

14.febbraio

I 485 errori congeniti dell'immunità umana

Non c'è bisogno di essere morto per lasciare un'eredità.

Onyi Anyado

Premessa

Fu dimostrato per la prima volta alla fine del diciannovesimo secolo che i decessi per febbre erano tipicamente dovute a infezioni.

Man mano che la teoria dei germi guadagnava terreno, sostituì la vecchia teoria non provata secondo cui le morti per febbre riflettevano una debole costituzione personale o addirittura familiare.

Un nuovo enigma è emerso all'inizio del ventesimo secolo, quando è diventato evidente che solo una piccola percentuale di individui infetti muore a causa di infezioni primarie con quasi tutti i microrganismi.

Gli studi di genetica classica hanno gradualmente rivelato che gravi malattie infettive potrebbero essere guidate dalla *predisposizione genetica umana*.

Questa idea si è affermata con il supporto della genetica molecolare, in tre fasi successive e sovrapposte. In primo luogo, dal 1985 in poi è stato dimostrato che molti rari errori congeniti dell'immunità sono alla base di infezioni multiple e ricorrenti con *eredità mendeliana*.

In secondo luogo, una manciata di infezioni rare e familiari, anch'esse segregate come tratti mendeliani ma che colpiscono gli esseri umani resistenti ad altre infezioni, sono state decifrate a livello molecolare a partire dal 1996. , ma con non mendeliani, errori innati a trasmissione non mendeliana.

Casanova JL & Abel L. Lethal Infectious Diseases as Inborn Errors of Immunity: Toward a Synthesis of the Germ and Genetic Theories. Annu Rev Pathol. 2021 Jan 24;16:23-50.

Gli **errori congeniti dell'immunità (IEI)** sono causati da varianti germinali dannose in singoli geni.

L'IEI si presenta clinicamente come **una maggiore suscettibilità alle infezioni, all'autoimmunità, alle malattie autoinfiammatorie, all'allergia, all'insufficienza midollare** e/o ai **tumori maligni**. Sebbene individualmente raro, il numero aggregato di individui con una IEI rappresenta un onere sanitario significativo

Picard C et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018 Jan;38(1):96-128.

Le varianti genetiche causano la malattia alterando il prodotto genico codificato, ad esempio abolendo o riducendo l'espressione e la funzione della proteina (null/hypomorphic) o modificando la proteina per acquisire guadagno di funzione (**GOF**)

Tangye SG et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):24-64.

I meccanismi della malattia nella **IEI** dipendono dalla natura della variante e dalla modalità di ereditarietà. Pertanto, le **varianti monoalleliche** possono causare malattia per **aploinsufficienza, dominanza negativa o GOF**.

Al contrario, le lesioni **genetiche bialleliche** (omozigoti, eterozigoti composti) causano tratti autosomici recessivi (AR) per perdita di espressione, perdita di funzione (LOF), GOF o persino funzione neomorfica della proteina codificata, mentre i tratti recessivi legati all'X derivano da Varianti LOF o GOF sul cromosoma X, in emizigosi nei maschi o in stato omozigote nelle femmine.

Il fatto che alcune **varianti monogeniche** siano patogene evidenzia chiaramente i ruoli non ridondanti e fondamentali dei singoli geni e proteine, e delle vie e dei tipi cellulari associati, nello sviluppo e nella funzione dei leucociti e delle cellule non ematopoietiche che contribuiscono all'omeostasi immunitaria e alla difesa dell'ospite

