

## GENETICA INFECȚIILOR RESPIRATORII

### *Respiratory infection genetics*

**Prof. Dr. Sorin Buzinschi**

*Facultatea de Medicină Universitatea Transilvania Brașov*

#### REZUMAT

Epidemiologia genetică și studiile pe gemeni aduc argumente solide că diferențele genetice contribuie la evoluția și gravitatea infecțiilor. Modificările Toll-like Receptors (TLR), a citochinelor proinflamatorii și ale genelor imunității studiate în diferite situații clinice confirmă importanța factorilor genetici și sugerează influența factorilor nongenetici (epigenetici) în evoluția și gravitatea afecțiunilor.

**Cuvinte cheie:** infecții, genetică, gemeni

#### ABSTRACT

Genetic epidemiology and twin studies argue that genetic differences contributes to evolution and gravity of infections. Changes of Toll-like Receptors, proinflammatory cytokines, immunity genes in different clinical situations confirms the importance of genetic factors and suggest the importance of nongenetic factors (epigenetic) in evolution and gravity of diseases.

**Keywords:** infection, genetics, twins

Relația dintre imunitatea față de boli și fondul genetic, parte a studiilor de imunogenetică, poate fi înțeleasă prin răspunsul la mai multe întrebări: în ce măsură răspunsul imun față de infecții are o determinare genetică?; dacă variabilitatea imună este legată de defecte structurale ale genelor?; dacă depinde de polimorfisme pentru un singur nucleotid?; sau dacă modificările epigenetice joacă un rol semnificativ în instalarea, evoluția și gravitatea infecțiilor?. Modul de prezentare clinică, evoluția bolii, răspunsul la tratament, sechelele postinfecțioase, evoluția severă și mortalitatea apar a fi influențate de variațiile individuale ale fondului genetic și de modificările epigenetice ale gazdei (1)(2)(3)(4)(5)(6). În practica clinică unii bolnavi prezentați în serviciile UPU cu pneumonie comunitară prezintă forme ușoare și pot fi tratați la domiciliu,

pe când alții, afectați de aceeași germeni prezintă insuficiență respiratorie severă și șoc septic. În condiții de tratament similar majoritatea bolnavilor evoluează favorabil însă un procent mic dar semnificativ se agravează (uneori neașteptat) cu insuficiență multiplă de organe și deces. Cauzele de evoluție nefavorabilă sunt considerate de obicei virulența germenilor, accesul tardiv la tratament sau patologia asociată, însă suspiciunea vizând calitatea îngrijirilor a fost frecvent invocată. Primele semne de întrebare privind cauzele profunde ale acestor evoluții au fost inițiate de Sorensen et al (7)(8). Folosind datele din Registrul Danez de Adopții, autorii au constatat că subiecții adoptați prezintă un risc de 5 ori mai mare de decese prin infecții dacă părintele natural a murit de o infecție înainte de a împlini 50 ani. Date asupra gemenilor

Autor corespondent:

Prof. Dr. Sorin Buzinschi, Facultatea de Medicină Universitatea Transilvania Brașov

E-mail: buzinschis@gmail.com

monoziagoți arată că există o componentă genetică care îi expune în mod concordant la infecții și deces (9). În anumite afecțiuni ca tuberculoză, lepră, infecția cu *Helicobacter pylori*, infecția cronică cu virusul hepatitei B sau răspunsul fenotipic la vaccinări, se manifestă o concordanță ridicată la gemenii monoziagoți față de perechile dizigote (10). Prin studii aprofundate asupra genomului uman (Whole Genome Association Study) s-a evidențiat variabilitatea enormă genetică a populațiilor, numeroase gene fiind polimorfe prin mici diferențe în secvența lor de nucleotide (11). În corelație cu datele de epidemiologie genetică s-au desfășurat studii de biologie moleculară centrate pe polimorfismul pentru un singur nucleotid (SNP) ca explicație pentru creșterea riscului vital în cursul infecțiilor. Polimorfismul genetic influențează atât susceptibilitatea cât și rezistența la infecții. Cunoașterea factorilor genetici cu impact major în apariția și evoluția infecțiilor severe poate ajuta clinicianul să înțeleagă modalitatea de evoluție a acestora în serviciile de terapie intensivă neonatală, pediatrică și de adulți, aplicând măsuri terapeutice diferențiate.

Răspunsurile prin sistemul imun înnăscut permit gazdei să **recunoască patogenii** și să producă un **răspuns inflamator** rapid care include producția de citochine, chemochine și molecule efectoare (12)(13). Cele 2 componente funcționale ale sistemului imun înnăscut utilizează un număr mare de receptori, proteine

