

# **Approccio Immunogenetico allo studio dell'eziopatogenesi della CFS**

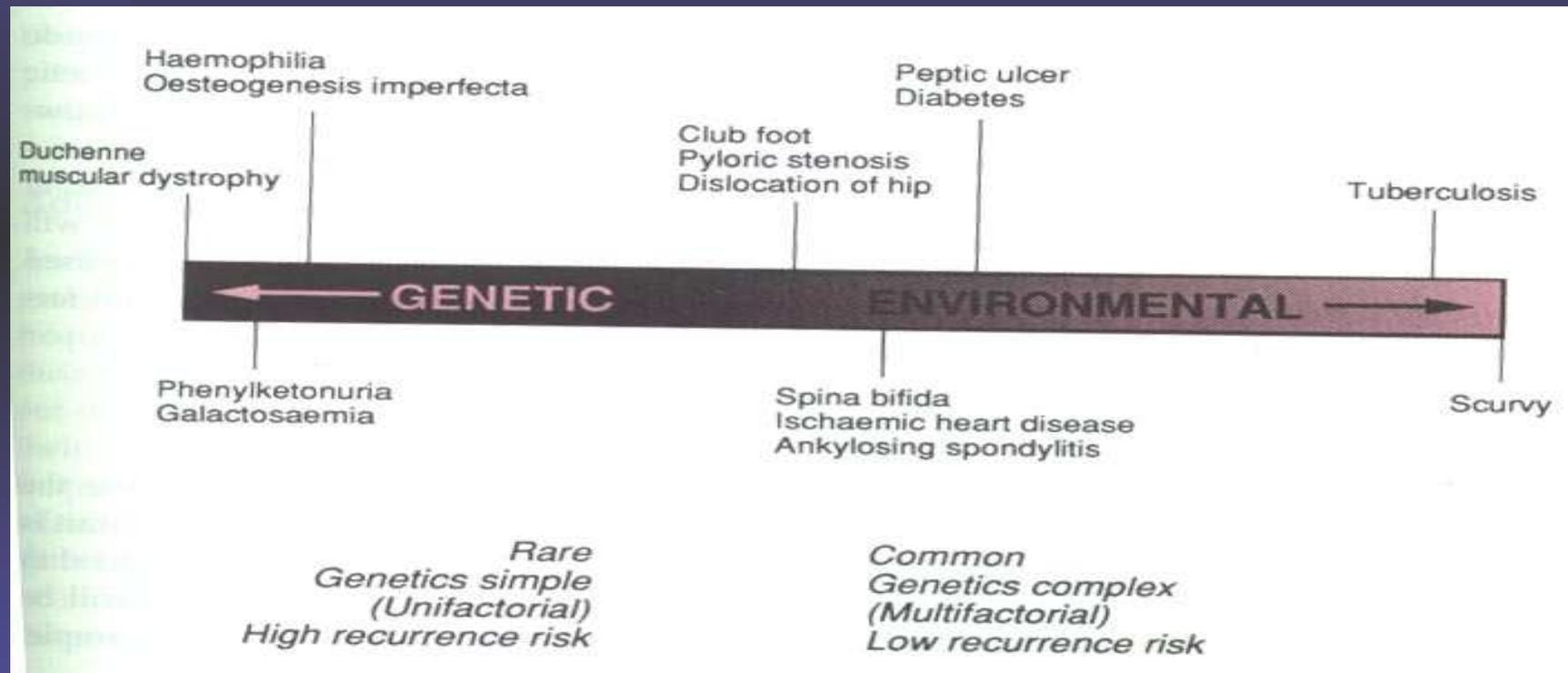
**14 Aprile 2007**

**Dott. Nicoletta Carlo-Stella**

**Dottorato di ricerca in Sanità Pubblica**

**Università di Pavia**

# Interazione Genetica - Ambiente



# Patogenesi Multifattoriale

Esempi:

