

Ricerca Genetica per la cura della Psoriasi

Studi familiari e studi su gemelli hanno dimostrato chiaramente la presenza di una forte componente genetica nella suscettibilità alla psoriasi ed alla psoriasi artropatica. La probabilità di ammalare, avendo un parente di primo grado affetto, è sicuramente più alta rispetto alla popolazione generale e in particolare il rischio di ricorrenza nei figli di un affetto è compreso tra 4 e 10. Studi su gemelli hanno riportato una concordanza del 62-70% tra gemelli monozigoti verso il 21-23% tra gemelli dizigoti. Il meccanismo di trasmissione di queste malattie sembra quindi essere multifattoriale ed il rischio di ricorrenza della psoriasis sembra essere molto superiore rispetto

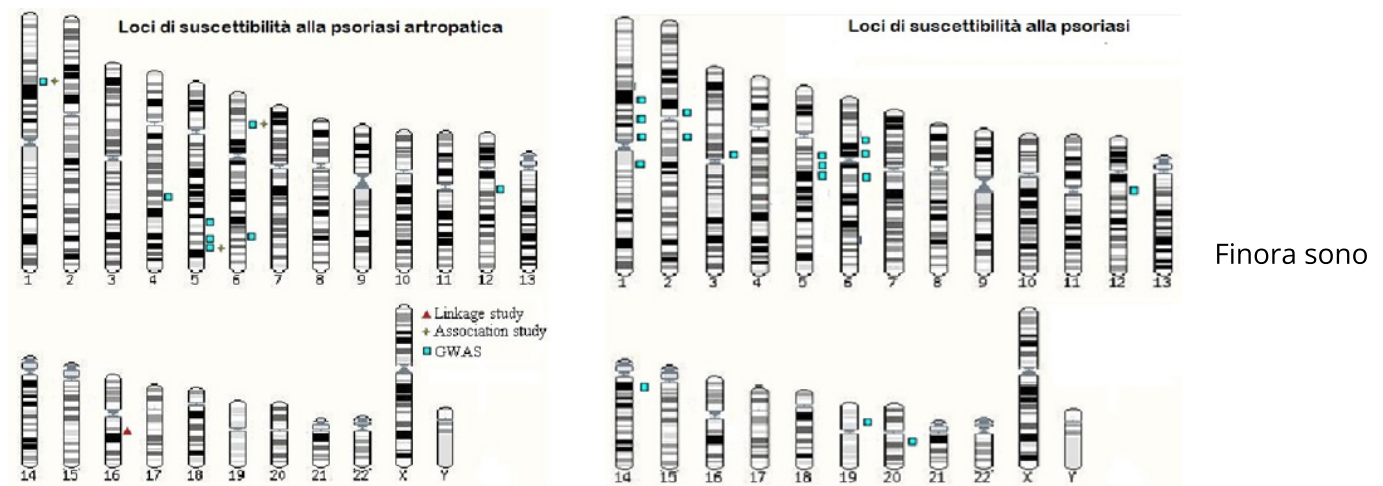


a quello della psoriasis. Attualmente si stima che il rischio di ricorrenza per un individuo con un parente di primo grado affetto sia 7.6 per la psoriasis e 30.4 per la psoriasis artropatica. Questi dati confermano la forte importanza della componente genetica nella patogenesi di queste due forme patologiche. Comprendere nello specifico quali siano le componenti genetiche che svolgono questo ruolo è complicato e richiede numerosi e complessi studi di ricerca.

Nel corso degli anni diversi gruppi di ricerca nel mondo hanno concentrato le loro attenzioni sulla psoriasis ed hanno portato ad evidenziare diversi loci di suscettibilità (PSORS - psoriasis susceptibility locus), ovvero punti nel DNA in grado di influenzare direttamente o indirettamente lo sviluppo della malattia. Tra i loci associati alla psoriasis ritroviamo PSORS1 sul braccio corto del cromosoma 6 (6p21.3), PSORS2 sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q), PSORS4 sul braccio lungo del cromosoma 1 (1q21.3), PSORS5 sul braccio lungo del cromosoma 3 (3q21), PSORS6 sul braccio corto del cromosoma 19 (19p), PSORS7 sul braccio corto del cromosoma 1 (1p), PSORS8 sul braccio lungo del cromosoma 16 (16q), PSORS9 sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q28-32) e PSORS10 sul braccio corto del cromosoma 18 (18p11). La presenza di tutti questi loci indica l'enorme studio alla base della loro individuazione, ma andando ad indagare il peso di ognuno di essi vedremo come la loro influenza sul rischio di sviluppare la psoriasis è molto bassa, il che ci porta a dedurre che il ruolo della genetica è composto da un numero molto elevato di varianti che però, prese singolarmente, hanno un effetto minimo. Tale particolare scenario genetico alla base della psoriasis non permette la formulazione di un test genetico valido per la definizione del rischio individuale.

