**GENI DI VANTAGGIO NELLA CELIACHIA**

Renata Auricchio, Martina Galatola e Luigi Greco,

*Laboratorio Europeo per lo Studio di Malattie Indotte da Alimenti, Università di Napoli Federico II.*

Nel 1992 abbiamo lanciato a Napoli la ‘Task Force’ per la Ricerca della Associazione Italiana Celiachia. Siamo stati i primi in Europa ad esplorare il Genoma Umano alla ricerca di geni associati alla celiachia. Da allora sono stati condotti numerosi studi che hanno esplorato con tecniche sempre più sofisticate tutto il Genoma Umano. Sono stati identificati circa 60 polimorfismi genici associati alla celiachia. Non più un gene per una malattia, ma decine, centinaia di piccole mutazione di tanti geni che costruiscono un profilo di risposta immunitaria che è alla base della risposta immunitaria al glutine.

***Ma non vi sono geni carenti, geni incompleti, geni malati : tutto funziona come nelle persone non celiache. Anzi forse funziona meglio e troppo.***

Mangiamo grano da 10.000 anni, e ne mangiamo tanto da circa 2000 anni, e tantissimo da 200 anni, e siamo ancora qui : se i geni associati alla celiachia fossero deleteri, in tanti anni i celiaci sarebbero stati estinti. Non vi sarebbe più nessuno in grado di trasmettere la predisposizione alla celiachia.

Invece i celiaci sono sempre di più e si vanno diffondendo in tutto il mondo, dal Sud America all’Africa fino in Cina.

Ci deve essere allora qualche vantaggio che ha bilanciato, a favore dei celiaci, la possibilità di sopravvivere con questo specifico corredo genetico.

I polimorfismi genici associati alla celiachia sono in gran parte comuni ad altre reazioni auto-immuni che portano patologie molto più gravi. Ma è stato scoperto che molte di queste ‘*varianti geniche’* hanno ricevuto una selezione naturale positiva nei millenni, hanno dunque rappresentato un vantaggio che ha permesso a quelli che ne erano dotati di riprodursi più frequentemente di quelli che non avevano questo profilo genetico.

Il vantaggio più certo è l’aumentata resistenza agli agenti patogeni.

Basta pensare che i farmaci e gli antibiotici esistono da meno di un secolo, dunque non hanno avuto alcuna influenza nel passato dei 100.000 anni dell’ *homo sapiens*. Per lui contavano i geni che controllavano la immunità naturale, per avere possibilità di sopravvivere in ambienti ostili pieno di agenti patogeni (parassiti, virus, batteri). Una piccola ferita diveniva facilmente mortale se non ci fosse stata la difesa immunitaria naturale dell’individuo. E non tutti gli individui erano uguali di fronte all’assalto dei patogeni . Per sopravvivere nella foresta dei nostri antenati non era tanto importante la forza fisica , come abbiamo studiato nei libri di scuola, bensì la capacità del sistema immunitario (delle cellule e degli anticorpi) di difendersi dalle malattie. Ercole poteva crollare morto di sepsi in 5 giorni se si faceva una piccola ferita, ma un suo piccolo schiavo poteva sopravvivere molto più a lungo se aveva un corredo genetico protettivo (gli antibiotici naturali) .

QUALI GENI ?

HLA Il sistema di istocompatibilità HLA (che è necessario per riconoscere il glutine) ha subito una forte selezione evolutiva : in pratica si è evoluto in parallelo con la evoluzione dei patogeni, costituendo un sistema continuamente adattato al cambiamento di parassiti, virus e batteri nei millenni. Un antibiotico ‘modulabile’ secondo il bisogno evolutivo. E quello della Celiachia (DQ2/8) serve a difendersi meglio dall’Epatite, killer mortale del passato.

SHB3 : La variante ‘celiaca’ di questo gene è associata alla maggior difesa contro infezioni batteriche gravi e polmoniti.

FIGURE DAL LAVORO SPECIFICO

FUT2 : gli individui che hanno due copie di questo polimorfismo genico sono protetti dalla infezione da norovirus, che causa una grave forma di diarrea.