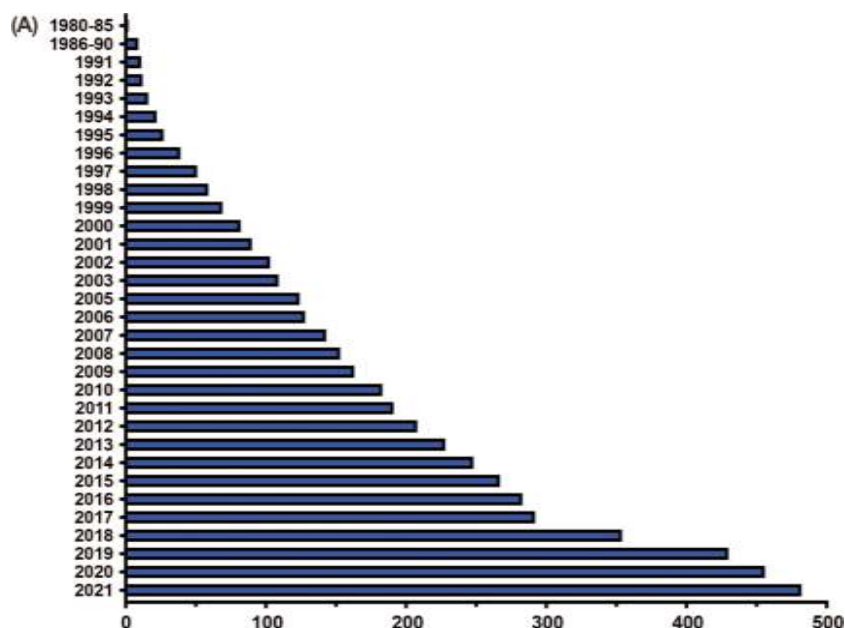
Fischer A & Rausell A. *What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses?* Semin Immunol. 2018 Apr;36:13-16.

Pertanto, **l'IEI** rappresenta un "modello elegante" che collega difetti monogenici definiti con fenotipi clinici di **disregolazione immunitaria**. **IEI** ha anche rivelato meccanismi di patogenesi della malattia e ha consentito l'implementazione di terapie geniche o specifiche per il trattamento di condizioni rare e comuni e ha stabilito aspetti fondamentali dell'immunologia umana

Ma CS 6 Tangye SG. *Flow Cytometric-Based Analysis of Defects in Lymphocyte Differentiation and Function Due to Inborn Errors of Immunity.* Front Immunol. 2019 Sep 4;10:2108.

Dal 1970, un comitato internazionale di esperti internazionali (*Australia, Kuwait, Marocco, Colombia, Germania, Giappone, Francia, USA, Finlandia, Israele, Belgio*) comprendente immunologi clinici pediatrici e adulti, clinici/scienziati e ricercatori in immunologia di base — inizialmente sotto gli auspici **dell'Organizzazione mondiale della sanità** e attualmente **dell'Unione internazionale delle società immunologiche (IUIS)** ha fornito la clinica e la ricerca comunità con un aggiornamento delle cause genetiche di immunodeficienza e disregolazione <https://iuis.org/committees/iei/>

Scoperta cumulativa di nuovi errori congeniti dell'immunità: 1980-2022.

