

---

Importanza delle informazioni relative alla  
**genetica** e alla **risposta immunitaria** per lo  
sviluppo di nuove strategie di controllo

*Paolo Pasquali,*

*Istituto Superiore di Sanità, Roma*



programma:

---

- fornire un panorama inerente il ruolo della genetica dell'ospite sulla risposta immunitaria e sulla suscettibilità alle malattie infettive

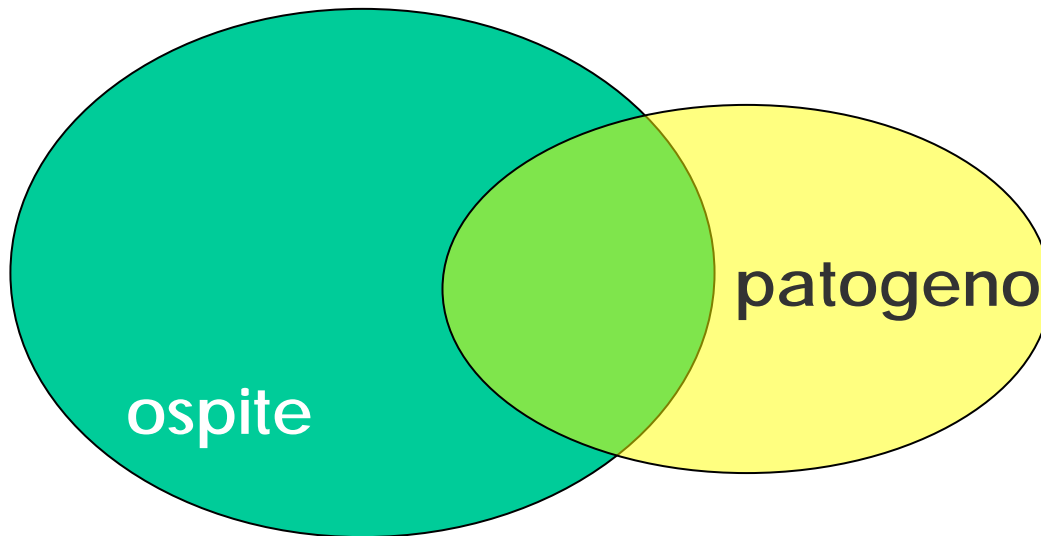
obiettivo:

---

- Individuare aree critiche in merito allo sviluppo delle conoscenze in ambito veterinario
- Proporre strategie di intervento su cui far convergere l'attenzione della comunità scientifica

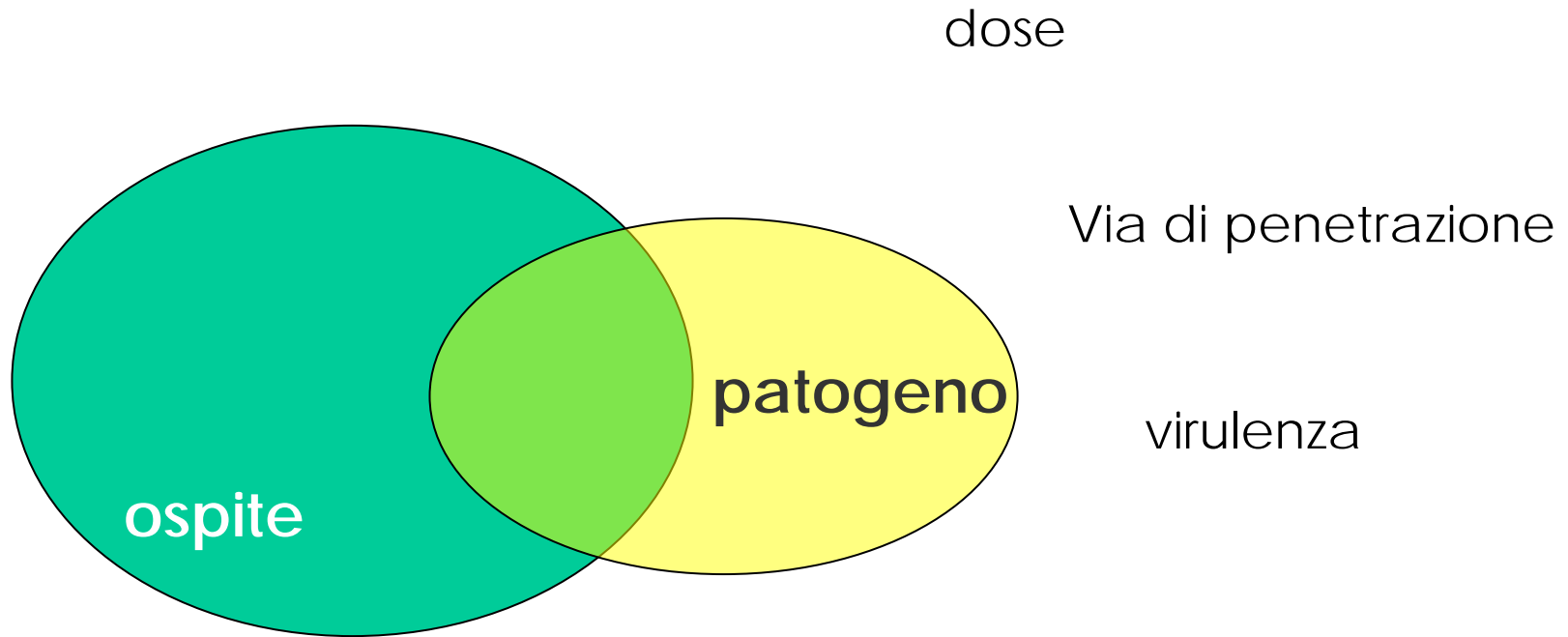
background:

