

3

Suscettibilità genetica

Introduzione



Punti chiave

- Mentre alcune malattie, come la fibrosi cistica, sono pressoché interamente di origine genetica, i fattori genetici giocano un ruolo nel renderci più o meno vulnerabili all'intero spettro delle malattie respiratorie.
- La ricerca di collegamenti genetici per le malattie è biforcuta: studi di linkage iniziano prendendo in considerazione una malattia e ricercano i geni che le sono associati, mentre gli studi di associazione iniziano dal polimorfismo o dalle mutazioni e ricercano le associazioni con la malattia.
- Sono stati identificati numerosi geni che influenzano la suscettibilità sia all'asma che alla BPCO, riflettendo le somiglianze delle due condizioni nella loro presentazione.
- Anche caratteristiche non patologiche che influenzano la salute dell'apparato respiratorio, come la tendenza alla dipendenza da nicotina e la funzionalità respiratoria sono state correlate a variazioni genetiche.

Le malattie respiratorie insorgono come risultato di interazioni tra genotipo e ambiente. L'influenza dell'ambiente comprende allergeni, agenti irritanti, fumo, fumo di tabacco ambientale (ETS), dieta, agenti nutritivi, farmaci, infezioni e ferite. Quando un gene singolo ha un impatto molto elevato sullo sviluppo di una malattia, essa viene definita "una malattia monogenica" (figura 1). In tale ambito vi sono degli esempi classici: malattie come la fibrosi cistica (CF) e il deficit di α_1 -antitripsina sono trasmesse secondo una classica modalità "mendeliana", con forme dominanti o recessive dei geni in questione che vengono trasmesse di generazione in generazione. Altre malattie sono innescate principalmente da fattori di esposizione ambientale: per esempio l'avvelenamento da monossido di carbonio, il danno polmonare acuto e la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (causate da polmoniti gravi o traumi maggiori). Tuttavia, nel caso delle malattie respiratorie più comuni, come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la fibrosi polmonare e la sarcoidosi, sia il genotipo che l'ambiente giocano un ruolo fondamentale nella suscettibilità alla malattia stessa: esse sono chiamate "malattie complesse".

Gli esseri umani hanno 23 paia di cromosomi (un paio di cromosomi sessuali e 22 paia di autosomi). Questo assetto fornisce a ognuno due versioni di ciascun gene: uno trasmesso per ereditarietà materna, l'altro per ereditarietà paterna. Il genoma umano comprende 3.3 miliardi di basi (nucleotidi) appaiate (i "mattoni" del DNA) e oltre 25.000 geni, che codificano le proteine costitutive delle cellule e dei tessuti, e gli enzimi, che catalizzano le reazioni entro le cellule. La sequenza del DNA è identica per oltre il 99% tra individui diversi; ma questo

“

La sequenza del DNA è identica per oltre il 99% tra individui diversi; tuttavia rimane la possibilità di oltre 10 milioni di differenze o variazioni tra i genomi di due esseri umani

”

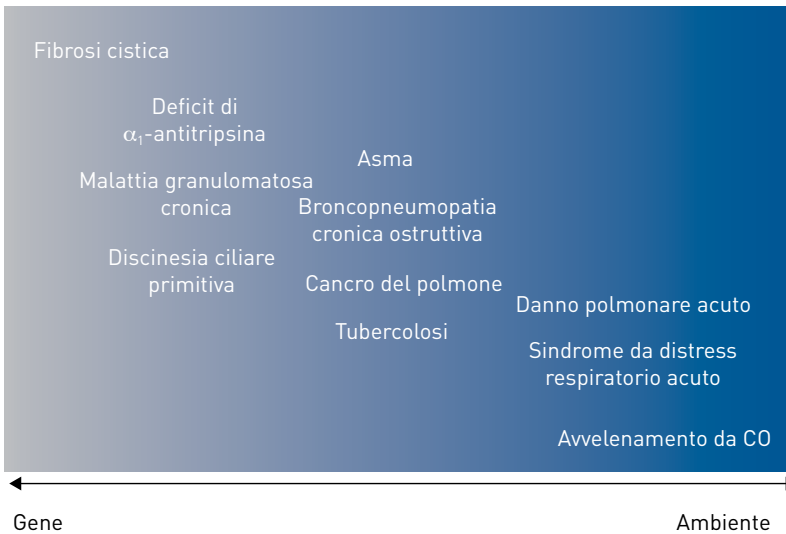


Figura 1 – La maggior parte delle malattie respiratorie è complessa. Si verificano come conseguenza dell'interazione tra il genotipo individuale e l'esposizione ambientale. CO: monossido di carbonio.

non impedisce che vi siano più di 10 milioni di potenziali differenze o variazioni tra i genomi di due esseri umani. Le variazioni della struttura genica che si verificano frequentemente in una popolazione (1% e oltre) vengono chiamate polimorfismo, mentre quelle meno frequenti (inferiori a 1%) sono definite mutazioni. Ci sono numerose forme di polimorfismo, tra le quali il polimorfismo di un singolo nucleotide (SNPs) è di gran lunga la più comune. SNPs costituisce un cambiamento di una singola base appaiata nella sequenza del DNA, in un punto particolare, rispetto alla sequenza comune ("wild type"). SNPs in segmenti dei geni che codificano le proteine possono provocare un cambiamento nella sequenza di aminoacidi delle proteine stesse, alterandone la struttura e/o la funzione.