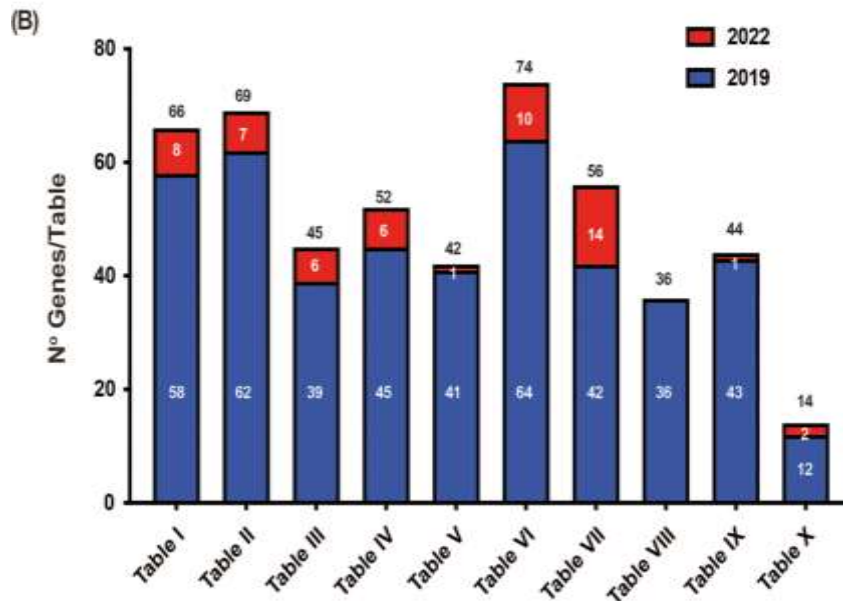


Il numero di difetti genetici alla base dei disordini immunitari monogenici riportati nell'anno indicato

Da: Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

IEI sono attualmente classificati in 10 tabelle, con sottotabelle che segregano i gruppi di disturbi in fenotipi sovrapposti.

Numero dei difetti genetici



I numeri in ciascuna colonna corrispondono al

Numero di geni riportati nell'aggiornamento IUIS 2019

(barre blu)

Numero di nuovi geni per ciascuna tabella contenuta in questo report

(barre rosse)

Numero di geni per ogni tabella

(numero nero)

Queste tabelle descrivono

Tabella 1 Immunodeficienze che colpiscono l'immunità cellulare e umorale

Tabella 2 Immunodeficienze combinate con caratteristiche associate o sindromiche

Tabella 3 Prevalentemente carenze anticorpali

Tabella 4 Malattie della disregolazione immunitaria

Tabella 5 Difetti congeniti del numero o della funzione dei fagociti

Tabella 6 Difetti dell'immunità intrinseca e innata

Tabella 7 Disturbi autoinfiammatori

Tabella 8 Carenze del complemento

Tabella 9 Insufficienza del midollo osseo

Tabella 10 Fenocopie di errori congeniti d'immunità

Il **rapporto IUIS** del 2020 in particolare documenta le principali caratteristiche cliniche e di laboratorio di **55 nuovi difetti** del gene monogenico e **1 fenocopia dovuta ad autoanticorpi**, che sono stati scoperti dopo il precedente aggiornamento (pubblicato a gennaio 2020)

Tangye SG et al. *The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):666-679.*

o sono stati caratterizzati in precedenza, ma da allora sono stati confermati o ampliati in successivi studi.

Sebbene in letteratura siano state riportate varianti in geni aggiuntivi associati a malattie immunitarie, questo aggiornamento include solo quelli valutati dal comitato che hanno raggiunto la soglia necessaria per rappresentare nuovi errori congeniti dell'immunità. **Pertanto ad oggi sono noti 485 errori congeniti dell'immunità.**

Questi progressi nella scoperta delle cause genetiche delle malattie immunitarie umane continuano a migliorare significativamente la nostra comprensione dei meccanismi molecolari, cellulari e immunologici della patogenesi della malattia, migliorando così contemporaneamente le conoscenze immunologiche e migliorando la diagnosi e la gestione dei pazienti.

Il rapporto IUSIS è progettato per servire come risorsa per immunologi e genetisti che perseguono la diagnosi molecolare di individui con disturbi immunologici ereditari e per la dissezione scientifica dei meccanismi cellulari e molecolari alla base delle malattie immunitarie umane monogeniche e correlate.

SARS-CoV2 ed errori congeniti dell'immunità

L'emergere di nuovi agenti patogeni pone potenziali rischi per la salute della popolazione generale a causa della mancanza di una sostanziale memoria immunitaria preesistente. Più criticamente, tuttavia, gli individui con specifiche varianti genetiche della linea germinale - che causano **IEI** noti e sconosciuti - possono essere maggiormente a rischio di contrarre malattie più gravi dopo l'infezione rispetto alla popolazione generale.

