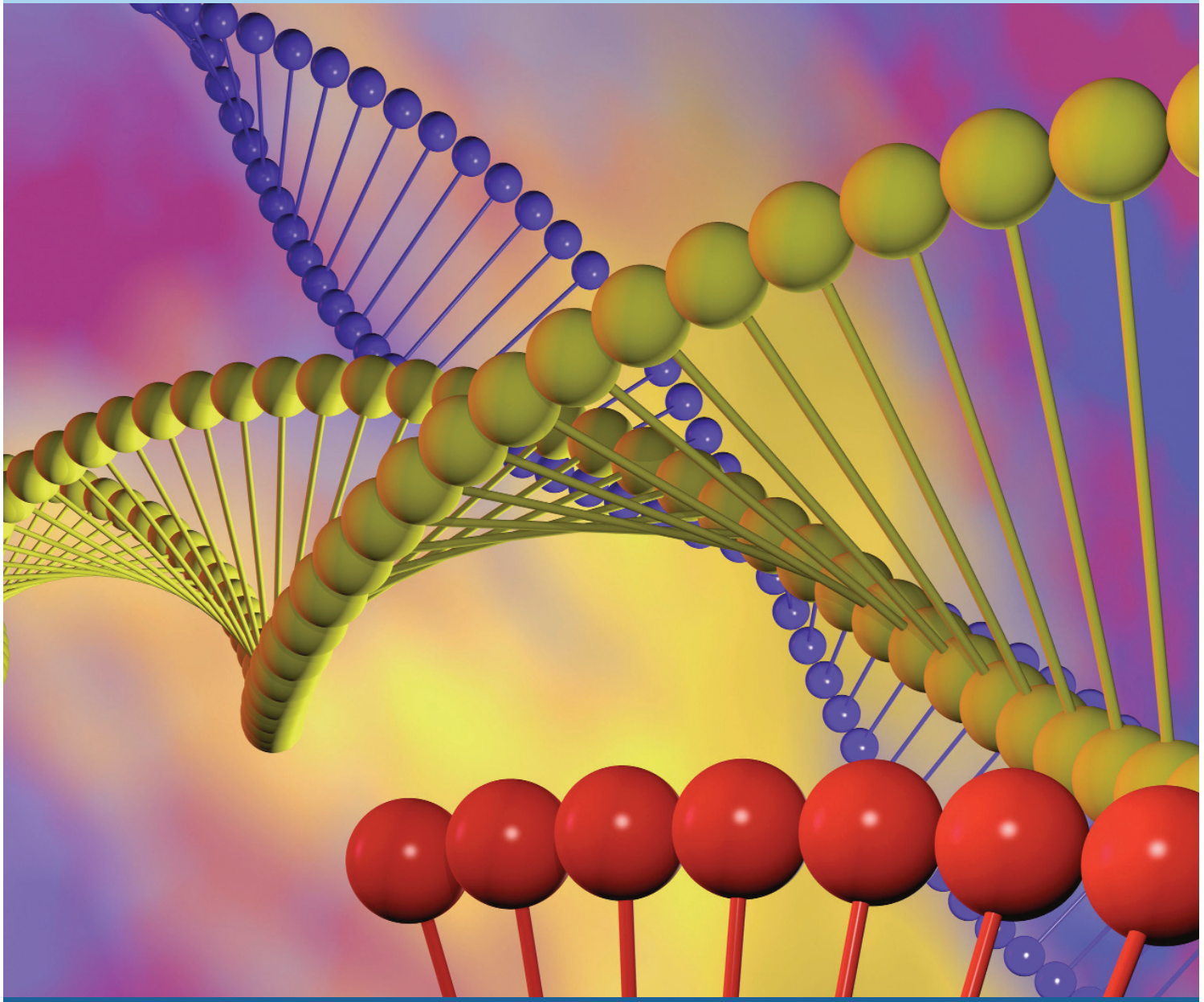
MS *in focus*

Numero 8 • 2006

Genetica e aspetti ereditari della SM



multiple sclerosis
international federation

Federazione Internazionale per la Sclerosi Multipla (MSIF)

La MSIF guida il movimento globale per la SM stimolando la ricerca a comprendere e trattare questa malattia e migliorando la qualità di vita delle persone con SM. Per svolgere questa missione la MSIF si avvale della collaborazione privilegiata delle associazioni nazionali, di professionisti in campo sanitario e della comunità scientifica internazionale.

I nostri obiettivi sono:

- sostenere lo sviluppo di associazioni nazionali per la sclerosi multipla;
- divulgare conoscenze, esperienze e informazioni su questa malattia;
- patrocinare a livello globale la comunità internazionale;
- stimolare la ricerca a comprendere, trattare e curare la sclerosi multipla.

Ideato e prodotto da

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE

01223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467X
© MSIF

Comitato editoriale

Responsabile di redazione e Capo progetto Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Dipartimento Ricerca Sociale e della Sanità, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova, Italia.

Direttori editoriali Helle Elisabeth Lyngborg, MA e Cecilia Neher, MBA, Direttore Informazione e Comunicazione, Federazione Internazionale Sclerosi Multipla.

Assistente editoriale Chiara Provasi, MA, Coordinatrice Progetto, Dipartimento Ricerca Sociale e della Sanità, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova, Italia.

Responsabile del Direttivo della MSIF

Prof. Dr. Jürg Kesselring, MSIF, Capo del Dipartimento di Neurologia, Centro Riabilitazione, Valens, Svizzera.

Membri del Comitato editoriale

Guy Ganty, Capo del Dipartimento di Patologia della Parola e del Linguaggio, Centro Nazionale Sclerosi Multipla, Melsbroek, Belgio.

Katrin Gross-Paju, PhD, Centro Sclerosi Multipla Estonia, Ospedale centrale di Tallinn Ovest, Tallinn, Estonia.

Marco Heerings, RN, MA, MSCN, Infermiere Professionale, Ospedale Universitario di Groninga, Groninga, Paesi Bassi.

Nancy Holland, EdD , RN, MSCN , Vicepresidente Programmi Clinici, Associazione Nazionale Sclerosi Multipla Usa.

Kaye Hooper, BA, RN, RM, MPH, MSCN, Infermiera specializzata, Australia.

Martha King, Direttore Pubblicazioni, Associazione Nazionale Sclerosi Multipla, Usa.

Elisabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Direttore Medico, Associazione Sclerosi Multipla Victoria, Australia.

Chloe Neild, BSc, MSc, Direttore Pubblicazioni, Associazione Sclerosi Multipla Gran Bretagna e Irlanda del Nord.

Elsa Teilimo, RM, Linguista UN, Rappresentante finlandese del Comitato Internazionale Persone con Sclerosi Multipla.

Redazione

Emma Mason, BA, Essex, Regno Unito

Editoriale

L'anno scorso il Comitato editoriale di *MS in focus* ha preso l'importante decisione di dedicare un numero della rivista alla genetica, un argomento complesso e importante per molte persone con SM e per le loro famiglie.

Anche se la storia completa del ruolo della genetica nella SM è ancora in fase di evoluzione, nel corso degli ultimi anni i ricercatori hanno fatto notevoli progressi, che presentiamo in questo numero in un formato che dovrebbe rispondere a domande fondamentali su SM, geni e fattori genetici.

Per questo numero abbiamo coinvolto alcuni dei massimi studiosi al mondo in questo campo. La loro preziosa collaborazione ci ha aiutato a fornire un quadro completo delle conoscenze che abbiamo e della direzione che le ricerche stanno prendendo. Ci auguriamo perciò che apprezziate l'impegno nel raccogliere l'esperienza dei maggiori gruppi di ricercatori al mondo. Infatti questa è la prima volta che si è riusciti a riunire il contributo di una tale quantità di esperti!

Il Professor Alastair Compston dell'Università di Cambridge ha partecipato attivamente a questo numero di *MS in focus* e lo ringraziamo sinceramente per l'aiuto nel chiarire le nostre domande e nell'identificare gli esperti a cui chiedere un contributo. Senza la sua collaborazione non saremmo mai stati in grado di portare a termine un compito così complesso. A nome del Comitato editoriale vorrei inoltre ringraziare tutti coloro che, nonostante i loro molteplici impegni, hanno accettato di partecipare a questo numero estremamente importante della rivista.

Infine, prendendo atto della complessità dell'argomento "Geni e SM", abbiamo redatto un glossario a pag. 27 per aiutare i lettori a comprendere le informazioni. Ci auguriamo che lo troviate utile.

In attesa di ricevere i vostri commenti, vi auguriamo buona lettura.

Michele Messmer Uccelli, Direttore

Indice

Un'introduzione ai geni e SM 4

Comprendere la genetica della SM 7

Le sfide dello studio dei geni 10

Il progresso in genetica e la SM 11

Geni, SM e famiglia 13

Studi genetici di SM dell'infanzia 16

Partecipare a uno studio genetico 17

Influenza geografica: SM e genetica in Giappone 19

I risultati del sondaggio online su genetica e SM 20

Domande e risposte 22

Intervista alla Professoressa Maria Giovanna Marrosu 23

Recensioni 25

Glossario 27

Il prossimo numero di *MS in focus* parlerà di assistenza e SM. Inviate le vostre domande e lettere a michele@aism.it o per posta a Michele Messmer Uccelli presso l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Via Operai 40, 16149 Genova.

Dichiarazione editoriale

Il contenuto di *MS in focus* è basato sulla conoscenza e l'esperienza professionale. Il comitato editoriale e gli autori si impegnano a fornire un'informazione puntuale e aggiornata. Le informazioni fornite in *MS in focus* non intendono sostituire il consiglio, le prescrizioni e le raccomandazioni del medico o di altro professionista sanitario. Per informazioni specifiche e personalizzate consultate il vostro medico. La Federazione Internazionale non approva, sostiene o raccomanda specifici prodotti o servizi, ma fornisce informazioni per aiutare le persone a prendere decisioni autonome.

Un'introduzion

Alastair Compston, Department
of Clinical Neurosciences,
University of Cambridge, Regno Unito

Perché io? La persona con SM si chiede spesso per quali fattori sconosciuti la malattia colpisce una persona e non un'altra, un gruppo di persone e non un altro, una parte del mondo e non un'altra. La risposta è nella struttura genetica dell'individuo e di particolari gruppi etnici. Ma cosa sono questi geni, come funzionano? E infine, si possono riparare?

In questo numero di *MS in focus* affrontiamo queste e altre domande: i rappresentanti dei principali team di ricerca internazionali spiegano perché la comprensione della base genetica della predisposizione alla SM è importante, come si arriva a queste conoscenze in varie parti del mondo, cosa rimane ancora da scoprire e che significato hanno queste scoperte per le persone con SM.