Vi sono numerosi metodi per studiare i fattori genetici che contribuiscono allo sviluppo di una caratteristica individuale specifica (riferita al fenotipo; per es. l'altezza o la funzionalità polmonare) o di malattie complesse come l'asma e la BPCO. Vengono effettuati studi di linkage sulle famiglie: sono basati sulla tendenza di loci genetici (il sito di un cromosoma in corrispondenza del quale sono situati uno o più geni responsabili di malattie o tratti particolari) o alleli, che sono contigui in un dato cromosoma, a essere ereditati insieme (linkage genetico). Una volta che attraverso l'analisi di linkage sia stato identificato il locus genetico per il fenotipo o la malattia in esame si determina la posizione del gene di suscettibilità sul cromosoma ("positional cloning"). Per molti anni in questo modo si sono potute identificare le mutazioni geniche che causano malattie monogeniche, come la CF. Queste ricerche hanno consentito

“
 Dato che vi sono alcune somiglianze tra i fenotipi e i meccanismi fisiopatologici di asma e BPCO, si sospetta che numerosi geni di suscettibilità siano comuni tra le due malattie
 ”

la scoperta di mutazioni rare (presenti in meno dell'1% della popolazione) che alterano la amino sequenza di una proteina e incrementano notevolmente il rischio della malattia (notevole forza dell'effetto) (figura 2).

Diversamente, gli studi su associazioni cominciano con il polimorfismo o con la mutazione, piuttosto che con la malattia. Essi sono tipicamente basati su un disegno caso-controllo (i casi, cioè gli individui con la malattia, vengono paragonati con soggetti di controllo normali), in cui una forma di SNPs viene testata con un fenotipo o una malattia specifici. In studi di associazione per un singolo gene-candidato vengono studiati solo uno o pochi SNPs, in prossimità o nel gene stesso preso in esame, per valutare l'associazione con la malattia in oggetto: naturalmente vengono testate ipotesi concernenti ruolo e funzione dei geni. Quando vengono eseguiti studi estesi di associazione relativi al genoma, vengono tipizzati centinaia di migliaia di SNPs sull'intero genoma umano; vengono inoltre sottoposti a test di associazione con il fenotipo o con una malattia specifica in centinaia di migliaia di individui. Eseguito senza un'ipotesi di partenza, questo tipo di studi identifica varianti genetiche comuni (sono presenti in oltre il 5% della popolazione), che conferiscono un piccolo rischio di malattia (limitata forza dell'effetto, tipicamente con odd ratios da 1.1 a 2.0). Il presente capitolo, che prende in considerazione la suscettibilità genetica delle malattie, non pretende di essere né esaustivo, né completo, ma vuole essere un'introduzione allo studio di questo settore della genetica e del genoma, la cui crescita si sta svolgendo in modo esponenziale, che si occupa della medicina e della scienza respiratoria.

Malattie monogeniche

Le malattie monogeniche sono quelle malattie rare (tabella 1) attribuibili a varianti genetiche che hanno un effetto rilevante sullo

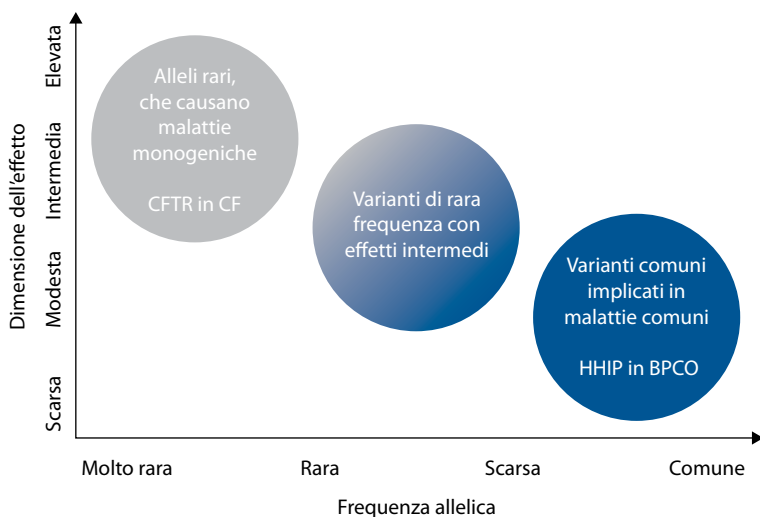


Figura 2 – Frequenza allelica versus rischio di malattia. CFTR: regolatori alla conduttanza della fibrosi cistica; CF: fibrosi cistica; HHIP: proteina interagente a riccio; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

stato della patologia. Dal momento che le variazioni sono ad alta penetranza, la malattia viene tipicamente trasmessa secondo la classica modalità "mendeliana" (dominante o recessiva). Le patologie respiratorie di questa famiglia, conosciute meglio, sono la CF e il deficit di α_1 -antitripsina; tuttavia ne sono state identificate altre centinaia. Indirizziamo il lettore che fosse interessato al sito web Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), il quale è un omnicomprendivo, autorevole compendio del genoma e dei fenotipi genetici umani, che viene aggiornato continuamente (vedi ulteriore lettura).

