

La suscettibilità genetica alle infezioni

A cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Fabio Cardinale¹ (coordinatore), Carlo Capristo², Michele Fiore³,
Silvana Martino⁴, Baldassarre Martire⁵, Viviana Moschese⁶,
Annarosa Soresina⁷



Parole chiave: genetica, immunità innata, infezioni respiratorie

Abstract

Numerose evidenze indicano che i fattori legati all'ospite rivestono un peso determinante nel condizionare l'evoluzione di molte malattie infettive. Un esempio paradigmatico di questo rapporto è rappresentato dalle immunodeficienze primitive. Negli ultimi anni, comunque, sono state descritte numerose mutazioni a carico di geni dell'immunità innata o adattativa in grado di influenzare il decorso di specifiche malattie infettive, come le micobatteriosi minori sistemiche, l'encefalite herpetica, le candidosi muco-cutanee e le infezioni invasive da pneumococco. Analogamente, il decorso e lo sviluppo di complicanze a seguito di comuni malattie infettive d'organo come la bronchiolite, la polmonite e l'otite sembrano essere fortemente influenzati da varianti polimorfiche di geni del sistema immune. È probabile che in futuro una maggiore conoscenza di questi fenomeni conduca a sviluppare nuove terapie e ad identificare individui a rischio di manifestare malattie infettive severe e/o loro complicanze.

Introduzione

Il passaggio dallo stato di semplice infezione a quello di malattia, la severità di questa e l'evoluzione clinica finale dipendono tanto da fattori legati al patogeno (quali la carica e virulenza) quanto da fattori legati all'ospite. Numerose evidenze dimostrano che la genetica occupa un ruolo di primo piano nel condizionare il decorso di molte malattie infettive e la probabilità stessa di sviluppare la malattia. Una qualunque patologia infettiva può infatti manifestarsi con un ventaglio di quadri clinici, in rapporto alla capacità dell'ospite

di provvedere ad un'efficace *clearance* dell'agente microbico. Quest'ultima, come immaginabile, è in stretta dipendenza da fattori di ordine genetico, in grado di influenzare la suscettibilità d'organo (es. malformazioni) e/o l'efficacia della risposta immune.

Esempi paradigmatici di patologie geneticamente determinate in grado di aumentare la suscettibilità dell'ospite alle infezioni sono malattie come la fibrosi cistica, la discinesia ciliare primaria e soprattutto le immunodeficienze primitive (*Primary Immune Defects* o PID), patologie queste ultime in cui un difetto

¹ U.O.C di Medicina e Pnemo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Conorziale Policlinico", Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale "Giovanni XXIII, Bari; ² Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli; ³ Pediatra di Libera Scelta, Consigliere Nazionale FIMP, Genova; ⁴ Ospedale Regina Margherita, Università di Torino; ⁵ U.O. Pediatria "Federico Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari; ⁶ Policlinico Tor Vergata, Università di Roma 2 "Tor Vergata", Roma; ⁷ Clinica Pediatrica, Università di Brescia

fabiocardinale@libero.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

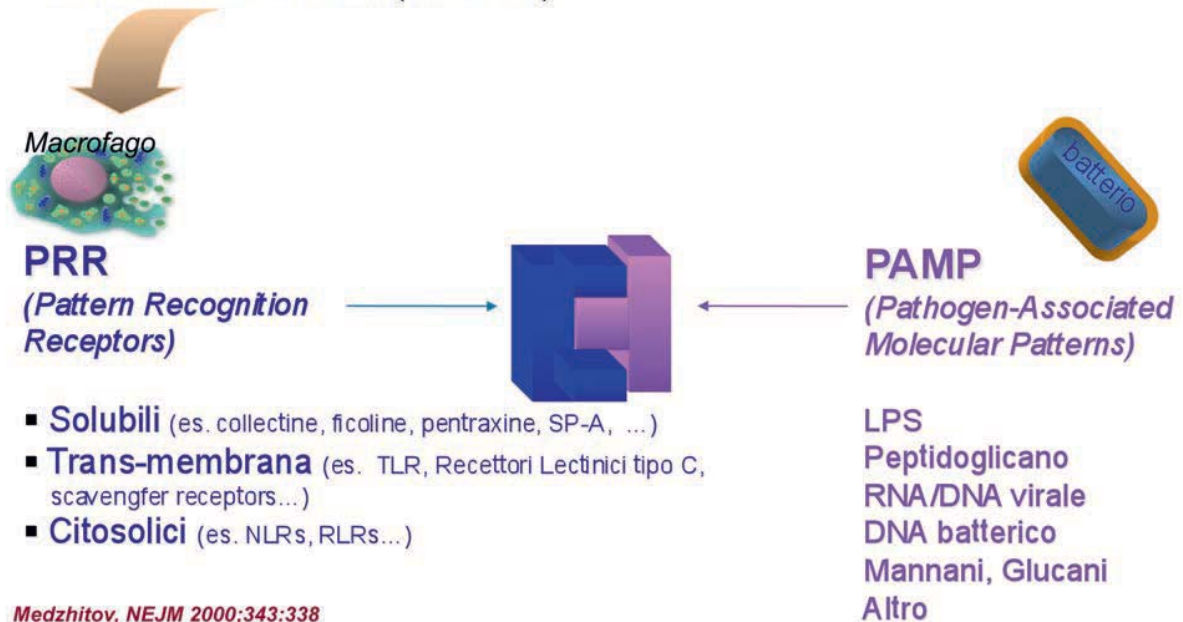
maggiore a carico di uno o più *pathways* del sistema immune comporta un' aumentata suscettibilità nei confronti di patogeni comuni o opportunisti. A tutt'oggi sono state identificate oltre 200 PID "maggiori", la maggior parte delle quali caratterizzate da mutazioni rare a carico di un singolo gene. Tuttavia, risulta ormai chiaro che le PID classiche ricoprono solo una piccola parte dei difetti immunitari congeniti e che, accanto ai difetti maggiori, è possibile riconoscere numerosi deficit immunitari minori, "non convenzionali", ovvero semplici varianti genetiche (*single nucleotide polymorphism* o SNPs), in grado di condizionare, con maggiore o minore penetranza, il decorso di una malattia infettiva. Molte di queste mutazioni o polimorfismi interessano il sistema immune innato, un sistema che ha ricevuto crescente attenzione nella letteratura degli ultimi decenni, a seguito della scoperta dei "Toll-like" receptors (TLRs).