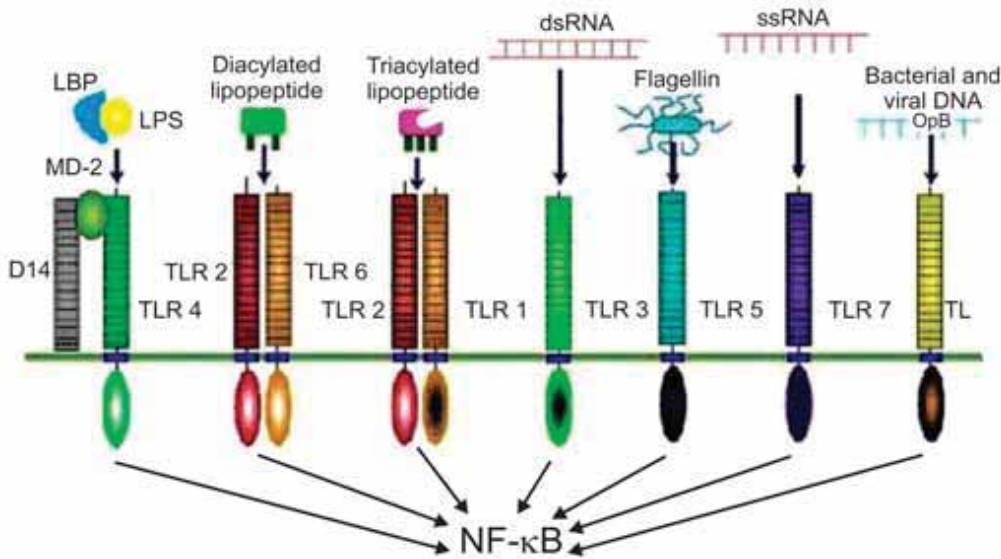
accesorii, molecule semnal și factori transcripționali implicați în sinteza proteică. Baza moleculară a acestor procese o constituie expresia unor gene care conduc la sinteza proteinelor ce determină răspunsul la antigen. Predispoziția genetică în infecții severe și sepsis se manifestă atât în faza de recunoaștere a antigenului cât și în faza de răspuns a organismului, fiind diferențiate polimorfisme ale genelor care codează proteinele implicate în recunoașterea patogenilor și polimorfisme genetice ale factorilor răspunsului inflamator. **Altfel spus, susceptibilitatea pentru infecții este controlată genetic** (10). Imunitatea înnăscută se bazează în mare măsură pe răspunsurile de tip inflamator; acestea sunt declanșate în primă instanță de macrofage, leucocite polinucleare și mastocite, celule care posedă receptori specifici. Imunitatea adaptativă, mai nou dobândită evolutiv, generează receptori cu mare variabilitate prin rearanjarea segmentelor de receptori ai genelor, permite recunoașterea specifică a antigenilor străini și deține memoria imunologică a infecțiilor (13). Pe când imunitatea înnăscută este nespecifică, prezentă la naștere și nu se schimbă în intensitate prin expunere oferind protecție față de bacterii, fungi și paraziți prin bariere mecanice, produse secretate și celule (granulocite, natural killer (NK), imunitatea câștigată oferă răspunsuri specifice provocate prin expunere. Ea este determinată de celule (Ly) și produsele lor secretate față de bacterii incluzând infecții exo și intracelulare, față de virusuri și protozoare.

**TABELUL 1.** Diferențe între sistemul imun înnăscut și cel adaptativ.  
Modificat după Janeway și Medzhitov, 2002 (13), Engleberg et al, 2007 (14)

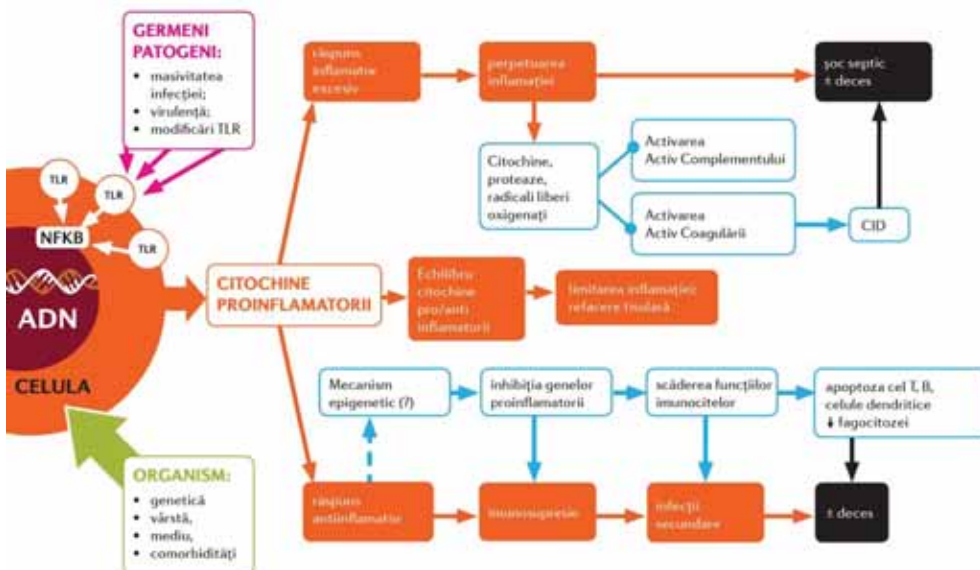
Proprietăți	Sistem imun înnăscut	Sistem imun adaptativ
Receptori	Fixați în genom Nu sunt necesare rearanjări	Codați în segmente de gene. Rearanjările sunt necesare
Distribuție	Non-clonală. Toate celulele sunt de clasă identică	Clonală. Toate celulele sunt din clase distincte
Recunoaștere	Structuri moleculare globale (LPS, glicani...)	Detalii de structură moleculară (proteine, peptide, carbohidrați)
Discriminare self-nonsel	Perfectă: selectată prin evoluție	Imperfectă: selectată în celulele somatice individuale
Timp de acțiune	Activarea imediată a efectorilor	Activare întârziată a efectorilor
Răspuns	Molecule co-stimulatoare Citochine (IL-1, IL-6) Chemochine (IL-8)	Expresie clonală sau anergie IL-2 Citochine efectoare (IL-4, IFN- $\gamma$ )