Fibrosi cistica

La fibrosi cistica è causata da un disordine genetico di tipo autosomico recessivo (la malattia si verifica solo se entrambe le copie del gene mutato vengono trasmesse; detta in altro modo, basta una sola copia del gene sano per prevenire la CF); la causa è una mutazione di quel gene sul cromosoma 7, che regola la conduttanza transmembrana nella fibrosi cistica (CFTR). La proteina CFTR è un canale ionico che regola il trasporto degli ioni cloruro (Cl^-) nelle cellule epiteliali delle vie aeree, del pancreas, del fegato, dell'intestino e della pelle. Sono state descritte oltre 1000 mutazioni del gene. In Europa la mutazione più comune è la DF508 (una delezione di tre basi del DNA). La proteina CFTR che ne risulta ha un amminoacido mancante (fenilalanina) in posizione 508. Tra la popolazione di discendenza europea, un individuo su 25 è portatore di un allele mutante di CFTR e una persona su 2000-3000 è affetta dalla CF. Varie mutazioni causano differenti difetti della proteina CFTR, che compromettono il trasporto di cloruro e sodio attraverso la membrana delle cellule epiteliali; la conseguenza è rappresentata da secrezioni vischiose (muco o catarro).

I modulatori e i potenziatori di CFTR sono farmaci che hanno lo scopo di correggere il difetto che provoca la CF, modificando la funzione della proteina CFTR. Dato che gli effetti terapeutici di questi modulatori sono basati su difetti individuali della proteina, la conoscenza del genotipo di entrambi gli alleli è una condizione indispensabile per la selezione appropriata dei pazienti. Per esempio, ivacaftor, il cui uso è stato approvato dall'US Food and Drug Administration nel gennaio del 2012, ha come bersaglio la mutazione specifica G551D (nella quale la glicina in posizione 551 è sostituita dall'acido aspartico), migliora la funzionalità respiratoria e riduce i sintomi e le riacutizzazioni respiratorie in malati di CF, i quali abbiano almeno una mutazione G551D.

Difetto di α_1 -antitripsina

α_1 -antitripsina è un inibitore di proteasi, prodotto principalmente dal fegato, che protegge il polmone dal danno proteolitico determinato dall'enzima elastasi neutrofilo. α_1 -antitripsina è codificata da un gene specifico. Come la CF, anche questo difetto segue la trasmissione ereditaria autosomica recessiva e affligge in Europa una persona ogni 2000-5000. Aumenta il rischio di patologia epatica, BPCO ed enfisema polmonare. I pazienti con due copie del difetto più grave, mutazione "Z" (genotipo ZZ) hanno livelli molto bassi di α_1 -antitripsina. Il fumo di sigarette aumenta significativamente il rischio di BPCO in presenza del difetto di α_1 -antitripsina: ne deriva un enfisema polmonare a insorgenza precoce, causato dalla distruzione dei setti alveolari nel polmone, come conseguenza dello sbilanciamento del sistema proteasi – antiproteasi.

Discinesia primitiva delle ciglia

La discinesia primitiva delle ciglia (PCD), o sindrome delle ciglia immobili, è un disordine genetico eterogeneo di tipo autosomico recessivo, causato dalla perdita della funzionalità di parti differenti delle ciglia allineate sulle cellule epiteliali della mucosa delle vie aeree che sono deputate a rimuovere le secrezioni e materiale estraneo. I pazienti con PCD soffrono di infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore e inferiore, che spesso provocano bronchiectasie, a causa del lume anormale delle vie aeree. Circa metà degli individui con PCD ha la sindrome

Gene/locus	Gene/nome	Localizzazione cromosomica#	Prodotto genico: funzione proteica	Malattia
<i>CFTR</i>	CF transmembrane conductance regulator	7q31.2	Canale ionico: trasporto del cloruro	CF
<i>SERPINE1</i>	α_1 -antitrypsin	14q32.13	Inibitore della proteasi per la serina	Deficit di α_1 -antitripsina (BPCO, enfisema, malattia epatica)
<i>DNAI1</i>	Dynein, axonemal, intermediate chain 1	9p13.3	Braccio della dineina: funzione ciliare	CILD con o senza situs inversus (sindrome di Kartagener)
<i>CYBB</i>	p91-phox (phagocyte oxidase): beta subunit of cytochrome b, component of the phagocyte NADPH oxidase complex	Xp11.4	Eliminazione di microbi nei fagociti per mezzo di derivati attivi di O ₂	CGD X-linked
<i>CYBA</i>	p22-phox (phagocyte oxidase): alpha subunit of cytochrome b, component of the phagocyte NADPH oxidase complex	16q24.3	Eliminazione di microbi nei fagociti per mezzo di derivati attivi di O ₂	CGD autosomica recessiva
<i>SFTPC</i>	Surfactant, pulmonary-associated protein C	8p21.3	Proteine del surfattante: essenziali per la funzionalità del polmone, ne prevengono il collasso abbassando la tensione superficiale	Sindrome del distress respiratorio del prematuro
<i>SFTPB</i>	Surfactant, pulmonary-associated protein B	2p11.2	Proteine del surfattante: essenziali per la funzionalità del polmone, ne prevengono il collasso abbassando la tensione superficiale	Sindrome del distress respiratorio del prematuro

Tabella 1 – Malattie respiratorie monogeniche (trasmesse secondo l'ereditarietà di tipo mendeliano). Solo 7 delle oltre 100 malattie respiratorie monogeniche sono indicate nella tabella. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q indica il braccio lungo. Il numero localizzatore dopo p e dopo q definisce la distanza relativa dal centromero del cromosoma (numerazione per convenzione). CF: fibrosi cistica; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; CILD1: discinesia ciliare primitiva tipo 1; NADPH: nicotinamide adenina dinucleotide fosfato; CGD: malattia granulomatosa cronica.

di Kartagener, caratterizzata da PCD più "situs inversus viscerum" (condizione nella quale la posizione degli organi principali è simmetrica, rispetto alla normalità).