Relativamente alla psoriasis artropatica, molto meno è stato identificato relativamente alle basi genetiche della patologia. In comune tra psoriasis e artropatia psoriasica è stata individuata l'associazione al locus PSORS1, che localizza nel cromosoma 6, in corrispondenza della regione che codifica per il sistema maggiore di istocompatibilità. In tale regione sono contenuti alcuni tra i geni più importanti per la risposta immunitaria. Le prime evidenze di associazione tra la psoriasis e il sistema HLA risalgono agli anni '70 e sono state poi confermate in seguito grazie all'introduzione di nuove tecnologie di analisi. I primi geni identificati in associazione sono stati l'HLA-C, in particolar modo l'HLA-Cw6, e l'HLA-B. Si è poi scoperto che l'associazione con l'HLA-B era semplicemente dovuta a linkage disequilibrium con l'HLA-C. Il linkage disequilibrium è la tendenza di alcune varianti genetiche ad essere ereditate insieme. Associazioni significative sono state rilevate anche con la psoriasis artropatica. In particolare, mentre gli HLA-B*13, *16,

*38, *39, *17 e l'HLA-Cw6 possono avere un effetto sullo sviluppo della psoriasi (con o senza artropatia), gli HLA-B*27 e *7 sono specificamente associati alla psoriasi artropatica, e soprattutto a quelle forme in cui la componente psoriasica ha un esordio precoce.



stati condotti grandi passi avanti nella comprensione dei meccanismi alla base di psoriasi e psoriasi artropatica, molti fattori genetici ed ambientali sono stati identificati ed oggi il trattamento medico può tenere in considerazione un elevato numero di fattori ambientali. Per quanto riguarda invece i fattori genetici, come si è visto, poco è stato identificato, sebbene gli studi siano stati numerosissimi. I loci finora identificati spiegano solo una piccola frazione dell'ereditabilità stimata, quindi solo una piccola parte del rischio individuale determinato dal fatto di avere un parente di primo grado affetto può essere giustificata in base alla presenza/assenza di loci di suscettibilità/protezione. Nel prossimo futuro, l'avanzamento della ricerca e l'introduzione di nuove tecnologie in grado di studiare non solo le varianti genomiche, ma anche quelle epigenomiche, permetteranno di identificare nuovi fattori e di chiarire il ruolo specifico di quelli già noti. **L'avanzamento della ricerca nell'ambito della psoriasi e della psoriasi artropatica migliorerà le conoscenze sulla patogenesi di queste malattie ed aiuterà a predire l'esordio e la progressione, così come la risposta individuale ai farmaci. In tal senso si potranno sviluppare specifici programmi di medicina personalizzata, basandosi su informazioni facilmente reperibili dal paziente (come il DNA e i fattori ambientali ai quali è esposto).**

IL SUPPORTO DELL'ADIPSO ALLA RICERCA GENETICA

L'ADIPSO ha da sempre creduto nella ricerca genomica e nelle potenzialità della genetica quale strumento per la prevenzione e la cura della psoriasi. Negli anni il supporto dell'ADIPSO al gruppo di ricerca del prof. Giuseppe Novelli dell'Università di Tor Vergata ha consentito lo svolgimento di importanti studi genetici volti alla comprensione delle basi molecolari della malattia. In particolare è stato per la prima volta scoperto che la regione chiamata 1q21 sul cromosoma 1 contiene geni importantissimi per lo sviluppo della malattia. In particolare è stato osservato che questa regione è determinante specialmente nei pazienti Italiani, gettando le basi per la medicina genomica personalizzata. Successivi studi, sempre finanziati dall'ADIPSO hanno identificato i geni di suscettibilità della psoriasi localizzati su questo cromosoma. Grandi risultati sono stati ottenuti anche per la valutazione della componente genetica della psoriasi artropatica. In particolare sono stati identificati tutti i principali geni coinvolti mediante uno studio mastodontico che ha visto la partecipazione di tutti i più importanti gruppi di ricerca del mondo attivi su questo argomento. L'Italia ha partecipato grazie all'aiuto della ADIPSO.