**TABELUL 2.** Senzorii răspunsului inflamator (12)(13)(16)(17)(18)(20)

Receptori	Rol în infecții
TLR 2	Recunoaște compușii bacteriilor Gram + ca peptidiglican, acid lipoteichoic și unele lipoproteine. Polimorfismele TLR2 constituie un factor de risc în infecții severe cu <i>Staphylococcus aureus</i> . Studii experimentale asupra enterocolitei necrozante au pus în evidență creșterea expresiei TLR2, TLR4 și a factorului NFkB în epiteliul intestinal, înainte de constituirea leziunilor histologice.
TLR 4	Produce semnale pentru un răspuns proinflamator în infecțiile cu germeni Gram negativi prin prezența LPS. Polimorfismele genetice ale TLR4 au fost corelate cu sepsisul/socul septic cu germeni Gram negativi și mortalitate ridicată la nou-născuți și prematuri. TLR4 are capacitatea de a recunoaște proteine specifice ale virusului sincitial respirator.
TLR 5	Recunoaște flagelina bacteriană și contribuie la activarea NFkB, urmată de eliberarea de citochine proinflamatorii. Între alte configurații genetice, SNP pentru TLR5 s-a corelat cu infecții cu <i>E coli</i> sau <i>Ps aeruginosa</i> , ambii germeni fiind flagelați.
TLR 9	Recunoaște regiunile nemetilate CpG prezente în ADN-ul bacterian, în majoritate genomul uman este metilat, pe când bacteriile nu posedă enzime de metilare pentru CpG. Deoarece ADN-ul bacterian nu este expus la suprafața celulelor bacteriene, este posibil ca TLR9 să fie internalizat, acționând după liza bacteriană.

**FIGURA 1.** Conformația TLRs la suprafața celularăSursa: <http://illinoislyme.com/Tix/wp-content/uploads/2011/01>**FIGURA 2.** Răspunsul organismului la agresiunea infecțioasă și efectele posibile.

Modificat după Angus et al, 2001 (28)



**Etapetele răspunsului inflamator.** Identificarea patogenilor invadatori se bazează pe receptorii de recunoaștere de pe suprafața celulelor, numiți **Toll-like Receptors (TLRs)**. După cuplarea TLR cu molecule ale agentului infecțios se produc semnale secvențiale complexe care duc la activarea factorului nuclear NFκB. Acesta, prin accesul la „biblioteca“ ADN permite activarea transcripției genelor care produc citochine și alți efectori imunitari care inițiază mecanismele de acțiune antimicrobiană. Crește de asemenea producția de proteine ale complementului și cele ale sistemului de coagulare. Într-o etapă ulterioară intervin citochinele antiinflamatoare care readuc la nivelul bazal nivelul citochinelor și inițiază reparația tisulară. Sepsisul sever rezultă din deplasarea balanței dintre citochinele antagoniste în favoarea celor inflamatorii sau prin stimularea masivă și prelungită exercitată de agentul infecțios.

**Senzorii răspunsului inflamator** TLRs sunt distribuiți pe suprafața macrofagelor, a celulelor dendritice și a neutrofilelor. Spre deosebire de receptorii celulelor B și T care sunt într-o continuă schimbare, TLRs nu se modifică, fiind conservați evolutiv pentru recunoașterea antigenilor bacterieni calipopolizaharidul (LPS), flagelina bacteriană, ARN-ul viral sau secvențe din ADN-ul viral. LPS, componentul major al peretelui celular al germenilor Gram negativi este stimulatorul cel mai puternic al răspunsului imun înăscut (15). TLR2 și TLR4 joacă un rol central în recunoașterea componentelor germenilor Gram-pozitivi și Gram-negativi (Tabel 2, Fig. 1) (16).

**Variații genetice ale răspunsului gazdei față de patogeni.** Recunoașterea patogenilor implică intervenția coordonată a unui număr de citochine și chemochine care determină un răspuns dual:

- Creșterea citochinelor proinflamatorii ca TNF-α, IL-1, IL-6
- Ulterior, eliberarea citochinelor antiinflamatorii ca IL-10, IL-17, IL-23

**TNF-α** joacă un rol cheie în patogenia răspunsului inflamator acut. Pe lângă efectul

declanșator al cascade inflamației, i s-a atribuit un rol important în apariția hipotensiunii arteriale, stagnării capilare, detresei respiratorii de tip adult, insuficienței multiorganice din șocul avansat (4)(14)(22). Unele SNPs ale genelor care codează TNF-α sunt la originea creșterii producției acestuia în macrofage după stimulare cu LPS „in vitro“ (23). În condiții experimentale concentrația TNF-α crește de 24 ori la 2 ore de la inocularea de LPS cu eliberare subsecventă de alte citochine proinflamatorii (24). Studii clinice au arătat că prezența alelei TNF-α-308A, asimilată ca genotip hipersecretor, crește riscul de deces de 3.7 ori la adulții în șoc septic față de cei care nu au această variantă (25). Aceste rezultate au fost confirmate în meningococemia copilului, pneumonia comunitară la adulți, dar și în boala Kawasaki, malaria cerebrală și infecții severe la bolnavii cu HIV (12). Prezența polimorfismului bialelic pentru TNF-α la bolnavii adulți în șoc septic postchirurgical s-a soldat cu o mortalitate extrem de ridicată (92% VS 62%) (26).

