

IMMUNOGENETICA E MALATTIE RARE**LA SINDROME DA FATICA CRONICA (CFS): STUDIO IMMUNOGENETICO DI UNA PATOLOGIA MISCONOSCIUTA**

M. Cuccia, N. Carlo-Stella, E. Capelli

Laboratorio di Immunogenetica, Dipartimento di Genetica e Microbiologia Università di Pavia

La Sindrome da Fatica Cronica (CFS) o encefalomielite mialgica è una condizione di sfinitimento patologico accompagnata da disturbi del sonno e della memoria, da sintomi ed alterazioni di natura reumatica, a volte infettiva e neurologica. Le cause sono ancora sconosciute nonostante appaia evidente il coinvolgimento del sistema immunitario: spesso l'esordio è associato a sintomatologia di tipo infettivo che in seguito evolve in un stato di prostrazione cronica che dura per più di 6 mesi con livelli diversi di gravità. Un recente studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti parla di 1 milione di pazienti in prevalenza donne.

I tentativi di individuare alterazioni significative nei parametri abitualmente utilizzati per la caratterizzazione di malattie a base immunologica hanno dato risultati non conclusivi: uno studio comparativo del 2002 ha evidenziato che spesso le ricerche hanno riportato dati conflittuali o non sufficientemente significativi. Soltanto l'attività NK si presenta spesso ridotta nei pazienti; anticorpi antinucleo sono stati riscontrati con una frequenza significativa in circa il 15% dei pazienti, senza però che fosse possibile associare a questo dato la presenza di particolari marcatori e sintomi di una condizione di autoimmunità. Nella valutazione critica di questi risultati è necessario tenere presente l'eterogeneità dei pazienti, la difficoltà di diagnosi della malattia, la possibilità che questa sindrome, in Italia ancora poco conosciuta, venga confusa con altre patologie. Recentemente all'interno dei pazienti sono stati individuati dei sottogruppi di eterogeneità in base alla presenza di depressione, disturbi del sonno, gravi sintomi neurologici. Uno studio recente condotto con l'ausilio dei microarrays ha individuato sequenze geniche differenzialmente espresse nei malati: alcuni geni sono importanti nella risposta immunitaria in generale, nell'attivazione dei linfociti T, nell'apoptosi. Queste ricerche arrivano ad un'importante conferma: il coinvolgimento di geni del sistema immunitario. Tutto ciò è stato reso possibile dalle nuove tecnologie ma anche da una maggiore sensibilizzazione di ricercatori e dei malati. Le associazioni dei pazienti sono fondamentali infatti per il proseguimento delle ricerche. Studi presentati a primavera 2006 sulla rivista *Pharmacogenomics* avvalorano ulteriormente l'ipotesi genetica di questa complessa sindrome: 12 geni per proteine dell'asse ipotalamico-adrenale e coinvolti nelle reazioni da stress sono stati ulterior-

mente individuati. Particolari mutazioni che coinvolgono geni per recettori dei glicocorticoidi e di controllo dei livelli di serotonina, sembrerebbero implicate nelle CFS.

È nata a Pavia la nuova associazione MALATI di CFS-ONLUS da circa 2 anni (dicembre 2004). L'associazione è gestita da un comitato direttivo in cui pazienti e familiari hanno un ruolo di primo piano e comprende medici e ricercatori. Uno dei primi obiettivi è stata la creazione di una banca biologica con lo scopo di raccogliere e conservare materiale biologico dei pazienti (DNA, mRNA, siero, globuli rossi) per renderlo disponibile a tutti i ricercatori interessati a chiarire le cause di questa malattia. La banca biologica della CFS è attualmente conservata presso il Laboratorio di Immunogenetica, (responsabile Prof. Mariaclara Cuccia) del Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università di Pavia. La raccolta dei campioni e dei dati clinici dei pazienti (tutti con diagnosi scritta dei due centri italiani di riferimento (Aviano e Chieti) è stata effettuata dopo l'approvazione del Comitato Etico dell'Università di Pavia. Per la conservazione e la cura del materiale biologico sono stati stabiliti precisi accordi tra l'associazione e la struttura ospitante. La ricerca che è stata condotta ha riguardato per il momento 4 approcci: studio di polimorfismi di geni che mappano nella regione MHC con particolare attenzione ai geni DRB e RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts); studio di polimorfismi di promotori di numerose citochine che sembrano implicate nell'aspetto infiammatorio della patologia; analisi genomica dei recettori KIR delle cellule NK; analisi dell'apoptosi in sottopopolazioni leucocitarie di pazienti CFS.

Bibliografia

- Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:747-52.
- Kaushik N, Fear D, Richards SC, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58:826-32.
- Carlo-Stella N, Pizzochero C, De Silvestri A, Martinetti M, Lorusso L, Salvaneschi L, et al. A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN- α 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24: 67-70. *Science* Vol 2006;313:669.
- Pharmacogenomics* 2006;7: 355-501.
- Carlo-Stella N, Pizzochero C, De Silvestri A, Martinetti M, Lorusso L, Salvaneschi L, et al. MHC class III and RAGE polymorphisms in Chronic Fatigue Syndrome. Submitted to *J. Clin. Pathol.*