Generalità sull'immunità innata

È noto che nell'uomo e negli organismi complessi multicellulari il sistema immunitario può essere schematicamente ripartito in due compartimenti, strettamente integrati tra loro: l'immunità innata e l'immunità adattativa o acquisita ¹. Quest'ultima è strutturata principalmente attorno a due classi di cellule specializzate, i linfociti T ed i B, ed è caratterizzata rispetto alla prima da una maggior potenza e selettività d'azione, con tempi però di svariati giorni. Il sistema innato, a sua volta, trova i suoi principali strumenti effettori nei fagociti, nelle cellule NK, nella via alterna di attivazione del complemento (C) e in un complesso di peptidi e recettori con attività antimicrobica, presenti sulla membrana cellulare, nel citoplasma, nell'ambiente extracellulare e nelle secrezioni (Fig. 1). I tempi brevissimi occorrenti per la sua attivazione, fanno sì che la funzione preminente del sistema innato sia quella di assi-

Strumenti effettori dell'immunità innata

- C (via alterna e lectinica)
- Macrofagi, Neutrofili, Cellule dendritiche, Eos, NK (e relativi recettori)
- Peptidi antimicrobici (lisozima, collectine, pentraxine, defensine, ...)
- Altre molecole solubili (NOx etc.)



Medzhitov, *NEJM* 2000;343:338
Iwasaki, *Science* 2010;327:291

Fig. 1. Rappresentazione schematica della organizzazione del sistema immunitario innato in moduli e principali classi di recettori.

curare una linea difensiva di tipo pronto nei confronti di un qualsivoglia agente infettivo, in attesa dell'intervento di meccanismi più raffinati e selettivi quali quelli mediati dai T e B linfociti, a loro volta polarizzati sull'agente infettante da parte del sistema innato. La mancanza di memoria immunologica e la non clonalità sono caratteristiche fondamentali dell'immunità innata. Quest'ultima quindi, a differenza del sistema adattativo, non richiede una precedente esposizione ai patogeni, sebbene molti dei suoi componenti possano essere inducibili e quindi up-regolati a seguito del contatto con noxae esogene o endogene.

Tutto il sistema immune innato è strutturato in moduli, a loro volta organizzati attorno a classi di recettori codificati allo stato "germ-line", denominati *Pathogen-Recognition Receptors* (PRR), espressi virtualmente su tutte le cellule nucleate ma soprattutto sulle *Antigen Presenting Cells* (APC) professionali. Il funzionamento del sistema immune innato si basa infatti sul riconoscimento, attraverso i PRR, di un complesso numeroso ed eterogeneo di strutture molecolari, fortemente conservate nella filogenesi e presenti all'interno di intere classi di microrganismi, definite *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP). Ne sono esempi il peptidoglicano batterico, l'RNA virale a doppia elica, i lipoarabinomannani dei micobatteri, la flagellina e molte altre molecole. Sebbene distinti tra di loro sotto il profilo chimico-strutturale, tutti i PAMP hanno in comune il fatto di essere presenti esclusivamente nel mondo microbico, di rappresentare strutture essenziali per la sopravvivenza dei microrganismi e di essere condivisi da intere famiglie di patogeni. In base alla collocazione e alla propria attività funzionale, questi recettori possono essere distinti in tre classi: 1) solubili; 2) trans-membrana; 3) citosolici.

I *PRRs solubili* agiscono soprattutto come opsonine, legandosi, nel compartimento extracellulare, a strutture molecolari proprie degli agenti infettanti, attivando quindi il C e promuovendo la fagocitosi. A questa classe appartengono le defensine, la *Mannose Binding Lectin* (MBL) e le proteine surfattanti A e D (SP-A, SP-D) e molte altre molecole (ficoline, pentraxine) implicate nella risposta infiammatoria acuta. Le defensine sono peptidi cationici a basso peso molecolare, dotati di potente attività microbica verso virus e batteri. La MBL rappresenta invece una proteina della fase acuta appartenente alla famiglia delle "collectine", con un ruolo importante nei processi di opsonizzazione e di attivazione del C, rappresentando il principale artefice dell'innescamento della via "lectinica". Le SP-A e SP-D,

oltre a entrare nell'architettura del surfattante polmonare, intervengono nelle difese immuni respiratorie grazie alla capacità di opsonizzare numerosi agenti infettivi e di promuovere l'attivazione dei macrofagi e il killing microbico a livello degli spazi alveolari e delle vie aeree superiori.

I *PRRs trans-membrana* sono localizzati essenzialmente sulla membrana cellulare e nel compartimento endosomiale di tutte le cellule nucleate, dove attivano *pathways* specifici di trasduzione del segnale, che conducono all'espressione di geni implicati nella risposta immunitaria e nell'infiammazione attraverso fenomeni di trans-attivazione e trans-repressione genica mediati da fattori di trascrizione come gli *Interferon Regulatory Factors* (IRFs), l'NF- κ B e altri. A livello della superficie dei fagociti e della APC professionali essi intervengono nell'*uptake* e nell'ingresso dei patogeni all'interno dei lisosomi, dove vengono sottoposti a digestione enzimatica. Esempi di questa classe di recettori sono i TLRs, gli *scavenger receptors* e i recettori lectinici "C-type", tra cui i meglio studiati sono il *macrophage mannose receptor* e il recettore DC-SIGN. Quest'ultimo viene espresso sulle cellule dendritiche e sui macrofagi alveolari ed interviene nell'internalizzazione dei micobatteri.