**IL-6.** Este o citochină atât proinflamatorie cât și antiinflamatorie, în funcție de momentul când intervine în lanțul de modificări ale procesului infecțios. Ca citochina proinflamatorie IL-6 mediază apariția febrei și a reactanților de fază acută, stimulează efectele limfocitelor B și T. Prin acțiunea sa imunomodulatoare asigură tranziția de la populațiile de leucocite la cele de monocite, adică trecerea de la imunitatea înăscută la cea câștigată. Prezența unor alele (IL-6174G) în stare homozigotă s-a dovedit predictivă pentru apariția sepsisului cu germeni gram pozitivi. IL-6 a fost implicată în sepsisul meningococic unde intervine ca factor major de disfuncție miocardică (27). Nou-născuții VLBW purtători ai alelei IL-6174G care au primit tratament profilactic cu teicoplanin au avut o rată a infecțiilor bacteriene cu germeni gram pozitivi de 2,4% față de grupul netratat la care incidența s-a ridicat la 16,6% (21,28). Aceste date sugerează că screeningul pentru alela IL-6 174G poate fi

considerat o bază pentru profilaxia selectivă la nou născuții cu risc ridicat.

**IL-10.** Este o citochină antiinflamatorie produsă de monocite, care diminuează expresia citochinelor TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 și a celulelor T helper (22). IL-10 scade răspunsul inflamator și contribuie la protecția organismului față de efectele distructive ale mediatorilor inflamației (11). Superexpresia IL-10 induce imunosupresie în sepsisul bacterian și crește mortalitatea prin inhibiția clearance-ului microbial (4). Au fost descrise numeroase polimorfisme ai altor factori implicați în răspunsul inflamator local și sistemic: Mannose Binding Lectin, IL-1/IL-1RA, Bactericidal Permeability Increasing Protein (BPI), Heat Shock Proteins (HSP), Angiotensin I Converting Enzyme, Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), Proteină C, fibrinogen, Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1). (2)(4)(14)(21)(22). Numeroși factori atât din partea organismului cât și a patogenilor determină modularea răspunsului postagresiv prin citochine pro și antiinflamatorii (Fig. 2).

**Relația dintre factorii genetici și cei de mediu în infecțiile respiratorii.** Pentru aprecierea ponderii acestora în patologia respiratorie s-au întreprins studii asupra gemenilor mono și dizigoți. Gemenii monoziigoți (MZ) dețin același genotip având 100% gene comune deoarece provin din același zigot, pe când gemenii dizigoți (DZ) conțin în proporție de 50% gene comune. Deoarece gemenii MZ sunt genetic identici pot fi considerați ideali pentru aprecierea rolului factorilor de mediu în îmbolnăviri, adică diferențele dintre ei sunt determinate integral de factorii de mediu. Gemenii MZ sunt 100% concordanți pentru transmiterea bolilor monogenice (29). Pentru bolile multifactoriale componenta genetică depășește 50% la gemenii MZ (depresie, autism, astm etc), însă pentru altele cum ar fi HTA și diabetul zaharat de tip 2, aceasta nu trece de 25% (30). Discordanța dintre patologia gemenilor MZ oferă posibilitatea de a studia modul în care indivizi identici genetic dezvoltă o pa-

tologie diferită în timp și sugerează că factori nongenetici provenind din mediu influențează profund susceptibilitatea pentru anumite boli. Într-un studiu asupra 256 gemeni adulți MZ și 158 DZ, în evidența Greater Boston Twin Registry, Redline et al (31) au căutat să identifice gradul de influență al factorilor genetici și de mediu asupra funcției pulmonare. Autorii au constatat o corelație ridicată a parametrilor spirometrici între perechile de gemeni MZ, dublă față de cea între cei DZ, în condiții standard de mediu (afecțiuni respiratorii în copilărie, expunere profesională la praf, istoric de fumat). Studiul asupra gemenilor și copiilor adoptați au arătat că fondul genetic reprezintă un determinant major pentru susceptibilitatea față de infecții. Patologia gemenilor a evidențiat un nivel ridicat de heritabilitate (partea de variații fenotipice într-o populație datorată variațiilor genetice) atât pentru imunitatea celulară cât și umorală. Susceptibilitatea pentru unele infecții a pus în evidență o concordanță mai ridicată între gemenii MZ față de cei DZ. În acest cadru se poate include tuberculoza, lepra, titrurile de anticorpi față de *Helicobacter pylori*, dar și sinuzita și otita medie (33).

