

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Febbraio 2001

numero 2

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Suscettibilità alle infezioni

Ormai ci siamo resi tutti conto che anche nelle infezioni i fattori genetici giocano un ruolo molto importante: il passaggio da infezione a malattia e il modo stesso di manifestarsi di una malattia infettiva infatti non dipende soltanto dalle dimensioni dell'inoculum e dal tipo e dalla virulenza dell'agente infettivo ma anche dal modo di reagire del soggetto.

Quando soggetti suscettibili diversi vengano colpiti dallo stesso agente, le modalità e quindi anche l'entità della risposta sono da un paziente all'altro completamente diverse: esiste, in seno a una stessa malattia, un ventaglio di quadri clinici, ognuno con le sue varianti, che sono attribuibili al tipo di risposta del singolo soggetto, in stretta dipendenza dalle sue caratteristiche genetiche. Ne consegue che fra cento soggetti, affetti dalla stessa malattia, è possibile che nessuno di loro presenti un quadro clinico che sia identico a quello di un altro: ci sarà chi avrà più febbre e chi meno, chi avrà una ripercussione generale maggiore e chi minore, chi avrà particolari segni e sintomi e chi determinate complicanze.

La stessa suscettibilità all'infezione, a ben guardare, dipende da alcuni specifici fattori genetici. Un articolo di **D. Kwiatkowski (Susceptibility to infection)** su questo specifico aspetto è comparso di recente sul **British Medical Journal (2000, 321:1061-5)**.

I fattori genetici infatti spiegano, almeno in parte, perché alcune persone resistono all'infezione con maggior successo di altre. Già alcune conoscenze su questo specifico argomento le abbiamo a disposizione, ma molte altre saranno conosciute nei prossimi anni, quando nell'intero genoma saranno identificati i punti importanti per determinare la suscettibilità, per esempio, all'AIDS, alla malaria e alla tubercolosi, tanto per citare le malattie che al momento attuale sono più diffuse fra gli uomini. L'aumento delle conoscenze in questo campo aiuterà notevolmente all'identificazione dei punti critici delle difese dell'ospite e permetterà d'individuare nuove strategie per la prevenzione e la cura delle malattie infettive.

IMPORTANZA DELLA GENETICA NELLA SUSCETTIBILITÀ ALLE INFEZIONI

Ogni inverno gli ospedali pediatrici si riempiono di lattanti, che hanno bisogno di ossigeno perché affetti da bronchiolite, ma molti di più, infettati dallo stesso virus respiratorio-sinciziale hanno forme lievi della malattia, che possono essere trattate a domicilio, o addirittura, come gli adulti, presentano, dopo l'infezione, una semplice rinite. Stesso discorso per

la malaria: ogni anno milioni di bambini muoiono in seguito all'infezione con il *Plasmodium falciparum*, ma molti di più sopravvivono e resistono in seguito con discreto successo alla malattia, nonostante che essi siano di continuo infettati dallo stesso plasmodio.

Quali sono i fattori genetici che determinano le modalità di risposta allo stesso agente infettivo ?

La risposta non è facile perché a questo proposito intervengono numerosi fattori confondenti di cui bisogna tener conto, come le condizioni generali di salute prima dell'infezione, l'eventuale immunità acquisita in precedenza e la variabilità della patogenicità dell'agente infettivo. L'analisi genetica è resa ancora più difficile dai fattori ambientali, come la concentrazione di casi in una stessa famiglia e il fatto che probabilmente i geni che partecipano alla modulazione delle difese sono molto numerosi e spesso di difficile individuazione.

Tuttavia non vi è dubbio che esista una componente genetica in alcune malattie infettive, come la tubercolosi, la lebbra, la malaria e l'infezione da *Helicobacter pylori* e probabilmente in tutte le altre malattie infettive: studi sui gemelli hanno dimostrato che, soggetti adottati nell'infanzia in famiglie diverse, hanno un forte aumento del rischio di morte per infezione, se il loro genitore biologico è morto prematuramente d'infezione.

La più comune forma di variazione del DNA è la diretta sostituzione di un nucleotide con un altro, per esempio la sostituzione dell'adenina con la guanina: da questo cambiamento deriva un notevole grado di **polimorfismo**. I polimorfismi sono presenti in almeno l'1-2% dei soggetti normali, con una media di una mutazione ogni 300-600 nucleotidi: ne consegue che possono essere preventivate 10 milioni di sostituzioni sull'intero genoma. Tuttavia bisogna tener ben presente che solo una parte di questi polimorfismi ha un'importanza funzionale, o perché causa alterazioni strutturali della proteina codificata da un gene o perché altera la regione del DNA che controlla l'attivazione del gene. Tutte queste mutazioni puntiformi possono rappresentare marker genetici per mappare le regioni di DNA che sono essenziali per la suscettibilità alla malattia.