I recettori trans-membrana più studiati negli ultimi anni sono senza dubbio i TLRs, principali sensori della presenza di microrganismi nell'ambito del sistema immune innato, provvisti di un ruolo chiave anche nella regolazione della risposta immune adattativa

Il funzionamento del sistema immune innato si basa sul riconoscimento di un complesso numeroso ed eterogeneo di strutture molecolari, presenti all'interno di intere classi di microrganismi, definite *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP).

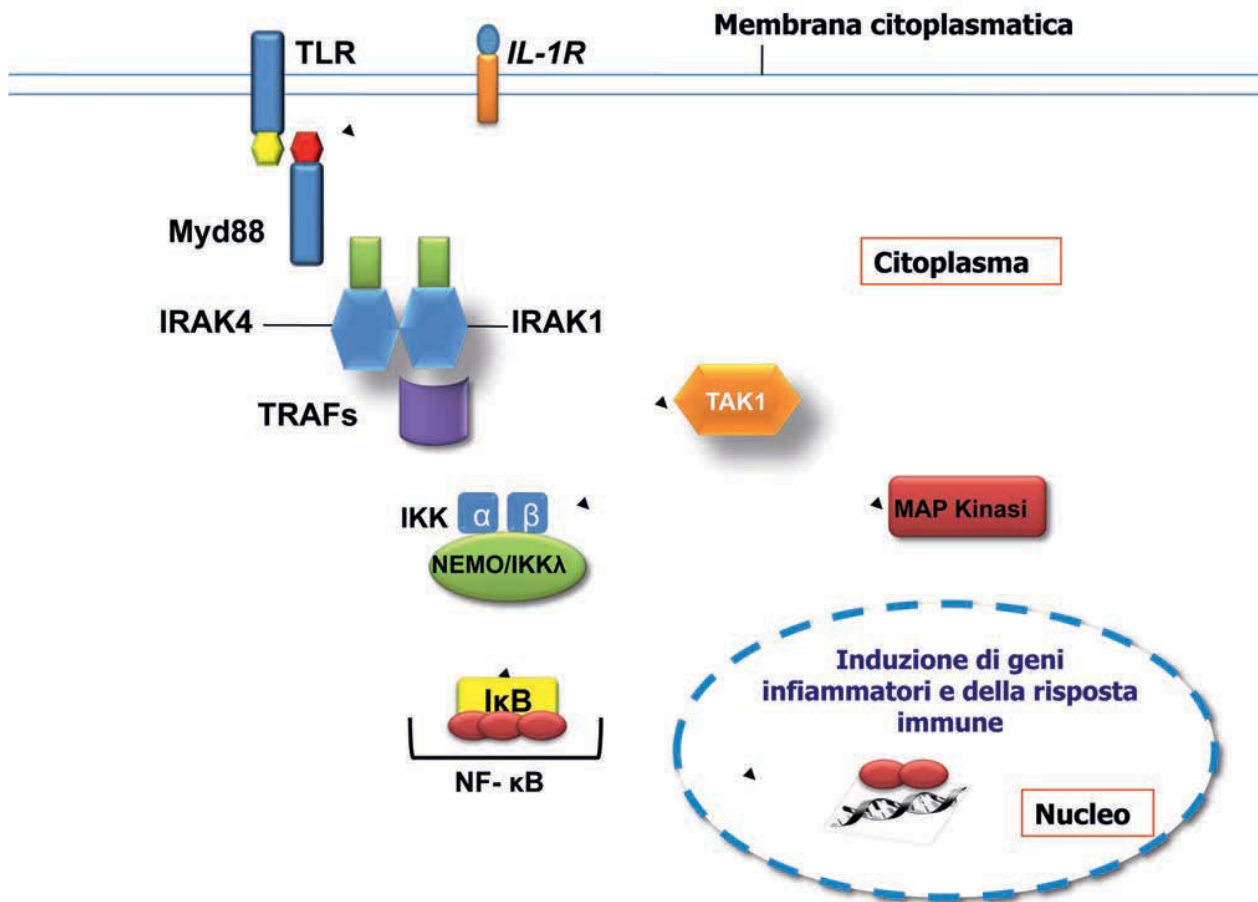


Fig. 2. Via di segnale dei TLRs (es. TLR4) e principali molecole intermedie coinvolte nell'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare TLR-indotta.

e nella sua polarizzazione verso noxae esogene. Sono stati identificati almeno dieci TLRs nei mammiferi, alcuni espressi sulla membrana cellulare, altri nel compartimento endosomico, ognuno provvisto di una multispecificità di classe (i TLR4 per l'LPS batterico e la proteina di fusione del Virus Respiratorio Sinciziale, i TLR5 per la flagellina dei batteri, solo per citare due esempi) ¹. L'attivazione dei TLRs condurrebbe al reclutamento a cascata di altre molecole di segnale (IRAK1-4, MyD88, TRAFs e molte altre) e, in ultima analisi, all'attivazione dei su citati fattori di trascrizione nucleare (Fig. 2).

I *PRRs citosolici* sono così denominati in quanto ubicati appunto nel citosol della cellula. Essi agiscono intervenendo nel riconoscimento di componenti molecolari microbici penetrati nell'ambiente intracellulare. Grossolanamente, si possono distinguere 2 classi di

PRRs citosolici: i NLRs (*nucleotide-binding oligomerization domain [NOD] leucine-rich-repeat containing receptors*) e i RLRs (*RIG-I like receptors: retinoic acid-inducible gene 1 protein [RIG-I] helicase receptors*), implicati rispettivamente nel riconoscimento dei PAMPs batterici e virali ¹.

Evidenze del ruolo dei fattori genetici nelle patologie infettive

Le dimostrazioni del peso posseduto dalla genetica nell'*outcome* delle malattie infettive sono numerose ². È noto da antiche osservazioni che la mortalità per cause infettive in individui adottati, nati da genitori deceduti per complicanze settiche, è 6 volte superiore rispetto a quella della popolazione generale, risultando sovrapponibile a quella dei genitori naturali ³.