Altre malattie monogeniche comprendono malattie causate da mutazioni di proteine del surfattante, che sono cruciali nel diminuire le forze di tensione durante il respiro. La conseguenza di questo difetto è rappresentata dalla sindrome da distress respiratorio del prematuro. Mutazioni del citocromo b, un enzima coinvolto nell'eliminazione dei microbi nelle cellule fagocitarie, predispongono gli individui a infezioni respiratorie ricorrenti (vedi la sezione sulle granulomatosi croniche, più avanti in questo capitolo).

Malattie complesse

Asma

Utilizzando l'approccio basato sul gene candidato (discusso in precedenza in questo capitolo), molti geni sono stati associati con l'asma o con condizioni correlate all'asma, come l'allergia e alte concentrazioni di immunoglobuline E (IgE) nel siero (tabella 2).

Alcuni di questi geni sospettati di suscettibilità per l'asma sono stati replicati in molteplici studi indipendenti. Un gruppo di gene suscettibile per l'asma (allergico) è coinvolto nella risposta immunitaria innata, e comprende recettori per il riconoscimento dei profili, citochine immunoregatorie e molecole coinvolte nella presentazione dell'antigene. Un secondo gruppo di geni di suscettibilità per l'asma riveste un ruolo chiave nella differenziazione e nella funzione operativa dei linfociti di tipo T-helper 2 (Th2). I Th2 sovrintendono alla produzione di immunoglobuline allergiche (IgE) e alla infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma (allergico).

Studi di linkage in famiglie hanno identificato ex novo numerosi geni di suscettibilità per l'asma che sono espressi nelle cellule epiteliali e/o nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree (tabella 2). Anche se il ruolo funzionale di questi geni non è stato ancora pienamente compreso, si ritiene che essi siano coinvolti nel mantenere l'integrità della barriera epiteliale, nel rimodellare le vie aeree nella iperreattività bronchiale. Indicano l'importanza che rivestono le alterazioni della comunicazione tra l'epitelio e le sottostanti cellule muscolari lisce nella patogenesi dell'asma.

Il primo studio esteso di associazione tra genoma e asma ha dimostrato che marcatori multipli sulla sezione cromosomica 17q21, comprendenti varianti genetiche singole o associate, erano associati con l'asma dei bambini. L'associazione del locus specifico con l'asma a inizio precoce è ulteriormente aumentata nei bambini esposti al fumo di tabacco ambientale, il che indica un'interazione tra gene e ambiente. Nell'infanzia il fumo passivo incrementa significativamente il rischio di sviluppare l'asma. Uno studio esteso di associazione su larga scala eseguito dal gruppo europeo Gabriel ha rilevato che alcuni geni coinvolti nella comunicazione del danno epiteliale al sistema immunitario adattativo sono geni suscettibili per l'asma (tabella 2). Ha inoltre dato conferma della presentazione degli antigeni e del gene per la citochina dei LTh2 (interleuchina 13) nella patogenesi dell'asma. Molti di questi geni di suscettibilità per l'asma sono stati confermati dal gruppo America EVE. Infine, è stata rilevata l'associazione tra numerosi loci cromosomici e l'incremento del livello di IgE. Questi sono trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione, recettori Fc ad alta affinità per IgE e un antigene leucocitario umano.

Gene/locus	Localizzazione cromosomica	Nome del gene	Meccanismo
Studi di associazione per geni candidati			
<i>TLR2</i>	4q31.3	Toll-like receptor 2	Riconoscimento dei patogeni
<i>CD14</i>	5q31.3	Cluster of differentiation 14: monocyte antigen	LPS azione di segnalazione
<i>IL10</i>	1q32.1	Interleukin-10	T cellule regolatrici con attività antiinfiammatoria
<i>TGFB</i>	19q13.2	Transforming growth factor- β	Azione antiinfiammatoria con attività di rimodellamento delle vie aeree
<i>HLA-DR</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>HLA-DQ</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>HLA-DP</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>IL4</i>	5q31.1	Interleukin-4	Risposta del Th2/produzione di IgE
<i>IL13</i>	5q31.1	Interleukin-13	Produzione di muco/produzione di IgE
<i>IL4R</i>	16p12.1	Interleukin-4 receptor	Risposta del Th2/produzione di IgE
<i>STAT6</i>	12q13.3	Signal transducer and activator of transcription 6	Fattore di trascrizione (risposta Th2)
Studi di associazione genome-wide			
<i>ORMDL3</i>	17q21	Orosomucoid like 3	Sconosciuto
<i>IL2R</i>	10p15.1	Interleukin-2 receptor	Risposta Th1, proliferazione cellule T
<i>IL18R1</i>	2q12.1	Interleukin-18 receptor 1	Risposta Th1, proliferazione cellule T
<i>IL13</i>	5q31.1	Interleukin-13	Produzione di muco/produzione IgE
<i>IL33</i>	9p24.1	Interleukin-33	Immunità innata/segnale di pericolo
Studi di linkage e positional cloning			
<i>ADAM33</i>	20p13	A disintegrin and metalloproteinase	Rimodellamento delle vie aeree/ iperresponsività bronchiale
<i>DPP10</i>	2q14.1	Dipeptidyl peptidase 10	
<i>GPRA</i>		G-protein coupled receptor for asthma susceptibility	Sconosciuto

Tabella 2 – Suscettibilità genetica all'asma. Questa è una lista parziale di geni selezionati, intesa come un esempio illustrato della suscettibilità genetica all'asma. LPS: liposaccaride; Th: T-helper tipo 2; IgE: immunoglobuline E. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q il braccio lungo. Il numero di localizzazione dopo p e q riflette la distanza relativa dal centromero (numerazione per convenzione).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva ed enfisema

Dato che solo il 20% dei fumatori sviluppa la BPCO, si ritiene che fattori di rischio genetico siano coinvolti nella patogenesi di questa malattia. Il fattore genetico di rischio conosciuto meglio per l'enfisema è il difetto di α_1 -antitripsina, che implica un'alterata proporzione tra proteasi (elastasi neutrofila) e antiproteasi (α_1 -antitripsina) nella patogenesi. Due metanalisi di studi effettuati sulle cause genetiche della BPCO hanno identificato con certezza solo pochi altri geni di suscettibilità: tumor necrosis factor α , glutatione S-transferasi e superossido dismutasi 3.