Iperensione Arteriosa

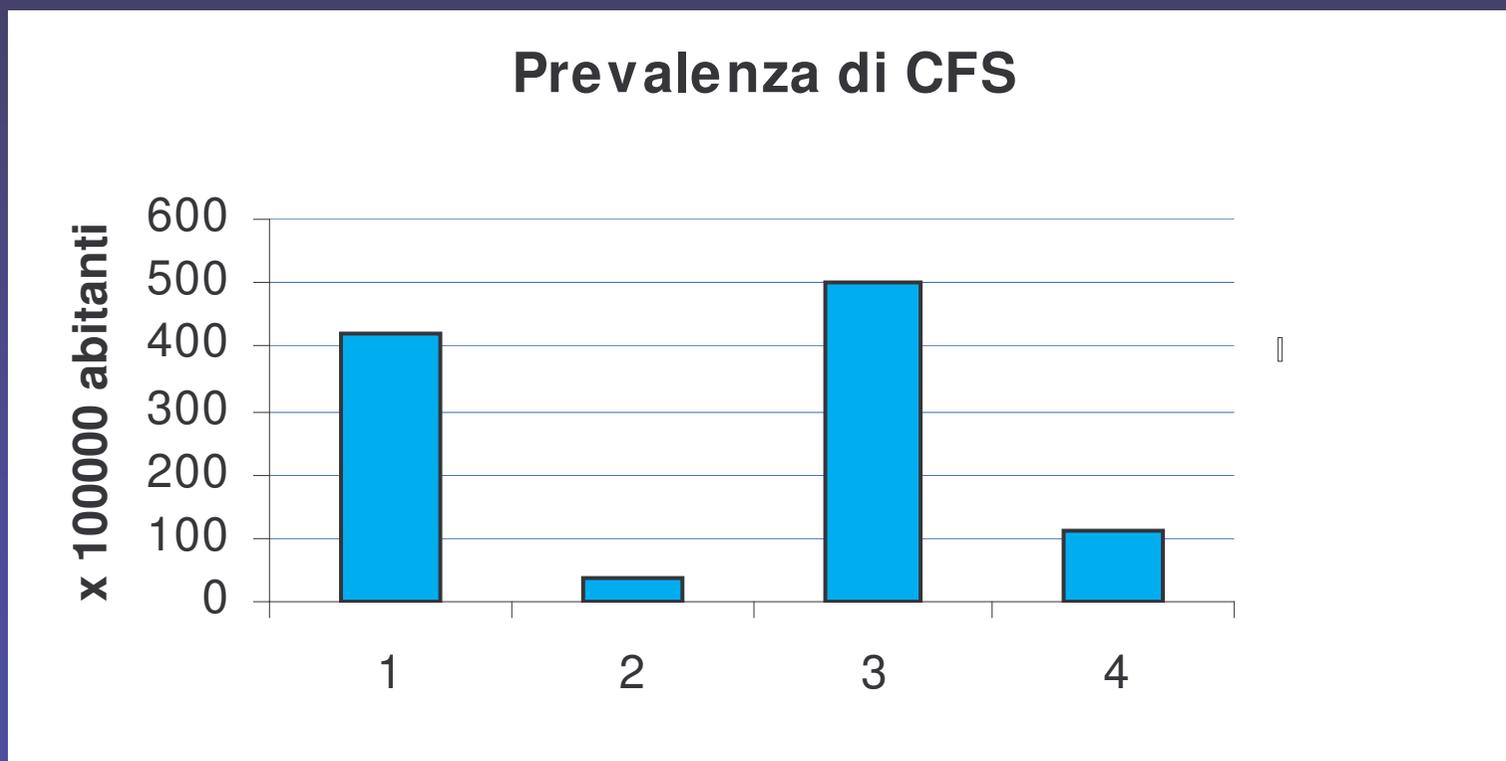
Cardiopatía ischemica

Artrite Reumatoide

Diabete Mellito

# Epidemiologia CFS

1. U.S.A. 2. Australia 3. G.B. 4. Olanda



# Eziopatogenesi

- Variabilità nelle modalità d'insorgenza (acuta, cronica, post-infettiva)
- Variabilità nel decorso clinico (ciclico, ingravescente, stazionario, miglioramento)
- Comorbilità reumatologica, allergica, psichiatrica

# Ipotesi Eziologiche

- Infettiva:
- virus (Epstein-Barr, CMV, HHV6, HTLV, HIV1, HIV2, Enterovirus)
- Candida
- Mycoplasma
- Coxiella b.