Lavori più recenti hanno confermato l'alto grado di concordanza per mortalità infettiva tra fratelli adottati e vissuti in contesti ambientali differenti, dimostrando un rischio 9 volte aumentato di morte per infezioni in chi ha avuto un fratello a sua volta deceduto per malattie infettive⁴. È stato anche osservato che il rischio di sviluppare una malattia invasiva da meningococco è 10 volte maggiore per il fratello di un bambino con meningite meningococcica anche dopo mesi dal contatto con il caso indice⁵. Inoltre, il rischio per un paziente ospedalizzato per polmonite pneumococcica di riammalare della stessa patologia è significativamente maggiore rispetto a quello di individui ricoverati per altre patologie⁶.

Ulteriori dimostrazioni dell'importanza dei fattori genetici nelle infezioni vengono, come ovvio, da studi su specifiche patologie nei gemelli. Osservazioni pilota, risalenti già agli anni '60, hanno riportato, tra gemelli identici, un alto grado di concordanza per varie patologie infettive, incluse quelle epatiche, polmonari e a carico dell'orecchio e dei seni paranasali⁷. Per quanto concerne le infezioni respiratorie, studi su coppie o triplette di gemelli, hanno confermato un forte rischio familiare nella probabilità di ammalare di otite o tonsillite ricorrente^{8,9}. Analogamente, un alto tasso di concordanza tra gemelli monocoriali è stata osservata anche per altre malattie infettive, compresa la Tbc, l'infezione da HIV, la lebbra, la schistosomiasi, la diarrea da norovirus, la malaria e l'infezione da *Helicobacter pylori*¹⁰.

Le immunodeficienze non convenzionali come esempio di suscettibilità monogenica ad un solo agente infettivo (associazione un gene - una malattia)

Il sillogismo "un gene-numerose infezioni", applicato fino alla fine del secolo scorso come paradigma del fenotipo clinico delle PID "convenzionali", è stato sottoposto a *challenge* negli ultimi anni, da quando sono state identificate alcune forme di immunodeficit con spettro di suscettibilità ai patogeni molto ristretto, limitato in pratica ad un unico o a pochi agenti infettivi. Queste PID "non convenzionali" possono manifestarsi con poche - talvolta una sola - infezioni severe *lifetime*, con esordio a qualunque età (anche nell'adulto). Esse, inoltre, si contraddistinguono per il non esprimersi esclusivamente a livello delle cellule ematopoietiche e per l'assenza di alterazioni immunofenotipiche maggiori (livelli di immunoglobuline e pattern linfocitario normali)¹¹⁻¹³.

Infine, le PID "non convenzionali" sono caratterizzate da una penetranza variabile nella stessa famiglia, per effetto probabilmente di fattori epigenetici o di *geni modifiers*, e da un andamento spesso non progressivo, con un possibile miglioramento in età adulta.

Esempi storici dell'associazione "un gene-una malattia" sono la XLP (sindrome linfoproliferativa X-Linked), legata a mutazioni del gene SAP o XIAP, caratterizzata da una predisposizione a sviluppare complicanze severe a seguito dell'infezione da EBV (mononucleosi fulminante, insufficienza epatica acuta, anemia aplastica, ipogammaglobulinemia, linfomi gastrointestinali), e la epidermodisplasia verruciforme, una dermatosi congenita da papillomavirus, legata a sua volta a mutazioni dei geni EVER1 ed EVER2¹¹⁻¹³.

A partire comunque dalla metà degli anni '90 il gruppo di Casanova ha identificato una serie di PID come causa di altre malattie infettive severe, a esordio in età infantile o anche in epoche successive. La prima ad essere descritta è stata la sindrome da suscettibilità mendeliana ai micobatteri (MSMD). Essa rappresenta l'esempio paradigmatico di PID "non convenzionale" in quanto caratterizzata da una predisposizione a sviluppare infezioni sistemiche da micobatteri normalmente poco virulenti (come il BCG o i micobatteri atipici), ovvero, meno frequentemente, anche da *Mycobacterium Tuberculosis* o altri patogeni intracellulari (soprattutto *Salmonella* o *Listeria*), in assenza di una suscettibilità a patogeni comuni extracellulari^{14,15}. Ad oggi si conoscono almeno 15 diversi genotipi di questa condizione, le cui basi molecolari sono da ascrivere a mutazioni a carico di almeno 7 geni, appartenenti al circuito IFN- γ / IL-12 - IL-23, trasmesse con modalità AR, AD o X-linked (Fig. 3). L'associazione tra MSMD e aberrazioni del *pathway* IFN- γ / IL-12 - IL-23 è facilmente comprensibile, ove si pensi che il primo rappresenta un potente attivatore del macrofago e che il macrofago a sua volta svolge un ruolo chiave nella difesa nei confronti dei micobatteri e nella formazione del granuloma. L'IL-12, a sua volta prodotta dalle APC professionali, costituisce il principale induttore della produzione di IFN- γ . È da sottolineare come nelle casistiche di pazienti con MSMD compaiono talvolta, nell'ambito della stessa fratria, bambini con malattia tubercolare e bambini con infezioni disseminate da micobatteri atipici, a sottolineare come questa PID possa sottendere alcuni casi di Tbc severa in età infantile e come la genetica dell'infezione da MBT sia diversa nel bambino rispetto all'adulto¹⁴. Del tutto recentemente, alcuni casi di infezioni disseminate da BCG, associati

ad uno sviluppo difettivo del compartimento delle cellule dendritiche e dei monociti, sono stati identificati come legati a mutazioni a carico dell'IRF8 (*Interferon Regulatory Factor 8*)¹⁶.