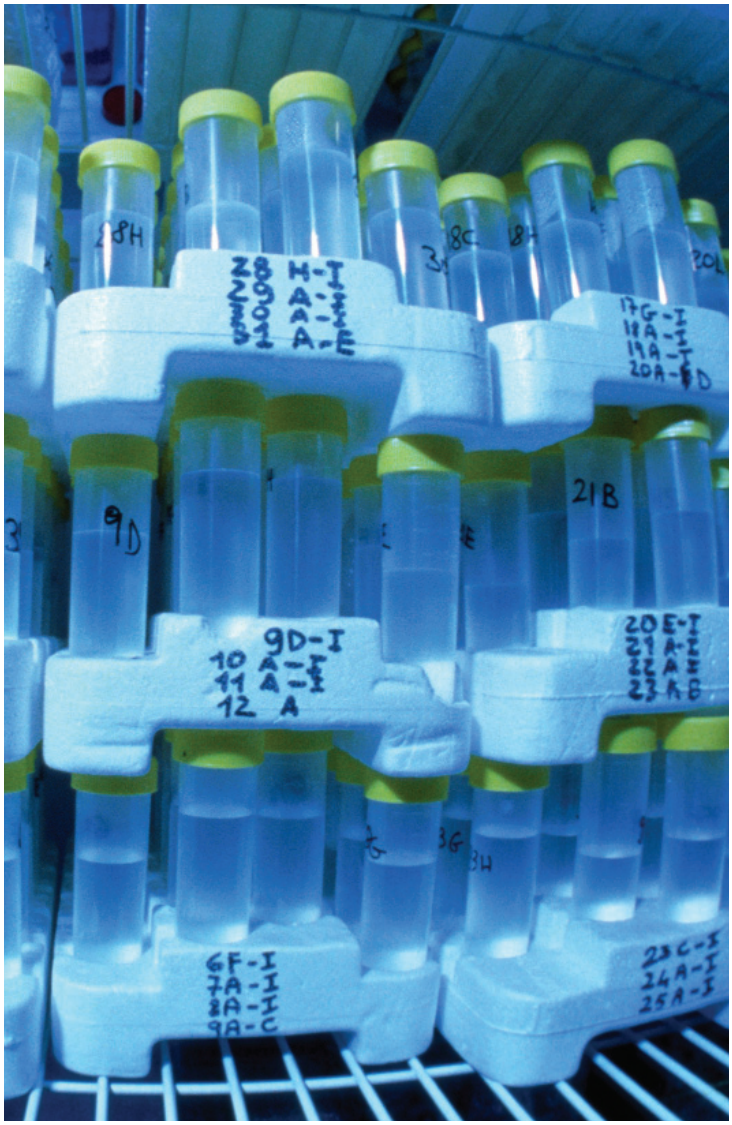
Circa una persona con SM su 5 (20%) ha qualcun altro in famiglia con la SM, ma solo una su 500 nella popolazione generale ha la SM: questa cifra è maggiore di quanto ci aspetteremmo se ammalarsi di SM fosse dovuto al caso. Tutto fa pensare che l'aumento del rischio dipenda più dal legame di stretta parentela che dal vivere insieme durante l'infanzia. Per fortuna il rischio reale collegato a un particolare parente è piuttosto basso. E allora perché preoccuparsi di districare la storia genetica?

Sapere perché alcune persone hanno un rischio maggiore rispetto ad altre di contrarre la malattia non aiuta nell'immediato a risolvere il problema, ma dovrebbe aiutare a comprendere cosa succede al cervello e al midollo spinale delle persone con SM. Fino a poco fa era estremamente difficile cercare di identificare i geni della predisposizione alla SM.

Provette contenenti l'intero genoma umano. L'insieme di queste provette contiene tutto il Dna di una cellula umana: si può quindi chiamare banca genetica umana. Le banche genetiche sono state spesso utilizzate dal Progetto Genoma Umano.

Oggi, col progresso della tecnologia, il problema si può affrontare in modo sistematico con buone prospettive di successo.

ıe ai geni e SM



I geni sono codici o messaggi che determinano tutte le caratteristiche che rendono una persona diversa da un'altra. Lavorano da soli o in gruppo. Attraverso una complessa sequenza di eventi questi codici genetici vengono convertiti nelle proteine che formano tutte le cellule e i tessuti. La maggior parte di questi geni mostra variazioni da persona a persona. Alcuni sono realmente imperfetti e creano proteine difettose, ma si ritiene che questo non sia il caso della SM. L'idea è piuttosto che le persone colpite possano presentare leggere variazioni, chiamate polimorfismi, di geni di per sé normali ma che, per caso, lavorano insieme in modo improprio tanto da alterare impercettibilmente l'attività delle cellule, in particolare di quelle del sistema immunitario, del cervello e del midollo spinale.

Una volta che questa cattiva aggregazione di geni si trova per caso nel genoma (un set completo di DNA) di un individuo, è ragionevolmente possibile che alcuni o tutti questi fattori possano essere condivisi all'interno della famiglia per il normale meccanismo dell'ereditarietà. In altre parole: se un particolare gene contribuisce alla SM e due persone all'interno della stessa famiglia hanno la malattia, allora è probabile che quei due individui abbiano ereditato la stessa parte di genoma a rischio. È possibile fare luce sugli effetti genetici anche facendo confronti tra persone con SM e individui non imparentati che non la hanno.

Questo numero di *MS in focus* spiega come i ricercatori medici hanno lavorato con le persone con SM, in particolare con quelle con casi all'interno della stessa famiglia, cercando di identificare e mappare i geni che aumentano la predisposizione. L'avanzamento della ricerca è stato lento per vari motivi e molte domande sono ancora senza risposta. In che direzione dovrebbe indirizzarsi la ricerca e come dovrebbe essere organizzata? Prima del Progetto Genoma Umano aveva senso prendere candidati significativi dall'elenco di geni che erano già stati identificati (sempre più ampio). Il lavoro di indovinare quali potessero essere coinvolti non è stato molto produttivo, anche se ha identificato nell'HLA (noto anche come il "complesso maggiore di istocompatibilità" o

MHC) geni di predisposizione alla SM (probabilmente i più importanti). Le proteine HLA si trovano sulla superficie di tutte le cellule e agiscono da segnale per il sistema immunitario per dare conferma che la cellula fa parte del corpo e non deve essere attaccata.

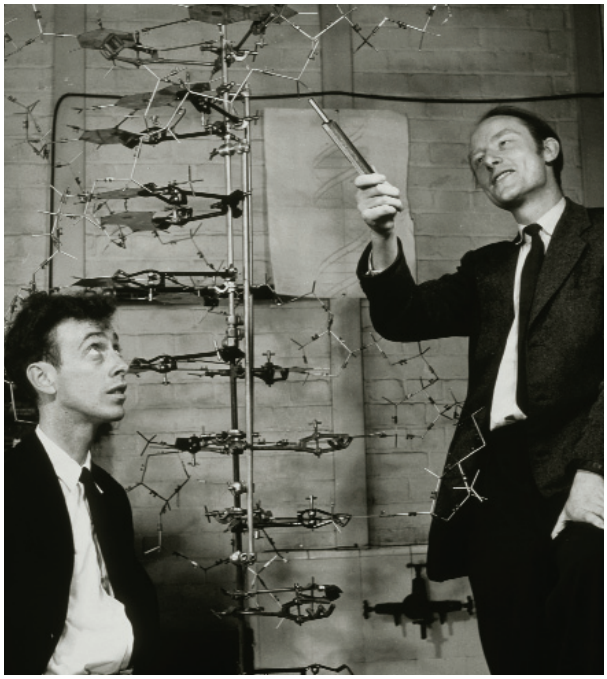
Il Progetto Genoma Umano ha offerto un'opportunità di progresso decisamente migliore: ha identificato e mappato a uno a uno tutti i 30.000 geni che possediamo e ha dato inizio al processo di caratterizzazione delle differenze tra gli individui, rendendo possibile una ricerca sistematica. Potremmo essere sopraffatti dalla quantità di informazioni che ci vengono dalle moderne tecniche di analisi di dati ma, allo stesso tempo, vengono anche formulati nuovi metodi per analizzare questi dati e vedere il quadro generale.

Da chi può venire il miglior aiuto in questa ricerca? Si è dovuto decidere se, per ottenere risposte più velocemente, è meglio lavorare con famiglie che presentano più casi di SM o concentrare l'attenzione sulle persone che hanno la malattia indipendentemente dall'esistenza di una storia familiare. Entrambi gli approcci possono essere utili anche se in modo diverso.

Una volta identificati i geni possono essere riparati? Non c'è alcuna possibilità di una terapia genetica mirata a inserire un set completamente nuovo di polimorfismi "migliori". In ogni caso questi geni sono sani e presumibilmente per molti altri aspetti stanno lavorando molto bene.

Sono solo i geni a rischio la causa della malattia? Chiaramente no: queste sono strutture perfettamente sane e la predisposizione, o rischio, è solo teorica; deve avvenire qualcos'altro che libera l'effetto negativo di questi geni. A generare la malattia sono presumibilmente fattori scatenanti di tipo ambientale come i virus.

A volte la nozione di rischio genetico implica una responsabilità. Da dove provengono questi geni? Le origini della SM sono oscure ma pare



James D. Watson e Francis Crick, autori della scoperta della struttura del DNA negli anni '50, scoperta che è valsa loro il Premio Nobel nel 1962. Questo lavoro gettò le basi del Progetto Genoma Umano.

essere più comune negli europei del nord, e in particolar modo tra popoli nordici, rispetto ad altre popolazioni. I vichinghi sono stati accusati di avere diffuso i geni che ne aumentano il rischio. Può anche essere, ma probabilmente quei geni appartenevano ai loro predecessori e non sono improvvisamente emersi dal nulla.

Ecco dunque un mistero pronto a essere risolto. Nei prossimi anni è previsto che il genoma umano venga rimappato da vari gruppi internazionali di ricerca e le aspettative di scoprire alcuni, se non tutti, i geni che contribuiscono alla predisposizione alla SM sono molto alte. Ci si attende che le nuove scoperte forniscano ulteriori rivelazioni sui meccanismi della malattia e ci aiutino magari a individuare trattamenti specifici per gli individui che hanno una risposta migliore. Le nuove conoscenze completeranno il puzzle e ci permetteranno con maggiore facilità di leggere, comprendere e risolvere il grande quadro della SM.