---



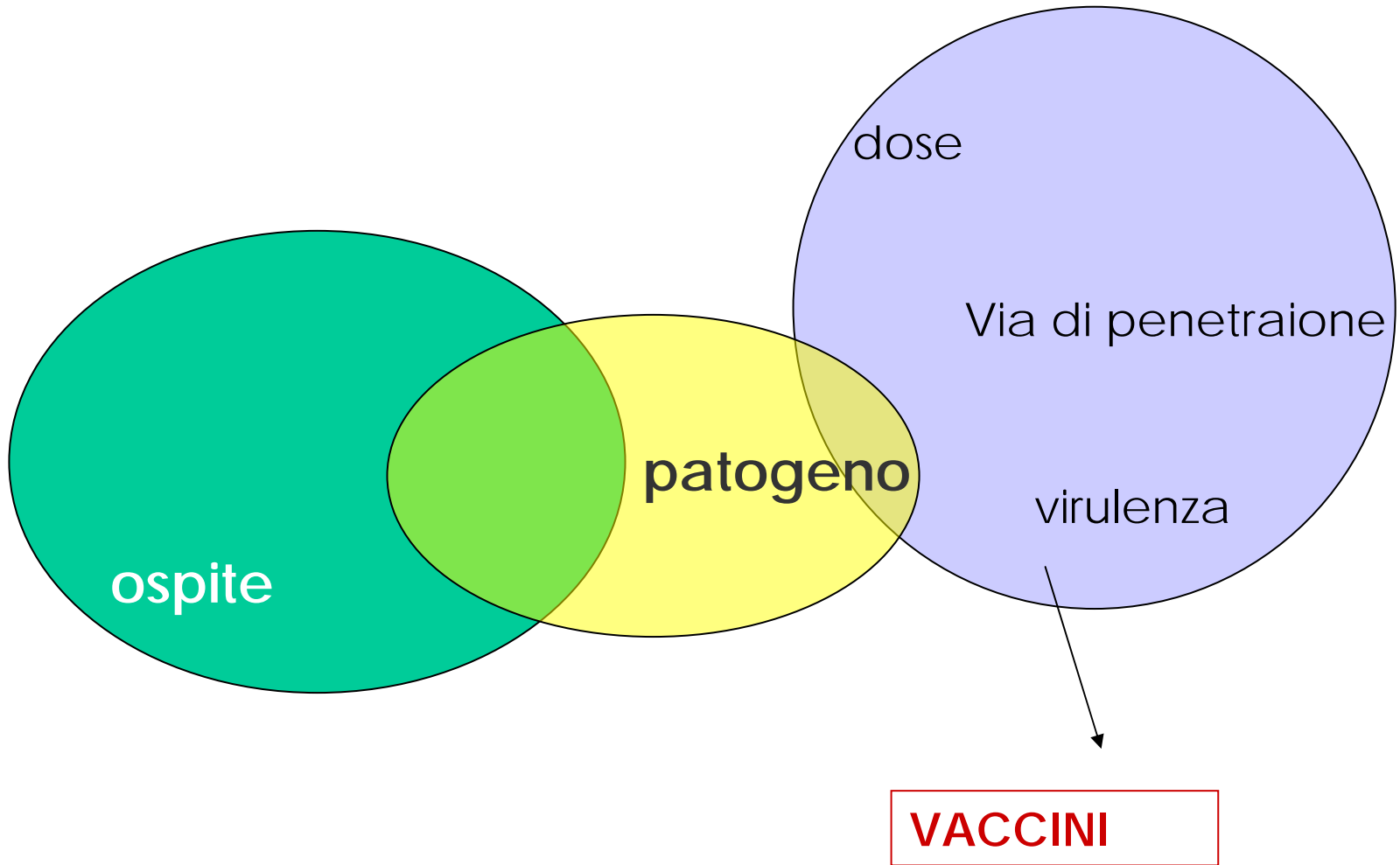
background:

---



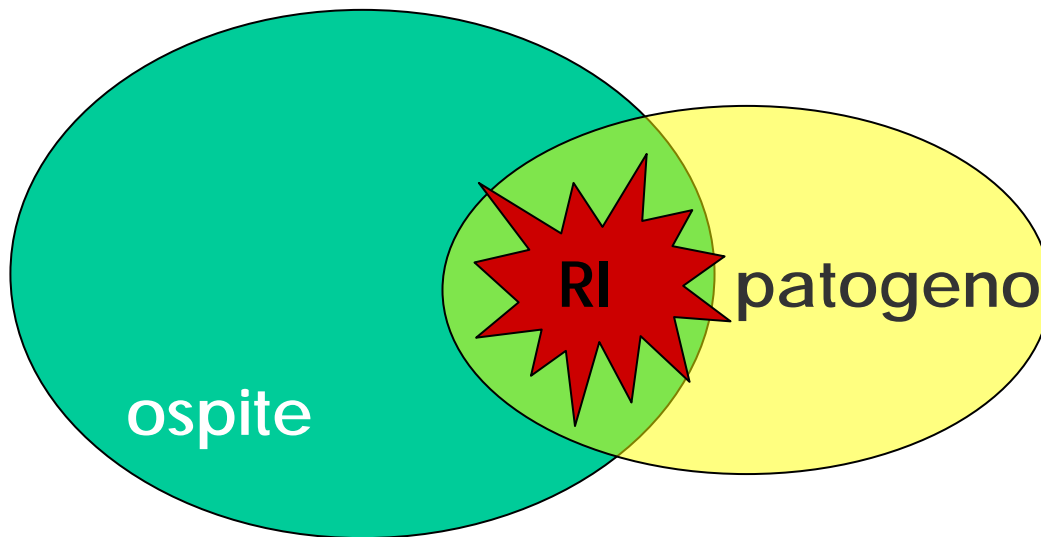
background:

---



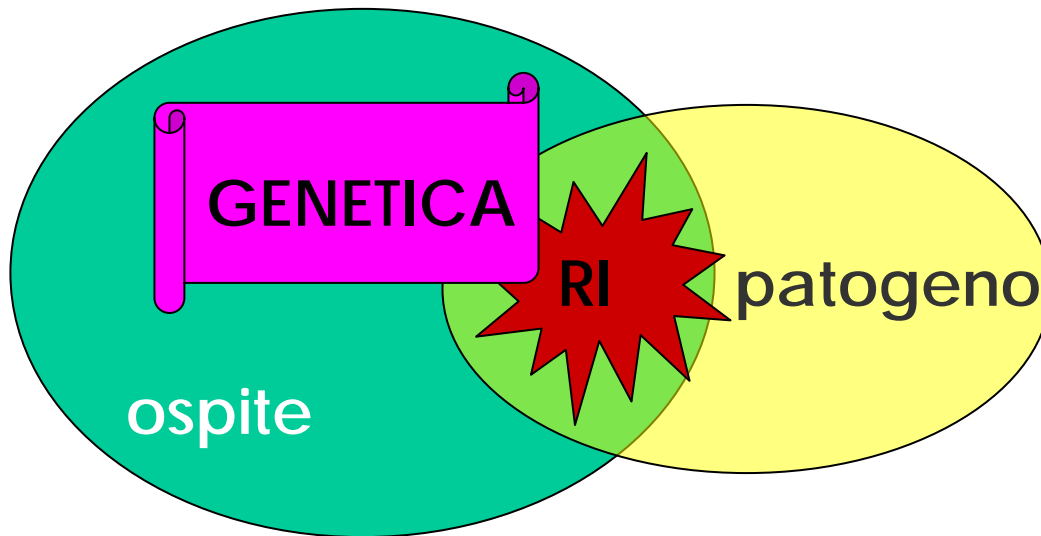
background:

---



background:

---





## Resistenza naturale

---

La resistenza naturale si riferisce alla capacità di un animale di resistere ad una infezione/malattia quando esposto ad un organismo patogeno.