Studi di associazione estesi hanno identificato tre loci maggiori di suscettibilità: il locus 4q22, un locus prossimo al precedente, e un locus sul cromosoma 15 (vedi la sezione su dipendenza dalla nicotina e sulla cessazione dal fumo, più avanti in questo capitolo). Recentemente, si è avuto conferma che numerosi determinanti genetici della funzionalità polmonare siano fattori di rischio per la BPCO, compresi geni implicati nello sviluppo polmonare e nella crescita, così come la proteina hedgehog-interacting (vedi la sezione sulla funzionalità respiratoria, più avanti in questo capitolo).

Tra asma e BPCO vi sono delle somiglianze che comprendono sia il fenotipo della malattia che la sua fisiopatologia: per questo motivo si è sospettato che alcuni geni di suscettibilità siano comuni a entrambe le patologie, mentre altri geni sarebbero specifici per l'una o per l'altra. Sia l'asma che la BPCO sono malattie molto eterogenee con fenotipi molteplici e distinti, di conseguenza il grado di sovrapposizione tra le suscettibilità genetiche dipenderà dai fenotipi di asma e BPCO che vengono presi in considerazione. La infiammazione delle vie aeree e il loro rimodellamento seguono percorsi patogenetici comuni, che possono spiegare la comune suscettibilità genetica. Alcuni geni come quelli degli inibitori della serina proteasi sono stati associati specificamente con l'allergia e l'asma allergico, ma non con la BPCO. In contrasto, geni come quelli dell' α_1 -antitripsina sono specificamente coinvolti nella patogenesi dell'enfisema, un fenotipo importante di BPCO.


Fibrosi Polmonare

Anche se la sua causa è ignota (idiopatica), si ritiene che circa lo 0.5-2.0% dei casi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sia familiare. Si è acclarato che numerose mutazioni e fenomeni di polimorfismo in geni differenti incrementano la suscettibilità alla IPF: mutazioni nel gene della transcriptasi inversa della telomerasi, la subunità catalitica dell'enzima; mutazioni nel gene di un componente RNA della telomerasi; mutazione dell'attivatore del gene che codifica la proteina B della mucina. Un polimorfismo del gene che codifica la proteina A1 del surfattante polmonare influenza la suscettibilità per la IPF dei non fumatori e una mutazione del gene che codifica la proteina A2 del surfattante polmonare può causare la malattia.

Sarcoidosi

Si sospetta che la sarcoidosi venga causata dalla combinazione tra l'esposizione ambientale a un agente sconosciuto (microorganismo o materiale inorganico) e suscettibilità genetica. Molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), chiamate anche antigeni leucocitari (HLA), sono proteine della superficie cellulare che presentano antigeni estranei processati ai linfociti T. In questo modo essi vengono stimolati a diventare le cellule che effettuano le risposte immuni adattative. Vi è un alto grado di polimorfismo nei loci genetici della classe II MHC.

La variazione del gene sul locus 6p21.3 (locus 1 per la suscettibilità alla sarcoidosi: SS1) interferisce con la presentazione dell'antigene ai linfociti T e contribuisce in modo



determinante allo sviluppo della malattia. Sul locus 6p21.32 si trova il secondo locus di suscettibilità ed è associato con la variazione del gene della proteina Butyphilin-like, che può regolare l'attivazione delle cellule T. Il più forte segnale ricavato da studi estesi di associazione è da attribuire al gene sul locus 10q22.3, appartenente alla famiglia dell'annessina. Le variazioni genetiche di un'altra molecola della classe II di MHC conferiscono suscettibilità alla sarcoidosi e alla malattia cronica da berillio, una patologia da ipersensibilità del polmone causata dall'esposizione al berillio (usato in diverse attività, come nell'industria aerospaziale). Entrambe le malattie sono caratterizzate da una risposta immune adattativa cronica, che conduce alla formazione di granulomi nel polmone e nei linfonodi.

Infezioni respiratorie e polmonite

Fattori genetici possono incrementare il rischio di infezioni respiratorie, come la bronchite acuta e la polmonite. Molto spesso un polimorfismo genetico è alla base di vulnerabilità a infezioni ricorrenti, ma in casi rari ne sono responsabili difetti monogenici (tabella 1). Episodi ripetuti di infezioni respiratorie possono essere in relazione a difetti strutturali del polmone (bronchiectasie dovute a CF o PCD), o a difetti genetici del sistema immunitario. Questo sistema di difesa può essere suddiviso nel sistema immunitario innato, che riconosce strutture generiche di microbi ampiamente conservate, recettori di superficie cellulare (chiamati pattern-recognition receptors), e il sistema immunitario adattativo, che comporta il riconoscimento di parti specifiche delle strutture microbiche, per mezzo di recettori altamente specifici sui linfociti T (che producono citochine) e la produzione di immunoglobuline (Ig, anticorpi, presenti nel siero IgM e IgG e nella saliva IgA), da parte dei linfociti B.

