sono molteplici (*Tabella IV*). L'analisi sui gemelli monozigoti è il classico me-

## METODOLOGIA DELLA GENETICA CLASSICA APPLICATA ALLE MALATTIE MONOGENICHE

### Quale è il genotipo responsabile di un dato fenotipo?

- "Intuizione" dalla clinica e/o dalle alterazioni biochimiche
- Isolamento della proteina coinvolta
- Identificazione del gene
- Individuazione della mutazione genetica nei soggetti affetti

#### La prima tappa può avvenire in seguito a:

- Una corretta intuizione

*Esempio:* xeroderma pigmentosum (estrema fotosensibilità e tumori UV indotti → ipotesi di un difetto nella riparazione dei danni UV indotti dal DNA)

oppure

- Una fortunata scoperta

*Esempio:* ittiosi X-associata (identificazione casuale della mancanza della steroido-sulfatasi → isolamento dell'enzima → isolamento del gene → dimostrazione di una larga delezione)

Tabella III

## METODOLOGIE DI STUDIO DELLA SUSCETTIBILITÀ GENETICA NELLE PATOLOGIE MULTIFATTORIALI

- Analisi sui gemelli monozigoti:* valuta l'importanza relativa dei fattori genetici e ambientali
- Studi caso-controllo:* valutano l'associazione tra la malattia e un gene candidato nella popolazione
- Studi epidemiologici di popolazione:* quantificano la componente genetica
- Analisi di linkage:* identifica la posizione di geni-malattia grazie alla loro associazione con marcatori a posizione nota (vedi Tabelle V e VI)
- Analisi di linkage disequilibrium:* identifica sequenze genetiche più specifiche all'interno di ampie regioni localizzate con l'analisi di linkage

Tabella IV

## CONCETTI ALLA BASE DELL'ANALISI DI LINKAGE

- Geni su coppie diverse di cromosomi si trasmettono in maniera indipendente
- Geni localizzati in loci vicini sullo stesso cromosoma (in linkage) tendono ad essere ereditati insieme nella maggior parte dei casi
- Quindi se i tratti specificati da due geni tendono ad essere ereditati insieme nella maggior parte dei casi, allora i due geni sono probabilmente localizzati sullo stesso cromosoma



**Strategia del clonaggio posizionale:** identificazione di un gene la cui anormalità causa una malattia attraverso l'identificazione della sua collocazione cromosomica

In pratica si confronta l'ereditarietà della malattia con l'ereditarietà di un marcatore, con collocazione cromosomica nota, che si trovi vicino o all'interno dei geni malattia (in linkage) in modo da essere stabilmente trasmesso in associazione a questi ultimi.

I marcatori più usati sono i polimorfismi del DNA, ripetizioni, lunghe o brevi, di un numero variabile di sequenze, non codificanti, trasmesse stabilmente da genitori a figli. La maggiore conoscenza del genoma umano ha permesso di coprire letteralmente ogni cromosoma con una successione di loci marcatori, identificandone di strettamente concatenati a ogni gene di interesse.

Tabella V

todo per "pesare" l'importanza relativa dei fattori genetici e ambientali; il suo limite è costituito dalla difficile applicazione per le condizioni a bassa prevalenza. Gli studi epidemiologici di popolazione permettono di quantificare grossolanamente la componente genetica. Gli studi caso-controllo cercano di valutare l'associazione tra le malattie e un gene candidato nella patogenesi, partendo dal presupposto che una variante allelica di quel gene sia "over" rappresentata nella popolazione affetta.

Recentemente una delle strategie più interessanti è però costituita dall'analisi di linkage. Il linkage (concatenazione genica) è un termine genetico che indica la presenza di due loci su un cromosoma in siti sufficientemente vicini da giustificare che il loro assortimento non avvenga in modo completamente indipendente. Detto in termini più semplici, se geni posti su coppie diverse di cromosomi si trasmettono in modo indipendente, geni localizzati su loci vicini dello stesso cromosoma (cioè in linkage) tendono a essere ereditati insieme nella maggior parte dei casi. Viceversa, se tratti specificati da due geni tendono a essere ereditati insieme nella maggior parte dei casi, allora i due geni sono probabilmente localizzati sullo stesso cromosoma. Partendo da questo concetto, è stata sviluppata la strategia del clonaggio posizionale, e cioè l'identificazione di un gene, la cui anormalità causa una malattia, attraverso l'identificazione della sua collocazione cromosomica piuttosto che attraverso l'individuazione dell'anormale funzione biochimica che ne è alla base.