# Ipotesi Eziologiche

- Coinvolgimento neurologico:
  - in particolare dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
  - in seguito a una risposta a stress ambientale
  - consegue un'alterata produzione del cortisolo

# Ipotesi Eziologiche

- Coinvolgimento del sistema immunologico:
- Unico dato di laboratorio certo è una diminuita attività litica delle cellule NK
- Non vi sono difetti macroscopici quantitativi o qualitativi
- Tuttavia vi sono molti dati discordanti su citochine, ANA, ICC, presenza di allergie.

# Coinvolgimento Genetico

- Studi su gemelli monzигoti
- Studi su famiglie
- Studi sul sistema HLA
- Studi su DNA microarray

# Sintomi della sickness behavior

Febbre
Debolezza
Spossatezza
Difficoltà di concentrazione
Disturbi del sonno
Riduzione della attività quotidiane
Anoressia

# Cause della sickness behavior

- La sintomatologia può essere riprodotta negli animali di laboratorio iniettando LPS
- Ma anche iniettando alcune citochine nel sistema nervoso centrale degli animali
- Oppure iniettando le citochine in periferia e stimolando il n. vago si ha la produzione di citochine nel cervello e la comparsa della sintomatologia.

# Le Citochine

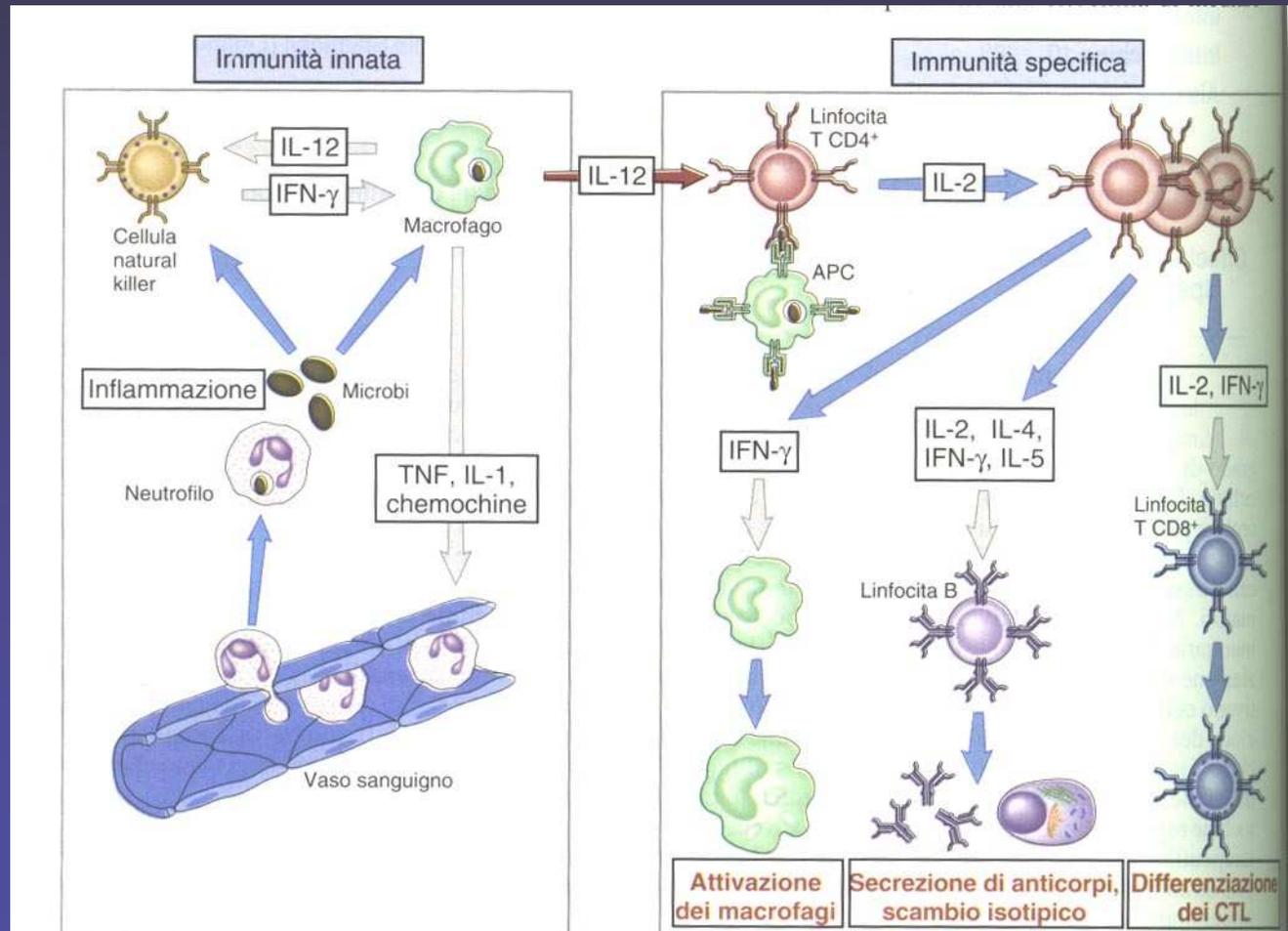


Figura 11-1 Funzioni delle citochine nella difesa dell'ospite.

Nell'immunità innata le citochine mediano le prime fasi delle reazioni infiammatorie ai microbi, attivando le cellule della risposta innata e regolando l'ingresso di cellule e fattori nel sito di infezione.

# Polimorfismi genomici delle citochine

- Proteine di comunicazione intercellulare con azioni pro- ed antiinfiammatorie
- Implicate nella sickness behavior
- Concentrazioni sieriche poco attendibili
- Valutazione della suscettibilità individuale

# Costituzione di una Banca Biologica

## ■ Motivi:

- Suscettibilità alla malattia
- Definizione diagnostica
- Eterogeneità fenotipica
- Controllo efficacia terapeutica