Un disordine caratterizzato dalla compromissione della risposta immunitaria verso agenti infettivi viene definito un'"immunodeficienza". Questa può essere ereditata o acquisita (per es. sindrome della deficienza immunitaria acquisita, AIDS, causata dal virus dell'immunodeficienza umana, HIV). Numerosi difetti genetici possono compromettere la risposta immunitaria dell'ospite all'infezione, provocando immunodeficienze ereditarie. Difetti genetici che riguardano l'immunità innata provocano a numerosi gruppi di immunodeficienze. Primo, le granulomatosi croniche (tabella 1) sono causate dalla compromissione dell'attività di soppressione intracellulare dei microbi da parte delle cellule fagocitarie (neutrofili o macrofagi). Secondo, il riconoscimento difettoso di microbi, causato da polimorfismo genetico o mutazioni dei recettori pattern-recognition, può aumentare il rischio di infezioni provocate da microorganismi particolari. Il difetto di recettori Toll-like 3 (TLR3), che riconoscono RNA a doppio filamento conferisce suscettibilità a infezioni virali (herpesvirus), mentre il difetto di TLR5, che riconosce la flagellina, aumenta il rischio di infezioni (polmonite da Legionella). Infine, il comune deficit di lectina legante il mannosio, un'attivatrice del complemento,

umenta il rischio di infezioni batteriche e fungine. Un difetto genetico nel sistema immunitario adattativo può influenzare lo sviluppo e la funzione dei linfociti B e causare un livello diminuito di immunoglobuline (deficit di IgA), o della funzione dei linfociti T (compromissione della immunità cellulare e predisposizione alle infezioni opportunistiche). Le cause più gravi di immunodeficienza acquisita sono già palesi nell'infanzia e sono causate dalla compromissione di entrambe le linee cellulari (sindrome di immunodeficienza grave combinata collegata al cromosoma X, SCID).

Tubercolosi

Un terzo della popolazione globale ha un'infezione tubercolare latente. Infatti l'esposizione al micobatterio della TBC può condurre a sviluppare una forma asintomatica "latente" o alla forma clinica eclatante. Non si conosce il motivo per cui solo il 10% degli individui infetti sviluppi la malattia attiva, tuttavia molte variazioni genetiche sono state associate con la suscettibilità o con la resistenza alla patologia (tabella 3). Queste varianti genetiche comprendono uno spettro che va dalla suscettibilità in casi rari alla predisposizione molto modesta nella popolazione generale.

Gene/locus	Localizzazione cromosomica#	Nome del gene	Meccanismo
Suscettibilità genetica alla tubercolosi			
<i>CISH</i>	3p21.2	Cytokine-inducible SH2-containing protein	Immunità adattativa
<i>CD209</i>	19p13.2	DC-SIGN: membrane lectin receptor of dendritic cells	Riconoscimento del patogeno/adesione cellulare
<i>MCP1</i>	17q12	Monocyte chemotactic protein 1 or CCL2	Attrazione chimica
<i>VDR</i>	12q13.11	Vitamin D receptor	Immunità innata e adattativa
<i>MTBS1</i>	2q35	M. tuberculosis susceptibility locus 1	Sconosciuto
<i>MTBS2</i>	8q12-q13	M. tuberculosis susceptibility locus 2	Sconosciuto
<i>MTBS3</i>	20q13.31-q33	M. tuberculosis susceptibility locus 3	Sconosciuto
Azione protettiva verso la tubercolosi			
<i>TIRAP</i>	11q24.2	TIR domain-containing adaptive protein	TLR4, azione di segnalazione
<i>IFNG</i>	12q15	Interferon- γ	Th1, immunità adattativa
<i>IFNGR1</i>	6q23.3	Interferon- γ receptor 1	Th1, immunità adattativa

Tabella 3 – Suscettibilità genetica o azione protettiva verso il *Mycobacterium tuberculosis*. Questa è una lista parziale di geni e loci selezionati con esempio illustrativo della suscettibilità genetica alla tubercolosi. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q il braccio lungo. DC-SIGN: DC-SIGN: dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin; CCL2: chemokine ligand 2; TIR: Toll/IL1R; TLR4: Toll-like receptor 4; Th1: T-helper type 1.

“
Il locus
comprendente
l'assetto genico
CHRNA3
e CHRNA4
(recettore
acetilcolinico
per la nicotina)
sul cromosoma
15q24-25 è
stato associato
con la
dipendenza
da nicotina
”

Cancro del polmone

Il fumo costituisce un rischio maggiore per il cancro del polmone. Numerosi studi hanno mostrato che una storia familiare di cancro in un parente di primo grado aumenta di circa 2 volte il rischio di sviluppare la malattia, il che implica una sorta di aggregazione familiare del cancro del polmone. Studi vasti di associazione hanno evidenziato una regione del cromosoma 15 (15q25.1), che contiene il gene della subunità del recettore acetilcolinico per la nicotina; questo è associato con la dipendenza da nicotina (numero di sigarette fumate al giorno) e con il cancro del polmone. Un'intensa attività di ricerca sta cercando di verificare se la variazione genetica di questo recettore aumenti il rischio del cancro solo indirettamente attraverso la dipendenza dalla nicotina, o se influenzi direttamente l'evoluzione dell'epitelio polmonare verso la carcinogenesi (figura 3). Sia nel caso del carcinoma a piccole cellule che nel carcinoma non a piccole cellule sono state descritte numerose mutazioni somatiche e aberrazioni cromosomiche entro le cellule tumorali. È chiaro che una loro descrizione dettagliata sia oltre lo scopo di questo capitolo. Per questo motivo indirizziamo il lettore che sia interessato a una delle eccellenti revisioni sulla genetica del cancro del polmone (vedi ulteriori letture).