L'analisi di linkage porta all'individuazione della regione generale del gene che dovrà poi essere sottoposta a un attento studio per identificare le sequenze geniche specifiche, i cosiddetti "geni candidati" come responsabili nella patogenesi, ed eventualmente la mutazione alla base della malattia. Questa nuova metodologia di procedere ha portato a coniare il termine di *reverse genetics* (genetica all'inverso): in pratica, se la domanda sottesa alla metodologia della genetica classica è "quale è il gene responsabile di un determinato

## METODOLOGIA DI IDENTIFICAZIONE DEI GENI CANDIDATI ATTRAVERSO L'ANALISI DI LINKAGE

- Utilizzazione di campioni di DNA da multipli membri di famiglie in cui la malattia è ereditata e di sonde che riconoscono marcatori localizzati in siti noti
- Identificazione all'interno della famiglia di regioni geniche in linkage con la malattia che possono contenere geni candidati
- Analisi della segregazione dei marcatori per verificare la trasmissione dei geni candidati nell'albero genealogico
- Caratterizzazione dei geni candidati in base alla posizione, dal DNA al fenotipo, per verificare che siano realmente geni-malattia

Tabella VI

fenotipo”, all’opposto in questo caso ci chiediamo “quale è il possibile fenotipo dipendente da un gene dato”, identificato con il clonaggio posizionale. Il gene candidato in base alla posizione deve possedere infatti delle caratteristiche molecolari che lo rendano atto a provocare quella particolare patologia. Questi concetti, relativi all’analisi di linkage, sono riassunti nelle *Tablelle V e VI*.

Esempi famosi di applicazioni del clonaggio posizionale in patologie genetiche non dermatologiche sono stati l’identificazione dei geni responsabili della fibrosi cistica e della distrofia muscolare di Duchenne. Ma anche i geni responsabili di alcune malattie cutanee monogeniche come l’incontinentia pigmenti, la displasia ectodermica anidrotica e l’epidermolisi bollosa sono stati identificati con tale metodica.

Oggi uno dei fronti di sfida aperti è l’applicazione di questa strategia a malattie cutanee geneticamente complesse, come la psoriasi o il lupus eritematoso, per le quali diversi loci ritenuti contenere geni importanti nel determinare la suscettibilità alla malattia sono stati identificati.

Una conseguenza pratica del pattern di ereditarietà complesso delle malattie multifattoriali è la difficoltà di fornire correttamente un consiglio genetico. Allo stato attuale, la consulenza genetica per tutte queste patologie cui faremo riferimento, anche per quelle che presentano un più elevato grado di ereditabilità (come per esempio la psoriasi, per cui è stimata un’ereditabilità del 91%<sup>4</sup>, oppure il lupus eritemato-

so, per cui si parla di un’ereditabilità del 44%<sup>16</sup>), è lontana dal poter fornire le precise informazioni che derivano dai semplici schemi della genetica classica mendeliana, e ottiene necessariamente i suoi dati, con tutta l’approssimazione che ne consegue, dall’analisi dei rischi empirici ricavata da studi epidemiologici.

### LA PSORIASI

La psoriasi è sicuramente una delle malattie dermatologiche più comuni sia nell’età adulta che in età pediatrica; la sua estrinsecazione clinica si può manifestare in ogni momento della vita. I maggiori dati a supporto di una predisposizione genetica sono: l’aumentata incidenza tra i parenti di un soggetto affetto; l’alto tasso di concordanza tra i gemelli monozigoti; la frequenza maggiore dell’atteso (fenomeno noto in genetica con il termine di “linkage disequilibrium”) di alcuni antigeni del sistema HLA nei soggetti predisposti a sviluppare la malattia.