La resistenza naturale si distingue da quella indotta per la mancanza di un preventivo contatto attraverso cui si sviluppa una memoria immunologica

La resistenza naturale è ereditaria

*(Hutt, F.B., 1958)*

La resistenza naturale si caratterizza mediante una serie di elementi che condizionano l'esito di un contatto tra un patogeno ed un organismo vertebrato

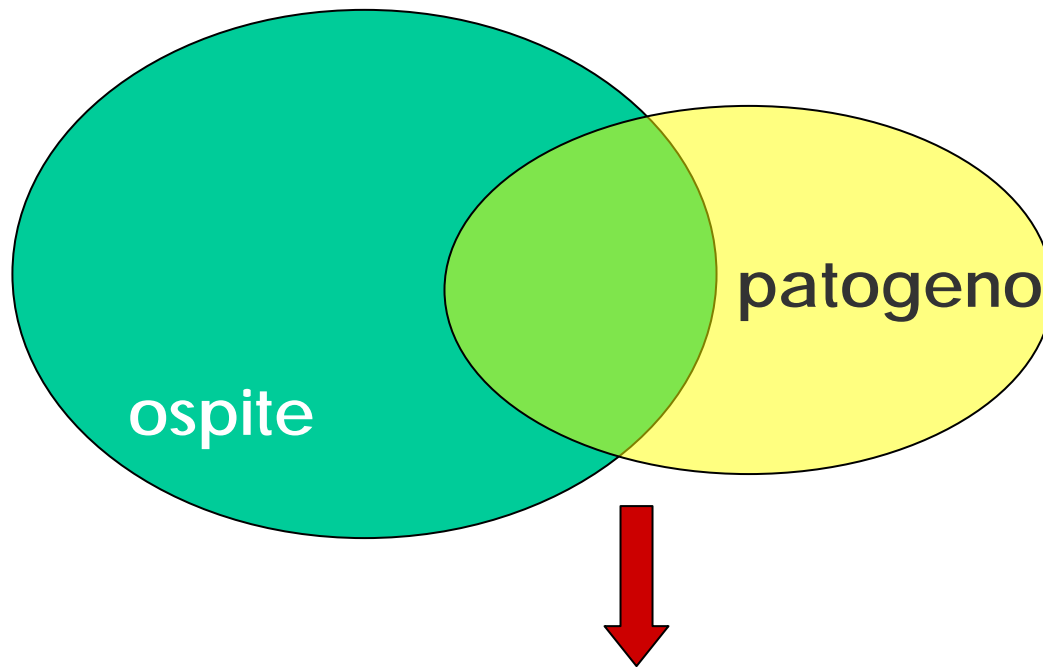
Può dipendere da:

- resistenza indotta da barriere non penetrabili
- assenza di appropriati recettori necessari per la penetrazione dei patogeni
- condizioni non compatibili con la sopravvivenza del patogeno nell'ospite