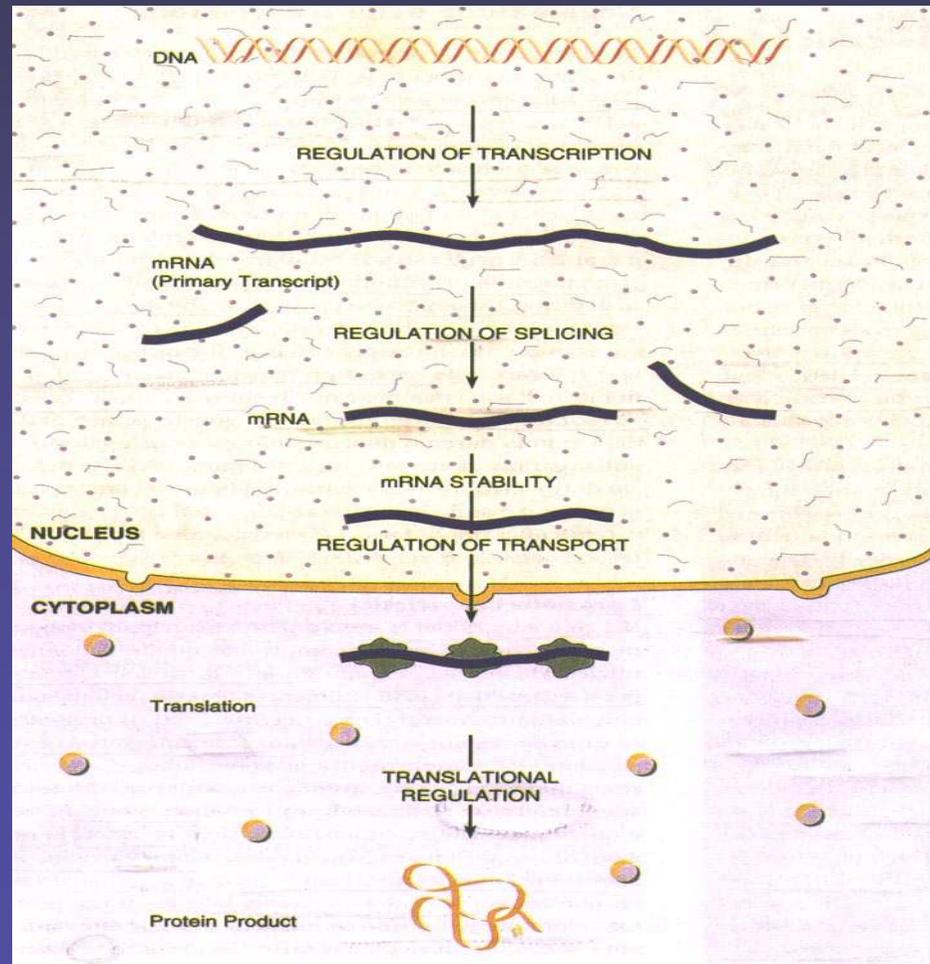
# Banca Biologica

- 80 pazienti
- Provenienza Nord Italia e Toscana
- DNA
- RNAm