Il primo aspetto è noto da tempo<sup>2</sup>: analizzando l’incidenza di psoriasi in parenti di soggetti affetti, si è visto che questa risultava del 7,5% se il caso indice non aveva un genitore affetto, del 15% se anche un genitore era affetto, e del 50% se entrambi i genitori del caso indice erano affetti da psoriasi. Nelle coppie di gemelli monozigoti è stata riportata una concordanza variabile dal 30% al 65% dei casi, con una sovrapposizione, all’interno della coppia di gemelli, dell’età di inizio e delle caratteristi-

che cliniche della malattia, dato quest’ultimo che conferma il ruolo dei fattori genetici nel determinare tali aspetti<sup>3</sup>. Tuttavia questa concordanza alta, ma non vicina al 100%, indica che indubbiamente fattori ambientali devono giocare un ruolo nell’espressione della malattia.

Con gli studi di linkage sono stati identificati almeno sei loci genetici significativamente associati alla malattia, denominati rispettivamente PSORS1, PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5 e PSORS6; all’interno di queste regioni si trovano molti potenziali geni candidati<sup>6</sup>, supposti essere implicati nella patogenesi della malattia. Un ruolo di particolare rilievo sembra poter essere attribuito a PSORS1, situato sul cromosoma 6, che molti gruppi di ricercatori hanno indipendentemente riconosciuto in linkage con la malattia; sembra che questo gene sia responsabile di un contributo genetico del 30-50% nella suscettibilità alla psoriasi<sup>7</sup>. La regione genetica di PSORS1 contiene il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e quindi i geni dell’HLA, il che concorda con i risultati dei numerosi studi caso-controllo che hanno dimostrato un’associazione della psoriasi con vari antigeni HLA<sup>4</sup>. Il linkage è stato documentato per gli antigeni di classe I, HLA-B13, -B17, Bw57 e -Cw6<sup>2</sup>. In particolare, il rischio relativo di psoriasi nei soggetti portatori dell’antigene HLA-C Cw6 è da 9 a 15 volte maggiore della popolazione generale<sup>8</sup>, mentre gli altri antigeni HLA riportati essere associati alla malattia sembrano non avere un ruolo diretto, ma piuttosto costituire un riscontro occasionale, essendo essi stessi in linkage con il gene -Cw6. Tuttavia si vanno accumulando evidenze che l’antigene HLA-C, piuttosto che essere esso stesso un gene di suscettibilità alla malattia, sia soltanto un marker di un gene vicino con tale ruolo. In questo senso vengono chiamati in causa nuovi geni localizzati nella regione PSORS1, vicino all’HLA-C, quali il gene per la cornodesmosina, espresso solo nell’epidermide, o il gene HRC a funzione sconosciuta.

In conclusione, la strada per una definitiva comprensione di questo complesso puzzle genetico è ancora lunga.



Sia gli studi di popolazione che gli studi sui gemelli orientano verso un modello di ereditarietà multigenico, ovvero verso l'ipotesi che la psoriasi sia uno spettro di malattie genetiche con variabile pattern di ereditarietà<sup>4</sup>. Dal punto di vista clinico la malattia sembra effettivamente raggruppare due diverse entità<sup>5</sup>: un tipo 1, che occorre precocemente, ha un decorso più sfavorevole e una maggiore componente genetica, e un tipo 2, a esordio tardivo, con decorso mite e trasmissibilità genetica scarsa.

Volendo quantificare in termini pratici il peso complessivo della genetica nella psoriasi, l'analisi dei rischi empirici derivati dagli studi epidemiologici ci dice che, se entrambi i genitori soffrono di psoriasi, la probabilità dei figli di essere affetti è tra il 60 e il 75%; se un solo genitore e un precedente figlio sono affetti, la probabilità per un secondo figlio si attesta intorno al 30%; se un figlio psoriasico è nato da genitori normali, il rischio per un successivo fratello è tra il 15% e il 20%<sup>9</sup>.