**Studii genetice asupra tuberculozei.** Tuberculoza este considerată o afecțiune cu determinism complex prin interacțiunea a numeroase gene cu factori infecțioși specifici. Evidențe clare că răspunsul imun este heterogen datează din anul 1930. Atunci, accidental, vaccinul BCG administrat la copii fost contaminat cu tulpini de *M tuberculosis (Mtb)* virulente. Din cei 251 vaccinați 77 au decedat, 162 au prezentat semne variabile ale bolii, 17 au avut conversie vaccinală cutanată dar au rămas asimptomatici, iar 1 a rămas cu test cutanat negativ (34). Se apreciază că 1/3 din populația mondială este expusă infecției cu *M tb*. Marea majoritate (90%) dintre cei infectați nu vor prezenta niciodată o simptomatologie clinică (35), sugerând că factorii genetici contribuie la variabilitatea fenotipului TB. Implicarea genetică în tuberculoză arată o rată de concordanță ridicată în rândul gemenilor monoziigoți

(65%), față de dizigoți (35%) (33,35). Studii asupra unor focare familiale au arătat că 30-50% din contactii cu expunere masivă pe durată scurtă nu prezintă semne de infecție datorită susceptibilității diferite față de infecție prin fondul genetic (36). Într-un studiu efectuat asupra a 308 perechi de gemeni expuși infecției cu *M tb* în statul New York în anul 1943, Kallman și Reisner au constatat că procentul de gemeni MZ care au dezvoltat boală manifestă s-a ridicat la 66,7% și numai de 23% la DZ (37,38). Van der Eijl et al (39) a revizuit datele studiului The 1950 United Kingdom Prothit Survey asupra tuberculozei la gemeni care arătau o rată de concordanță de 2,5 ori mai mare a gemenilor MZ față de DZ. Analizând diferențele mari ale variabilelor din subgrupuri autorii infirmă concluziile inițiale punând pe prim plan factorii de mediu (exintensitatea și durata expunerii) care determină rata de concordanță a bolii la gemeni. Trebuie precizat că există diferențe majore între riscul de a fi infectat și riscul de a dezvolta TB după infecție; infectarea este un proces exogen, pe când progresia spre TB depinde de fondul genetic. Departe de a fi încheiate, aceste dezbateri aduc în prim plan studiile genetice care au identificat gena NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein1) care prin polimorfismele sale a contribuit la instalarea tuberculozei la populația din Gambia și a altor populații africane și asiatice (34)(35)(40). Jepson et al (41) au studiat 255 perechi de gemeni adulți sănătoși din Gambia testați IDR PPD. Rezultatele studiului pe gemeni au arătat că factorii înnașcuți reglează intensitatea răspunsului celular proliferativ la antigenii *M tb* și influențează mărimea răspunsului la reacția Mantoux. De asemenea, răspunsul prin citochine are o puternică componentă genetică. Pornind de la imunodeficiențele primare unde sunt frecvente infecțiile cu germeni slab virulenți, Casanova în diferite echipe de studiu (32,34,35,42,43) a dezvoltat ideea că susceptibilitatea la tuberculoză reflectă o predispoziție monogenică care afectează circuitul IL-12/

IFN- $\gamma$  și scăderea producției de IFN- $\gamma$ . Este cazul unor infecții care apar la subiecți aparent sănătoși susceptibili la îmbolnăviri cu micobacterii slab virulente (BCG), mycobacterii atipice (netuberculoase), *M tuberculosis* și Salmonella, prin implicarea unui set de gene care au efect scăderea imunității mediate de IFN- $\gamma$  (43)(44). Deficitul genei IL-12R $\beta$ 1 a fost corelat cu evoluția tuberculozei diseminate, proporția bolnavilor afectați de defecte ale acesteia fiind estimat între 3-30% (42). Khalilullah et al (44) au trecut în revistă variabilitatea genetică legată de infecția tuberculoasă, fiind evident că aceasta joacă un rol semnificativ în susceptibilitatea, severitatea și evoluția bolii. O lista lungă (probabil incompletă) a genelor și proteinelor codate de acestea cu rol în patogenia infecției tuberculoase, propusă de Khalilullah et al (44) cuprinde NRAMP, TLR2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, VDR DC-SIGN, MCP-1, NOD2, IFN- $\gamma$ , iNOS, MBL SPA. Mecanismele intime, de natură epigenetică, prin care *M tb* parazitează procesele celulare și inhibă transcripția genelor de imunitate vizează metilarea ADN, metilarea histonelor și modificări ale miARN (45,46) Ecuția determinismului genetic al tuberculozei devine mai complexă prindatele oferite de studiul efectuat în Suedia pe 21.596 gemeni născuți între 1926 și 1958. Villamor et al (47) au arătat că riscul de TB a fost cu 11% mai mic pentru fiecare 500 g în plus la greutatea de la naștere. În cazul gemenilor MZ discordanți pentru boală, riscul de TB a fost cu 46% mai mic pentru fiecare 500 g în plus. Deoarece greutatea la naștere exprimă starea nutrițională fetală în condițiile în care restul factorilor de mediu sunt omogeni, patologia acestor subiecți reprezintă un sprijin pentru ipoteza programării precoce a imunității. Controlul tuberculozei necesită un răspuns celular imun după infecția primară și răspunsuri specifice ulterior prin celule Th1CD4+, IL-2 și IFN $\gamma$ . Copiii născuți în sezonul „de foame” în populația subnutrită din Gambia rurală au avut mai puține celule CD4+ în cordonul ombilical și glande timice de talie mai mică (47,48). La aceș-

tia deficiențele imune s-au menținut și ulterior, sezonul nașterii fiind un predictor al frecvenței infecțiilor și al mortalității legate de ele în viața adultă (46).

