

Malattie genetiche multifattoriali

P.F. Pignatti

*Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica,
Università degli Studi, Verona*

Malattie genetiche e malattie multifattoriali

Le malattie multifattoriali sono dovute a una varietà dei fattori genetici e ambientali. Sono anche chiamate malattie complesse data la eziopatogenesi multipla, la varietà di manifestazioni in individui diversi, e la difficoltà della analisi delle cause genetiche ed ambientali. Le malattie multifattoriali includono tutte le principali malattie comuni dei paesi economicamente più sviluppati, come le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, i tumori, le malattie broncopolmonari, l'osteoporosi, il diabete, l'Alzheimer, l'obesità, ed altre ancora. Si tende ormai a pensare che tutte le malattie possano comprendere una componente genetica che rende gli individui più o meno predisposti alla insorgenza o allo sviluppo della patologia.

La determinazione della componente genetica nelle malattie multifattoriali

La esistenza di una componente genetica in una malattia complessa è di solito stabilita sulla base dalla aumentata ricorrenza dei casi nelle famiglie rispetto alla popolazione generale e della maggiore concordanza per il carattere fra gemelli geneticamente identici rispetto a gemelli non identici o fratelli e sorelle. Possono essere inoltre utili ulteriori indicazioni derivanti da studi in animali sperimentali e da altre osservazioni ancora.

Se si considera che esistono alcune decine di migliaia di geni nel genoma umano e se si aggiunge la possibilità di variazione funzionale di ciascuno di essi, come la frequente produzione di diversi RNA messaggeri a partire da un unico gene, il problema della identificazione dei geni coinvolti nella malattia complessa risulta evidente. Se la variazione biologica che contribuisce a determinare un carattere è dovuta a una miriade di geni, ognuno con effetti modesti, il compito di identificare il ruolo di ciascun gene diventa monumentale. Inoltre, molte malattie

mostrano schemi di ricorrenza familiare che suggeriscono fortemente una interazione fra geni o epistasi, implicando la esistenza di geni multipli che interagiscono fra loro.

La ricerca per la identificazione di geni coinvolti in malattie complesse si può progettare utilizzando diversi approcci, l'approccio del gene candidato oppure l'approccio dei marcatori casuali del DNA, ed eseguire con diversi metodi, il metodo di associazione in casi e controlli o con l'analisi di linkage in famiglie.

La identificazione dei geni coinvolti in una malattia complessa oltre ad indicare i meccanismi eziopatogenetici può offrire la possibilità di prevenzione tramite la determinazione dei fattori genetici individuali di rischio.

Dal gene alla malattia

Abbiamo visto che si possono identificare geni coinvolti in malattie complesse, e citiamo in Tabella I, che è tratta da un recente lavoro, qualche esempio di malattie multifattoriali nelle quali un gene può essere analizzato allo scopo di determinare la variazione di rischio relativo di chi ha un determinato genotipo rispetto a chi ha un altro genotipo. Gli esempi mostrati in Tabella I includono malattie diverse, da ma-

Tabella I. Esempi di mutazioni in malattie complesse.
Tratta da: Botstein e Risch, *Nature Genetics Suppl* 2003; 33:228.

MALATTIE	GENE/MUTAZIONE	RR
Alzheimer	APOE e4	4-15
Trombosi	Fattore V Leiden	5-10
NIDDM	PPAR γ P12A	1,25
IDDM	INS VNTR prom	1,5-2,5
Crohn	NOD2 G908R	6
Ca mammella	BRCA2 N372H	1,3
Ca colon	APC I130K	2
Difetti tubo neurale	MTHFR C677T	2

lattie come l'Alzheimer alla trombosi venosa, i due tipi di diabete, la malattia di Crohn, due tipi di carcinoma frequente, e alcune malformazioni, ma ve ne sono molti altri. I rischi relativi riportati sono sempre relativamente bassi, e variano da 1,25 a 10 in casi diversi. I dati di rischio genetico relativo di sviluppare una malattia multifattoriale, come quelli mostrati in Tabella I, possono costituire la base per lo sviluppo di un test di suscettibilità genetica.

I test di suscettibilità genetica

I test di suscettibilità genetica offrono la possibilità di prevedere il rischio statistico di sviluppare una malattia complessa (genetica predittiva) o di rispondere a un intervento terapeutico (farmacogenetica) sulla base della determinazione del genotipo individuale per una o più mutazioni geniche.

Perché un test di suscettibilità genetica possa essere usato il rischio deve essere accertato mediante la ripetizione indipendente dello studio, vi debbono essere indicazioni per la selezione del gruppo di pazienti da sottoporre al test, e devono essere note possibili misure per la riduzione del rischio in caso di risultato positivo del test. Al momento attuale non sempre è possibile soddisfare questi requisiti. Ciononostante, la frequenza delle malattie oggetto dei test genetici predittivi nelle società economicamente più sviluppate e la grande variabilità individuale nella risposta ai farmaci mettono oggi questi test al centro dell'interesse di ricerca e sviluppo, come risulta anche dall'ultimo censimento italiano dei test genetici effettuato a cura della società Italiana di Genetica Umana (V. sito <http://sigu.univr.it>), dove in terza posizione fra i test genetici più eseguiti in Italia nell'anno 2000, subito dopo HLA e fibrosi cistica, risulta il gene MTHFR.