## LA VITILIGINE

La vitiligine costituisce una condizione relativamente comune, con incidenza tra l'1% e il 2% in tutto il mondo; interessa maggiormente le aree geografiche ad alta esposizione solare e specialmente i soggetti a carnagione scura. Può svilupparsi in ogni età della vita, anche se nel 50% dei casi esordisce nelle prime due decadi. Costituisce sicuramente una condizione ereditabile<sup>10</sup>, anche se il pattern ereditario non è stato totalmente stabilito: dal 20% fino al 30% dei pazienti riportano vitiligine in un altro membro della famiglia, e fino al 21% dei discendenti di prima generazione possono esserne affetti; sono riportati alti tassi di concordanza nelle coppie di gemelli monozigoti<sup>11</sup>. L'associazione di alcuni marker HLA con la suscettibilità a sviluppare la malattia è stata riportata in numerosi studi; tuttavia non c'è concordanza tra i vari studi condotti nei diversi ceppi etnici.

Uno studio italiano<sup>12</sup> ha identificato che anche nella stessa popolazione esistono differenti antigeni HLA associati alla forma pediatrica e alla forma adulta:

-DR5 e -DQW3 caratterizzano la forma pediatrica, mentre -DR7 e -DQW2 si ritrovano nei pazienti adulti; quindi gli alleli HLA associati sembrano determinare l'età di esordio. Anche le caratteristiche della malattia sono condizionate dai rapporti con l'HLA, visto che antigeni HLA diversi si associano alle forme di vitiligine familiari e alle forme non familiari. Queste ultime spesso segmentali, unilaterali o distribuite su un solo dermatomero, e a esordio precoce, sono molto meno frequenti, interessando il 20% dei bambini e solo il 5% degli adulti affetti<sup>11</sup> e non si associano ad altre malattie autoimmuni; viceversa, le più frequenti forme familiari sono generalizzate e simmetriche e fortemente associate ad altre patologie autoimmunitarie.

Tutti questi dati supportano il concetto di una patogenesi eterogenea della malattia.

In definitiva la vitiligine sembra essere una malattia poligenica in cui simultanee e diverse alterazioni geniche possono essere responsabili della scomparsa dei melanociti che caratterizza le aree cutanee interessate. Geni correlati alla crescita dei melanociti, geni che causano un intrinseco difetto della struttura e della funzione del reticolo endoplasmatico rugoso, geni responsabili per l'anormalità di un putativo recettore della melanina sui melanociti o geni che causano un'alterazione del sistema di difesa dai radicali liberi nell'epidermide, possono tutti essere responsabili.

La vitiligine segmentale può rappresentare una forma localizzata in cui solo uno o alcuni dermatomeri adiacenti sono geneticamente predisposti.

Nel tempo sono stati proposti molti modelli di ereditarietà, da un modello di trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile a un modello di ereditarietà multigenica con trasmissione autosomica recessiva. Quest'ultimo modello genetico proposto<sup>13</sup> postula che alleli recessivi, situati in un set di 4 loci autosomici non in linkage tra di loro, intervengano nella patogenesi della malattia, ed è stato recentemente validato in uno studio<sup>14</sup> su 194 famiglie statunitensi affette.

Per una stima pratica del peso della familiarità nella malattia, possiamo ricordare che il rischio relativo è rispettivamente del 12% e del 36% per i fratelli e per i figli dei soggetti affetti<sup>10</sup>.

## L'ALOPECIA AREATA

L'1,7% della popolazione è interessato almeno una volta nel corso della vita da un episodio di alopecia areata<sup>15</sup>. Alcuni elementi supportano il carattere ereditario di questa condizione: il 10-20% dei pazienti presenta una storia familiare positiva, e il rischio stimato di sviluppare alopecia per i parenti di primo grado è del 6%.