**Evoluția infecțiilor acute** la gemeni, sporadic reflectată în literatura de specialitate (49) (50)(51) a evidențiat concordanță parțială a traiectoriei clinice chiar în cazul gemenilor genetic identici. O încercare remarcabilă de a diferenția ponderea factorilor genetici și de mediu în răspunsul față de agenții infecțioși a fost făcută prin răspunsul imun la vaccinări a unei populații de 207 gemeni MZ și DZ din Gambia (52). Administrarea vaccinărilor la sugari reprezintă o situație controlată în care răspunsul imun primar este declanșat de un antigen bine caracterizat. Toate vaccinările se produc la aceeași vârstă (cohortă), răspunsul poate fi măsurat la același interval după vaccinare și datorită vârstei mici riscul de interferențe imune este minim. Concordanța între perechile de gemeni (heritabilitatea) a fost comparată între MZ și DZ prin răspunsul prin anticorpi după vaccinare pentru a estima componenta genetică și de mediu în variațiile răspunsului. O heritabilitate ridicată a fost observată prin nivelul anticorpilor pentru hepatită B (77%), pentru antipolio oral (60%), pentru tetanus (44%), pentru difterie (49%) și pentru producția de IF- $\gamma$  și IL-13. Autorii consideră că 44-78% din variațiile răspunsului vaccinal sunt de origine genetică. Heritabilitatea ridicată observată la vârsta de 5 luni pentru nivelul total de IgG sugerează că factorii genetici joacă, de asemenea, un rol important în controlul răspunsului prin anticorpi și la antigenii nevaccinali (52).

**Rolul infecțiilor în bolile respiratorii neinfecțioase. Fibroza chistică** este considerată o boală monogenică cu transmitere recesivă prin mutația genei CFTR. Există o mare variabilitate privind vârsta debutului clinic, a manifestărilor diferitelor organe afectate chiar la bolnavi homozigoți pentru mutația cea mai comună, F508del (53). În evoluția bolii pulmonare achiziția și infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* joacă

un rol important pentru scăderea funcției pulmonare. Înainte de infecție raportul FEV/FVC scade cu 1.29%/an, însă după, rata scăderii se accelerează la 1.81%/an (54). Heritabilitatea infecției respiratorii cu *Pseudomonas aeruginosa* studiată pe 44 perechi de gemeni MZ și 17 DZ de către Green et al (55) a evidențiat o concordanță ridicată a infecției persistente în rândul celor MZ (0.83) față de DZ (0.45), prin controlul genetic al infecției cu acest agent microbial. Variațiile de expresie ale unor gene implicate în mecanismele de apărare antiinfecțioasă pot explica caracterul nefavorabil al evoluției unor bolnavi. **Mannose-binding lectin (MBL)** este o proteină aparținând sistemului imun înăscut care stimulează opsonizarea și fagocitoza. Studiul genotipului MBL2 la o cohorta de 1019 copii cu CF în Canada a arătat că infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* se instalează mai rapid la cei deficienți în expresia MBL2 și determină degradarea mai accentuată a funcției pulmonare (56). **Transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)** prin alelele sale a fost implicat în agravarea bolii pulmonare din CF. Dorfman et al (57) a constatat că asocierea dintre deficiența MBL2 și genotipul TGFB1, ca interacțiune genă-genă, participă la disfuncția pulmonară din CF. Cu aceste date semnificative, la conceptul că heterogenitatea fenotipului clinic din CF depinde în principal de variațiile genetice ale CFTR se adaugă importante influențe legate de genele modificatoare (non-CFTR gene modifiers) și de factorii de mediu (calitatea/intensitatea tratamentului medical, starea socio-economică, climă).

**Infecțiile respiratorii și astmul.** Într-un studiu având la bază Registrul nașterilor gemene din Danemarca din perioada 1994-2003, în număr de 12346 perechi, autorii (58) au extras cazurile internate pentru infecții cu virusul sincitial respirator (VSR). Prelucrarea datelor a arătat că gemenii MZ au răspuns mai omogen la infecția cu VSR față de cei DZ (rată de concordantă pentru spitalizare de 0.66 vs 0.53), ceea ce a sugerat influențele genetice asupra severității

bolii. Este cunoscut faptul că sugarii cu bronșiolită provocată de VSR prezintă un risc crescut pentru wheezing recurent și astm în cursul copilăriei. Nu este clar dacă infecția cu VSR joacă un rol causal în astm sau identifică sugarii cu risc de astm datorită predispoziției lor sau ambele afecțiuni împărtășesc aceiași determinanți genetici (59,60). Având la bază aceeași sursă de studiu (Registrul nașterilor gemene din Danemarca), Thompsen et al (60) studiind 8.280 perechi de gemeni au constatat că spitalizarea pentru infecția cu VSR și astm s-a asociat pozitiv, iar determinanții genetici pentru ambele afecțiuni s-au suprapus complet. Autorii au concluzionat că bronșiolita nu produce astm, însă este un indicator genetic pentru predispoziția la astm. Argumente epidemiologice arată că prezența unui părinte cu astm dublează riscul unui copil de a se îmbolnăvi de astm, iar afectarea ambilor părinți crește riscul de 4 ori (61). Pentru a aprecia balansul între gene și mediu în patogenia astmului Almquist et al (62) au studiat în cadrul Swedish Twin Study on Prediction and Prevention of Asthma (STOPPA) 752 gemeni între 9-12 ani care prezentau wheezing sau purtau