CCR3 : ACCLUDO DIAPO SPECIFICHE

UN LAVORO DI SQUADRA

Studi recentissimi hanno documentato che una rete di geni specificamente dedicati alla Immunità Naturale hanno subito nei millenni tutti insieme una pressione selettiva vantaggiosa, che ne ha portato la espressione comune fino ai giorni nostri. Questo stesso insieme di geni ‘vantaggiosi’ sono quelli che oggi sono associati alle patologie auto-immuni, celiachia compresa.

Almeno 21 di questi geni , sui 416 dedicati alla Immunità, hanno una firma(un segnale) di selezione naturale vantaggiosa nella popolazione Europea. Questi geni possono essere ‘assemblati’ in una ‘macchina comune’ dedicata alla gestione della risposta difensiva contro i patogeni.

Questo insieme di geni lavorano in sinergia in una rete di proteine che svolgono varie funzione di difesa sia verso i parassiti, che verso i virus ed i batteri.

La principale funzione di queste proteine (codificate dai geni menzionati) che lavorano in una interazione reciproca è quella di attivare il sistema linfocitario : un determinato gruppo di questi geni attiva i Linfociti T, che esercitano una influenza predominante sulla risposta anomala al glutine. Vi sono infatti geni (IL\_21, STAT3, IL\_12°, IRF1, STAT1) che modulano la differenziazione dei linfociti T17 . Questi geni che regolano la risposta dei Linfociti T sono stati, per millenni, i nostri difensori contro i Batteri extracellulari ed anche verso patogeni Intracellulari.

Quattro geni (IRF1, PLEK, DEX1, CD86) controllano la risposta alle infezioni virali e batteriche nelle cellule dendritiche.

In conclusione un set di geni associati alla suscettibilità di malattie infiammatorie costruiscono una rete di molecole che sono state selezionate nei millenni come migliori difese naturali ed ora sono coinvolti nella risposta mal regolata contro una molecola che somiglia molto ad un patogeno, ed è un patogeno : il glutine !!!!

INSERIRE QUI IL NETWORK DEI GENI

CONCLUSIONE

Non è sorprendente che molti dei geni coinvolti nelle patologie autoimmunitarie (Celiachia in primis) sono direttamente coinvolti nella difesa immunitaria contro i patogeni.

Le infezioni sono state, per grande parta della evoluzione umana, la prima causa di morte e dunque di selezione ‘naturale’ della specie umana. Con la scoperta dell’agricoltura (circa 10.000 anni fa) e, molto presto, del grano e del glutine, la popolazione umana ha avuto la possibilità di una grande espansione, a causa delle maggiori risorse nutritive conservabili ed accumulabili. Nello stesso periodo l’uomo ha iniziato a sviluppare geni di resistenza verso i principali agenti infettivi. Dunque vi è stata una evoluzione comune : nuove pratiche agricole = nuovo cibo (grano) ed allo stesso tempo evoluzione die geni di difesa immunitaria. La selezione naturale, legata alla maggiore sopravvivenza degli agricoltori rispetto ai cacciatori e raccoglitori,ha permesso l’invasione demica della popolazione del vicino oriente verso tutta l’Europa, apportando nel cammino i nuovi geni.

Le epidemie di Peste hanno selezionato per millenni la nostra popolazione : si verificavano decine di migliaia di morti ed , in assenza di farmaci, poteva sopravvivere solo chi aveva un sistema immunitario (in primis i linfociti T) particolarmente efficace.

Ora la straordinaria macchina bellica contro germi e parassiti che è stata sviluppata e selezionata negli ultimi 10.000 anni è la stessa coinvolta nella risposta ‘eccessiva’ contro proteine comuni (come il glutine) portando alle patologie autoimmunitarie. Il sistema immune ‘iperattivo’ sviluppato per poter sopravvivere senza farmaci in un mondo pieno di agenti infettivi mortali, in assenza (come accade nel mondo moderno) di questi terribili patogeni, continua a sparare verso nemici che sono ormai più rari e talvolta spara verso ‘il self’ verso se stessi provocando le malattie autoimmuni.

Sappiamo che chi maneggia armi troppo potenti, ne può rimanere vittima……….

Am. J. Human genetics, 92, 517-529, April 4, 2013