Comprendere la genetica della SM

Grame Stewart, Westmead Hospital, Sydney, e Trevor Kilpatrick, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

La sclerosi multipla è una malattia complessa e influenzata da molti fattori, non scatenata da una causa singola. I fattori genetici o ereditari sono importanti, ma lo è altrettanto l'esposizione ambientale. Questo distingue la SM dalle condizioni genetiche chiamate "semplici" in cui la malattia è causata da un difetto in un unico gene. La predisposizione genetica alla SM pare coinvolgere più geni (forse 5-10) che interagiscono fra loro e con i fattori ambientali. La ricerca della genetica nella SM implica perciò la ricerca di geni che contribuiscono alla predisposizione e/o alla gravità e ad altri aspetti della malattia. Di recente la ricerca genetica si è estesa allo studio delle variazioni ereditate in risposta al trattamento (farmacogenetica).

Come si sa che i geni sono importanti nella SM?
Per molti anni è stato evidente che i familiari di una persona con SM hanno una maggiore possibilità di contrarre la malattia, e più sono geneticamente vicini maggiore è il rischio. Se il rischio non sembra aumentare nei familiari non imparentati (come moglie e marito), diventa invece particolarmente elevato nei figli di due genitori con SM. Un grande studio di persone con SM adottate a meno di un anno di vita ha dimostrato chiaramente che il rischio è in gran parte dovuto a fattori genetici piuttosto che all'ambiente.

Negli anni '70 è stato scoperto un rapporto molto stretto tra la SM e i geni che controllano la funzione delle cellule immunitarie: i geni HLA. Nella popolazione di origine nordeuropea circa il

Foto: per gentile concessione dell'Institute for Immunology & Allergy Research, Westmead Millennium Institute

60% delle persone con SM ha uno stesso tipo di allele HLA, presente solo nel 20% della popolazione generale. La relazione tra SM e indicatore genetico, insieme ad altre, configura una parte importante della "genetica della SM". Molti gruppi di ricerca in tutto il mondo sono coinvolti nella ricerca genetica grazie al Progetto Genoma Umano, che ha portato a una completa mappatura dei cromosomi umani, e grazie al progresso delle tecnologie per identificare rapidamente molti geni.

Da cosa deriva l'influenza genetica?
I geni contengono informazioni ereditate dai genitori, utilizzate per creare le proteine, che sono i componenti di tutte le cellule viventi: alcune forniscono materiali essenziali di costruzione; altre controllano l'uso delle fonti di energia e lo smaltimento dei prodotti di scarto; altre agiscono come messaggeri; altre riconoscono e distruggono batteri e virus; altre sono i principali regolatori delle attività dei geni e della loro capacità di produrre altre proteine.

La predisposizione verso alcune malattie, in particolare quelle trasmissibili direttamente da genitore a figlio, si verifica quando geni anormali vengono copiati nello sperma o negli ovuli, portando così alla perpetuazione delle proteine che funzionano in modo anomalo e quindi alla malattia ereditaria. Nel caso della SM e di altre malattie complesse è più facile invece che vi siano dei cambiamenti lievi nella struttura e nel funzionamento di una combinazione di proteine piuttosto che una mutazione devastante in una sola proteina. Queste combinazioni aumentano il rischio di malattia ma non ne sono l'unica causa: anche i fattori ambientali vi giocano un ruolo.

Molte delle proteine prodotte dai geni non agiscono in modo isolato ma come parte di sequenze, come gli ingranaggi di una catena di produzione. Come nell'industria, è possibile compensare un singolo problema, ma se si presentano più difetti lungo un'unica sequenza, o difetti sia nelle sequenze primarie sia in quelle ausiliarie, emergono predisposizioni più evidenti; c'è un effetto moltiplicatore. Inoltre, se le proteine regolatrici sono difettose, è probabile che esercitino la loro influenza in più punti di una singola sequenza o in molte sequenze.

La diversa predisposizione a malattie complesse dipende dalla diversità genetica causata da due fattori principali: primo, la composizione genetica di un bambino è un insieme dei geni dei due genitori. Secondo, sezioni di DNA dei genitori che avevano ricevuto contributi da entrambi i loro genitori possono scambiare il posto o "ricombinarsi" quando si formano lo sperma o gli ovuli, e provocare ulteriori diversità. Un certo numero di variazioni minori nella codificazione genetica di una sola proteina può aumentare la predisposizione, che aumenta ancora nel caso di diverse combinazioni di variazioni minori in diversi geni in una singola sequenza o in sequenze che interagiscono. Queste influenze possono verificarsi anche in un dato tipo di cellula o tra cellule che interagiscono. Per esempio le variazioni possono essere presenti sia nelle cellule

Gli scienziati ritengono che bassi livelli di esposizione alla luce solare nell'infanzia possano avere influenza sulla predisposizione alla SM.

immunitarie, sia in quelle del cervello o del midollo spinale. Questo spiega perché nessuna "firma" genetica conferisce predisposizione alla SM e perché malattie complesse come la SM non sono di solito trasmesse direttamente da genitore a figlio ma causate dall'esclusiva "miscela" genetica di ogni persona.

Perché la ricerca sulla genetica della SM è così importante?
Perché la scoperta di geni della SM fornirà informazioni fondamentali sul meccanismo della malattia. Questo ci farà comprendere meglio le cause della SM e sviluppare nuovi metodi di cura e prevenzione. C'è una reale speranza che nel futuro i test genetici possano predire le probabilità di beneficio (o di effetti collaterali) di

una terapia particolare e che perciò si possa curare in modo più personalizzato come avviene già per altre malattie, anche se siamo solo all'inizio.

Quali sono i primi geni da studiare nella SM?
Dovendo trovare circa 5-10 geni tra i 30.000 conosciuti del genoma umano la ricerca può sembrare impossibile. Le attuali conoscenze della SM però aiutano i ricercatori a focalizzare la loro attenzione su determinati gruppi di geni.

Si ritiene che la SM sia una malattia autoimmune: malattie che esordiscono quando il sistema immunitario, così importante nella difesa da batteri e virus, si rivolge in modo inappropriato contro i tessuti del proprio corpo. Nella SM a essere attaccati sono il cervello e il midollo spinale. È quindi probabile che fra i geni che determinano la predisposizione alla SM ci siano quelli che influenzano le cellule immunitarie verso quest'attacco. È probabile che siano coinvolti anche i geni che influenzano il livello di danno al sistema nervoso e la sua capacità di ripararlo.

Esistono esempi del modo in cui i geni potrebbero interagire con l'ambiente?
Secondo un'ipotesi attuale la bassa esposizione alla luce del sole durante l'infanzia può predisporre alla SM a causa della diminuzione della vitamina D, che smorza le risposte immunitarie ed è prodotta di norma nella pelle dall'esposizione alla luce ultravioletta. L'influenza genetica si può qui rivelare in modo plausibile con varianti della proteina del recettore della vitamina D o di altre proteine che si attivano quando la vitamina D si lega al suo recettore. Ciò comporterebbe una variazione individuale nel grado di modulazione del sistema immunitario, indotta da un certo livello di esposizione alla luce solare e dalla produzione di vitamina D. Così le differenze nella struttura genetica potrebbero contribuire a determinare la predisposizione individuale quando molte persone sono esposte uniformemente a un fattore ambientale, per esempio poca luce solare.

Direzione futura nella genetica della SM
La genetica della SM non è un fenomeno semplice che verrà chiarito dall'analisi di pochi individui. Data la probabilità che siano coinvolti più geni, ognuno dei quali causa di un piccolo effetto e nessuno costantemente coinvolto in tutti gli individui colpiti, è chiaro che saranno necessari studi di molte migliaia di persone con SM per individuare i geni di predisposizione alla SM. Questi studi richiedono un impegno grandissimo che implica il reclutamento di partecipanti, la valutazione della composizione genetica di ognuno delle molte migliaia di segmenti ricombinati, o aplotipi, presenti in ogni individuo, e poi un'analisi statistica dettagliata. Malgrado queste difficoltà si tratta di un puzzle genetico che dobbiamo cercare di chiarire se vogliamo raggiungere risultati significativi nella comprensione della SM. Gruppi di ricerca in molti paesi in tutto il mondo stanno collaborando in questo sforzo.

Le sfide dello studio dei geni

Jorge R Oksenberg, PhD e Stephen L Hauser, MD, Department of Neurology, University of California, San Francisco, USA

La comprensione delle radici genetiche della SM può favorire la scoperta dei meccanismi di base della malattia e portare a nuovi e più efficienti modi di trattare, e forse di prevenire, la malattia stessa.

Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetics Group

Le ricerche suggeriscono prepotentemente che i geni influenzano non solo chi è a rischio di SM ma anche fattori quali l'età in cui compaiono i primi sintomi, la gravità, la progressione della malattia e la risposta ai farmaci. Prevediamo implicazioni importanti per questo tipo di indagine. Per esempio, in futuro, il profilo genetico potrà aiutare il neurologo ad abbinare gli individui a terapie e strategie di gestione della malattia personalizzate.

Che la SM avesse un aspetto genetico è stato individuato prima della fine del XIX secolo, ma il progresso è stato lento e pare al di là delle possibilità di qualsiasi gruppo singolo di ricerca. Data la complessità dei meccanismi biologici della SM, affrontare questo problema in modo significativo e decisivo richiede lo sviluppo di una stretta collaborazione tra i vari gruppi di ricerca in modo da ottenere un sufficiente livello di esperienza multidisciplinare in campi diversi quali la neuropatologia, la genetica, la statistica, la matematica, la genealogia, l'epidemiologia e la biologia molecolare.

Sebbene l'identificazione dei geni coinvolti e della loro azione sia un compito enorme, è probabile che i recenti sviluppi metodologici, la comprensione migliore della patologia e la definizione della struttura dell'intero genoma umano ci diano nel prossimo futuro delle risposte.

Anche la trasposizione delle informazioni genetiche dal laboratorio alla clinica può rappresentare una sfida. Per esempio, se il gene che si scopre essere coinvolto nel processo della malattia ha varie e diversificate funzioni importanti per l'organismo, può essere difficile manipolarlo o colpirlo perché esiste il rischio di effetti nocivi. Ma se il gene è fra i meno essenziali per una funzione fisiologica normale allora potremmo selezionare elementi chimici o molecole naturali che interagiscano con esso, lo blocchino o lo neutralizzino. Potremmo anche sviluppare anticorpi terapeutici, per esempio, che neutralizzerebbero l'agente negativo.

L'obiettivo a breve, medio e lungo termine di tutta la ricerca genetica è ridurre l'impatto della SM e applicare le importanti scoperte fatte per migliorare la capacità di prevenire, diagnosticare, trattare e curare la SM.