diagnosticul de astm. Dintre aceștia 38% din perechile de gemeni au fost discordanți ca diagnostic (49% MZ), 31% concordanți (61% MZ) și 31% sănătoși concordanți (55% MZ). Apare surprinzător că, chiar în cadrul grupului de gemeni MZ, există diferențe de diagnostic care se conturează de la această vârstă. Gemenii MZ împart aceiași factori materni, obstetricali și genetici, însă diferențele dintre ei ca profil epigenetic se acumulează prin acțiunea factorilor de mediu și ai unora întâmplători. La vârsta de 3 ani gemenii MZ prezintă relative puține diferențe epigenetice între perechi, însă la 50 ani se constată o variabilitate considerabilă între aceștia (64).

**Concluzii** 1. Susceptibilitatea pentru infecții este controlată genetic. 2. Diferențele interindividuale de răspuns sunt generate de variabilitatea senzorilor răspunsului inflamator, a citochinelor, a unor defecte/variante structurale ale genelor imunității și de modificările epigenetice induse de mediu. 3. Studiul gemenilor MZ și DZ deschide calea înțelegerii modului cum factorii de mediu se interferează în relația gazdă-patogeni.

## BIBLIOGRAFIE

1. Chapman S., Hill A. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Gen*, 2012,13,175-188
2. Namath A., Patterson A. Genetic Polymorphisms in Sepsis. *Crit Care Clin*, 2009,25,835-856
3. Acaroli J., Fressler M., Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock*, 2005,24,4,300-312
4. Dahmer M., Randolph A., Vitali S et al. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Clin Care*, 2005,6,3,S61-S72
5. Sutherland A., Walley K. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. *Crit Care*, 2009,13,210-230
6. Akeel R. Role of epigenetic reprogramming of host genes in bacterial pathogenesis. *Saudi J Biol Sci*, 2013,20,305-309
7. Sorensen T., Nielsen G., Andersen P. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*, 1988,18,12,727-732
8. Petersen L., Nielsen G., Andersen P et al. Case-control study of genetic and environmental influences on premature death of adult adoptees. *Genetic Epidemiol*, 2002,23,2,123-132
9. Obel N., Christensen K., Petersen L. et al. Genetic and environmental influences on premature death due to infections assessed in Danish twins, 1943-2001. *Am J Epidemiol*, 2010,17,9,1007-1013
10. Hill A. Evolution, revolution and heresy in the genetics of infectious disease susceptibility. *Phil Trans R Soc B*, 2012,367,840-849
11. Sapru A., Quasney M. Host Genetics and Pediatric Sepsis. *Open Infl J*, 2011,S1-M10, 82-100
12. Yoon H. Neonatal innate immunity and Toll-like receptors. *Korean J Pediat*, 2010,53,12,985-988
13. Janeway C., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002,20,197-216
14. Engleberg N., Dirita V., Dermody T. Mechanisms of Microbial Disease. Lippincott Williams and Wilkins, 2007
15. Dahmer M., Randolph A., Vitali S. et al. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Clin Care*, 2005,6,3,A61-S72
16. Arcaroli J., Fessler M., Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock*, 2005,24,4,300-312
17. Sapru A., Quasney M. Host Genetics and Pediatric Sepsis. *Open Infl J*, 2011,4,S1-M10, 82-100
18. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 2010,11,373-382
19. Maziad A., Schaa K., Bell E. et al. Polymorphic Variants as Genetic Modulators of Infections in Neonatal Sepsis. *Pediatr Res*, 2010,68,4,323-329



