

*Un altro passo avanti verso la comprensione delle cause che impediscono al nostro sistema immunitario di produrre le IgA, una immunoglobulina che riveste le nostre superfici mucose impedendo la penetrazione di batteri, virus e allergeni. La mancata produzione di IgA da luogo ad una forma di immunodeficienza ad esordio in età pediatrica e denominata Deficit selettivo di IgA. Lo rivela un recente lavoro multicentrico internazionale pubblicato su Nature Genetics (lavoro originale allegato) e firmato per la parte Italiana dal gruppo del Prof. Alessandro Plebani, Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia-ASST Spedali Civili. Il lavoro è stato possibile anche grazie al contributo della Fondazione C. Golgi.*

**Porgiamo al Prof. Plebani alcune domande:**

### **Cosa è il deficit selettivo di IgA**

Il deficit selettivo di IgA rappresenta la forma più frequente di immunodeficienza primitiva interessando un individuo ogni 500 nella popolazione generale e i soggetti che ne sono affetti presentano un maggior rischio di infezioni e una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie allergiche ed autoimmuni dovute, nel primo caso, ad una maggiore penetrazione di patogeni e nel secondo caso ad una maggiore penetrazione di allergeni e antigeni attraverso le mucose. Questo perché? Perché, le IgA rappresentano la immunoglobulina maggiormente presente nelle secrezioni come la saliva, il latte materno, le lacrime e il muco, secrezioni che ricoprono le varie superfici mucose del nostro organismo. In queste sedi le IgA svolgono la funzione di rivestire, come una vernice asettica, tutte le superfici mucose e nel caso siano assenti si ha un maggior ingresso di batteri e anche di sostanze allergizzanti da qui le infezioni e le malattie allergiche/autoimmuni.

### **Come si scopre di essere affetti da deficit selettivo di IgA?**

Attraverso un semplice dosaggio delle immunoglobuline sieriche prescritto dal proprio medico in presenza di infezioni ricorrenti in modo particolare dell'apparato respiratorio e intestinale. Se le IgG e le IgM sono presenti in concentrazione normale, mentre le IgA sono assenti, la diagnosi è fatta.

### **Quali sono le novità riportate in questo lavoro?**

Le novità sono che ci si sta avvicinando alla identificazione dei difetti genetici responsabili di questa immunodeficienza. Finora le cause per cui alcuni soggetti non erano in grado di produrre selettivamente le IgA erano rimaste un mistero. Diverse ipotesi erano state formulate nei vari anni ma sempre basate su dati poco convincenti. Questo perché, in assenza della identificazione del difetto genetico, è difficile formulare delle ipotesi valide. Questo mistero è stato in parte risolto da questo lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista medico-scientifica "Nature Genetics". In questo studio, attraverso una fine analisi genetica condotta su 1635 pazienti con deficit selettivo di IgA, sono state identificate delle varianti genetiche a livello dei geni *PVT1*, *AHII*, *AMBRA1-ATG13* e *CLEC16A*, che si trasmettono con la malattia, e pertanto vi è una elevata probabilità che queste varianti siano coinvolte nello sviluppo del deficit selettivo di IgA.

### **Quali ricadute pratiche può avere questa scoperta?**

Principalmente due. Principalmente due. Una strettamente di tipo scientifico perché l'aver dimostrato che questa malattia si trasmette con varianti genetiche di geni differenti supporta l'ipotesi di una causa poligenica di questa immunodeficienza. La seconda ricaduta, a maggior risvolto pratico, consiste nel fatto che la possibilità di identificare il difetto genetico permette di comprendere meglio i meccanismi che portano le cellule del sistema immune a produrre le IgA.

Inoltre, capire come il gene difettivo blocchi la produzione di IgA può aprire la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche che consentano di bypassare questo blocco e quindi, in un futuro, ripristinare la produzione delle IgA. In questo modo le mucose dei pazienti con questa malattia verrebbero di nuovo rivestite di questa classe di immunoglobulina: si ridurrebbe quindi l'adesione dei batteri, la penetrazione di antigeni/allergeni, evitando così gli episodi infettivi e lo sviluppo di malattie allergiche, patologie alle quali questi pazienti sono particolarmente suscettibili.

Questo studio è stato reso possibile anche dalla presenza all'interno degli Spedali Civili dell'Istituto di Medicina Molecolare A Nocivelli, centro di ricerca e di diagnosi molecolare avanzata per numerose patologie di interesse ginecologico e pediatrico e dal contributo di istituzioni come la Fondazione Camillo Golgi e la Jeffrey Modell Foundation. Quest'anno, nell'ambito dell'European Reference Network-(ERNs), progetto che ha lo scopo di identificare centri di eccellenza per malattie rare a livello europeo, una commissione europea, ha identificato la Clinica Pediatrica di Brescia come uno dei 24 centri di riferimento europei per le immunodeficienze primitive, le malattie autoinfiammatorie e autoimmuni.