Un altro esempio di PID "non convenzionale" è rappresentato dal deficit di IRAK4, una chinasi intracellulare implicata nel *signalling* dei TLRs nonché del recettore per l'IL-1 lungo la via Myd88-dipendente (Fig. 2), e nella produzione quindi di citochine della fase acuta, tra cui l'IL-6. Questa forma è caratterizzata da una predisposizione ad ammalare di infezioni invasive (artriti, meningiti, sepsi ecc.) da *Streptococcus Pneumoniae* o, più raramente, *Stafilococcus Aureus*, insieme con una attenuazione dei segni di risposta infiammatoria, specialmente durante i primi 8-10 anni di vita, dopo i quali il decorso sembra attenuarsi¹⁷. Come immaginabile, un fenotipo del tutto analogo è stato osservato in bambini portatori di mutazioni a carico della stessa Myd88¹⁸.

Nel 2006 Casanova e coll. hanno dimostrato che mutazioni trasmesse con modalità AR a carico del gene UNC-93B, un'altra molecola di segnale a valle dei TLRs, espressa sul reticolo endoplasmatico, erano associate all'encefalite da *Herpes simplex*, comportando un deficit di produzione in vitro di IFN- α/β e λ ¹⁹. Lo stesso gruppo di ricercatori ha successivamente dimostrato che mutazioni con effetto dominante negativo a carico dello stesso TLR3, ovvero di TRAF3, possono predisporre anch'esse all'encefalite herpetica, associandosi anch'esse ad un deficit nella produzione di IFNs di classe I e III^{20,21}.

Interessanti scoperte sono state fatte negli ultimi anni anche per quanto riguarda la suscettibilità alle infezioni da *Candida albicans*. Due gruppi indipendenti di ricercatori nel 2009 hanno infatti dimostrato che mutazioni a carico del gene per dectina-1, il recettore per i β -glucani dei miceti, ovvero CARD9, una molecola essenziale per il *signalling* a valle del medesimo recettore, sono causa di infezioni muco-cutanee ricorrenti (vulvovaginiti, onicomicosi) da *Candida* ovvero di quadri franchi di candidosi muco-cutanea cronica (CMC) (22,23). In entrambi gli studi veniva osservato un deficit funzionale o quantitativo nell'ambito del sistema Th17/IL-17. Più recentemente, Casanova e coll. hanno dimostrato che mutazioni a carico del recettore per l'IL-17 (IL-17RA), ovvero di una subunità questa stessa citochina (IL-17F), possono essere anch'esse responsabili di un quadro di CMC²⁴.

L'importanza rivoluzionaria di queste scoperte è stata quindi quella di dimostrare da un lato che la proba-

La sindrome da suscettibilità mendeliana ai micobatteri rappresenta l'esempio paradigmatico di PID "non convenzionale" caratterizzata da una predisposizione a sviluppare infezioni sistemiche da micobatteri normalmente poco virulenti.

bilità di sviluppare malattie infettive gravi o fatali, in soggetti apparentemente immunocompetenti, è geneticamente determinata, e dall'altro che alcune PID possono essere alla base di un'umentata suscettibilità nei confronti di singoli patogeni e singole infezioni.

Le patologie comuni come esempio di suscettibilità poligenica a più agenti infettivi (associazione più geni - una malattia)

Accanto ai deficit immunitari non convenzionali, sono state identificate negli ultimi anni varianti polimorfiche a carico di numerosi geni dell'immunità innata e adattativa in grado di condizionare la risposta immune dell'ospite nei confronti di molteplici microrganismi.

La forma più comune di variante genica è rappresentata dagli SNPs. Si stima che SNPs siano presenti in almeno l'1-2% dei soggetti normali ogni 1200-1300 paia di basi (bp)²⁵. Ne consegue che l'intero genoma ne può contenere oltre 10 milioni. Tuttavia, solo alcuni di questi polimorfismi rivestono un significato funzionale, mentre la maggior parte di essi è priva di valore clinico.

Un esempio di variabilità genetica nell'ambito del sistema immune è rappresentato dal complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), localizzato sul cromosoma 6. Da tempo è nota una correlazione tra specifici aplotipi dell'HLA e la suscettibilità nei confronti di numerose malattie, tra cui la malaria²⁶, la tubercolosi²⁷, la lebbra²⁸, l'infezione da HIV²⁹, l'epatite B³⁰ e l'infezione da EBV³¹. In generale, l'eterozigosi (e quindi la variabilità genica in sé) nell'ambito di vari loci codificanti per geni dell'immu-

nità innata e adattativa sembra offrire una protezione verso le infezioni rispetto all'omozigosi. Questo è stato dimostrato ad esempio nell'ambito del locus HLA DR e DQ per l'epatite B³⁰, ma anche con altri loci per quanto riguarda la mortalità in generale da cause infettive³².

Accanto all'HLA, grande importanza avrebbero polimorfismi di altri geni, soprattutto dell'immunità innata, nel determinare l'*outcome* di molte infezioni, specialmente le infezioni a impronta setticemica e quelle respiratorie. Gran parte della letteratura in quest'ambito riguarda l'adulto ma non mancano studi pediatrici sull'argomento. Di seguito indicheremo, attraverso una breve rassegna, i risultati di alcuni studi riguardanti soprattutto le comuni infezioni respiratorie, rimandando ad una delle numerose *review* della letteratura per una disamina più analitica dell'argomento e altri tipi di infezione^{2 10-13 25 33}.

Geni di suscettibilità alla bronchiolite da VRS

È stato dimostrato che mutazioni del TLR4 sono fortemente over-rappresentate in bambini ospedalizzati per bronchiolite severa (20,2%) rispetto a popolazioni di controllo costituite da adulti sani (4,9%) o bambini con quadri bronchiolitici di tipo lieve (5,6%)³⁴.

Altri lavori hanno indicato il ruolo di varianti genetiche delle SP-A e SP-D nell'influenzare il decorso della bronchiolite. Uno studio ha infatti osservato una maggior frequenza di specifici aplotipi della SP-A2 in bambini affetti da bronchiolite grave rispetto ad una popolazione controllo costituita da bambini sani³⁵.