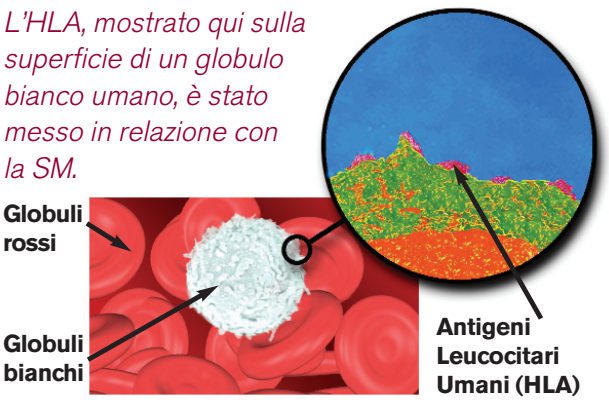
Il progresso in genetica e la SM

Stephen Sawcer, University of Cambridge Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Regno Unito e Mark Daly, Massachusetts General Hospital, Boston e The Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, Massachussetts, USA

L'osservazione dell'influenza esercitata dai fattori genetici sulla predisposizione alla SM ha suggerito di indirizzare gli sforzi nell'identificazione dei geni responsabili: il loro riconoscimento quasi sicuramente consentirà di comprendere i meccanismi responsabili della malattia. È logico attendersi effetti profondi e benefici da queste conoscenze che ci permetteranno alla fine di abbreviare, curare o addirittura prevenire la SM.

A oggi la scoperta più importante di questi studi è l'identificazione di un legame tra la SM e gli "Antigeni Leucocitari Umani" (HLA), proteine presenti sulla superficie delle cellule, con cui il sistema immunitario distingue tra le cellule sane e quelle da eliminare perché provenienti da un organismo estraneo, infette da virus o cancerose.

L'HLA, mostrato qui sulla superficie di un globulo bianco umano, è stato messo in relazione con la SM.



I sei principali antigeni sono conosciuti come HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1 e DQB1. Come tutte le proteine ognuno di questi antigeni è codificato da un gene specifico ed è interessante notare che i geni per queste sei proteine si trovano tutti molto vicini l'uno all'altro sul cromosoma numero 6. Ognuno di questi antigeni si presenta in molte forme differenti che corrispondono a sequenze di DNA leggermente diverse. Per esempio ci sono più di 500 diverse forme di HLA-B (il gene con più varianti conosciuto). Gli studiosi si riferiscono a diverse versioni dello stesso gene chiamandole "alleli" e perciò direbbero che ci sono più di 500 diversi alleli conosciuti per il gene HLA-B, ognuno dei quali codifica una forma leggermente diversa della proteina HLA-B.

Per ognuno di questi sei geni un individuo eredita un allele ciascuno dalla madre e dal padre. La serie particolare di 12 alleli (due per ogni gene) di un individuo è quindi difficilmente la stessa serie di un altro individuo a meno che non siano parenti. I medici si riferiscono proprio a questa particolare serie di antigeni quando parlano del "tipo di tessuto" che caratterizza ogni persona. In caso di trapianto, quindi, ove è necessario "far combaciare il tipo di tessuto" tra donatore e ricevente, bisogna trovare un donatore con la stessa serie di antigeni HLA del ricevente. Se il

tessuto non è compatibile il sistema immunitario del ricevente individuerà la serie diversa di antigeni, rifiuterà l'organo come estraneo e lo distruggerà.

Alcuni di questi antigeni sono più comuni nelle persone con SM che nella popolazione generale. L'associazione più forte si riscontra con l'allele 15 del gene HLA-DRB1, presente nel 25 per cento della popolazione del Regno Unito. Pertanto, su una popolazione di circa 60 milioni di persone, circa 15 milioni hanno questo allele, presente invece nel 60 per cento delle 60.000 persone con SM nel Regno Unito. Questo spiega alcuni importanti effetti genetici rilevanti nella SM. Primo, la grande maggioranza di persone con l'allele a rischio non svilupperà la malattia: 15 milioni di persone hanno l'allele 15 ma solo circa lo 0,3 per cento di loro sviluppa la malattia. In altre parole, anche se l'allele aumenta la probabilità di insorgenza della malattia, l'effetto è limitato e più del 99 per cento di coloro che lo presentano non svilupperanno la SM. Secondo, l'allele non è necessario per manifestare la malattia: circa il 40 per cento delle persone con SM non lo presenta.

Nonostante l'associazione tra la SM e l'HLA sia stata riconosciuta più di 30 anni fa, gli studiosi stanno ancora cercando di scoprire come sia possibile che ereditare particolari alleli HLA influenzi il rischio di sviluppare la SM. È chiaro che i geni HLA determinano solo una piccola parte della predisposizione. Da molto tempo i ricercatori vogliono scoprire effetti simili nel resto del genoma, che però è così grande che i fattori rilevanti potrebbero essere milioni. In più, dato che gli effetti dei geni importanti singolarmente sono modesti, ogni fattore potenzialmente interessante deve essere studiato in centinaia o migliaia di persone con SM per poter essere identificato in modo decisivo.

Esaminare centinaia di migliaia o milioni di fattori in molte centinaia o migliaia di persone è stato finora tecnicamente impossibile. In passato gli studiosi che ricercavano i fattori

genetici della predisposizione alla SM potevano considerare solo un numero esiguo di fattori da pochi geni attentamente selezionati. Purtroppo questi sforzi non hanno condotto a scoperte attendibili al di là dell'HLA, ma ci hanno insegnato molto sui metodi e i problemi da superare per identificare le cause genetiche della SM.

È ora chiaro che l'analisi genetica è pronta a cogliere i frutti di decenni di sforzi accademici, molti dei quali sostenuti dalle persone con SM e dalle associazioni SM. I requisiti per svolgere ricerche sistematiche più ampie delle variazioni del DNA nel genoma umano sono stati finalmente identificati: sono stati reclutati in progetti di ricerca genetica gruppi numerosi e attentamente valutati di persone con SM; il Progetto Genoma Umano e altri progetti successivi hanno fornito conoscenze dettagliate su milioni di varianti di sequenze di DNA nel genoma umano, che potrebbero avere un ruolo nella malattia; una tecnologia poco costosa per valutare queste varianti del DNA sta ora diventando disponibile. Le prospettive di successo sono così brillanti che organizzazioni profit si interessano ora a questo campo.

L'identificazione dei geni che determinano la predisposizione alla SM sembra sempre più a portata di mano. Quando questi studi riveleranno i geni coinvolti sarà essenziale confermarne la rilevanza studiando molte persone con SM. Perciò non bisogna dimenticare di sostenere il reclutamento continuo dei partecipanti.

Geni, SM e famiglia

Gorge C. Ebers, The Wellcome Trust Centre for Human Genetics e The Department of Clinical Neurology University of Oxford, Regno Unito e A. Dessa Sadovnick, Department of Medical Genetics and Faculty of Medicine, Division of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, Canada e Hospital Notre Dame, Montreal, Canada

È familiare a molti il concetto di malattia legata a un singolo gene, in cui la presenza o l'assenza di una forma del gene determina, in gran parte, l'occorrenza della malattia, per esempio la malattia di Huntington, la distrofia muscolare o l'anemia falciforme. È relativamente recente la scoperta che le malattie più comuni della vita adulta, tra cui la SM, sono il risultato di interazioni complesse tra i geni e l'ambiente.

Questo concetto è emerso negli ultimi due decenni in gran parte come conseguenza di studi familiari longitudinali (chiamati di epidemiologia genetica), soprattutto quelli canadesi. Questi studi, in cui sono stati arruolati

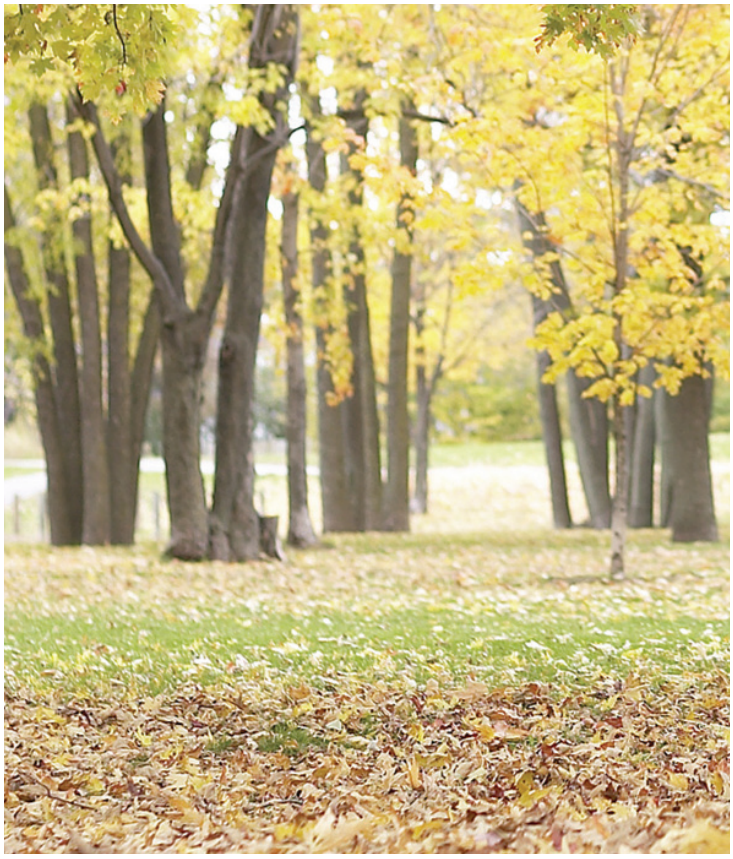
gemelli, figli adottivi, fratellastri e figli di matrimoni tra cugini di primo grado, hanno formato un quadro uniforme. Il rischio di predisposizione alla SM chiaramente non è dovuto al microambiente familiare condiviso. Gli effetti ambientali appaiono esercitare la loro influenza a un livello ampio, che implica il clima e/o la dieta come importanti fattori causali. Vivere semplicemente sotto lo stesso tetto di una persona con la SM o di una persona destinata a svilupparla non aumenta il rischio. Questa spiegazione risale al tempo dello studio canadese sui gemelli di 20 anni fa.

Che cosa si sa sul rischio di ereditarietà della SM?

Le persone con SM possono avere il timore di trasmettere la malattia ai figli. Il rischio di ricorrenza (la possibilità che un altro membro della famiglia possa sviluppare la SM se uno la ha già) per parenti di primo grado (genitori, bambini, fratelli e sorelle) di persone con SM è stato valutato dall'osservazione nel corso di molti anni. Sebbene possa variare in particolari circostanze, se un genitore ha la SM la possibilità che i figli eventualmente sviluppino la malattia è di circa il 3-5% e ciò dipende dal sesso del genitore e del figlio. È molto simile al rischio che hanno i fratelli e le sorelle del genitore ammalato. Questo rischio si abbassa con la diminuzione della proporzione di geni condivisi dagli individui. Per esempio, mentre i figli condividono metà dei geni con ogni genitore, i cugini di primo grado condividono solo un ottavo dei geni e perciò il loro rischio di sviluppare la SM è appena sopra lo 0,5%.