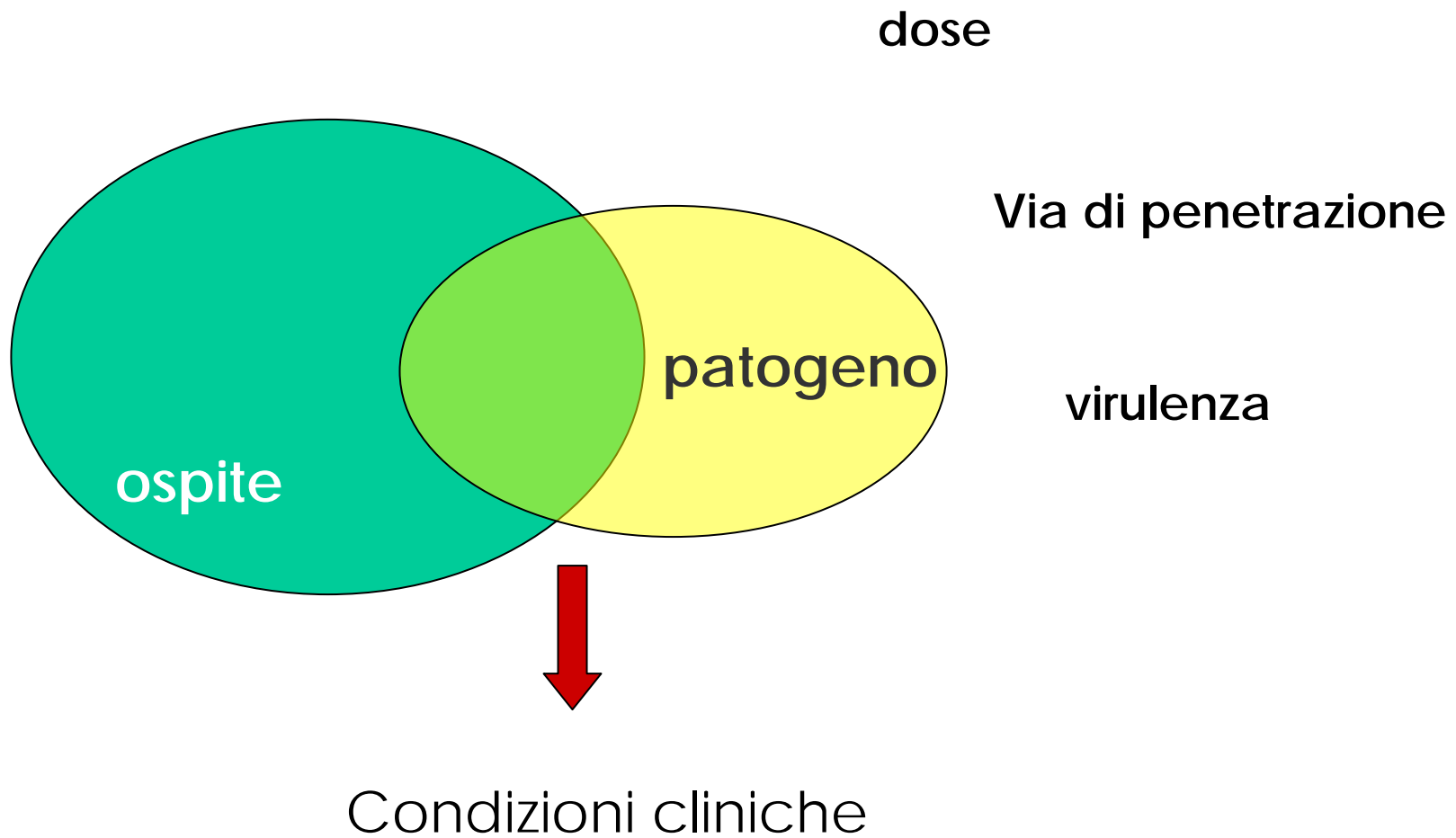
Il ruolo delle caratteristiche genetiche dei singoli animali nella determinazione della resistenza alle malattie è storia antica.

Esempi sono rappresentati dai dati di Roberts and Card (**1926**) sull'influenza delle caratteristiche genetiche sulla infezione da *Salmonella Pullorum* in polli e dai dati di Cameron et al., (1942) sulla diversa suscettibilità dei suini a *Brucella suis*

...



Condizioni cliniche

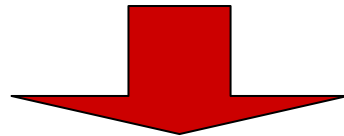


C'è un bias intrinseco nell'analizzare il ruolo del background genetico se non è possibile isolare l'effetto degli altri parametri indipendenti

---

Nel 1926, 251 bambini furono accidentalmente infettati con un ceppo virulento di *Mycobacterium tuberculosis*

- 47 non mostrarono segni evidenti di malattia
- 127 mostrarono un quadro radiologico compatibile con un'infezione attiva in atto
- 77 morirono



Considerando la dinamica dell'infezione si può assumere che le differenze osservate siano attribuibile essenzialmente ad una diversa suscettibilità individuale all'infezione

*lo studio dei fattori che condizionano la resistenza genetica alle malattie, nonostante abbia rappresentato un ambito di grande interesse, non ha avuto grande sviluppo*

Fattori che hanno limitato l'interesse della collettività nello sviluppare know-how relativo ai fattori che condizionano i meccanismi di resistenza genetica alle malattie

- intrinseca difficoltà di comprendere i meccanismi genetici (era pre-genomica)
- antibiotici
- test and slaughter
- vaccini



## Fattori genetici che condizionano infezioni sostenute da *Salmonella* spp in modelli sperimentali

---

- patogeno con quadri clinici differenti in relazione alle specie
- ampia plasticità biologica
- zoonosi

## Salmonellosi in modelli murini

---

Loci associati a resistenza genetica

### **MHC**

Ampia regione genomica contenente più di 120 geni.