Anche SNPs a carico del gene dell'IL-10 avrebbero un certo peso nel determinare il decorso della bronchiolite da VRS, essendo stata osservata una over-rappresentazione di alcuni polimorfismi di questa citochina tra bambini ricoverati in UTI sottoposti a ventilazione meccanica³⁶.

Un ruolo importante nell'*outcome* della bronchiolite sembra essere svolto anche da geni codificanti per altre citochine, come l'IL-4 e l'IL-18, insieme a quelli delle chemochine, del recettore della vitamina D e della NOS (ossido nitrico sintetasi) di tipo 2³⁷⁻⁴⁰.

Geni di suscettibilità all'otite

Due diversi lavori hanno dimostrato che SNPs a carico di geni codificanti per citochine pro-flogogene, come il TNF- α e l'IL-6, si associano ad un rischio 2-3 volte aumentato di OMA ricorrente e miringostomia. Al contrario, un effetto protettivo sul rischio di OMA avrebbe uno SNP a carico del gene dell'IL-10^{41 42}.

Un altro gene implicato nell'OMA sembra essere quello della SP-A, una collectina espressa anche a livello della tuba di Eustachio. È stato infatti dimostrato che la frequenza di alcuni aplotipi e genotipi della SP-A in bambini con OMA ricorrente o con esordio precoce (nei primi 6 mesi) è significativamente diversa rispetto a quella di bambini sani⁴³.

Un ruolo importante nella genetica dell'OMA è probabilmente svolto anche da varianti genetiche della MBL. Infatti, la presenza di varianti alleliche della MBL si associa ad un rischio lievemente aumentato di OMA ricorrente nel bambino, nella fascia di età inferiore ai 24 mesi⁴⁴.

Geni di suscettibilità alla polmonite e alle infezioni invasive da Pneumococco

Le evidenze più convincenti sul ruolo della genetica nelle polmoniti sono state raccolte riguardo alle forme da Legionella. Alcuni lavori hanno infatti dimostrato che uno SNP a carico del *ligand binding domain* del TLR5 (ligando della flagellina), con effetto di stop sulla trascrizione, si associa ad un rischio aumentato di polmonite da Legionella mentre, al contrario, polimorfismi del TLR4 sembrano associarsi ad una maggiore resistenza nei confronti dello stesso patogeno^{45 46}.

Numerosi altri geni svolgerebbero un ruolo nel determinare la suscettibilità alle polmoniti acquisite in comunità (*community-acquired pneumonia* o CAP) da parte di svariati agenti batterici tra cui lo Pneumococco. Uno studio negli adulti ha osservato che varianti alleliche della MBL comportano un decorso più severo e una maggiore mortalità per CAP⁴⁷. Altri studi, pur non confermando quest'associazione, hanno riportato un ruolo di questi SNPs nel condizionare la probabilità di coinfezione virale⁴⁸. Anche i polimorfismi del promotore dell'IL-10 predisporrebbero ad una maggior frequenza di SIRS (Sindrome della Risposta Infiammatoria Sistemica) ed esito infausto in corso di CAP⁴⁹.

Nell'adulto, specifiche complicanze in corso di polmonite sono state associate ad un diverso tipo di complicanza: lo shock settico ad esempio è stato associato ad un genotipo "*high secretor*" del TNF- α , mentre l'insufficienza respiratoria in assenza di shock sembra essere più frequente nei pazienti con genotipo "*low secretor*"⁵⁰.

Per quanto concerne le infezioni invasive da Pneumococco, uno studio ha osservato che l'omozigosi per polimorfismi di una molecola di segnale nota come PTPN22, implicata nell'autoimmunità, si associa ad un rischio 5 volte aumentato di empiema o sepsi da *Streptococcus Pneumoniae*⁵¹. Anche l'omozigosi per

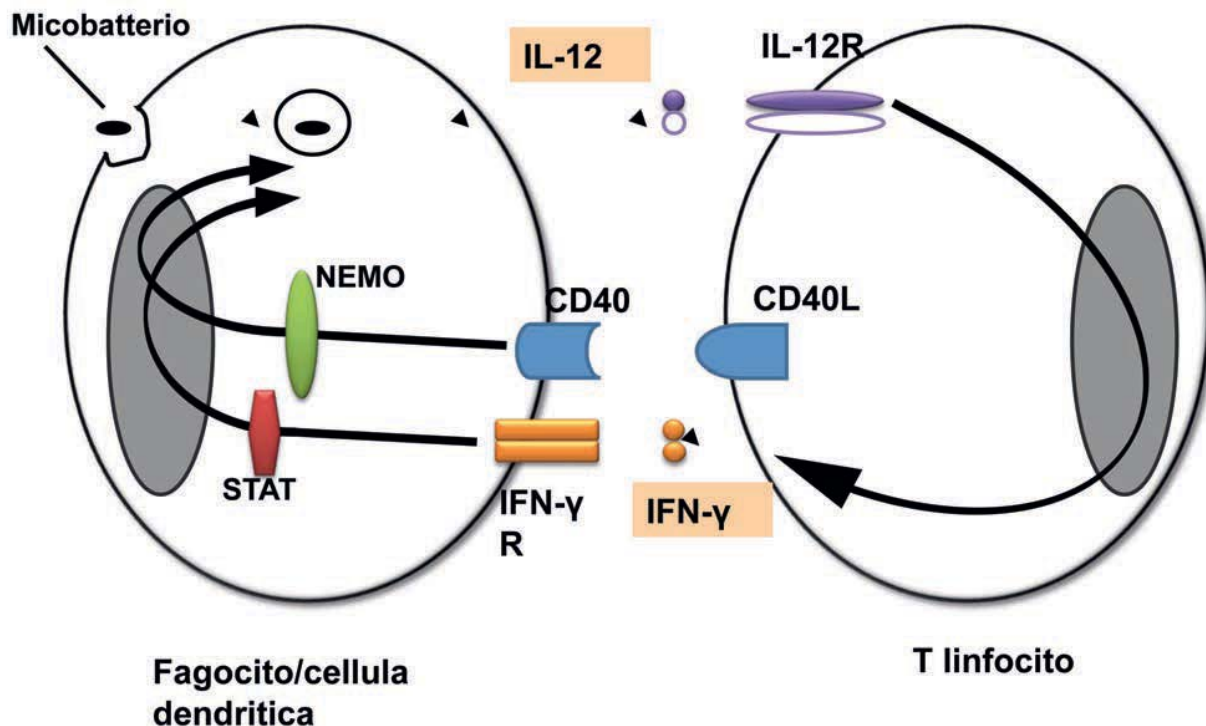


Fig. 3. Esempificazione del circuito IFN- γ / IL-12 – IL-23 e dei principali geni coinvolti nella MSMD (sindrome da suscettibilità mendeliana ai micobatteri).