L'aumento delle nostre conoscenze nell'epidemiologia genetica può identificare d'altra parte meccanismi molecolari sconosciuti e migliorare il riconoscimento degli eventi critici nell'evoluzione della malattia.

I SINGOLI DIFETTI GENETICI POSSONO CAUSARE GRAVI IMMUNODEFICIENZE

Sistema interessato	Sindrome clinica tipica	Esempi di difetto genetico
Linfocita B	Infezioni batteriche ricorrenti dovute a una ridotta produzione di anticorpi	- tirosino-chinasi della cellula B - CD40 lingandina
Linfocita T	Gravi infezioni batteriche, virali e fungine dovute a difetti dell'immunità umorale e cellulare	- catena gamma dei recettori per le interleukine - adenosina deaminasi
Neutrofilo	Infezioni batteriche gravi dovute a difetti della fagocitosi	- citocromo C - integrina beta2
Macrofago	Estrema suscettibilità alle infezioni con micobatteri ambientali	- recettore dell'interferon gamma
Complemento	Infezioni ricorrenti da Neisseria	- componenti terminali della catena del complemento

* Sono stati identificati circa 100 disordini, ognuno dei quali causato da una rara mutazione di un singolo gene. Differenti mutazioni nello stesso gene possono causare piccole variazioni nel fenotipo clinico. Le mutazioni di differenti geni possono portare a quadri clinici simili se essi interessano una stessa via immunologica.

Uno disordine recentemente identificato è caratterizzato da una estrema suscettibilità ai batteri intracellulari. La storia inizia dal momento in cui sono stati identificati molti bambini, abitanti nello stesso villaggio a Malta, tutti affetti da infezioni da micobatteri atipici, che terminavano con la morte. Nonostante studi approfonditi non venne dimostrata alcuna alterazione dei meccanismi immunologici conosciuti, per cui non fu possibile identificare una malattia conosciuta; ricerche appropriate dimostrarono inoltre che questi bambini erano omozigoti per una grave mutazione del gene del **recettore 1 dell'interferon gamma** (Newport MJ et al - **A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection** - *N Engl J Med* 1996, **335:1941-9**). Successivamente sono state ritrovate altre mutazioni nello stesso gene e in altri geni relativi all'immunità, che predispongono a infezioni di altri micobatteri e di alcune specie di salmonella. Alcune, ma non tutte, queste mutazioni sono mortali e il fenotipo clinico può essere sia dominante che recessivo, a seconda della precisa natura.

Questo rilievo, insieme a molti altri, dimostrano una volta di più che l'analisi genetica può mettere in evidenza i meccanismi alterati nelle difese dell'ospite verso specifici patogeni, in modo da rendere possibile impostare nuovi modi di preparare la prevenzione della malattia.

COMPLESSI GENETICI DETERMINANTI LA SUSCETTIBILITÀ ALLE INFEZIONI

Il complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC) rappresenta un classico esempio di variazione genetica del sistema immune; esso è localizzato sul cromosoma 6.

Esso comprende i geni altamente polimorfi dell'HLA, ben conosciuti dai clinici per le conseguenze che possono avere nei trapianti di organo e nelle malattie autoimmunitarie; di recente essi hanno assunto sempre più spazio nel campo della suscettibilità a varie infezioni, come la malaria, la tubercolosi, le infezioni da HIV e l'epatite B. Il ruolo principale dell'HLA è quello di presentare l'antigene al sistema immune:

la straordinaria diversità dei geni dell'HLA si pensa sia legata alla strategia dell'ospite per controbilanciare la diversità antigenica degli agenti infettivi.

I geni HLA sono localizzati a fianco di un elevato numero di altri geni che si pensa abbiano funzioni immunologiche. Questi geni includono il tumor necrosis factor, un mediatore chiave della febbre e delle risposte infiammatorie, per diversi fattori del complemento e per le proteine dello shock termico.