Differenziata in I, II e III tipo.

Il MHC I è estremamente polimorfico; MHC II e MHC III sono più conservati

## Salmonellosi in modelli murini

---

### Loci associati a resistenza genetica

#### MHC

Ampia regione genomica contenente più di 120 geni.

Differenziata in I, II e III tipo.

Il MHC I è estremamente polimorfico; MHC II e MHC III è altamente conservato

Aplotipi H2<sup>b</sup> e H2<sup>d</sup>                      LD50 < 10<sup>3</sup> UFC

Aplotipi H2<sup>a</sup> H2<sup>k</sup> e H2<sup>f</sup>                      LD50 > 10<sup>4</sup> UFC

## Salmonellosi in modelli murini

---

Resistenza associata a particolari mutazioni puntiformi

**NRAMP 1** (natural resistance-associated macrophage protein)  
(Slc11a1)

posizione 169

glicina → resistenti ( $LD50 > 10^4$  UFC) Ity r\* (DBA/2, CBA, A/J, C3H/H3)

acido aspartico → suscettibili ( $LD50 < 10^1$  UFC) Ity s\* (Balb/C, C57)

\* Ity= Immunity To Typhimurium

## Salmonellosi in modelli murini

---

### Tlr4

Alcuni particolari gruppi di topi sono molto resistenti all'effetto di LPS ( $DL_{50}(C3H/HeJ) = 20-38 DL_{50}$ , ma molto più suscettibili ad infezioni sostenute da Salmonella

C3H/HeJ	mutazione al codone 712 (prolina → istidina)
C57BL/10ScCr	delezione di 75 kb
C57BL/6.KB2-mnd	inserimento di uno stop codon nell'esone II

## Salmonellosi in modelli murini

---

**btk**

CBA/N

- difetto nella proliferazione e nell'attivazione dei linfociti B
- Sono maggiormente sensibili alla salmonellosi rispetto ad altri topi

## Salmonellosi in modelli murini: fattori che condizionano la resistenza

---

- CD14
- NADPH
- TNF
- IL-12
- Interferon gamma
- IL-10
- IL-4

## Fattori genetici che condizionano infezioni sostenute da *Salmonella* spp in polli

---

- differente DL50, patogenesi e infettività, utilizzando *S.Pullorum* o *S.Typhimurium* in relazione alle linee genetiche di polli (Bumstead and Burrow, 1988 e 1993)
  - W1, 6<sub>1</sub> e N resistenti
  - C, 7<sub>2</sub> e 151 altamente suscettibili
- Polimorfismo dei geni **NRAMP1**, **SAL1**, **MHC** e **Tlr4** correlato a diversa suscettibilità (Wigley, 2004)



## Fattori genetici che condizionano infezioni sostenute da *Salmonella* spp in suini

---

- Infezioni sostenute da *S. Choleraesuis* inducono quadri clinici ed anatomoistopatologici condizionati da tratti immunologici ereditari e geneticamente codificati (Van Diemen et al., 2002)
- Il gene NRAMP è espresso in risposta a LPS ma non si conosce l'esistenza di forme polimorfiche né sono disponibili informazioni inerenti la correlazione tra diversa suscettibilità all'infezione e particolari quadri genetici (Wigley, 2004)

## Fattori genetici che condizionano infezioni sostenute da *Salmonella* spp in bovini

---

- la razza frisona presenta una maggiore resistenza della razza Jersey alla salmonellosi da *S. Typhimurium*, ma non sono stati effettuati studi di linkage genetica-resistenza (Wigley, 2004)
- Il gene NRAMP è presente. (polimorfico?)

## Conclusioni:

---

esiste un enorme gap delle conoscenze relative ai fattori che condizionano la resistenza alle malattie infettive tra i modelli sperimentali, l'uomo e gli animali domestici

## Prospettive:

---

- Maggiore conoscenza dei meccanismi di base delle risposte immunitarie alle malattie infettive
- maggiore comprensione dei meccanismi genetici che condizionano la resistenza alle malattie
  - analisi dei polimorfismi genetici
  - fattori che condizionano l'espressione dei geni

Al fine di:

---

- Sviluppare di strategie più idonee per ottimizzare i meccanismi protettivi
- operare una selezione genotipica per favorire individui più resistenti

---

# Grazie