varianti alleliche della MBL sembrerebbe associata ad un rischio 3 volte maggiore di sepsi pneumococciche rispetto ai soggetti con alleli *wild-type*⁵². Altri autori hanno invece osservato che determinati polimorfismi dell'inibitore dell'NF- κ B (Fig. 2) predispongono alle infezioni invasive (incluso l'empima) da Pneumococco, mentre altri conferiscono una protezione⁵³. Infine, altri lavori hanno registrato un'associazione tra uno SNP a carico del promotore dell'IL-6 e la protezione verso disseminazioni ematogene da Pneumococco in corso di polmonite⁵⁴.

È interessante rilevare come talvolta varianti geniche di componenti dell'immunità innata o adattativa esercitino effetti pleotropici su diversi tipi di infezione. Infatti, è stato osservato che un polimorfismo in eterozigosi di MAL (o TIRAP), una molecola di segnale a valle dei TLR2 e TLR4, può esercitare una protezione non soltanto nei confronti delle infezioni disseminate da pneumococco ma anche nei confronti della Tbc polmonare, della malaria e delle sepsi in toto⁵⁵. Lo stesso gruppo di ricercatori, in uno studio molto importante, ha di recente osservato che alcuni polimorfismi

di CISH, un inibitore del *signalling* dell'IL-2, al contrario predispongono alle medesime infezioni, incluse le setticemie da pneumococco e la Tbc⁵⁶.

Geni di suscettibilità alla sinusite

È noto che oltre alle PID, anche patologie ereditarie come la Fibrosi Cistica (FC) e la Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) predispongono a infezioni ricorrenti e/o croniche a carico delle vie aeree superiori e inferiori. Per quanto concerne la FC, trattandosi di una malattia a carattere AR, mutazioni del CFTR sono per definizione considerate espresse nel fenotipo solo in condizioni di omozigosi. Alcune osservazioni hanno però sottoposto a rivisitazione critica questo assioma. Infatti, uno studio eseguito su adulti con sinusite cronica ha fatto osservare una frequenza di mutazioni in eterozigosi (Δ F508) e di polimorfismi (M470V) del CFTR significativamente superiore rispetto alla popolazione generale⁵⁷, lasciando ipotizzare che mutazioni del CFTR possono avere un effetto dominante per quanto concerne il rischio di infezioni dei seni paranasali.

Geni di suscettibilità alle infezioni respiratorie indifferenziate

Uno studio risalente agli anni '90 ha riportato che lo status di secretore per gli antigeni gruppo-specifici ematici (Le^b) è significativamente over-rappresentato tra individui ricoverati per vari tipi di infezioni respiratorie, tra cui l'influenza A e B, l'infezione da RSV, virus Echo e anche rhinovirus⁵⁸.

Più recentemente, uno studio danese compiuto su una grossa coorte di bambini di età inferiore a 2 anni ha dimostrato una frequenza di comuni infezioni delle vie respiratorie superiori quasi 3 volte superiore nei bambini con polimorfismi della MBL rispetto a bambini portatori degli alleli *wild-type*⁵⁹.

Conclusioni e prospettive future

Appare sempre più evidente che molti individui "normali", e probabilmente la totalità degli individui, presentano uno o più difetti immunitari minori, la cui espressione clinica dipende da fattori ambientali, legati all'agente microbico o allo stesso intervento umano (i.e. la terapia antibiotica)¹². Dalla sommatoria di questi difetti deriva la maggiore o minore suscettibilità di ciascun individuo alle infezioni. Un precoce riconoscimento dei soggetti a rischio potrà permettere in futuro di intervenire con misure preventive *ad hoc* e/o terapie sostitutive o immunomodulanti. Perché questo processo si compia è necessaria comunque una migliore conoscenza della patogenesi delle malattie infettive e del significato di alcune differenze minori nella risposta immunologica interindividuale.

Bibliografia

- 1 Medzhitov R. *Recognition of microorganisms and activation of the immune response*. Nature 2007;449:819-26.
- 2 Vannberg FO, Chapman SJ, Hill AVS. *Human genetic susceptibility to intracellular pathogens*. Immunol Rev 2011;240:105-16.
- 3 Sørensen TI, Nielsen GC, Andersen PK, et al. *Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees*. N Engl J Med 1988;318:727-32.
- 4 Petersen L, Andersen PK, Sørensen TI. *Genetic influence on incidence and case-fatality of infectious diseases*. PloS One 2010;5:e10603.
- 5 Haralambous E, Weiss HA, Radalovic HA, et al. *Si-*

bling familial risk ratio of meningococcal disease in UK Caucasians. Epidemiol Infect 2003;130:413-8.