- Siero
- Globuli rossi

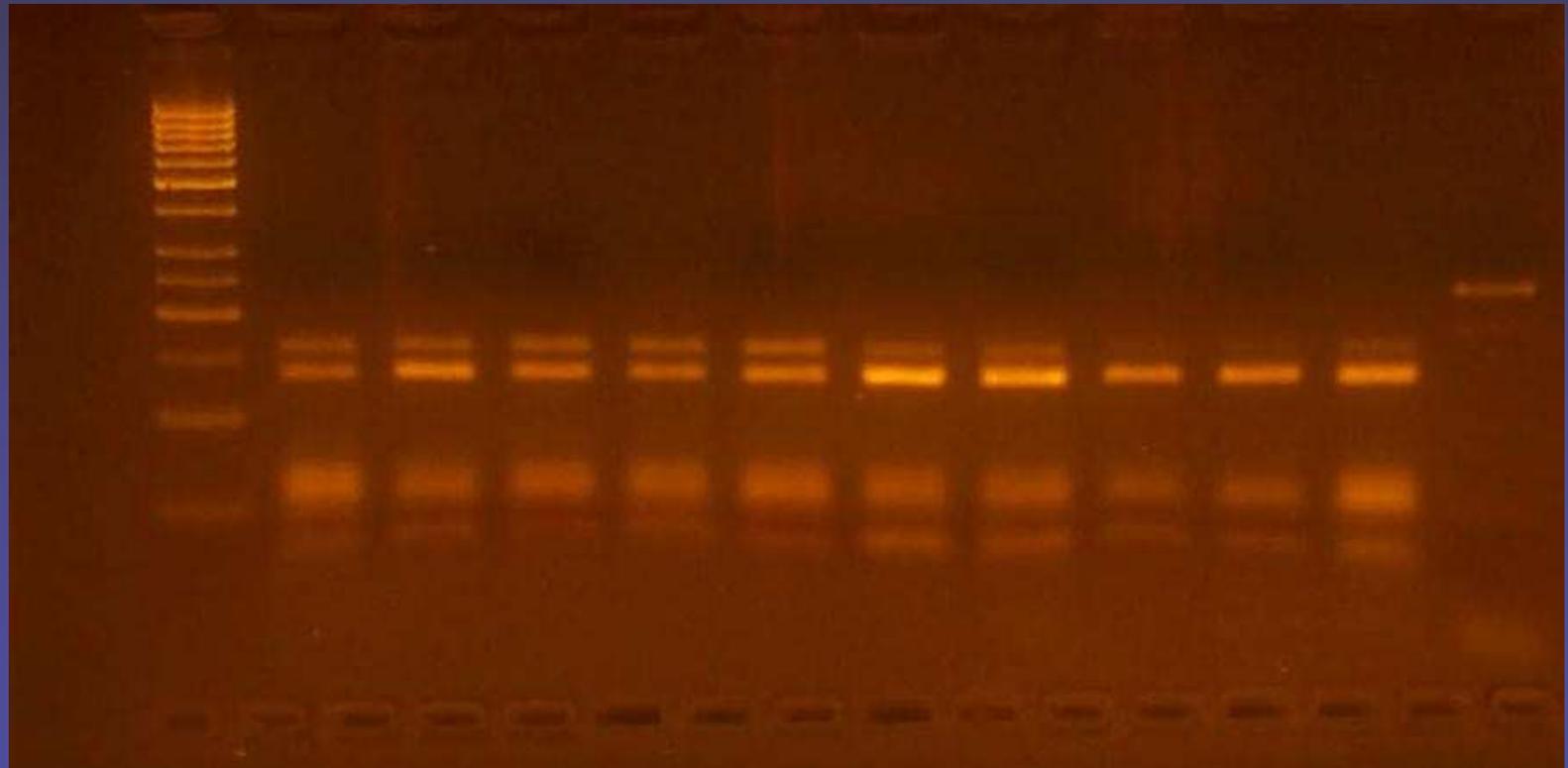
# Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti

<b>Sesso</b>	
F	60/80 (75%)
M	20/80 (25%)
<b>Età (anni)</b>	
Media	44.7
Range	11-68
<b>Durata malattia</b>	
Media	8.9 anni
Range	1-33 anni
<b>Esordio</b>	
Acuto	34/80 (43%)
Subacuto	4/80 (8%)
Cronico	39/80 (49%)
<b>Allergie</b>	
Presenti	30/80 (38%)
Assenti	50/80 (62%)
<b>Artralgie/Mialgie</b>	
Presenti	50/54 (93%)
Assenti	5/54 (7%)

# Raccolta del Materiale Biologico



# Corsa elettroforetica di DNA



# Polimorfismi genomici studiati

- TNF -308 e -857
- IL-6 -174
- IFN Gamma 874
- IL-10 -1082, -819, -592

# Frequenze delle distribuzioni genotipiche nei pazienti (48) e nei controlli(140)

GenePolymorphism	Pazienti		Controlli		P
<b>TNF-308</b>					
AA	1/46	2%	2/143		
AG	9/46	20%	137/143		
GG	36/46	78%	4/143		0.65
<b>TNF-857</b>			63%		<b>0.0049</b>
TT	4/54	8%	11/224	5%	
CT	27/54	50%	64/224	29%	
CC	23/54	42%	149/224	66%	
C	73/108	68%	362/448	81%	
T	35/108	32%	86/448	19%	<b>0.0028</b>
<b>IL-10 -1082</b>					
G/G	8/48	17%	17/140	12%	
G/A	19/48	40%	76/140	54%	
A/A	21/48	43%	47/140	34%	0.096
<b>IL-10 -819</b>					
T/T	4/48	8%	8/140		
C/T	22/48	46%	62/140		
C/C	22/48	46%	70/140		0.75
<b>IL-10 -592</b>			50%		
A/A	4/48	6%	8/140		
A/C	22/48		62/140		
C/C	22/48		70/140		0.75

## Distribuzione delle frequenze genotipiche di TNF-857 in 80 pazienti e controlli (224)

È più frequente il genotipo e l'allele di aumentata produzione di TNF.

<b>TNF-857 p=0.002</b>	Pazienti (80)	Controlli (224)
TT	4/80 5%	11/224 5%
CT	40/80 50%	64/224 28%
CC	36/80 45%	149/224 67%
<b>T p=0.004</b>	48/160 30%	86/448 19%
C	112/160 70%	362/448 80%

# Conclusioni

- È più frequente il genotipo e l'allele di aumentata produzione di TNF.
- È diminuita la frequenza di bassi produttori di IFN gamma.

# Conclusioni

- Un'interpretazione plausibile è che questi soggetti sono geneticamente predisposti a sviluppare una risposta infiammatoria cronica troppo vivace in seguito all'esposizione ad un fattore di origine ambientale che l'organismo del soggetto non riesce ad espellere.