Gli alleli HLA-DQB1\*03 (301, 302, 303) sono presenti fino nell'80% dei pazienti caucasici con alopecia areata, e fino nel 92% dei casi di alopecia totale e universale; questa forte associazione potrebbe indicare un loro ruolo diretto nella patogenesi, che è verosimilmente autoimmune<sup>16</sup>. DR5 correla con la forma giovanile di alopecia mentre DRw52 viene considerato un allele protettivo<sup>5</sup>. Secondo i dati più accreditati, la trasmissione sembra avere un carattere autosomico dominante con penetranza variabile.

## IL LUPUS ERITEMATOSO

Il lupus eritematoso (LE) comprende uno spettro clinico di condizioni che vanno da manifestazioni cutanee localizzate sino alle gravi manifestazioni multiorgano che caratterizzano il lupus eritematoso sistemico (SLE). Le due forme principali di LE cutaneo sono il lupus cutaneo subacuto (SCLE) e il lupus cutaneo discoide (DLE); il lupus cutaneo acuto (ACLE) si identifica con il rash malare che raramente si verifica al di fuori del contesto di uno SLE in fase di attività (*Tabella VII*).

Se per lo SLE esistono forti evidenze che l'ereditarietà costituisca un fattore importante, anche per le due principali forme di LE cutaneo, l'ipotesi di una suscettibilità su base genetica a ereditarietà poligenica si è fatta sempre più strada. In definitiva tutte le condizioni che vanno sotto il nome di LE sarebbero accomunate da un meccanismo pa-

## CLASSIFICAZIONE DEL LUPUS EREMATOSO

### Spettro clinico di condizioni

- Gravi manifestazioni multiorgano → lupus eritematoso sistemico (SLE)
- Manifestazioni cutanee localizzate → LE cutaneo
  - lupus cutaneo subacuto (SCLE)
  - lupus cutaneo cronico o discoide (DLE)
  - lupus cutaneo acuto (ACLE) → rash malare

Un meccanismo patogenetico di immunodisregolazione geneticamente determinata è in gioco in tutte le forme di LE.

Tabella VII

## GENI CANDIDATI NELLA PATOGENESI DEL LUPUS CUTANEO CONTENUTI NELLA REGIONE GENETICA DELL'MHC

### MHC I e II

- Aplotipo ancestrale HLA A1, B8, DR3, DQ2, DRw52, C4 null
  - associazione con il SCLE, SLE e con la presenza degli anti-Ro
  - associato alla suscettibilità a una varietà di disordini autoimmuni
- Alleli HLA DQ1 e DQ2
  - associati a titolo anti-Ro più alto

### MHC III

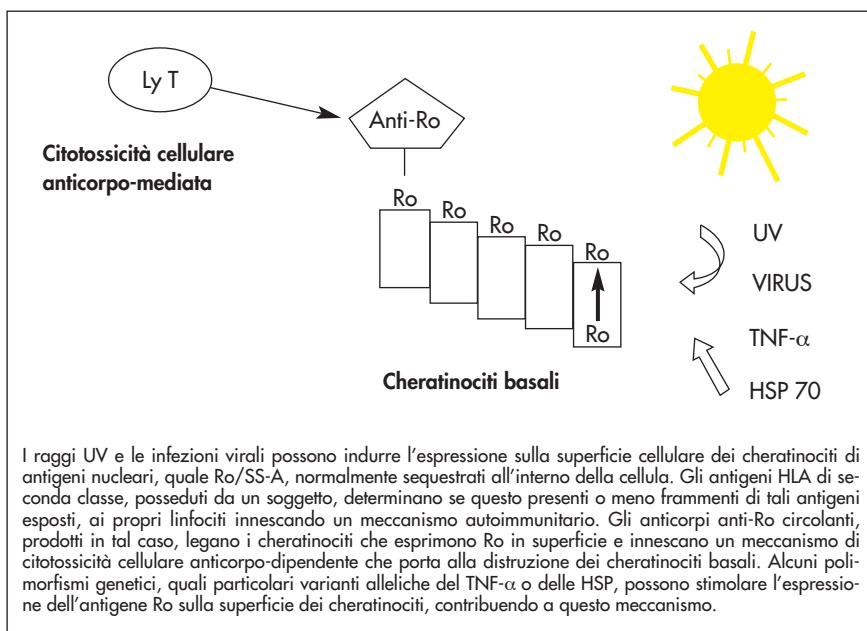
- Deficit ereditari nella via classica del complemento (C2 e C4)
  - si associano sia a SCLE sia a DLE
- Polimorfismi del TNF
  - associati allo SLE
- Polimorfismi delle Heat Shock Protein (HSP 70)
  - associati allo SLE

Tabella VIII

togenetico di immunodisregolazione geneticamente determinata.