- 6 Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin M, et al. *Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia*. Lancet 1992;340:396-7.
- 7 Marshall AG, Hutchinson EO, Honisett J. *Heredity in common diseases. A retrospective survey of twins in a hospital population*. BMJ 1962;2:5270-5.
- 8 Casselbrant MA, Mandel EM, Fall PA, et al. *The heritability of otitis media. A twin and triplet study*. JAMA 1999;282:2125-30.
- 9 Kvestad E, Kvaerner KJ, Røsbjerg E et al. *Heritability of recurrent tonsillitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131:383-8.
- 10 Kwiatkowski D. *Science, medicine and the future: susceptibility to infection*. BMJ 2000;321:1061-5.
- 11 Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. *Revisiting human primary immunodeficiencies*. J Intern Med 2008;264:115-27.
- 12 Casanova JL, Abel L. *Human genetics of infectious diseases: a unified theory*. EMBO J 2007;26:915-22.
- 13 Casanova JL, Abel L. *Primary immunodeficiencies: a field in its infancy*. Science 2007;317:617-9.
- 14 Alcais A, Fieschi C, Abel L, et al. *Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases*. J Exp Med 2005;202:1617-21.
- 15 Felipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, et al. *Inborn errors of IL-12/23- and IFN-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features*. Semin Immunol 2006;18:347-61.
- 16 Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. *IRF8 Mutations and human dendritic-cell immunodeficiency*. N Engl J Med 2011;65:127-38.
- 17 Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. *Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency*. Science 2003;299:2076-9.
- 18 von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. *Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency*. Science 2008;321:691-6.
- 19 Casrouge A, Zhang S-Y, Eidenschenk C et al. *Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency*. Science 2006;314:308-12.
- 20 Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. *TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis*. Science 2007;317:1522-7.
- 21 Pérez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al. *Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis*. Immunity 2010;33:400-11.

- 22 Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, et al. *Human decitin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections*. *N Engl J Med* 2009;361:1760-7.
- 23 Glocker E-O, Hennigs A, Nabavi M, et al. *A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections*. *N Engl J Med* 2009;361:1727-35.
- 24 Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. *Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity*. *Science* 2011;332:65-8.
- 25 Bochud PY, Bochud M, Talenti A, et al. *Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence*. *Lancet Infect Dis* 2007;7:531-42.
- 26 Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. *Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria*. *Nature* 1991;352:595-600.
- 27 Singh SP, Mehra NK, Dingley HB, et al. *Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types*. *J Infect Dis* 1983;148:676-81.
- 28 Todd JR, West BC, McDonald JC. *Human leukocyte antigen and leprosy: study in northern Louisiana and review*. *Rev Infect Dis* 1990;12:63-74.
- 29 Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. *HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage*. *Science* 1999;283:1748-52.
- 30 Thursz MR, Thomas HC, Greenwood BM, et al. *Heterozygote advantage for HLA class II in Hepatitis virus infection*. *Nat Genet* 1997;17:11-2.
- 31 McAulay KA, Higgins CD, Macsween KF, et al. *HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection*. *J Clin Invest* 2007;117:3042-8.
- 32 Lyons EJ, Amos W, Berkley JA, et al. *Homozygosity and risk of childhood death due to invasive bacterial disease*. *BMC Med Genet* 2009;10:55.
- 33 Mitzgerd JP. *Acute lower respiratory tract infections*. *N Engl J Med* 2008;358:716-27.
- 34 Tal G, Mandelberg A, Dalal I, et al. *Association between common Toll-Like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease*. *J Infect Dis* 2004;189:2057-63.
- 35 Löfgren J, Rämét M, Renko M, et al. *Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infants*. *J Infect Dis* 2002;185:283-9.
- 36 Wilson J, Rowlands K, Rockett K, et al. *Genetic variation at the IL-10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis*. *J Infect Dis* 2005;191:1705-9.
- 37 Hoebee B, Rietveld E, Bont L, et al. *Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms*. *J Infect Dis* 2003;187:2-11.
- 38 Hoebee B, Bont L, Rietveld E, et al. *Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis*. *J Infect Dis* 2004;189:239-47.
- 39 Puthothu B, Krueger M, Forster J, et al. *Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection*. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1094-8.
- 40 Janssen R, Bont L, Siezen CL, et al. *Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes*. *J Infect Dis* 2007;196:826-34.
- 41 Patel JA, Nair S, Revai K, et al. *Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media*. *Pediatrics* 2006;118:2273-9.
- 42 Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP, et al. *Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media*. *Pediatrics* 2007;120:814-23.
- 43 Rämét M, Löfgren J, Alho OP, et al. *Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media*. *J Pediatr* 2001;138:266-8.
- 44 Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, et al. *Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1344-50.
- 45 Hawn TR, Verbon A, Lettinga KD, et al. *A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease*. *J Exp Med* 2003;198:1563-72.
- 46 Hawn TR, Verbon A, Janer M, et al. *Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2487-9.
- 47 Garcia-Laorden M, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, et al. *Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:368-74.
- 48 Endeman H, Herpers BL, de Jong BA, et al. *Mannose-binding lectin genotypes in susceptibility to community-acquired pneumonia*. *Chest* 2008;134:1135-40.
- 49 Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. *Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia*. *Thorax* 2003;58:154-6.
- 50 Waterer G, Quasney M, Cantor R, et al. *Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumo-*

- nia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1599-604.
- ⁵¹ Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. *PTPN22 and invasive bacterial disease*. *Nat Genet* 2006;38:499-500
- ⁵² Roy S, Knox K, Segal S, et al. *MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study*. *Lancet* 2002;359:1569-73.
- ⁵³ Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FO, et al. *IκB genetic polymorphisms and invasive pneumococcal disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:181-7.
- ⁵⁴ Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, et al. *The interleukin-6-174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in Streptococcus pneumoniae infection*. *Cytokine* 2005;31:324-8.
- ⁵⁵ Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. *A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis*. *Nat Genet* 2007;3:523-7.
- ⁵⁶ Khor CC, Vannberg FO, Chapman SJ, et al. *CISH and susceptibility to infectious diseases*. *N Engl J Med* 2010;362:2092-102.
- ⁵⁷ Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. *Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population*. *JAMA* 2000;284:1814-9.
- ⁵⁸ Raza MW, Blackwell CC, Molyneaux P, et al. *Association between secretor status and respiratory illness*. *BMJ* 1991;303:815-8.
- ⁵⁹ Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. *Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood*. *JAMA* 2001;285:1316-21.