



Capire come il gene difettivo blocchi la produzione di immunoglobuline permette di sviluppare terapie per evitare infezioni ed allergie in persone con immunodeficienza

ANNA DELLA MORETTA
medicina@gornaledibrescia.it

Sull'ultimo numero della prestigiosa rivista scientifica Nature Genetics è stato pubblicato un lavoro, che porta la firma anche del professor Alessandro Plebani, che riguarda l'identificazione delle basi genetiche di una forma di immunodeficienza.

Abbiamo chiesto al professor Alessandro Plebani, direttore della Clinica pediatrica universitaria all'Ospedale Civile i contenuti della ricerca, partendo dalla spiegazione del significato di immunoglobuline.

Sono certo che a molti almeno una volta il medico curante abbia prescritto il dosaggio degli «anticorpi», cioè delle immunoglobuline sieriche come parametro di valutazione della capacità del sistema immunitario di reagire contro i vari agenti infettivi e quindi di controllare le infezioni. A tale scopo vengono dosate le immunoglobuline di classe IgG, di classe IgA e di classe IgM. Perché il nostro organismo produce tre differenti classi di immunoglobuline contro gli agenti infettivi? Perché ciascuna di esse svolge funzioni differenti, viene prodotta in tempi differenti dall'incontro con il patogeno e si localizzano in sedi differenti. Solitamente la prima classe di immunoglobulina ad essere prodotta è la IgM che essendo dalle 2 alle 5 volte più grande delle altre classi, svolge una funzione di controllo immediato del processo infettivo attraverso il blocco dell'agente patogeno. Potremmo chiamarla immunoglobulina di trincea. Questo consente al sistema immunitario di produrre successivamente le IgG e le IgA, che sono dotate di una maggiore efficacia protettiva delle IgM. Nel sangue sono presenti tutte queste classi di immunoglobuline. Al contrario, nelle secrezioni come la saliva, il latte materno, le lacrime e il muco che ricopre le varie superfici mucose del nostro organismo, solo le IgA sono presenti. Queste IgA hanno la funzione di rivestire come una vernice asettica, tutte le superfici mucose impedendo l'ingresso di batteri e anche di sostanze allergizzanti. A differenza delle IgA presenti nel siero, quelle presenti nelle secrezioni hanno una struttura «più potenziata» che le rende resistenti alla degradazione da parte di sostanze prodotte dai microorganismi che popolano le superfici mucose.

Il difetto nella produzione delle immunoglobuline porta ad alcune malattie, quali le immunodeficienze primitive, rare ma serie. Qual è il meccanismo?

Sì, ci sono malattie, le immunodeficienze primitive, che sono caratterizzate da un difetto, generalmente su base genetica, nella produzione delle immunoglobuline. A secondo del gene difettivo si può avere un blocco nella produzione di tutte le classi di immunoglobuline, o di una singola classe. Se mancano solo le IgA si parlerà

di deficit selettivo di IgA e le IgA non saranno presenti né nel siero né nelle secrezioni. Il difetto selettivo di IgA rappresenta la forma di immunodeficienza più frequente e i soggetti affetti presentano un maggior rischio di infezioni e una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie allergiche ed autoimmuni dovute, nel primo caso, ad una maggiore penetrazione di patogeni e nel secondo caso ad una maggiore penetrazione di allergeni e antigeni attraverso le mucose.

Perché alcune persone non sono in grado di produrre immunoglobuline?

Finora le cause per cui alcuni soggetti (1 caso ogni 500 individui) non erano in grado di produrre selettivamente le IgA erano rimaste un mistero. Diverse ipotesi erano state formulate nei vari anni ma sempre basate su dati poco convincenti. Questo perché, in assenza della identificazione del difetto genetico, è difficile formulare delle ipotesi valide. Questo mistero è stato in parte risolto da un lavoro recentemente pubblicato online sulla prestigiosa rivista medico-scientifica «Nature Genetics». In questo studio, attraverso una fine analisi genetica condotta su 1635 pazienti con deficit selettivo di IgA, sono stati identificati diversi «loci» genetici che si trasmettono con la malattia, e pertanto vi è una elevata probabilità che in questi loci (segmenti di DNA che contengono diversi geni) sia localizzato il gene responsabile di questa forma di immunodeficienza. Al lavoro hanno partecipato studiosi europei ed americani?

È un lavoro multicentrico che ha visto la collaborazione di gruppi americani ed europei e che è firmato dal sottoscritto, per la parte italiana, anche in qualità di direttore scientifico dell'Istituto di Medicina molecolare «A. Nocivelli» e da Vassilios Lougaris, ricercatore nella Clinica bresciana. Quest'anno, nell'ambito dell'European Reference Network, una commissione ha identificato la Clinica Pediatrica come uno dei 24 centri di riferimento europei per le immunodeficienze primitive, le malattie autoinfiammatorie ed autoimmuni.

Da un punto di vista pratico quali ricadute può avere questa scoperta?

Direi principalmente due. Una scientifica, perché aver identificato i loci che si trasmettono con la malattia apre la strada alla identificazione, al loro interno, del gene difettivo che causa questa forma di immunodeficienza. Il fatto poi che essi siano più di uno, suggerisce che mutazioni in geni differenti possono causare la stessa malattia e nello specifico il difetto selettivo di IgA. La seconda ricaduta, a maggior risvolto pratico, consiste nel fatto che la possibilità di identificare il difetto genetico consente di comprendere meglio i meccanismi che portano le cellule del sistema immunitario a produrre le IgA. Capire come il gene difettivo blocchi la produzione di IgA può permettere di sviluppare strategie terapeutiche che consentano di bypassare questo blocco e quindi ripristinare la produzione delle IgA. In questo modo le mucose dei pazienti con questa malattia verrebbero di nuovo rivestite di questa classe di immunoglobulina: si ridurrebbe quindi l'adesione dei batteri, la penetrazione di antigeni/allergeni, evitando così le infezioni e le allergie.

Il risultato è stato possibile anche grazie alla presenza, al Civile, dell'Istituto di Medicina molecolare «Nocivelli», centro di ricerca e di diagnosi molecolare avanzata per numerose patologie di interesse ginecologico e pediatrico e con il contributo della Fondazione Camillo Golgi e della Jeffrey Modell Foundation, Fondazione americana per lo studio delle immunodeficienze primitive. //

La ricerca italo-americana porta la firma anche del professor Plebani, direttore Clinica pediatrica al Civile