

القابلية الوراثية للمتفطرات

Prédisposition génétique aux Mycobactéries

عبد الرحمن الرامي¹، أحمد عزيز بوصفيحة^{2,1}

1. مختبر البحث في المناعة السريرية والالتهاب والأرجية، كلية الطب والصيدلة بالدار البيضاء، جامعة الحسن الثاني الدار البيضاء - المغرب.
2. وحدة الأمراض المعدية والمناعة السريرية P1، مستشفى الأم والطفل عبد الرحيم الهاروشي، م.ص.ج ابن رشد، الدار البيضاء - المغرب.

ملخص

يضم جنس المتفطرات (Mycobacterium) أكثر من 200 نوع من البكتيريا الواسعة الانتشار، أشدّها شراسة هي المتفطرة السلية (M. tuberculosis) المسببة للسل، والمتفطرة الجذامية (M. leprae) المسببة للجذام، والمتفطرة المُقرحة (M. ulcerans) والتي تسبب قرحة بورولي (Buruli). ومع ذلك، تلعب العوامل البيئية والفردية، وخاصة العامل الجيني للمضيّف، دوراً حاسماً في نتاج التعرّض للمتفطرات.

جاء أول دليل جزئي على السببية أحادية الجين (monogenic) للإصابة بأمراض المتفطرات من دراسة متلازمة القابلية المندلية لأمراض المتفطرات (MSMD) والتي تؤدي لقابلية انتقائية للإصابة بالمتفطرات، حتى الضعف منها، عند مرضى معظمهم من الأطفال، سليمين مناعياً في الاختبارات المُناعية الروتينية. قد يصاب هؤلاء المرضى أيضاً بأشكال حادة من السل الطفولي ويصاب نصفهم تقريباً بالسلمونيلا غير التيفية. حتى الآن، تم توصيف 36 اضطراباً مختلفاً يتسبّب في MSMD، تم تحديدها على 20 جينًا مختلفاً (IFNLR1, IFNLR2, IFNG, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IL12B, ISG15, SPPL2A و NEMO و USP18, ZNFX1, TBX21, STAT1, TYK2, IRF1, CYBB, JAK1, RORC للإنترفيرون غاما (IFN- γ) أو هما معاً. تختلف الشدة السريرية والانتفاذ الجيني (pénétrance) لـ MSMD باختلاف المسبب الجيني، وترتبطان عكسياً مع الكمية المتبقية من مناعة الإنترفيرون غاما.

على الرغم من أن دراسات الارتباط على مستوى الجينوم قد حددت سابقاً موقع مرتبطة بقابلية الإصابة أو مقاومة عدوى M. tb، إلا أن نتائجها لم تكن متسقة أو قابلة للتكرار. أظهرت تعددات الأشكال (polymorphisms) لـ NRAMP1 تأثيراً غير متجانس وكان معتمداً على عوامل أخرى، بينما كان دور المutations الجينية للموضع TOX محدوداً في الإصابة بمرض السل الرئوي المبكر. ومع ذلك، فإن اكتشاف مرض حاملين لاضطرابات في TYK2 و IL12RB1 و STAT1 مصابون بمرض السل، مع أو بدون الشكل السريري متلازمة MSMD، يوفر دليلاً على أن مرض السل يمكن أن يكون أحادي الجين. وهكذا، يمكن تصنيف القابلية لأمراض المتفطرات، وخاصة مرض السل، إلى نوعين: قابلية مندلية، ذات توريث أحادي الجين والتي تتجلى أساساً عند الأطفال في شكل مرض السل الأولى، وقابلية معقدة، ذات أصل وراثي مركب والتي تظهر عادة عند البالغين كإعادة تشخيص رئوي لإصابة سابقة.

تساعد دراسة هذه الاضطرابات الجينية على فهم الآليات الجينية لأمراض المتفطرات عند البشر، وعلى تطوير سبل تشخيصية وعلاجية جديدة تحسن من مآل المرض وجودة حياة المرضى. كما أنها ستقلص أيضاً من الهوة المعرفية الكبيرة الموجودة بين الوراثة المندلية البسيطة والوراثة البشرية المعقدة.

Résumé

Les mycobactéries comprennent plus de 200 espèces omniprésentes, dont les plus pathogènes sont *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, *Mycobacterium leprae*, agent de la lèpre et *M. ulcerans* qui cause l'ulcère de Buruli. Cependant, les facteurs environnementaux et individuels, en particulier la génétique de l'hôte, jouent un rôle crucial dans le résultat de l'exposition aux mycobactéries.

La première preuve moléculaire d'une causalité monogénique des mycobactérioses est venue de l'étude de la susceptibilité mendéienne à la maladie mycobactérienne (MSMD). La MSMD confère une sensibilité sélective aux mycobactéries peu virulentes chez des patients principalement pédiatriques. Ces patients peuvent également présenter des formes sévères de tuberculose et environ la moitié développent une salmonellose non typhoïdique. À ce jour, MSMD est causée par 36 troubles différents identifiés dans 20 gènes distincts (IFNGR1, IFNGR2, IFNG, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, IL12B, ISG15, USP18, ZNFX1, TBX21, STAT1, TYK2, IRF8, IRF1, CYBB, JAK1, RORC, NEMO, et SPPL2A), toutes affectant la production et/ou la réponse à l'IFN- γ ou les deux. La gravité et la pénétrance du MSMD dépend de l'étiologie génétique et sont inversement corrélées avec les niveaux résiduels d'IFN- γ .

Bien que les études d'association pangénomiques aient identifié auparavant des loci associés à la prédisposition ou la résistance aux infections par *M. tb*, leurs résultats n'étaient pas cohérents ou reproductibles. Les polymorphismes NRAMP1 montraient un effet hétérogène selon d'autres facteurs, tandis que les variants du gène TOX avaient un rôle limité à la TB pulmonaire précoce. Cependant, l'identification des patients porteurs de défauts en IL12RB1, TYK2 et STAT1 souffrant de tuberculose, avec ou sans le phénotype clinique de la MSMD, fournit la preuve que la tuberculose peut être monogénique. La prédisposition aux mycobactéries peut donc être classée en deux types : une susceptibilité Mendéienne, résultant d'une transmission monogénique et qui se manifeste principalement chez l'enfant sous forme de tuberculose primaire, et une susceptibilité complexe, qui a une origine génétique composite et qui se manifeste généralement chez les adultes sous forme de réactivation pulmonaire.

L'étude de ces défauts monogéniques contribue à la compréhension des mécanismes moléculaires des infections mycobactériennes chez l'homme et au développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques pour améliorer la prise en charge et le pronostic. Ces découvertes comblent également le fossé entre l'hérédité Mendéienne simple et la génétique humaine complexe.