20. Ahrens P., Kattner E., Kohler B. et al. Mutation of Genes Involved in the Innate Immune System as Predictors of Sepsis in Very Low Weight Infants. *Pediat Res*, 2004,55,652-656
21. DelVecchio A., Ladisa G., Laforgia N. et al. Genetic polymorphisms in neonatal sepsis. *Hematol Reports*, 2006,2,10,31-37
22. Louis E., Franchimont D., Piron A. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF- $\alpha$  production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol*, 1998,113,3,401-406
23. Carrigan A., Scott G., Tabrizian M. Toward Rezolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. *Clinica chem*, 2004,50,8,1301-1313
24. Mira J., Carou A., Grall F. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicentric study. *JAMA*, 1999,282,6,561-568
25. Gau-Jun T., Song-Lih H., Huey-Wen Y. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med*, 2000, 28,8,2733-2736
26. Pathan N., Hemingway C., Alizadeh A. et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*, 2004,363,9404,203-209
27. Levy O. Genetic Screening for Susceptibility to Infections in the NICU Setting. *Pediat Res*, 2004,55,4,546-548
28. Angus D., Linde-Zwirbe W., Lidiker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*, 2001,29,1303-1310
29. Covic M., Stefanescu D., Sandovici I. *Genetica medicala*. Edit Polirom, 2011
30. Smith R., Mill J. Epigenetics and Chronic Diseases: An Overview, in Roach H et al (Eds): *Epigenetic Aspects of Chronic Diseases*. Springer-Verlag, 2011
31. Redline S., Tishler P., Lewitter F. et al. Assesment of Genetic and Nongenetic Influences on Pulmonary Function A Twin Study. *Amer Rev Resp Dis*, 1987,135,1,217-222
32. Casanova J., Abel L., Quintana-Murci L. Immunology taught by human genetics. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2013, 78,157-172
33. Burgner D., Jamieson S., Blackwell J. Genetic susceptibility to infectious diseases, big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis*, 2006,6,10,653-663
34. El Baghdadi J., Grant A., Sabri A. et al. Genetique humaine de la tuberculose. *Pathol Biol (Paris)*, 2013,61,1,11-16
35. El Baghdadi J., Orlova M., Alter A. et al. An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *JEM*, 2006,203,7, 1679-1684
36. Abel L., El Baghdadi J., Bousfiha A. et al. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road *Phil Trans R Soc B* 2014,369:20130428
37. Kallman F., Reisner D. Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Am Rev Tuberc*, 1943, 47,549-574
38. Chackerian A., Thushara V., Perera S. et al. Gamma Interferon-Producing CD4+ T Lymphocytes in the Lung Correlate with Resistance to Infection with Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun*, 2001, 69,4,2666-2674
39. Van der Eijk E., van de Voose E., Vanderbroucke J. et al. Heredity versus Environment in Tuberculosis in Twins. *Am J Resp Crit Care*, 2007,176,1281-1288
40. Bellamy R., Ruwede C., Corrah T. et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med*, 1998, 338,10,640-644
41. Jepson A., Fowler A., Banya W. et al. Genetic Regulation of Acquired Immune Responses to Antigens of Mycobacterium tuberculosis, a study of Twins in West Africa. *Infect Immunity*, 2001, June, 3989-3994
42. Alcais A., Fieschi C., Abel L., Casanova J.L. Tuberculosis in children and adults, two distinct genetic diseases. *JEM*, 2005, 202,12,1617-1621
43. Abel L., El-Baghdadi J., Bousfiha A. et al. Human genetics of tuberculosis, a long and winding road. *Phil Trans R Soc, B* 2014,369,20130428
44. Khalilullah A., Harapan H., Hasan N. et al. Host genome polymorphisms and tuberculosis infection, What we have to say? *Egyptian J Chest Dis Tuberc*, 2014, 63,173-185
45. Yaseen I., Kaur P., Nandocoori V. et al. Mycobacteria modulate host epigenetic machinery by Rv1988 methylation of a non-tail arginine of histone H3. *Nature Commun* 2015 doi:10.1038/ncomms9922
46. Yadav V., Dwivedi V., Bhattacharaya D. et al. Understanding the Host Epigenetics in Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Genet Genome Res*, 2015,2,016
47. Villamor E., Iliadou A., Cnattingius S. Evidence for an Effect of Fetal Growth on the Risk of Tuberculosis. *J Infect Dis*, 2010, 201,409-413
48. Collinson A., Moore S., Cole T. et al. Birth season and environment influences on patterns of thymic growth in rural Gambian infants. *Acta Paediatr* 2003, 92,1014-1020
49. Doran K., Benoit V., Gertz R. et al. Late-Onset Group B Streptococcal Infections in Identical Twins: Insight to Disease Pathogenesis. *J Perinatol*, 2002,22,326-330
50. Fong N., Kwan Y., Hui Y. et al. Adolescent Twin Sisters With Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Pediatrics*, 2004, 113,2,e146-e152
51. Barker J., Luby J., Dalley S. et al. Fatal Type 3 Adenoviral Pneumonia in Immunocompetent Adult Identical Twins. *Clin Infect Dis*, 2003, 37,e142-146
52. Newport M., Goetghebuer T., Weiss H. et al. Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. *Genes Immunity*, 2004,5,122-129
53. Knowles M., Drumm M. The influence of Genetics on Cystic Fibrosis Phenotypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012,2:a009548
54. Kosorok M., Zeng L., West S. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. *Pediatr Pulmonol*, 2001,32,4,277-287
55. Green D., Collaco J., Mc Douglas K. et al. Heritability of respiratory infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *J Pediat* 2012,161,2,290-295
56. Chalmers J., Fleming G., Hill A. et al. Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glycobiology*, 2011, 21,3,271-282
57. Dorfman R., Sandford A., Taylor C. et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest*, 2008,118,3,1040-1049
58. Thompsen S., Stensballe L., Skytthe A. et al. Increased Concordance of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Identical Twins. *Pediatrics*, 2008,121,3
59. Singh A., Moore P., Gern J. et al. Bronchiolitis to Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007,175,108-119
60. Thompsen S., van der Sluis S., Stensballe L. et al. Exploring the Association between Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma. *Am J Resp Crit Care*, 2009, 179,1091-1097

61. **Ho S.** Environmental Epigenetic of Asthma – An update. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126,3,453-465
62. **Almquist C., Ortqvist A., Ullemar V. et al.** Cohort Profile: Swedish Twin Study on Prediction and Prevention of Asthma (STOPPA). *Twin Research and Human Genetics*, 2015, 18,3,273-280
63. **Bell J., Saffery R.** The value of twins in epigenetic epidemiology. *Intern J Epidemiol*, 2012, 1-11, doi:10.1093/Aje/dyr179
64. **Wong C., Caspi A, Williams B et al.** A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*, 2010,5:6, 516-526