Numerosi lavori in letteratura hanno riportato casi di LE cutaneo, soprattutto DLE, in coppie di gemelli mono- zigoti e nei parenti di primo grado di soggetti affetti; un aumento significativo di prevalenza si è registrato in 255 parenti di primo grado di 37 soggetti con DLE (3,5% contro lo 0,5% dei soggetti sani)<sup>17</sup>. La maggior parte dei geni candidati nella patogenesi del LE cutaneo sono nella regione genetica dell'MHC; numerosi studi hanno riportato un'associazione dell'aplotipo ancestrale HLA A1, B8, DR3, DQ2, DRw52, e C4 null con il SCLE. Watson e collaboratori<sup>18</sup> hanno rilevato che questo aplotipo, peraltro associato alla suscettibilità a una varietà di disordini autoimmuni tra cui lo stesso SLE, correla con la presenza degli anticorpi anti-Ro, suggerendo che l'associazione immunogenetica si pone primitivamente con la produzione di questi anticorpi, ritenuti patogenetici nello LE cutaneo. Inoltre gli alleli HLA sono correlati, oltre che con la presenza, anche con il titolo anticorpale anti-Ro: HLA-DQ1 e DQ2 sono associati ai titoli più alti. Solo pochi studi hanno analizzato gli antigeni HLA associati allo DLE; le maggiori associazioni sono con gli alleli A1, B8, DR3, B7 e DR2, anche se non sono stati confermati da tutti gli studi<sup>17</sup>. Il correlato patogenetico potrebbe essere che tali antigeni HLA di II classe determinano se l'individuo presenti o meno frammenti dell'antigene Ro ai propri linfociti, innescando un meccanismo autoimmunitario. Un'ipotesi patogenetica delle lesioni cutanee del LE, illustrata nella *Figura 3*, ci mostra la possibile interazione di fattori ambientali e genetici nell'innescare il meccanismo autoimmunitario alla base delle lesioni.

Altri difetti ereditari coinvolti nella patogenesi, sempre localizzati nella regione dell'MHC, possono essere i deficit ereditari nella via classica del complemento (C2 e C4), associati sia a SCLE sia a DLE. Questi deficit potrebbero comportare un difetto nella clearance degli immunocomplessi o essere solo in "linkage disequilibrium" (cioè associati a elevata frequenza) con reali loci genici predisponenti alla malattia.



**Figura 3.** Probabile meccanismo patogenetico delle lesioni cutanee nel lupus eritematoso.

La *Tabella VIII* elenca i geni localizzati nell'MHC, associati in vario modo alla suscettibilità al LE.

In definitiva multipli geni e particolari polimorfismi allelici di geni che codificano per molecole con un ruolo di immunoregolazione determinano la suscettibilità ai fenomeni cutanei che vanno sotto il nome di LE, ma "l'architettura genetica" del LE cutaneo è ben lontana da una definitiva comprensione.

L'immunogenetica, da cui derivano

## MESSAGGI CHIAVE

□ Alcune malattie autoimmuni della cute hanno un carattere di ereditabilità, che risulta spesso incerto ed eterogeneo. Le più comuni di queste malattie sono la psoriasi, la vitiligine, l'alopecia areata e il lupus eritematoso.

□ La psoriasi ha una incidenza del 15% se un genitore è affetto e del 60% se entrambi i genitori lo sono; la concordanza tra gemelli monozigoti varia tra il 30% e il 60%; sono stati individuati almeno 6 loci significativamente implicati nella malattia (PSORS da 1 a 6). La regione in cui è contenuto il principale di questi, PSORS 1, comprende il locus maggiore di istocompatibilità.