La pandemia COVID-19 ha infatti rivelato geni e percorsi essenziali per l'immunità anti-SARS-CoV2. Studi genomici hanno scoperto che circa il 2-3% dei casi di grave infezione da SARS-CoV2 pericolosa per la vita derivava da varianti germinali LOF/LOE nella via di segnalazione IFN di tipo 1: TLR3, UNC93B1, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1 e IFNAR2

Zhang Q et al . Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515).

Questi risultati ricordano studi precedenti che identificavano varianti di questi geni in individui suscettibili a infezioni potenzialmente letali con altri virus, inclusi virus dell'influenza, HSV-1 e vaccini virali vivi

Varianti emizigoti deleterie sono state identificate anche nel **TLR7** in circa l'1% dei maschi che hanno sviluppato COVID-19 grave/fatale

Abolhassani H et al . X-linked TLR7 deficiency underlies critical COVID-19 pneumonia in a male patient with ataxia-telangiectasia. J Clin Immunol. 2021.

Pertanto, il **deficit di TLR7** legato all'X rappresenta una nuova **IEI** che predispone a COVID-19 grave.

L'importanza dell'IFN di tipo 1 nell'immunità anti-SARS-CoV2 è stata realizzata anche dalla scoperta che circa il 10-20% dei pazienti con COVID-19 grave ha livelli elevati di autoanticorpi sierici neutralizzanti (autoAbs) contro gli IFN di tipo 1; questi non sono stati rilevati in individui infetti asintomatici

Solanich X et al Pre-existing Autoantibodies Neutralizing High Concentrations of Type I Interferons in Almost 10% of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Barcelona. J Clin Immunol. 2021 Nov;41(8):1733-1744.

Collettivamente, questi studi hanno definito un ruolo non ridondante per gli IFN di tipo 1 nella difesa dell'ospite contro l'infezione da SARS-CoV2 e hanno stabilito che gli autoAb contro l'IFN di tipo 1 fenocopiano un IEI.

Conclusioni

Gli obiettivi del Comitato di esperti IUIS sull'**IEI** sono aumentare la consapevolezza, facilitare il riconoscimento, promuovere un trattamento ottimale e sostenere la ricerca nel campo dell'immunologia clinica. Dall'ultimo aggiornamento **IEI**, è esplosa una serrata identificazione in corso e la caratterizzazione molecolare, biochimica e cellulare delle varianti genetiche che causano malattie umane interrompendo la difesa dell'ospite o la regolazione immunitaria.

I 55 nuovi difetti genetici riportati qui portano al numero totale di **IEI** a **485** sottolineando così il potere delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione e della sofisticata convalida funzionale delle varianti patogene candidate per

- **identificare** nuovi difetti genetici alla base della malattia umana,
- **chiarire** i meccanismi della patogenesi della malattia,
- **definire** funzioni non ridondanti di geni chiave nello sviluppo delle cellule immunitarie umane, nella difesa dell'ospite e nella regolazione immunitaria,
- **espandere** i fenotipi immunologici e clinici dell'**IEI** e
- **implementare** terapie geniche specifiche.

Queste scoperte fondamentali continuano a evidenziare i contributi critici dell'**IEI** alla nostra più ampia comprensione dell'immunologia di base, traslazionale e clinica, nonché della medicina molecolare. E senza dubbio ci saranno sorprendenti nuove intuizioni sull'immunologia di base e clinica con la prossima identificazione di nuove **IEI**.

News di oggi 14 febbraio !

L'effettiva immunità umana ai micobatteri dipende dall'**IFN- γ** prodotto dai linfociti. **IL-12 e IL-23** sono citochine correlate che contribuiscono all'induzione dei linfociti produttori di **IFN-**