I rischi globali di ricorrenza del 3-5% possono sembrare bassi, ma è pur sempre un rischio 50 volte superiore alla popolazione generale. Per spiegarsi meglio, una persona con SM con 5 figli avrebbe una possibilità su cinque che uno di questi figli sviluppi la SM nel corso della vita.

Gli studi genetici epidemiologici indicano con chiarezza che l'aumento di rischio tra parenti biologici comparato alla popolazione generale è



geneticamente determinato. Una maggiore influenza deriva dal complesso maggiore di istocompatibilità, una regione individuata sul cromosoma 6, importante nella funzione immunitaria. Di recente è stato dimostrato che l'allele (forma del gene) ereditato dal figlio da ogni genitore influenza il rischio totale di SM. È possibile che nel prossimo futuro le persone ricevano informazioni più precise sul rischio che i loro figli sviluppino la SM dato che è stato possibile, grazie a questo lavoro, identificare certi alleli che sembrano eliminare la malattia. Negli anni a venire sentiremo sempre più spesso parlare di questo metodo di indagine.

Studi canadesi sui fratellastri, sui gemelli non identici, sui loro fratelli non gemelli e sul momento della nascita suggeriscono che il rischio di sviluppare la SM è significativamente maggiore se è la madre ad avere la SM piuttosto che il padre. È anche possibile che il rischio di SM possa essere determinato dal punto di vista ambientale durante la gestazione

o nelle prime fasi di vita. Questo potrebbe avere implicazioni importanti per scoprire non solo la fonte del rischio ma anche il periodo critico per la prevenzione. Meccanismi sia genetici sia ambientali potrebbero spiegare queste osservazioni sul "genitore d'origine": è possibile che esista un'interazione geni-ambiente.

Ulteriori rischi dell'insorgenza, dell'attacco e dell'esito della SM

È importante distinguere i fattori che predispongono alla SM da quelli che influenzano l'insorgenza, l'innesco degli attacchi e l'esito a lungo termine. Lo studio longitudinale canadese sui gemelli mostra che l'età dell'insorgenza e l'esito a lungo termine sono probabilmente determinati geneticamente. In circa il 20-26 per cento dei gemelli omozigoti (che condividono il 100 per cento della composizione genetica) un solo individuo avrà la SM, ma quando gemelli omozigoti presentano entrambi la SM l'età dell'insorgenza e le conseguenze di lungo termine tendono a essere simili.

È probabile che i geni che influenzano la predisposizione alla SM siano molto diversi da quelli che dettano l'esito o il modo in cui una persona viene colpita dalla SM. Sarebbe ragionevole attendersi che due parenti biologici con SM (per esempio genitore e figlio o fratello e sorella) condividano i geni che dettano la predisposizione. Tuttavia, gli studi su famiglie con due o più individui con SM biologicamente imparentati hanno individuato regolarmente una sorprendente variazione nell'esito. Un risultato importante di questi studi è l'osservazione che le famiglie presentano l'intero ventaglio di esiti della SM. Ciò può essere rassicurante, per lo meno fino a un certo punto, dato che un caso grave in un genitore non impedisce che il figlio presenti una forma più leggera della malattia.

Un obiettivo importante dello studio longitudinale canadese è stato cercare di identificare come i geni e l'ambiente interagiscono per trovare un trattamento efficace e dare suggerimenti su come si potrebbe prevenire la malattia.

Studi genetici di SM dell'infanzia

Brenda L. Banwell, MD, FRCPC, Pediatric Multiple Sclerosis Clinic, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada

La maggior parte delle persone con diagnosi di SM ha tra i 20 e i 50 anni, ma anche i bambini possono sviluppare la malattia. È molto raro, e gli studiosi stanno ancora cercando di capire cause e caratteristiche della SM nell'infanzia.

Se l'insorgenza della SM nell'infanzia riflette un rischio maggiore di SM, questi bambini e le loro famiglie possono avere una predisposizione genetica maggiore. Nel nostro recente studio internazionale, però, solo l'11% dei bambini malati aveva una storia familiare di SM, ma forse perché i familiari dei bambini con SM possono essi stessi sviluppare la malattia nel futuro. Perciò sono necessari studi sulle famiglie a lungo termine per valutare appieno il rischio di SM nei parenti di bambini con SM.

È poco nota la frequenza dell'insorgenza della SM nei bambini con un genitore con SM. Allo stesso modo, pochi studi hanno esplorato in modo specifico gli aspetti genetici della SM nell'infanzia. Uno studio russo ha evidenziato nei bambini con SM una frequenza maggiore di una specifica caratteristica genetica (il fenotipo HLA-DR2 (15)) rispetto ai fratelli e le sorelle, i genitori e i coetanei sani. Sono stati condotti altri studi genetici per trovare uno specifico gene difettoso nei bambini con SM, ma nessuno ha rintracciato alcuna anormalità. Uno studio mirato a identificare le mutazioni responsabili della Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (una patologia che colpisce i nervi ottici) in bambini con SM ha identificato molte variazioni comuni ma nessun errore genetico che sia la causa reale della malattia.

Studi condotti su gruppi di più di 20.000 adulti con SM hanno identificato finora con regolarità solo l'HLA come marcatore di predisposizione alla malattia. Data la rarità di SM nei bambini è improbabile che anche la collaborazione tra vari gruppi possa fornire un numero sufficiente di partecipanti per effettuare simili studi nei bambini. Per un'analisi genetica più dettagliata sui bambini con SM è meglio attendere che siano identificati geni specifici negli adulti con SM e solo a quel punto estendere gli studi ai casi con insorgenza nell'infanzia.

Partecipare a uno studio genetico

Robin Lincoln, BS, The Multiple Sclerosis Genetics Group, University of California, San Francisco, USA

Uno studio sulla genetica umana è uno sforzo d'insieme tra un gruppo di ricerca scientifico e delle persone che vi partecipano volontariamente. Entrambe le parti investono una quantità di tempo considerevole nel progetto con l'obiettivo finale di prevenire o curare la SM.

Preparazione
Ben prima che un potenziale volontario venga a conoscenza di uno studio di genetica, il gruppo di ricerca prepara un programma definendo gli obiettivi, il modo in cui lo studio verrà condotto e una "scheda di consenso informato"; il tutto deve poi essere rivisto e approvato dal comitato etico interno dell'istituzione dove la ricerca avviene, per proteggere i volontari. Nessuna ricerca può iniziare senza questa approvazione, che va rivista almeno ogni anno.

Come si viene a conoscenza dello studio?
Le persone con SM spesso vengono a conoscenza di uno studio attraverso Internet, il centro SM di riferimento o il proprio neurologo. Spesso sono disponibili nelle sale di attesa delle cliniche opuscoli che presentano lo studio e spiegano come contattare il gruppo di ricerca. Le pubblicazioni delle associazioni SM possono dare informazioni, i ricercatori possono essere invitati a parlare ai gruppi di sostegno o agli incontri dell'associazione SM e la pubblicità sui giornali o alla radio può promuovere questi studi.

Reclutamento dei volontari
Possono essere necessari molti mesi per reclutare le persone, arruolarle e finalmente iniziare l'analisi in laboratorio.

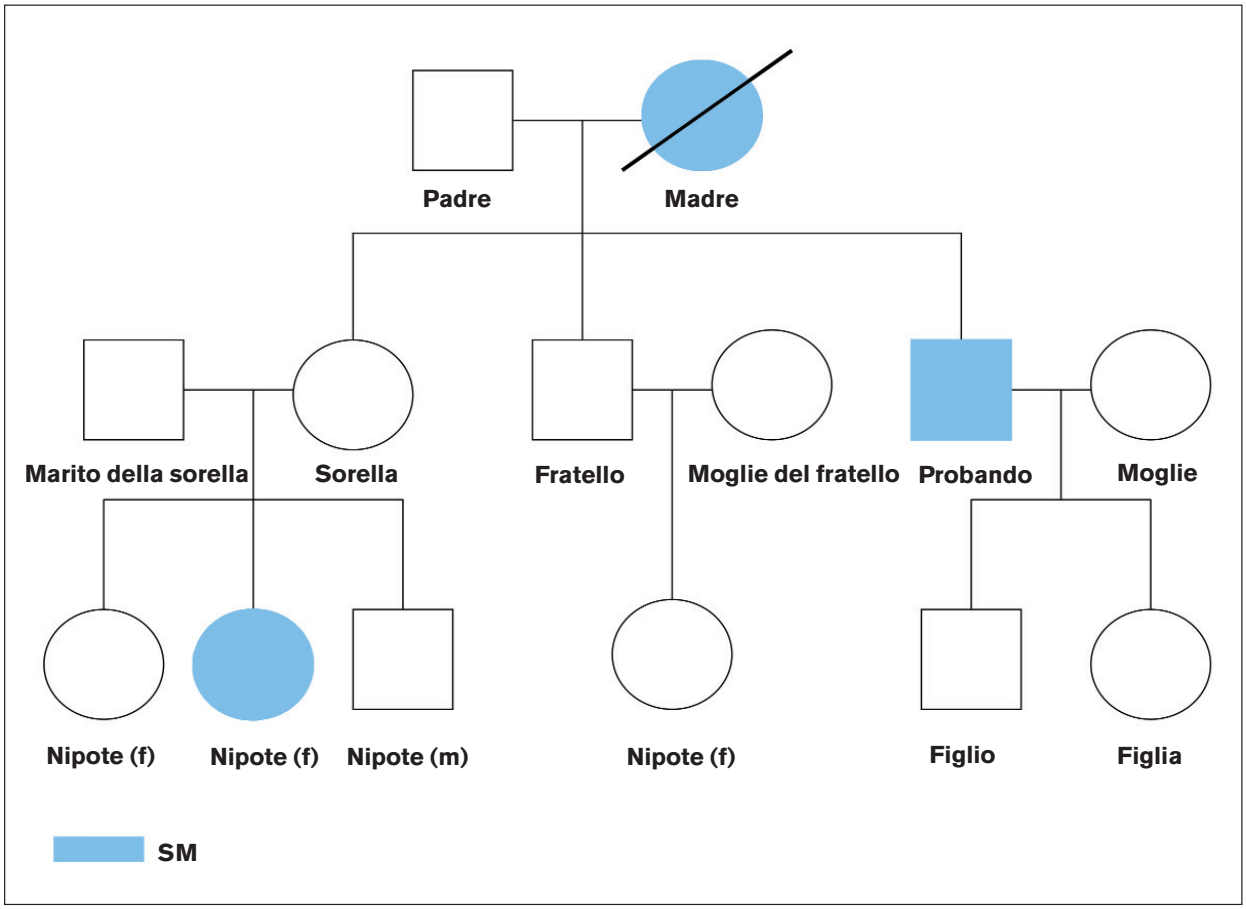
Il reclutamento inizia normalmente con una telefonata. Dato che i ricercatori possono trovarsi a migliaia di chilometri di distanza, all'inizio il coordinatore dello studio contatta il potenziale partecipante telefonicamente per spiegare lo studio. Questa prima conversazione dà al coordinatore l'opportunità di conoscere meglio il volontario.