Un polimorfismo comune nel gene MTHFR è associato negli individui con bassa folatemia ad un significativo aumento della omocisteinemia e del rischio di malattia cardiovascolare ischemica, trombosi venosa profonda, e ictus, come recentemente osservato in una metaanalisi di studi genetici e di studi prospettici (Wald et al 2002). La somministrazione di folato diminuisce la omocisteinemia e potrebbe ridurre il rischio di malattia. Il test genetico permetterebbe di determinare il livello soglia di folato genotipo-specifico per il rischio e di suggerire corrispondenti livelli di folatemia minima necessari a ciascun individuo a seconda del suo genotipo (Girelli et al., 2003).

Alcuni altri geni potenzialmente associati alla suscettibilità alle malattie cardiovascolari sono indicati in Tabella II. La Tabella II riporta alcuni dei casi più studiati ed altri derivanti da nostri studi, di correlazione genotipo fenotipo, come quello dei fattori della coagulazione e la trombosi venosa, di geni della via della renina angiotensina e ipertensione, geni del

Tabella II. Alcuni geni di suscettibilità a malattie cardiovascolari. Rif: 1, Bloemenkamp et al, *Lancet* 1995; 346:1593; 2, Martinelli et al. *NEJM* 1998; 338:1793; 3, Girelli et al, *J Nutr* 2003; 133:1281; 4, Olivieri et al, *J Lipid Res* 2002; 43:1450; 5, Olivieri et al, *J Hypertension* 2002; 20:37; 6, Olivieri et al, *J Hypertension* 2001; 19:879; 7, Martinelli et al, inviato per la pubblicazione.

MALATTIA	GENE	MUTAZ.	FATT. AMBIENT.	RIF.
Trombosi	F V	Leiden	contraccettivi	1
Trombosi	F II	G20210A	contraccettivi	2
Ateroscl.	MTHFR	C677T	ipofolatemia	3
Ateroscl.	APOC3	T-455C	trigliceridemia	4
Ipertens.	ACE	I/D	ACE inibitori	5
Infarto	AGT	M235T	ACE inibitori	6
Infarto	PON2	S311C	fumo	7

trasporto di lipidi e coronaropatia, geni della resistenza agli ossidanti e infarto del miocardio. In ogni esempio si è cercato anche di mettere in risalto un possibile fattore ambientale che contribuisce alla determinazione del rischio individuale, in associazione al fattore genetico.

Data la numerosità dei polimorfismi potenzialmente coinvolti nella suscettibilità genetica individuale, test genetici in formato multiplex saranno certamente assai utili per una analisi più rapida. La genotipizzazione individuale per determinare la predisposizione ereditaria alle malattie complesse o alla risposta alterata ai farmaci dovrà essere affidata alla libera decisione individuale dopo una appropriata informazione, essere sorretta dalla necessaria competenza interpretativa e relazionale specialistica, rispettare la riservatezza delle informazioni.

La persona che desidera conoscere la sua predisposizione a sviluppare una malattia complessa deve essere messa in grado di comprendere il dato probabilistico finale, che sappiamo essere percepito in maniera molto variabile da persona a persona.

In previsione dello sviluppo dei test di suscettibilità genetica per malattie comuni, l'educazione continua dei medici e l'acculturamento della popolazione saranno sempre più importanti.

Conclusioni: lo sviluppo della medicina genomica

Quando saranno definiti gli effetti di geni singoli in tratti complessi e saranno identificati genotipi con effetto importante sul fenotipo, sarà possibile sviluppare test genetici per la genotipizzazione di routine allo scopo di determinare la predisposizione ereditaria alle malattie comuni (Beaudet 1999). In particolare, sarà possibile utilizzare test genetici multipli per determinare la suscettibilità genetica alle malattie comuni con chip di DNA od altro (Collins 2003). I test genetici predittivi di malattie comuni potrebbero essere vicini (Editorial 2001). Andranno comunque rispettate le scelte individuali di sottoporsi o meno al test (Marteau e Lerman 2001). La scoper-

ta della doppia elica del DNA mezzo secolo fa ha coinvolto la attività assistenziale con lentezza, ma sono probabili trasformazioni significative nei prossimi 50 anni. Perché ciò avvenga nel modo migliore, bisogna cambiare la pratica medica e la formazione dei medici per poter realizzare appieno i potenziali benefici (Bell 2003).

Bibliografia

1. Beaudet A L. Making genomic medicine a reality. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1-13.
2. Bell JI. The double helix in clinical practice. *Nature* 2003; 421: 414-6.
3. Collins F. Shattuck laecture-Medical and societal consequences of the human genome project. *NEJM* 1999; 341:28-37.
4. Editorial, This week in the BMJ. *BMJ* 2001; 322:1004.
5. Girelli D, Martinelli N, Pizzolo F, et al. The interaction between MTHFR 677C-T genotype and folate status is a determinant of coronary atherosclerosis risk. *J Nutr* 2003; 133:1281-5.
6. Marteau TM e Lerman C. Genetic risk and behavioural change. *BMJ* 2001; 322:1056-9.
7. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-8.