Embolia

La maggior parte delle embolie polmonari si verifica a causa di coaguli di sangue che si formano nelle vene profonde degli arti. I fattori di rischio di della trombosi venosa profonda e dell'embolia acuta includono l'immobilità, la chirurgia, i tumori maligni, l'obesità e la gravidanza, ma anche la suscettibilità genetica. Se i fattori di rischio appena menzionati sono assenti (tromboembolismo venoso non indotto) o se è presente una storia familiare di tromboembolia venosa, allora si deve sospettare una trombofilia ereditaria o uno stato di ipercoagulabilità. Lo stato di ipercoagulabilità ereditaria più comune è dovuto a una mutazione nel gene del fattore V della coagulazione (chiamata mutazione del fattore V Leiden), che causa resistenza al fattore anticoagulante chiamato proteina C. La condizione di eterozigosi (una copia sola

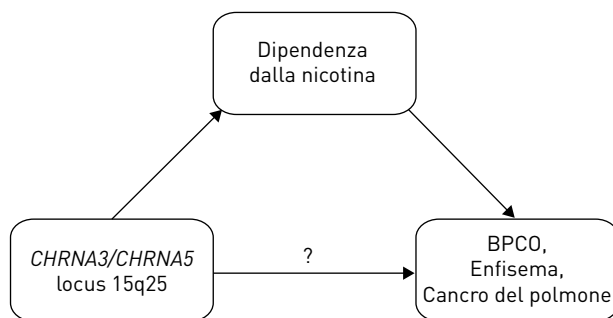


Figura 3 – Effetti diretti verso indiretti della variazione genetica nel gruppo genico del recettore acetilcolinico per la nicotina (inclusi i geni *CHRNA3* e *CHRNA5*) sulla suscettibilità a BPCO, enfisema e cancro del polmone.

del gene mutato) per il fattore V Leiden è presente in circa il 5% della popolazione di origine caucasica, invece l'omozigosi (due copie del gene mutato) in circa l'1%. L'omozigosi per la mutazione del fattore V Leiden comporta un rischio più che raddoppiato durante la vita di sviluppare una trombosi venosa profonda, con o senza embolia polmonare. Altre trombofilie ereditarie comprendono la mutazione del gene della protrombina (fattore II della coagulazione), difetto di antitrombina III, di proteina C e proteina S. Il difetto di questi fattori della coagulazione aumenta di 7 – 8 volte il rischio di sviluppare un episodio tromboembolico venoso durante la vita. L'utilizzo di contraccettivi orali (principalmente quelli di terza generazione) aumenta il rischio tromboembolico venoso, soprattutto nel caso di mutazione eterozigote od omozigote del fattore V Leiden, implicando un'interazione gene-ambiente.

Caratteristiche complesse

Dipendenza da nicotina e fumo

Il locus che comprende il raggruppamento genico sul cromosoma 15q24-25 (recettore acetilcolinico per la nicotina) è stato associato con la dipendenza dalla nicotina, che viene misurata dal numero di sigarette fumate per giorno. Questo raggruppamento genico è stato associato anche con malattie correlate al fumo quali l'arteriopatia periferica, il cancro del polmone, la BPCO e l'enfisema. Se questo raggruppamento genico (recettore acetilcolinico per la nicotina) conferisca un rischio aumentato di sviluppare malattie correlate al fumo, come la BPCO, l'enfisema e il cancro del polmone, oltre a quello che è il suo impatto maggiore, cioè sull'abitudine al fumo, è motivo di discussione e di intensa attività di ricerca (figura 3).

Funzionalità respiratoria

Sia l'asma che la BPCO sono classificate come malattie respiratorie ostruttive. Il rapporto individuale tra Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV_1) e Capacità Vitale Forzata (FVC), cioè il rapporto FEV_1/FVC è un indicatore di ostruzione del flusso nelle vie aeree; un valore ridotto del rapporto FEV_1/FVC è un criterio primario per definire l'ostruzione delle vie aeree. Il primo studio ampio di associazione sul genoma riguardante la funzionalità respiratoria, eseguito con lo studio Framingham Hearth negli USA, ha identificato SNPs in prossimità del gene sul cromosoma 4q31, che è stato associato con il rapporto FEV_1/FVC . Due ulteriori grandi studi ampi di associazione hanno sia confermato il locus sia identificato molteplici nuovi loci associati con il rapporto FEV_1/FVC (tabella 4). Grazie alla collaborazione tra due grandi gruppi di ricerca, CHARGE (Cohorts for Hearth and Aging Research in Genomic Epidemiology) e SpiroMeta sono stati identificati 16 loci genetici addizionali associati con la funzionalità respiratoria, incluso il recettore B per l'acido retinoico. Dato che numerosi geni indentificati giocano un ruolo cruciale nello sviluppo polmonare attraverso la regolazione della morfogenesi a diramazione, (lo sviluppo dell'albero bronchiale durante la vita fetale), i risultati di questi studi ampi di associazione suggeriscono che le variazioni genetiche associate allo sviluppo e alla crescita dei polmoni potrebbero essere determinanti genetiche della funzionalità respiratoria nei bambini e negli adulti, sia in individui sani, che in pazienti con malattie delle vie aeree (asma e BPCO).