Quindi viene richiesto ai partecipanti di compilare un modulo con la storia familiare includendo informazioni su se stessi, sui componenti della propria famiglia, sui coniugi e gli amici che hanno acconsentito a prender parte. Non verrà preso alcun contatto con chi non vuole aderire.

Per ogni famiglia che partecipa allo studio di genetica viene creato un albero genealogico (vedi figura) basato sulla storia familiare, che si può usare come riferimento diagrammatico e anche insieme a dati genetici per verificare i percorsi ereditari.

Alle persone con diagnosi di SM verrà richiesta un'autorizzazione al trattamento delle informazioni mediche. Mettere ordine nella storia clinica dei pazienti è un lavoro lungo, in particolare se sono stati contattati più medici.

I documenti necessari saranno esaminati dal coordinatore e da un neurologo, per verificare se i criteri di ingresso sono soddisfatti. A questo



Un albero genealogico di una famiglia in uno studio sulla SM

Il probando è l'individuo o il componente di una famiglia studiato in una ricerca genetica. Serve come punto di riferimento per l'identificazione degli altri componenti della famiglia, che vengono contrassegnati secondo il rapporto di parentela con lui. Il cerchio o il quadrato blu indicano una persona con SM. La barra sul cerchio rappresenta un componente della famiglia deceduto.

punto i volontari che rientrano nei criteri dello studio sono pronti per il passo finale dell'arruolamento: fornire un campione di sangue.

Come viene fornito il campione di sangue e come viene utilizzato?

Per raccogliere i campioni di sangue per la nostra ricerca vengono mandati a casa della persona dei kit di prelievo da portare al proprio medico o alla clinica locale. A volte si prendono accordi affinché qualcuno vada a casa del partecipante a effettuare il prelievo. In ogni caso il campione viene immediatamente inviato al laboratorio per essere esaminato. Ogni campione viene processato e aggiunto agli esperimenti che si stanno compiendo in laboratorio. È pratica comune condividere i campioni con dei collaboratori. Si è a conoscenza di alcuni gruppi che condividono i campioni con altri ricercatori che hanno bisogno di questo importante materiale e che hanno uno scopo e un'esigenza scientifica valida.

Di solito chiediamo alla persona con SM, ai suoi genitori e talvolta ai suoi fratelli di donare un campione di sangue. Oltre a ciò vengono raccolti di routine come controllo campioni di sangue di amici o coniugi o altre persone importanti.

Influenza geografica: SM e genetica in Giappone

Jun-ichi Kira, MD, PhD, Dipartimento di Neurologia, Istituto Neurologico, Scuola Superiore di Scienze Mediche, Università di Kyushu, Fukuoka, Giappone

La SM nelle popolazioni asiatiche coinvolge spesso in modo selettivo e grave il nervo ottico e il midollo spinale (SM ottico piramidale, che rappresenta dal 15 al 40% dei casi di SM in Giappone); altri invece hanno caratteristiche simili al tipo convenzionale delle popolazioni caucasiche.

La SM ottico-spinale è caratterizzata da ricadute frequenti, grave disabilità, poche lesioni cerebrali visibili alla risonanza magnetica e lunghe ed estese lesioni del midollo spinale. Inoltre, in circa il 90 per cento delle persone con SM sono presenti bande distinte nell'immunoglobulina del fluido cerebro-spinale: le bande IgG oligoclonali, non presenti nel tipo non convenzionale. Per di più, nella razza caucasica è ben nota una componente familiare della SM, mentre l'occorrenza familiare nella popolazione giapponese è rara. Un'indagine del 2004 in tutto il Giappone ha evidenziato che i casi familiari di SM costituiscono meno dell'uno per cento. I meccanismi che causano queste differenze sono sconosciuti ma sembrano essere in parte basati sulle differenze di origine immunogenetica.

Nelle persone di discendenza europea, la predisposizione alla SM è associata a uno specifico aplotipo o gruppo di alleli strettamente collegati (polimorfismi dei geni o del DNA) ereditati come entità unica (HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602). Un allele di questo aplotipo (HLA-DRB1*1501) di recente è stato associato con la predisposizione alla SM anche negli afro-americani. Tra gruppi che hanno rapporti più alti di SM ottico-spinale, come giapponesi, cinesi, sud-est asiatici e arabi del Golfo, lo stesso aplotipo non è stato associato con la predisposizione alla SM. Comunque la SM convenzionale nei giapponesi è associata con lo stesso allele identificato negli afro-americani, mentre la SM ottico-spinale è associata con un allele diverso (HLA-DPB1*0501).

Nella SM convenzionale, la forma positiva alla banda IgG oligoclonale è associata con quella riscontrata negli afro-americani, mentre la forma negativa alla banda IgG oligoclonale è associata con un allele accertato nelle persone con SM in Sardegna e in Turchia (HLA-DRB1*04). Queste osservazioni suggeriscono che le differenze nelle caratteristiche cliniche e nelle risposte immunitarie nella SM sono in parte associate a polimorfismi, in parte a una variante comune o a una mutazione nel DNA nei geni di classe II dell'HLA, un tipo di gene che codifica le proteine.

Fra gli asiatici non sono stati condotti studi a livello di genoma sui geni di predisposizione alla SM, che potrebbero aiutare a identificare altri geni coinvolti in certe forme della SM tra cui quella ottico-spinale comune nella popolazione giapponese.

I risultati del sondaggio online su genetica e SM

Il sondaggio sul sito della Federazione Internazionale (www.msif.org) ha rivelato che cosa hanno provato alcuni lettori nel venire a conoscenza della relazione tra genetica e SM e come queste informazioni li abbiano influenzati già dal momento della diagnosi. Abbiamo anche chiesto loro dove ricercano informazioni sul tema genetica e SM e che cosa pensano a proposito del finanziamento della ricerca in quest'area. Hanno risposto al sondaggio 274 persone con SM.

Foto: Stacy J. Caillier, UCSF MS Genetics Group

Diagnosi di SM e informazioni riguardo la predisposizione genetica

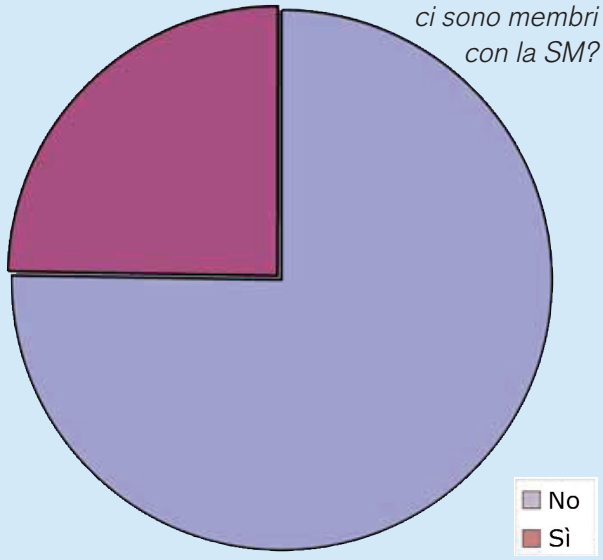
Una decisa maggioranza di coloro che hanno risposto (82 per cento) non ha ricevuto alcuna informazione riguardo la predisposizione genetica al momento della diagnosi di SM. Della restante percentuale quasi un terzo (27 per cento) ha ritenuto che fosse incompleta e poco chiara. Delle 48 persone che hanno ricevuto informazioni di carattere genetico al momento della diagnosi un terzo ha riportato che queste informazioni hanno influenzato la loro scelta di avere figli o meno.

SM familiare

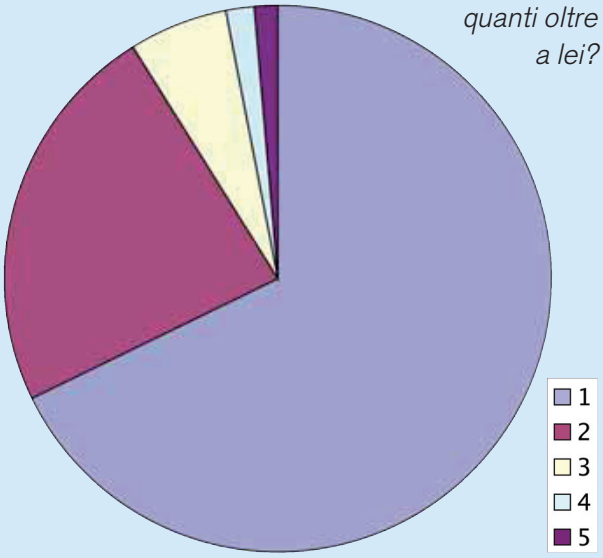
Sessantotto su 274 intervistati (25 per cento) hanno riferito che più di un componente della loro famiglia aveva la SM. La Tavola 1 fornisce un'analisi dei dettagli.

In una minoranza di casi, avere più componenti con SM all'interno della famiglia è stato un fattore

Nella sua famiglia ci sono membri con la SM?



Se sì, quanti oltre a lei?



Numero dei componenti familiari con SM (incluso l'intervistato)	Numero di intervistati
2	46
3	16
4	4
5	1
6	1
più di 6	0

rilevante nella decisione di avere bambini o meno (10 dei 68 intervistati con un componente della famiglia con SM – 15 per cento).

Conoscere la relazione tra genetica e SM

La grande maggioranza ha ritenuto di non essere sufficientemente informata sul progresso nel campo della ricerca genetica nella SM (68 per cento). Internet è la risorsa più utilizzata per ottenere informazioni sulla genetica e SM e per mantenersi aggiornati sugli argomenti correlati (70 per cento). Altre fonti utilizzate sono le riviste delle associazioni SM, i neurologi e le pubblicazioni mediche e scientifiche.

