

# ***Sclerosi multipla e geni: un'interazione complessa***

Dott.ssa Federica Esposito - Dipartimento di Neurologia, Laboratorio di genetica delle malattie neurologiche complesse - Istituto di Neurologia Sperimentale Ospedale San Raffaele

La Sclerosi Multipla (SM) appartiene, unitamente ad altre malattie neurologiche, alla categoria delle malattie complesse, per cui si ritiene che fattori genetici ed ambientali siano entrambi coinvolti nel determinare un'aumentata suscettibilità alla malattia. Il modello ipotizzato è che individui predisposti dal punto di vista genetico sviluppino la malattia a seguito dell'esposizione, nel corso della loro vita, a fattori di rischio ambientale.

Numerose sono le evidenze a favore del coinvolgimento di fattori genetici nella SM; in particolare l'aggregazione familiare della malattia è stata una delle prime osservazioni che ha supportato l'ipotesi genetica. Già negli anni '60 era stato notato come i familiari di primo grado delle persone affette da SM avessero un rischio aumentato di 15-20 volte di sviluppare la malattia; inoltre la concordanza per la malattia nei gemelli omozigoti è del 30% rispetto al solo 5% nelle coppie di gemelli dizigoti. Queste evidenze sono a supporto dell'ipotesi che l'aggregazione familiare della SM sia verosimilmente dovuta ad una condivisione di varianti genetiche predisponenti.<sup>1</sup> Ciò non implica però che la SM si possa considerare una malattia ereditaria monogenica, in quanto non esistono evidenze che supportano una trasmissione della malattia dai genitori ai figli secondo leggi di ereditarietà mendeliana, tipiche invece di malattie come per esempio la fibrosi cistica o la corea di Huntington.

Per molti anni l'HLA (Human Leucocyte Antigen) ed in particolare l'allele DRB1\*1501 e' stato il solo locus ad essere ripetutamente confermato come associato alla malattia. Lo scenario è però radicalmente cambiato negli ultimi anni; infatti grazie all'avvento degli studi di associazione caso-controllo condotti su tutto il genoma numerose varianti genetiche sono state identificate attraverso il reclutamento di decine di migliaia di pazienti e di volontari sani. Ad oggi 110 varianti genetiche sono state identificate, molte di queste si trovano in geni implicati nella risposta immunitaria, sottolineando il ruolo centrale del sistema immunitario nello sviluppo della patologia. Ci si aspetta che il numero di varianti genetiche coinvolte nella malattia possa raddoppiare a breve e verosimilmente ulteriormente aumentare, grazie a studi che stanno per essere finalizzati a livello internazionale, nell'ambito in particolare del Consorzio Internazionale di Genetica della Sclerosi Multipla (IMSGC).

E' interessante osservare che una proporzione significativa dei geni associati alla SM sono coinvolti anche in altre malattie autoimmuni (per esempio la malattia di Crohn, il diabete di tipo I), sottolineando che esistono meccanismi eziopatogenetici verosimilmente condivisi tra diverse malattie autoimmuni. Questo dato e' in accordo con la coesistenza di malattie autoimmuni diverse all'interno della stessa famiglia.

E' importante sottolineare che la maggior parte delle varianti genetiche predisponenti alla SM sono frequenti, ma ciascuna esercita un piccolo o modesto effetto sulla malattia. Anche per questo motivo non e' possibile al momento utilizzare tali varianti per predire il rischio individuale di sviluppare la malattia. Queste informazioni sono invece di grande utilità per capire meglio i meccanismi patogenetici che sono alla base della malattia e per eventualmente sviluppare nuovi farmaci a partire proprio dai geni che sembrano implicati nella malattia.

## **Referenze**

1. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988.; Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997.