Conclusioni e prospettive future

La fibrosi cistica e il deficit di α_1 -antiprisina sono malattie monogeniche trasmesse secondo la modalità mendeliana recessiva (è indispensabile che entrambi gli alleli siano mutati perché vi

sia la malattia). Tuttavia il termine “monogenico” è una eccessiva semplificazione, dato che il gene causale interferisce con altri geni e con le condizioni ambientali nel corso della malattia. Infatti numerosi geni, più modificati, influenzano la gravità della malattia nella CF, implicando un’interazione gene-gene nel suo sviluppo. Il fumo, sia attivo che passivo, ha un effetto deleterio nei soggetti con deficit di α_1 -antitripsina, facendo postulare che vi siano interazioni importanti gene-ambiente nello sviluppo dell’enfisema panlobulare.

Le malattie respiratorie croniche più comuni, l’asma e l’enfisema, sono malattie complesse delle vie aeree, le quali risultano dall’interazione tra l’esposizione a molteplici condizioni ambientali e molti fattori di rischio genetici. Grazie allo sviluppo di nuovi potenti strumenti per gli studi di genetica, sono stati scoperti molti loci genici associati con l’asma, l’allergia, l’abitudine al fumo, la funzionalità respiratoria e la BPCO. Nonostante i progressi impressionanti che sono stati fatti nell’ultima decade riguardo alla genetica dell’asma e della BPCO, rimangono sfide maggiori. Primo, una vasta proporzione della varianza genetica nel rischio di malattia rimane inspiegata. Molte varianti genetiche identificate fino a ora mediante gli studi ampi di associazione conferiscono solo un piccolo incremento di rischio e spiegano solo una piccola proporzione delle associazioni familiari. Quello che resta, ereditarietà “mancante”, può essere attribuito a modifiche genetiche

Gene	Nome del gene	Funzione genica
HHIP	Hedgehog-interacting protein	Sviluppo polmonare
GPR126	G-protein-coupled receptor 126	Sconosciuto
ADAM19	A disintegrin and metalloproteinase 19	Migrazione e adesione cellulare, Interazioni cellula-matrice
AGER	Advanced glycation end products receptor	Recettore per segnali di pericolo, attivazione geni pro-infiammazione
FAM13A	Family with sequence similarity 13, member A	Traduzione del segnale
GSTCD	Glutathione S-transferase, C-terminal domain containing	Detossificazione
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor-4	Recettore per la serotonina, modula il rilascio di neurotrasmettitori
PTCH1	Patched 1	Recettore per HHIP, sviluppo del polmone
MMP15	Matrix metalloproteinase 15	Rottura della matrice extracellulare
TGFB2	Transforming growth factor- β 2	Sviluppo embrionale
HDAC4	Histone deacetylase 4	Regolazione trascrittiva, progressione del ciclo cellulare e sviluppo
RARB	Retinoic acid receptor, beta	Regolazione trascrittiva, limita la crescita cellulare

Tabella 4 – Geni associati con la funzionalità polmonare.

non ancora identificate, comprese variazioni strutturali (variazioni del numero di coppie di geni) e variazioni di sequenze rare. Secondo, l'assetto biologico e il meccanismo molecolare coinvolti nella patogenesi della malattia cronica delle vie aeree devono essere chiariti per tradurre queste nuove acquisizioni nel miglioramento delle strategie preventive e terapeutiche.

Le applicazioni dei test genetici in medicina respiratoria, sia le attuali che le future, comprendono lo screening, (screening dei neonati per la CF), diagnosi prenatale, diagnosi precoce e predizione del rischio di malattia (rischio di tromboembolismo venoso ricorrente secondo la presenza di una condizione di trombofilia ereditaria). Le applicazioni farmacogenetiche e farmacogenomiche miglioreranno le nostre capacità di utilizzare i farmaci più efficacemente e con meno rischi (per es. ottimizzando la dose dell'anticoagulante warfarin secondo la costituzione genetica del paziente). Infine, questa rivoluzione genetica condurrà alla scoperta di nuovi percorsi di cause, guiderà la ricerca dei meccanismi delle malattie respiratorie e rivelerà nuovi bersagli terapeutici.

Lecture ulteriori



Generali

- Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, et al. How to use an article about genetic association. A: Background concepts. JAMA 2009; 301: 74–81.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. N Engl J Med 2010; 363: 166–176.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461: 747–752.
- McCarthy M. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010; 363: 2339–2350.
- McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Online Mendelian Inheritance in Man. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- National Human Genome Research Institute. A catalog of published genome-wide association studies. www.genome.gov/GWAstudies
- Nature ENCODE. The encyclopedia of DNA elements. www.nature.com/encode
- Ober C, Butte AJ, Elias JA. Getting from genes to function in lung disease. A national Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 732–737.
- Soler Artigas M, Wain LV, Tobin MD. Genome-wide association studies in lung disease. Thorax 2012; 67: 271–273.
- Todd JL, Goldstein DB, Ge D, et al. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease. A new perspective. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 873–880.

Specifiche

- Borczuk AC, Toonkel RL, Powell CA. Genomics of lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 152–158.
- Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. Nat Genet 2010; 42: 45–52.
- Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous lung cancer: a review. J Thorac Oncol 2012; 7: 924–933.
- Kabisch M. Novel asthma-associated genes from genome-wide association studies. What is their significance? Chest 2010; 137: 909–915.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1211–1221.
- Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern- recognition receptors. N Engl J Med 2011; 364: 60–70.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 2009; 360: 2749–2757.
- Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. Nat Genet 2011; 43: 1082–1090.