

## **Aids. Scoperti nuovi marcatori genetici di resistenza naturale al virus**

*Nel gruppo di ricerca gli specialisti Massimo Galli e Agostino Riva dell'ospedale Sacco*

Milano, 24 gennaio 2012 - Un consorzio finanziato dal Sesto Programma Quadro della Commissione Europea (“GISHEAL: Genetic and Immunological Studies on HIV<sup>+</sup> European and African LTNP” - <http://www.gisheal.eu/index.php>) ha pubblicato nella versione on line del *Journal of Infectious Diseases* la scoperta di nuovi marcatori genetici (definiti “SNP”, ovvero “polimorfismi genici di singoli nucleotidi”) associati al controllo spontaneo della progressione di malattia in assenza di terapia anti-retrovirale, in persone con infezione da virus HIV, l'agente causale della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). Il Consorzio, coordinato da Guido Poli dell'Università Vita-Salute e Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, include alcuni tra i massimi ricercatori europei impegnati in questi studi, tra cui: Ioannis Theodorou, Brigitte Autran e Patrice Debré (Università “Pierre et Marie Curie” e Gruppo Ospedaliero “Pitié-Salpêtrière” di Parigi), Dominique Costagliola (INSERM 720, Parigi), Frances Gotch (Imperial College, London, UK), Elisa Vicenzi (Istituto Scientifico San Raffaele di Milano), Massimo Galli e Agostino Riva (autore “Senior” del lavoro scientifico) dell'Università di Milano e Ospedale “L. Sacco”, e Pontiano Kaleebu dell'Unità MRC di Entebbe (Uganda), sebbene i pazienti Africani non siano stati inclusi in questo studio per motivi tecnici legati alla piattaforma di analisi dei polimorfismi.

Il Consorzio è riuscito a raggruppare 144 persone sieropositive con caratteristiche di non progressione spontanea di malattia (individui definiti “LTNP, Long Term NonProgressors”, una rara condizione osservata solo nell'1-2% di tutte le persone con infezione) per condurre uno studio di associazione e confronto del loro intero genoma con il profilo genomico di un gruppo di controllo di 605 persone recentemente infettate (“Genome-Wide Association Study, GWAS”). Lo studio ha rivelato la presenza di 47 polimorfismi significativamente più rappresentati nei LTNP rispetto alla popolazione controllo. La maggioranza di queste varianti geniche nella porzione di genoma (“locus”) in cui sono presenti i geni del cosiddetto “Complesso Maggiore d'Istocompatibilità (MHC)” che, a sua volta, è suddiviso in sotto-regioni o “Classi”. Prima di GISHEAL, precedenti studi avevano identificato alcuni geni MHC di Classe I coinvolti nel controllo spontaneo della replicazione del virus HIV in assenza di terapia anti-retrovirale (altra condizione, definita di “Controllori Virali” raramente osservata nelle persone con infezione da HIV, parzialmente distinta dai LTNP caratterizzati soprattutto dal mantenimento di livelli quasi normali di linfociti T CD4+). I geni MHC di Classe I sono responsabili soprattutto della “risposta immunitaria specifica” all'infezione esercitata dai linfociti T, cellule in grado di riconoscere in modo altamente selettivo e quindi uccidere le cellule infettate dal virus (“linfociti citotossici”) grazie anche alle proteine codificate da questi geni. Tuttavia, il nuovo studio del Consorzio GISHEAL ha evidenziato per la prima volta l'importanza di un'altra regione del locus MHC, ovvero la Classe III, codificante molte proteine responsabili della cosiddetta “immunità naturale o innata” alle infezioni. Questi varianti geniche sembrano essere specificamente associate alla condizione “LTNP” studiata da GISHEAL in quanto non erano state identificate in studi precedenti focalizzati sui “Controllori Virali”.

Questo lavoro scientifico servirà come base per ulteriori studi di varianti geniche associate alla resistenza spontanea alla malattia in persone già infettate e potrebbe portare alla scoperta di nuovi aspetti della risposta immunitaria, sia specifica che innata, importanti per la

messa a punto di strategie di prevenzione generale dell'infezione quali i vaccini, potenzialmente in grado di avere un impatto fondamentale sulla corrente pandemia da HIV. Purtroppo, il finanziamento europeo al consorzio GISHEAL è terminato e non vi sono ulteriori finanziamenti attivi per proseguire lo studio. Tuttavia, i ricercatori del consorzio sono fiduciosi che l'importante pubblicazione scientifica stimolerà l'interesse di enti pubblici e privati per sostenere sia il Consorzio che iniziative simili finalizzate a comprendere quali siano "i segreti" alla base della resistenza naturale alla progressione di malattia in persone infettate che non assumono farmaci anti-retrovirali (i quali rimangono tuttavia un presidio fondamentale e irrinunciabile per l'assoluta maggioranza delle persone infettate).

La costituzione del consorzio GISHEAL, nonché la sua leadership italiana, sono stati possibili in virtù di un finanziamento del passato Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e all'azione concertata "ELVIS (Evaluation of Long Term Nonprogressors Viro-Immunological Study)", il cui ultimo bando risale al 2009. Allo studio hanno contribuito significativamente anche ricercatori e clinici non finanziati dal Consorzio europeo, tra cui Andrea Cossarizza (Università di Modena e Reggio Emilia), Barbara Zanone Poma, Claudio Casoli e Fabio Macciardi (Università di Milano), Giulia Morsica (Istituto Scientifico San Raffaele di Milano) e Marco Tinelli (Ospedale di Lodi). Inoltre, lo studio è stato reso possibile grazie alla collaborazione preziosa di diverse unità di Malattie Infettive di tutta Italia (Istituto Nazionale di Malattie Infettive "L. Spallanzani," Roma; SERT ASL 6-7, AOL Magenta; Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia; Divisione di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo; Unità di Malattie Infettive, Ospedale Policlinico GB Rossi, Verona; I e II Divisione di Malattie Infettive, Ospedale "L. Sacco"; Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale San Martino, Università di Genova; Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale della Misericordia, Grosseto; Unità Operativa di Malattie Infettive, Macerata).

*Ref: J. Guernon et al. "Single nucleotide polymorphism-defined Class I and Class III MHC genetic subregions contribute to natural long-term nonprogression in HIV infection". J. Infect. Dis. 2012 (on line)*