Sostegno alla ricerca

Alcuni intervistati (24 per cento) ritengono che le associazioni SM e altri sponsor non dedichino denaro sufficiente agli studi genetici mentre 46 intervistati (17 per cento) pensano che i fondi dedicati a queste ricerche siano sufficienti. Il sondaggio ha messo in evidenza che un grande numero di persone con SM apparentemente non è bene informato sulla quantità di fondi che le associazioni SM riservano alla ricerca genetica (circa il 60 per cento).

Conclusione

Il sondaggio suggerisce che l'argomento della predisposizione genetica spesso non viene discusso al momento della diagnosi. Questo risultato può comunque essere influenzato dal momento in cui è stata fatta la diagnosi. Dato che la comprensione degli aspetti genetici si è sviluppata negli ultimi anni ci auguriamo che la predisposizione alla SM diventi un tema più spesso affrontato al momento della comunicazione di diagnosi di SM.

Fortunatamente le persone interessate a essere informate e aggiornate sugli sviluppi della ricerca nel campo della genetica nella SM hanno a disposizione molte fonti di informazione e le associazioni nazionali SM sono spesso in grado di assistere le persone a selezionare le informazioni, spesso complicate e a volta inesatte, presenti su Internet.

Domande e risposte

Le domande dei lettori di *MS in focus* al direttore, Michele Messmer Uccelli

D. Io e il mio compagno stiamo pensando di mettere su famiglia ma io ho la SM e temo di passarla ai nostri figli. Quali aspetti dovremmo tenere in considerazione?

R. La possibilità che il figlio di una persona con SM sviluppi la malattia è ritenuta essere il 3-5 per cento, a seconda del genere del genitore e del figlio. Fate riferimento all'articolo "Geni, SM e famiglia" alle pagine 13-15 per una discussione completa sui fattori di rischio.

Altri elementi importanti da considerare quando si pensa a una gravidanza sono il possibile impatto dovuto alla sospensione dei farmaci (come, per esempio, quelli che modificano la malattia) durante la gravidanza e/o l'allattamento, l'aumentato rischio nei primi tre mesi dopo il parto di avere una ricaduta, il prepararsi al potenziale peggioramento di alcuni sintomi, come problemi vescicali e intestinali durante la gravidanza, e l'opportunità di organizzare ulteriori aiuti a casa se necessari. Fate riferimento a *MS in focus* n. 3 sulla famiglia, pagina 17, per ulteriori consigli.

D. Che cos'è il Progetto Genoma Umano e come aiuta la ricerca nel campo della SM?

R. Il Progetto Genoma Umano è uno studio internazionale nato nell'ottobre 1990 con l'obiettivo primario di identificare tutti i geni del DNA dell'uomo e di determinare le sequenze di tre miliardi di paia di basi chimiche che lo formano. Conoscenze più ampie sugli effetti delle differenze nel DNA tra le persone dovrebbero condurre a nuovi metodi di diagnosi, trattamento e, speriamo, un giorno, di prevenzione di molti disturbi e malattie. Si possono reperire maggiori informazioni su vari siti web che descrivono il progetto digitando le parole "progetto genoma umano" in un motore di ricerca di Internet.

D. Ho l'artrite reumatoide e la SM. Il mio medico mi ha detto che sono entrambe malattie autoimmuni. Hanno qualcosa in comune dal punto di vista genetico? È comune che le persone con SM abbiano anche altre malattie immuni?

R. Le malattie autoimmuni includono circa 50 tipi di malattie diverse con diversi sintomi. Ognuna è un caso a sé, ma il malfunzionamento del sistema immunitario è presente in tutte. Una persona con una malattia autoimmune è più predisposta ad averne altre. Inoltre nelle famiglie in cui un componente ha una malattia autoimmune è più probabile che ne venga diagnosticata un'altra a un altro componente. Così una persona con SM può avere un familiare con l'artrite reumatoide e altri con il diabete mellito. Negli studi genetici sulla SM presentati in questo numero di *MS in focus* si cerca la presenza di altre malattie autoimmuni nelle famiglie che partecipano, nella speranza di rispondere a come e perché questo accada.

Intervista alla Professoressa Maria Giovanna Marrosu

La Professoressa Maria Giovanna Marrosu è una studiosa di SM a Cagliari. Parla dei gruppi di SM a *MS in focus*.

Professoressa Marrosu, può dire ai nostri lettori che cos'è un gruppo di SM?

Il termine "gruppo" può significare molte cose. Una di queste è il raggruppamento familiare della SM, cioè un'aggregazione familiare di persone con la SM all'interno della stessa famiglia. Questo tipo di gruppo può essere formato da fratelli o sorelle, un genitore o un bambino e altri parenti più lontani con SM. Un altro tipo di gruppo di SM è quello spazio-temporale. In questo caso si osserva un alto numero di persone con SM in un dato arco di tempo o in una determinata area geografica.

Come viene identificato o verificato esattamente un gruppo di SM?

Un gruppo di SM può essere verificato con studi epidemiologici. Per esempio i ricercatori che decidono di studiare un gruppo familiare ottengono informazioni da un gran numero di persone con SM (di solito da un gruppo di persone seguite da una o più cliniche per SM), ricostruendo l'albero genealogico delle famiglie dei pazienti. Se ci sono altre persone con SM nella famiglia di un paziente, sono inserite nell'albero genealogico come "affetti". Il numero delle persone affette viene confrontato con il numero totale di questa categoria di individui (fratelli o sorelle, madri o padri…) in modo da raccogliere dati sulla prevalenza della malattia in queste famiglie. Questo numero, la percentuale delle persone con SM osservata nelle famiglie, viene confrontato con la percentuale delle persone con SM nella popolazione generale. Nel caso di uno studio di raggruppamenti temporali si raccolgono informazioni su tutte le persone con SM in una regione registrate in un dato arco di tempo (normalmente 20 anni o più). In questo caso l'obiettivo dello studio è osservare se ci sono variazioni nel numero delle persone con SM in un dato periodo.

In che modo i gruppi possono aiutare i ricercatori a comprendere meglio la SM?

Gli studi dei gruppi familiari sono molto utili per comprendere le basi genetiche della malattia. I ricercatori hanno asserito con fermezza che un gruppo familiare di SM è determinato da fattori genetici e non da fattori ambientali. Di conseguenza è importante capire come e quanti geni sono coinvolti nella predisposizione alla SM.

I gruppi spazio-temporali ci aiutano, invece, a comprendere se le variazioni dell'ambiente possono essere responsabili della malattia e in tal caso promuovere degli studi sul ruolo dei fattori esterni nella SM.

Perché la prevalenza della SM è così alta in Sardegna, e si conosce il motivo per cui è così tanto superiore al resto dell'Italia?

La prevalenza della SM in Sardegna è di circa tre volte superiore al resto d'Italia. Non abbiamo spiegazioni precise per questo fenomeno, ma riteniamo che la popolazione sarda sia particolarmente incline alla SM per la sua struttura genetica. I sardi presentano varianti genetiche diverse dal resto d'Italia e d'Europa che probabilmente sono responsabili dell'alta predisposizione alla SM e ad altre malattie autoimmuni (come il diabete autoimmune). Inoltre alcuni studi dimostrano che c'è un

La Professoressa Marrosu (quinta da sinistra in seconda fila) e il suo gruppo di ricerca in Sardegna

aumento progressivo della SM sull'isola. Questo, insieme alla nostra dimostrazione che negli ultimi decenni l'insorgenza della SM sta anticipando progressivamente, suggerisce che altri fattori non genetici possono essere responsabili dell'alto numero di persone con SM in Sardegna.

I gruppi seguono un modello geografico?

La SM è più comune nelle popolazioni di origine scandinava e questo è un fattore che può indicare come sia il materiale genetico a portare i geni della predisposizione in questa popolazione. In generale la prevalenza della malattia in Europa segue un gradiente nord-sud ed è più frequente nei paesi nordici. Nonostante questi studi siano piuttosto datati l'idea generale è ancora accettata. I gruppi spaziali della SM sono stati descritti da Kurtzke molti anni fa nelle Isole Fær Øer.

Ci sono aspetti comuni tra la Sardegna e altre parti del mondo in cui siano stati accertati dei gruppi? I gruppi sono sempre presenti su isole?

Non ci sono aspetti comuni tra la Sardegna e i luoghi in cui sono presenti altri gruppi, come le Isole Fær Øer. In ogni modo quando Kurtzke ha descritto le Isole Fær Øer riteneva che agenti virali portati dai soldati inglesi (un fattore esogeno) fossero coinvolti nel raggruppamento epidemico della SM. Si possono ipotizzare eventi simili per spiegare l'aumento temporale e l'abbassamento dell'età all'insorgenza della malattia riscontrati in Sardegna. È comunque improbabile che il gruppo sardo coinvolga agenti virali specifici; è più verosimile che coinvolga una variazione ambientale complessa avvenuta sull'isola negli ultimi 30-40 anni.

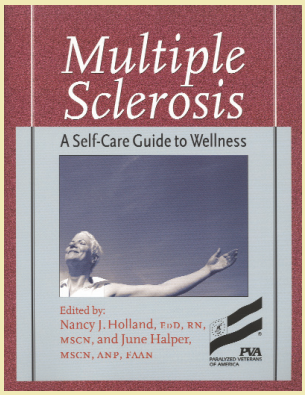
C'è un tipo specifico di SM più comune in questi gruppi?

No, non ci sono tipi specifici di SM in questi gruppi. L'unico tipo definito associato con un gruppo è il cosiddetto "tipo asiatico" della SM, una forma particolare della malattia che coinvolge il midollo spinale e il nervo ottico che è frequente in Giappone (vedi pagina 19).

Che cosa ha imparato dallo studio della situazione particolare della Sardegna?

Credo che la natura della SM sia ancora oscura ed elusiva e che nel corso della mia vita non si potrà comprendere appieno. Nonostante ciò la Sardegna può essere un esperimento naturale molto interessante e fornire una cornice per comprendere il ruolo dei fattori familiari, in particolare i determinanti genetici e ambientali nella SM.

Recensioni



Multiple Sclerosis – a Self-Care Guide to Wellness

2ª edizione 2005.
Holland e June Halper
Recensione di Elsa Teilimo, Associazione Finlandese SM

Quando ho letto il libro mi sono chiesta: "Perché non è stato pubblicato 20 anni fa quando ero più giovane?", perché è un ottimo libro. Spiega tutto quello che vale la pena sapere sulla SM e sul modo di gestirla. Il linguaggio è semplice, le illustrazioni chiare e anche una persona con una conoscenza dell'inglese limitata può capirlo.

Capitoli come "An Overview of Multiple Sclerosis (Una panoramica sulla SM)" o specialmente "Hope through research (La speranza nella ricerca)" colpiscono nel segno: non sono solo ricchi di informazioni ma anche incoraggianti. È di informazioni e incoraggiamento che hanno più bisogno le persone con SM. Uno degli autori dice: "Non c'è mai stato un momento più eccitante nella storia della SM e mai migliori prospettive verso la scoperta di una cura".