Il team del *Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1163 di Parigi* coordinato da Quentin Philippot



ha esaminato un'ampia coorte di pazienti con diagnosi di diverse malattie infettive e ha identificato sei pazienti di quattro famiglie che erano omozigoti per gli alleli con perdita di funzione del recettore **IL-23 (IL-23R)** e avevano una storia di malattia micobatterica. Gli studi di attivazione in vitro dei linfociti del sangue di questi pazienti con deficit di IL-23R e controlli sani hanno rivelato un marcato difetto nella produzione di **IFN- γ** da parte delle cellule natural killer e due sottoinsiemi di cellule T adattive di tipo innato in individui con deficit di IL-23R. Queste nuove scoperte rivelano che IL-23 è un motore essenziale della sintesi di **IFN- γ** da parte di molteplici sottoinsiemi di linfociti di tipo innato che contribuiscono alla protezione dell'ospite dalla malattia micobatterica

Philippot Q et al *Human IL-23 is essential for IFN- γ -dependent immunity to mycobacteria*. *Sci Immunol*. 2023 Feb 17;8(80):eabq5204.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14 Febbraio 2022

Alla ricerca dell'olfatto perduto: miti, possibilità, realtà

Premessa Un'anamnesi precisa per la diagnosi di un disturbo olfattivo è importante, un disturbo olfattivo è un primo indicatore di malattie neurodegenerative o, come si vede durante questa pandemia attualmente, può essere l'unico sintomo di un'infezione da COVID-19. È anche importante rendersi conto che i pazienti con disfunzione olfattiva soffrono più frequentemente di disturbi della qualità della vita e depressione rispetto ai pazienti normomici. Pertanto, l'argomento "olfatto" ha un'alta priorità nella pratica ORL e non solo. Nonostante molti approcci terapeutici differenti, la terapia del disturbo olfattivo nel panorama otorino è ristretta a pochi gruppi di ricerca. Un punto di riferimento di qualità è Il Gruppo di lavoro sull'olfattologia/gustologia della Società tedesca per la medicina dell'orecchio, del naso e della gola, la chirurgia della testa e del collo che propone una serie di interessanti linee guida (AWMF) a cui mi sono attenuto in questo report che vuole offrire ai non otorini alcuni criteri per gestire nel post-Covid la perdita del olfatto e del gusto ed una ricca documentazione di riferimento anche se in ultima analisi la cosa migliore è discutere i singoli punti con un collega ORL.

La perdita dell' olfatto La perdita dell'olfatto è stata recentemente associata all'infezione da virus SARS-CoV-2 (COVID19). La perdita "improvvisa" dell'olfatto può anche essere l'unico sintomo di un'infezione da coronavirus, quindi questi pazienti dovrebbero essere sottoposti immediatamente a screening per COVID-19 (Aziz M 2021) La perdita dell'olfatto è spesso l'unico sintomo di una malattia, specialmente nelle donne giovani. La perdita dell'olfatto è stata quindi inclusa anche nei criteri diagnostici della malattia ed è considerata un fattore prognostico favorevole nel decorso della malattia. In letteratura, in base ai report di Vaira LA, Lechien JR, Giacomelli A, Yan CH, Speth MM, 2020 la prevalenza è compresa tra il 19 e l'86%. Sebbene la perdita dell'olfatto ritorni alla normalità nella maggior parte dei casi dopo 7-14 giorni, almeno il 10% dei pazienti presenta ancora deficit significativi dopo 4-6 settimane e il recupero (possibilmente incompleto) può richiedere anni (Hopkins C 2020)

Recupero spontaneo

Il recupero spontaneo del disturbo olfattivo senza terapia si verifica in una percentuale significativa di pazienti. In particolare nei disturbi olfattivi postvirali e post-traumatici. Il recupero spontaneo è nel caso di disturbi olfattivi postvirali significativamente superiore rispetto ai disturbi olfattivi post-traumatici, con la durata del disturbo olfattivo che gioca un ruolo importante (circa il 60% nel postvirale rispetto a circa il 20% nel post-traumatico). Hähner A dell'Universitäts-HNOKlinik, di Dresda ritiene che la giovane età, un elevato senso residuo dell'olfatto e l'essere donne sono favorevoli per la prognosi (Hähner A 2020)