E' stato osservato un elevato grado d'instabilità fra gli MHC, per cui una variazione allelica in un gene tende a essere fortemente correlata con quella del gene vicino. Così, sebbene differenti geni nell'MHC possano indipendentemente determinare una suscettibilità alle infezioni, è chiaro che l'associazione osservata con un gene per una determinata malattia (malaria per esempio), può semplicemente riflettere il comportamento di un gene vicino (**linkage**).

L'associazione di geni immuni, al di fuori dell'MHC, include una forte concentrazione di geni delle citochine in un segmento del cromosoma 5, che mostra un legame genetico con la suscettibilità alla schistosomiasi e all'asma. La conoscenza della base funzionale di un'associazione genetica può essere molto importante per la comprensione dei meccanismi basilari della malattia: un bell'esempio a questo proposito è fornito dalla relazione fra l'antigene del gruppo sanguigno Duffy e la suscettibilità alla malattia da Plasmodium vivax.

A parte queste considerazioni sulla genetica dell'ospite, è necessario considerare anche che i microbi stessi posseggono un'enorme quantità di diversità genetiche. Alcuni pensano che i microbi che hanno maggiore successo sono quelli che sono evoluti con il loro ospite, fino a dare infezioni croniche asintomatiche e quelli che, essendo patogeni e causando gravi patologie, rappresentano un infortunio evolutivo.

RELAZIONI EPIDEMIOLOGICO-GENETICHE

Nella maggior parte delle malattie infettive, un atteggiamento utile è quello di analizzare l'associazione della frequenza di un allele negli individui ammalati con la sua presenza nei controlli dello stesso gruppo etnico. Un'altra alternativa è lo studio delle associazioni intrafamiliari dei genotipi nei casi indice in confronto con quelle dai genotipi familiari. Ma la scoperta di un'associazione genetica non è la fine della storia. Ogni polimorfismo mostra un grado maggiore o minore di

associazione con i polimorfismi vicini. Così quando noi troviamo un'associazione di malattia con un polimorfismo nel gene X, il passo successivo è di cercare altri polimorfismi nella regione dell'X e di confrontare la forza di questa associazione con differenti combinazioni di polimorfismi collegati (conosciuti sotto il nome di aplotipi) per distinguere il polimorfismo in causa dagli indicatori collegati, che sono funzionalmente irrilevanti.

CONCLUSIONI

Il progetto "genoma umano" ha creato moltissime aspettative, ma ci vorranno decine di anni per conoscere appieno le conseguenze cliniche. Con questa considerazione nella mente, quali possono essere i benefici potenziali per il trattamento e la prevenzione delle malattie infettive ?

Per le gravi immunodeficienze, la crescente conoscenza dettagliata delle cause genetiche sottostanti migliorerà di sicuro gli screening diagnostici e determinerà nuove strategie di trattamento, compresa la terapia genica. L'informazione sui fattori di rischio genetico più sottili per le comuni malattie infettive sarà utile per la prescrizione di appropriati farmaci antimicrobici o per decidere in quali pazienti sia più facile ottenere vantaggi da un vaccino; d'altra parte le infezioni che mettono in pericolo la vita, come lo shock settico, possono essere più efficacemente trattate se i fattori di rischio genetico e i predittori prognostici possono essere identificati all'ammissione.

Ma i più importanti progressi alla lunga avverranno a livello della popolazione in generale, piuttosto che a favore di un singolo paziente. L'epidemiologia genetica fornisce una via, molto forte potenzialmente, per identificare gli eventi critici molecolari, richiesti da un agente infettivo, per invadere l'ospite umano, e per l'ospite di eradicare o soccombere per l'infezione. Queste informazioni è facile che rivoluzioneranno lo sviluppo dei farmaci e dei vaccini, un punto che è ormai a conoscenza delle più importanti Aziende farmaceutiche.

Gli uomini evolvono in un ambiente microbico ostile e la selezione naturale attraverso le malattie infettive può essere una delle cause principali della diversità genetica, principalmente a carico del sistema immune. La frequenza del gene della drepanocitosi nell'Africa occidentale e della beta-talassemia e del deficit di G-6-PD nei nostri climi deriva dall'effetto protettivo verso la malaria, nonostante la natura letale dello stato omozigote per due di queste malattie: queste conoscenze ci dimostrano la forza della selezione naturale nel facilitare la diffusione di un determinato assetto genetico.

Non vi è dubbio che una più profonda conoscenza dei fattori genetici che determinano la suscettibilità all'infezione può alla fine fornire le chiavi per la prevenzione di un numero sempre più ampio delle comuni malattie.