

14 Maggio 2011

INCONTRO MEDICI-PAZIENTI Parma

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: QUALE RUOLO PER LA GENETICA?

*Prof. Tauro Maria Neri - Responsabile Struttura Semplice di Genetica molecolare.
Azienda Universitaria-Ospedaliero di Parma*

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia provocata dal fatto che il sistema immunitario di una persona riconosce alcuni componenti del proprio organismo come estranei e quindi cerca di neutralizzarli ed eliminarli, provocando una risposta immunitaria e quindi infiammatoria impropria che genera i sintomi della malattia.

La componente dell'organismo che i pazienti affetti da LES 'vedono' come estranee e contro cui organizzano una risposta immunitaria è il DNA (Acido deossiribonucleico) che risiede nel nucleo delle nostre cellule avvolto come un filo attorno a particolari proteine nucleari ulteriormente avvolto su sé stesso come un gomitolo in strutture ben note dette cromosomi. Come noto il DNA è il contenitore di tutte le informazioni genetiche di un individuo.

Perché parliamo di genetica del LES, cioè di incidenza familiare e possibile trasmissione ereditaria della malattia?

La risposta è che esistono indizi che ci portano a pensare che alcuni particolari fattori genetici (detti geni) possano in qualche modo favorire l'insorgenza della malattia.

Questi indizi derivano da alcune osservazioni sulla distribuzione del LES e sono:

- Il LES dimostra una aggregazione familiare: il 5-13% (a seconda dei vari studi) degli affetti ha un congiunto di 1° o 2° grado anch'egli affetto
- Il 24-48% dei gemelli monozigotici (geneticamente identici) ha concordanza per la malattia, contro il 2% dei gemelli di zigotici (paragonabili a fratelli, che sono geneticamente identici al 50%)
- La ricorrenza della malattia nella progenie delle persone affette è del 2-4% (mentre nella popolazione generale è di circa 1/10000)

L'insieme di queste osservazioni indica che qualche fattore di rischio viene trasmesso per via ereditaria dai genitori alla progenie.

Non dobbiamo però pensare ad un tipo di trasmissione ereditaria classica come quella che si verifica nelle malattie ereditarie conosciute (emofilia, fibrosi cistica, rene policistico,

quelle ad eredità definita mendeliana) in cui viene trasmesso un solo gene difettoso causativo di malattia da uno dei genitori o da ambedue.

Qui, invece, abbiamo a che fare con un modello di eredità più complesso e più diffuso (riguarda infatti anche malattie comuni come ad esempio diabete ed ipertensione), in cui giocano un ruolo più geni in concomitanza con fattori non genetici, definiti ambientali.

Da anni si è quindi cercato di trovare una associazione tra particolari varianti di geni e LES, esaminando quali varianti fossero più frequenti nelle persone affette da LES rispetto alle persone non affette (denominate controlli).

Un primo fattore genetico di rischio importante nel LES è il sesso: è noto infatti che la malattia colpisce le donne nove volte più frequentemente degli uomini. Alla base di questa differenza starebbero fattori ormonali, ma di questo tipo di rischio non parleremo in questa sede.

I primi gene imputati di avere un ruolo nel predisporre allo sviluppo del LES furono i geni del sistema HLA, un gruppo di geni siti sul braccio corto del cromosoma 6 e deputati al controllo della risposta immunitaria, in particolare l'allele HLA-DRB1*03 e la mancanza (delezione) dei geni C2 e C4 del complemento.

Queste indagini furono fatte scegliendo i geni candidati da analizzare in base ad un loro ipotetico ruolo biologico perlopiù su popolazioni di scarsa numerosità, per cui i risultati non erano sempre riproducibili e quindi certi.

L'avvento, negli ultimi dieci anni, di nuove tecnologie molecolari ha permesso un approccio più sistematico su popolazioni molto più estese. E' divenuto infatti possibile esaminare le più piccole differenze nei geni di un individuo, che consistono nella differenza di una sola lettera nel DNA. Questa minima differenza è chiamata Polimorfismo del Singolo Nucleotide (sigla SNP). In questa maniera, paragonando le differenze fra le frequenze delle varianti nella popolazione di ammalati di LES ed in quella dei controlli non affetti, esaminando un numero elevatissimo di varianti (centinaia di migliaia) in migliaia di pazienti e controlli, si è riusciti ad individuare un certo numero di varianti geniche che potrebbero influenzare l'insorgenza della malattia.

Il fatto particolare è che queste varianti geniche sono presenti, sia pure con frequenze differenti, sia nella popolazione con LES sia nella popolazione non affetta. Come si può quindi spigare il ruolo di queste varianti nell'insorgenza della malattia?

Il modello è questo: perché si sviluppi il LES è necessario che un individuo arrivi ad avere un certo numero critico di queste varianti geniche (definite fattori di predisposizione) cioè

che superi una soglia oltre la quale egli diviene vulnerabile (in realtà non sappiamo a che livello si situi questa soglia).

A questo punto, perché la malattia si manifesti, occorre che si verifichi un evento esterno scatenante: nel caso del LES conosciamo come fattore i raggi ultravioletti (UVB), oppure può essere un evento infettivo o la esposizione ad alcune sostanze chimiche.

Quindi lo schema di sviluppo sarebbe il seguente: una combinazione sfortunata di varianti geniche, ereditata dai due genitori, porta ad una situazione di autoimmunità clinicamente silente, quindi un evento esterno può innescare l'inizio della malattia. Il meccanismo infiammatorio scatenato dalla impropria risposta immunitaria si mantiene e si amplifica, portando al danno d'organo e alle manifestazioni cliniche della malattia.

A cosa dunque può servire la conoscenza che alcune variabili geniche si ritrovano più frequentemente nelle persone affette da LES, che utilità può avere per una persona ammalata?

La risposta sta nel fatto che la scoperta di queste varianti geniche e le loro correlazioni biologiche permettono di ipotizzare modelli di sviluppo della malattia. Progettando farmaci di nuova concezione che interferiscono con le tappe di questo circuito, interrompendoli, potrebbe rendere possibile un efficiente ed innovativo approccio terapeutico.

Infatti nuovi farmaci progettati con questi presupposti sono in vari stadi di sperimentazione clinica e appaiono promettenti rispetto alle terapie tradizionali in quanto parrebbero non presentare i noti e spiacevoli effetti collaterali delle terapie classiche.