□ La vitiligine costituisce una condizione ereditabile, anche se il tipo di ereditarietà non è stato stabilito. Il rischio relativo di manifestarla è del 12% per i fratelli e del 36% per i figli di pazienti affetti. Dal 20% sino al 30% dei pazienti riportano un caso di vitiligine in un altro membro della famiglia. Molti dati supportano peraltro una patogenesi eterogenea della malattia. L'associazione con DR5 e DQW3 caratterizza la forma pediatrica, quella con DR7 e DQW2 la forma adulta.

□ Per l'alopecia la ereditabilità è meno forte: dal 10% al 20% dei pazienti presenta una storia familiare positiva. Gli alleli HLA-DQB1\*03 (301, 302, 303) sono presenti nell'80% dei soggetti con alopecia areata e nel 92% dei soggetti con alopecia totale.

□ Nel lupus cutaneo la ereditabilità è molto meno evidente, anche se presente: il 3,5% dei malati, contro lo 0,5% dei controlli, presenta familiarità. La maggior parte dei geni candidati per il lupus sono nella regione genetica del complesso maggiore di istocompatibilità.

molte delle conoscenze che vi abbiamo esposte, rappresenta oggi una branca di ricerca in grande espansione. Uno dei suoi campi di studio più complessi è rappresentato dalla ricerca dei "geni dell'autoimmunità" condivisi tra le varie malattie autoimmuni. Il concetto che ne sta alla base è che questi geni dell'autoimmunità potrebbero avere un ruolo principale rispetto ad altri geni che contribuiscono a determinare i singoli quadri delle specifiche malattie autoimmuni. In tal senso esistono già dei geni candidati come geni di suscettibilità generale all'autoimmunità, ad esempio CTLA4<sup>19</sup>.

Per tutte queste patologie esaminate (così come in generale per tutte le patologie autoimmunitarie), l'impatto clinico della scoperta delle alterazioni genetiche che le determinano potrebbe essere rilevante; infatti, chiarendone le precise basi biologiche, si potrebbe superare l'attuale classificazione di queste condizioni sulla base del fenotipo clinico, con un enorme potenziale sviluppo dei mezzi diagnostici, di indicatori prognostici che guidino l'aggressività della terapia e soprattutto di strumenti terapeutici specifici.

## Bibliografia

1. Malorgio C, Panizon F. Le malattie autoimmuni della cute. *Medico e Bambino* 2000; 19(8):495-503.
2. Watson W, Cann HM, Farber EM, et al. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105:197-207.
3. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 495-521.
4. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):321-5.
5. Duvic M. Influence of the HLA system on disease susceptibility. In: Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 370-8.
6. Elder JT, Nair RP, Henseler T, et al. The genetics of psoriasis 2001. *Arch Dermatol* 2001; 137:1447-54.
7. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility gene on locus chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813-20.
8. Dobson RL. The inheritance of psoriasis. *Arch Dermatol* 1980;116:657.
9. Goldsmith LA, Epstein EH. Genetics in re-

lation to the skin. In: Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 59-69.

10. Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993;129:994-8.

11. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Fitzpatrick's. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 949-60.

12. Finco O, Cuccia M, Martinetti M, et al. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet* 1991;39:48-54.

13. Majumder PP, Das SK, Li CC. A genetic model for vitiligo. *Am J Hum Genet* 1988;43: 119-25.

14. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet* 1994;55:981-90.

15. Darmstadt GL. Alopecia areata. In: Behrman RT, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:2022.

16. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, et al. Human leukocyte antigen-DQB1\*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;101(6):758-63.

17. Millard TP, McGregor JM. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(2):184-91.

18. Watson RM, Talwar P, Alexander E, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus-immunogenetic associations. *J Autoimmun* 1991; 4:73-85.

19. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA4 in autoimmune diseases a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000;1(3):170-84.