La sezione "Medications Commonly Used in MS (Farmaci usati normalmente nella SM)" fornisce informazioni complete e dettagliate. Il capitolo sull'utilizzo corretto, le precauzioni e i possibili effetti collaterali di tutti i farmaci possibili nella SM è il miglior elenco del genere che abbia mai visto.

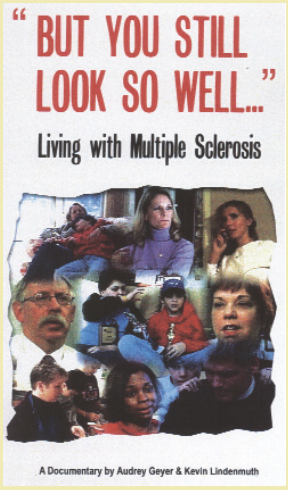
Il libro è stato scritto da esperti americani e naturalmente dà consigli a un pubblico americano, ma in generale è adatto a chiunque sia interessato alla SM, che abbia la SM o che sia un amico o un familiare di qualcuno con SM.

Nota dell'editore: sul retro di copertina si legge "Questo libro enfatizza le necessità dei lettori che hanno la SM da tempo e possono avere sviluppato come risultato dei deficit neurologici."

Demos Medical Publishing
386 Park Avenue South, Suite 201
New York, N.Y. 10016
www.demosmedpub.com
Prezzo $ 19.95
ISBN 1-932603-07-7

"But You Still Look So Well…"
Video prodotto dal Michigan Chapter of the National MS Society, USA
Recensione di Brian Lee, Sydney, Australia

Il video è rivolto alle persone con SM e alle loro famiglie. Lo scopo è aiutarli a capire cosa attendersi dopo una diagnosi di SM. Ogni spettatore in simili situazioni si può identificare



nelle famiglie descritte. Le storie personali, in particolare quelle dei bambini, sono narrate molto bene e illustrano un buon campione di paure, sentimenti, pensieri e reazioni di persone con SM e delle loro famiglie.

Il video analizza la depressione e l'ansia in modo molto delicato, realistico e piacevole. È troppo facile evitare questi argomenti: è confortante vederli affrontati da queste famiglie e sentire le loro reazioni.

Gli aspetti positivi di un padre con SM, come viene presentato da uno dei bambini, sono particolarmente sereni specialmente per una persona diagnosticata di recente.

È positivo avere incluso filmati sul comportamento delle famiglie quando sono a casa, partecipano a eventi sportivi o ad altre attività tutti insieme.

Purtroppo il video è troppo lungo. Sarebbe meglio se fosse presentato in tre segmenti di mezz'ora l'uno per dare la possibilità di scegliere se guardarli di seguito o separatamente. Inoltre un uso frequente dei passaggi tra le varie scene distrae.

Sebbene il video parli più volte della fatica penso che questo argomento avrebbe potuto ricevere più enfasi e venire descritto con maggiori dettagli, in particolar modo quella sensazione di essere spremuti fino all'osso che è tipica della fatica da SM.

Il video non affronta per niente i problemi urinari che, nella mia esperienza, sono un problema che riguarda quasi tutte le persone con SM. Come per la depressione, i problemi urinari possono essere trattati delicatamente ma devono essere discussi senza esitazioni. Penso che questa sia un'omissione importante.

Nel complesso il video è una risorsa valida per le persone che hanno la SM e per le loro famiglie, in particolar modo nelle prime fasi del loro cammino con la malattia. Con l'eccezione dei problemi urinari copre la maggior parte dei temi che le persone si attendono di dover affrontare. Complimenti a queste famiglie coraggiose che hanno aperto la porta delle loro case e i loro cuori per condividere le loro esperienze.

Per ordinare una copia inviare una e-mail a: AudreyGeyer@aol.com oppure a: Infolindenmuth@aol.com oppure visitare il sito www.geyerlindenmuth.com o telefonare al numero (+1) 810 225 7796
Durata: 84 minuti

L'Organizzazione Internazionale degli Infermieri SM ha pubblicato *Genetics in Multiple Sclerosis – A Guide for Nurses,* una guida illustrata semplice e ricca di informazioni disponibile gratis (escluse le spese postali) scrivendo a:

International Organization of MS Nurses
PO Box 450
Teaneck
NJ 07666
USA
O inviare una e-mail a: info@iomsn.org

Glossario

Aggregazione familiare – raggruppamento delle caratteristiche di una famiglia o dei suoi membri.

Allele – una delle sequenze possibili di DNA dello stesso gene che occupa una certa posizione su un cromosoma. Per esempio un singolo gene può controllare il colore dei capelli, ma le sue variazioni (alleli) danno ad alcuni capelli biondi e ad altri scuri.

Aplotipo – gruppo di alleli strettamente collegati ereditati in modo unitario.

Cellule immunitarie – cellule che aiutano il corpo a difendersi dalle infezioni.

Cromosoma – una delle strutture filamentose che si trova nel nucleo della cellula che contiene le informazioni genetiche sotto forma di geni.

DNA – acido nucleico che forma il materiale di cui sono composti i cromosomi e i geni di quasi tutti gli organismi viventi. Contiene istruzioni codificate per la trasmissione di informazioni genetiche da una generazione all'altra e per la produzione di tutte le proteine richieste per la crescita e lo sviluppo di un organismo completamente nuovo.

Fenotipo – caratteristiche di un organismo determinate dall'interazione tra il suo genotipo e i fattori ambientali.

Geni – caratteristiche passate dai genitori ai figli. I geni sono codificati nel materiale genetico e controllano lo sviluppo fisico e il comportamento.

Genoma – set completo di DNA. Contiene tutte le istruzioni genetiche per costruire e mantenere un organismo.

Gruppo familiare – gruppo di persone con una condizione o malattia nella stessa famiglia.

Gruppo spazio-temporale – un alto numero di persone con una condizione o malattia in un lasso di tempo definito o in un'area geografica definita.

HLA – Antigeni Leucocitari Umani. Proteine presenti sulla superficie delle cellule che permettono al sistema immunitario di distinguere tra cellule sane e cellule da eliminare. Anche noto come complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

Immunogenetica – studio dell'interdipendenza tra l'immunità a una malattia e la composizione genetica.

Immunoglobulina – una di un gruppo di proteine che si trovano nel plasma. Agisce come anticorpo.

Incidenza (di una malattia) - numero di nuovi casi che si presentano in una popolazione in un intervallo di tempo definito. È utile agli epidemiologi perché è una misurazione del rischio della malattia.

Malattia autoimmune – gruppo di malattie che insorge quando il sistema immunitario colpisce in modo inappropriato i tessuti del proprio corpo.

Polimorfismo – avere più alleli di un gene all'interno di una popolazione.

Predisposizione – la probabilità di un individuo di sviluppare una malattia o una condizione.

Progetto Genoma Umano – mappatura per identificare tutti i geni presenti nel genoma umano.

Studio epidemiologico – studio statistico sulle popolazioni umane che cerca di collegare a una causa specifica gli effetti sulla salute.

Studio longitudinale – ricerca che comprende l'osservazione degli stessi soggetti durante lunghi periodi di tempo, spesso molti decenni.

MS *in focus*

multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
Regno Unito

Tel: +44 (0)207 620 1911
Fax: +44 (0)207 620 1922
E-mail: info@msif.org

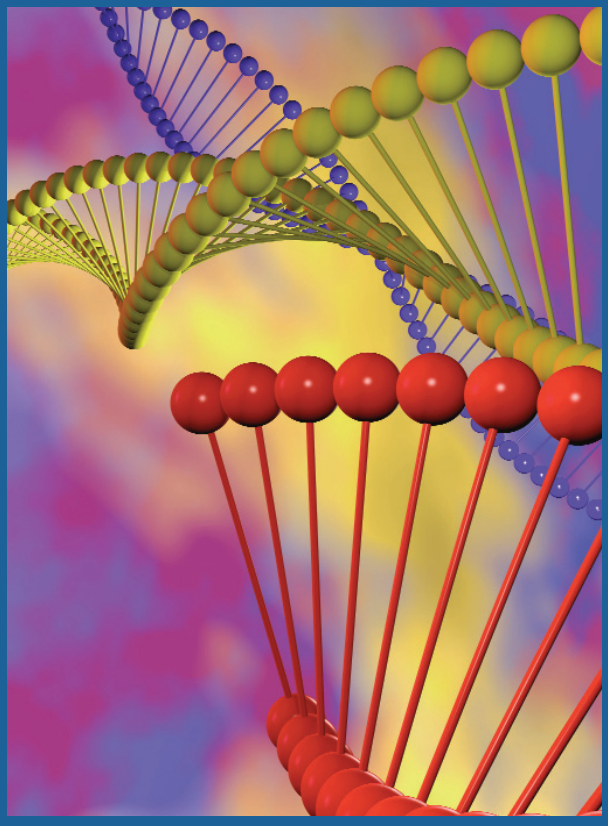
MSIF è un'associazione benefica e Srl, registrata in Inghilterra e Galles.
Società n. 5088553.
Associazione benefica n. 1105321.

Abbonamenti
La Federazione Internazionale per la sclerosi multipla pubblica ***MS** in focus* due volte l'anno. Con un Comitato Editoriale internazionale, un linguaggio di facile accesso e l'abbonamento gratis, ***MS** in focus* è disponibile per tutte le persone con sclerosi multipla. Per abbonarsi, entrare nel sito www.msif.org

È possibile scaricare i numeri precedenti dal sito www.aism.it

Numero 1	La Gestione della Fatica
Numero 2	I Problemi Vescicali
Numero 3	La Famiglia
Numero 4	Aspetti emotivi e cognitivi
Numero 5	Vivere in modo sano
Numero 6	La Sessualità
Numero 7	La Riabilitazione

Ringraziamenti
La Federazione Internazionale desidera ringraziare Merck Serono per l'ampio sostegno che ha reso possibile la pubblicazione di ***MS** in focus*.



MERCK SERONO

Merck Serono, una divisione Merck KgaA, è un'azienda specializzata in biotecnologie e prodotti farmaceutici innovativi distribuiti in oltre 150 Paesi del mondo. Da oltre un decennio la nostra azienda è attiva nella lotta contro la sclerosi multipla (SM).

Investendo nella farmacogenomica siamo all'avanguardia nello studio delle basi genetiche della SM. Merck Serono è impegnata a fianco delle persone con la SM al fine di scoprire le migliori terapie e forse, un giorno, trovare una cura.