La terapia

La terapia dipende dalla causa del disturbo olfattivo. Non esiste una forma di terapia adatta a tutte le forme di disturbi olfattivi. Inoltre, la situazione dello studio sulla terapia dei disturbi olfattivi è eterogenea: spesso mancano i gruppi di controllo, ad oggi sono stati condotti solo studi pilota. La letteratura a riguardo è "modesta". Allenamento all'olfatto L'esposizione regolare e consapevole ai profumi, un "allenamento dell'olfatto", migliora la funzione olfattiva. Sono in molti a ritenere che l'esposizione ripetuta agli odori aumenti la capacità di rigenerare i neuroni olfattivi e/ o migliorarne la funzionalità. La prova di ciò viene da indagini che utilizzano registrazioni della mucosa olfattiva, i cosiddetti elettro-olfattogrammi La Smell and Taste Clinic del Department of Otorhinolaryngology, di Dresda ha dimostrato che il training olfattivo (OT) aumenta le prestazioni olfattive in soggetti sani e pazienti con perdita olfattiva post-traumatica o post-infettiva. Correlazioni morfologiche come l'aumento del volume del bulbo olfattivo e i cambiamenti della materia grigia suggeriscono cambiamenti centrali nelle aree olfattive del cervello in seguito all'esposizione olfattiva. Alcune prove da studi sugli animali indicano cambiamenti periferici indotti da OT mentre non esistono tali dati negli esseri umani. OT è associato a un aumento delle risposte EOG che implicano la plasticità indotta dallo stimolo per iniziare a livello dell'epitelio olfattivo. (Hummel T 20189) Il Department of Physiology, SUNY Health Science Center Syracuse (USA) ha realizzato "modelli spaziali" per valutare la sensibilità agli odori attraverso la mucosa olfattiva dimostrando negli animali addestrati, un aumento

significativo dell'ampiezza media della risposta nelle mucose nasali "addestrate" (Youngentob SL 1998). Inoltre, l'allenamento olfattivo porta ad un aumento del volume del bulbo olfattivo o di parti olfattivamente importanti del cervello e ad una maggiore risposta generalizzata del cervello alla stimolazione dell'olfatto. I ricercatori della Scuola di Dresda in particolare hanno dimostrato per la prima volta nell'uomo che l'allenamento olfattivo può comportare un processo dall'alto verso il basso, che alla fine porta a un aumento bilaterale del volume del bulbo olfattivo (Negocias S 2017). Numerosi dati confermano l'attivazione di un'elaborazione olfattiva centrale, inoltre i pazienti con perdita parziale possono tentare di compensare il deterioramento dell'olfatto con la memoria dell'odore o attraverso una maggiore motivazione all'olfatto. (Pellegrino R 2016)

I ricercatori canadesi della UQTR Université du Québec à Trois-Rivières attraverso l'analisi di imaging RM ha rivelato che l'allenamento olfattivo ha portato a un aumento dello spessore corticale nel giro frontale inferiore destro, nel giro fusiforme bilaterale e nella corteccia entorinale destra. (Al Aim S 2019) Il Department of Biomedical Imaging and Image-Guided Therapy della facoltà di Medicina di Vienna hanno monitorato i soggetti con perdita cronica dell'olfatto periferico e studiati utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per confrontare le reti funzionali in una delle principali aree olfattive prima e dopo un programma di allenamento olfattivo. L'analisi dei dati ha rivelato che l'allenamento olfattivo induce alterazioni nelle reti di connettività funzionale. L'allenamento olfattivo è in grado di indurre processi di riorganizzazione neurale. (Kollndorfer K, 2014) È stato inoltre dimostrato che l'allenamento quotidiano (mattina e sera) con 4 fragranze (es. rosa, eucalipto, limone, chiodi di garofano), che rappresentano le categorie di fragranze floreale, resinosa, fruttata e speziata, hanno migliorato significativamente l'olfatto in 3 mesi. (Hummel T 2009) Ulteriori studi hanno dimostrato che...

(per continuare vai all'originale)