

EDITORIAL

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA A ALTOS NÍVEIS DE INFECÇÃO EM ÁREA ENDÊMICA DE ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

A profunda influência de fatores genéticos do hospedeiro em sua susceptibilidade à infecção tem sido estabelecida em diversos estudos em animais. Um dos mais importantes resultados foi o isolamento no cromossomo 1 do camundongo de um único gene que controla a resistência natural para diferentes patógenos intracelulares como *Leishmania donovani*, *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium bovis* (BCG) e *Mycobacterium lepraemurium*¹¹. Em doenças infecciosas humanas, a influência de fatores genéticos tem sido demonstrada por estudos epidemiológicos onde se observa uma associação familiar e diferenças étnicas na incidência de diversas doenças. Contudo, tais informações fornecem pouco esclarecimento sobre os mecanismos básicos da suscetibilidade/resistência nas doenças infecciosas. Em humanos, métodos experimentais (retrocruzamentos, raças isogênicas, controle de fatores ambientais) usados em animais são, obviamente, impraticáveis, e os meios disponíveis para determinar a natureza de fatores genéticos envolvidos em doenças infecciosas são inicialmente métodos estatísticos. Análise de segregação é o primeiro passo para determinar, a partir de dados familiares, o modo de herança de uma determinada característica, com o principal objetivo de determinar o papel de um único gene, chamado de gene principal⁸. O princípio do método é testar se a distribuição familiar de uma característica segue modelo mendeliano; tomando em conta outros fatores (genéticos e/ou ambientais) que influenciam a característica em estudo^{2 7 9}. Se há evidência de um gene principal, análises adicionais com marcadores genéticos, como análise de ligação, confirmam e localizam no cromossomo humano o gene detectado.

Nossas observações anteriores⁵ sugerem que, em uma área endêmica de esquistossomose (*S. mansoni*), os indivíduos com os mais altos níveis de infecção são agrupados em algumas famílias e não distribuídos ao acaso. Para determinar a natureza deste agrupamento familiar, se genético ou ambiental, uma análise de segregação das intensidades das infecções foi realizada no heredograma de 20 famílias (compreendendo

GENETIC PREDISPOSITION TO HIGH INFECTIONS IN AN ENDEMIC AREA OF *SCHISTOSOMA MANSONI*

The profound influence of the genetic make up of the host on his susceptibility to infections have been established in several animal studies. One of the most remarkable results was the isolation on mouse chromosome 1 of a single gene controlling natural resistance to different intracellular pathogens such as *Leishmania donovani*, *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium bovis* (BCG) and *Mycobacterium lepraemurium*¹¹. In human infectious diseases, the role of genetic factors have been suggested by epidemiological observations on familial clustering and ethnical differences in diseases incidences. However such data provide little informations on the genetic mechanisms underlying the susceptibility/resistance to infectious diseases. In humans the experimental methods (backcrossing, inbred strains, control of environmental factors) used in animals are obviously unpracticable, and the available means to determine the nature of genetic factors involved in infectious diseases are initially statistical methods. Segregation analysis is the first step to determine from family data the mode of inheritance of a given trait with the main goal of detecting the role of a single gene, called the major gene⁸. The principle of this method is to test whether the familial distributions of the trait fit mendelian expectations; taking into account other factors (genetic and/or environmental) influencing the trait under study^{2 7 9}. If evidence for a major gene can be obtained, further analyses with genetic markers, as linkage analysis, will confirm and locate on human chromosomes the detected gene.

Our previous observations⁵ suggested that in an hyperendemic area of schistosomiasis (*S. mansoni*), individuals with the highest infection intensities were aggregated within certain families rather than randomly distributed. To determine the nature of this familial resemblance in terms of genetic or environmental origins, a segregation analysis of infection intensities was carried out in 20 pedigrees (comprising 269 persons¹). Infection intensities were quantified by individual fecal egg counts. The first step of the analysis has been to take into account the effect of water contact levels, age and sex on infection intensities.

269 indivíduos¹). A intensidade da infecção em cada indivíduo foi avaliada pela contagem de ovos nas fezes. No primeiro passo da análise, levamos em conta os efeitos dos níveis de contato com a água, da idade e do sexo, sobre a intensidade da infecção. Então, a análise de segregação foi realizada a partir da intensidade da infecção ajustada. Os resultados mostraram forte evidência de que a susceptibilidade/resistência humana ao *S. mansoni* é condicionada por um gene principal/codominante¹. De acordo com esta análise, a frequência do alelo deletério é .22; assim 5% da população estudada são homozigotos para o alelo deletério e predispostos a altos níveis de infecção, 60% são homozigotos resistentes e 35% heterozigotos com nível de resistência intermediária embora com boa resistência.

As conclusões deste estudo são consistentes com as observações em modelos experimentais que apontam para uma grande influência de caracteres genéticos na imunidade de camundongos ao *S. mansoni*^{3 4 6}. Estudos familiares em andamento com marcadores genéticos, incluindo análise de ligação, tentarão localizar este gene principal no genoma humano. Além do mais, análises genéticas são realizadas em outros fenótipos, tais como: intensidade de reinfeção após quimioterapia, associação de forma clínica severa (hepatosplenomegalia) com a infecção, tipo de resposta imune associada com resistência, como níveis de IgE antiparasita¹⁰ e resposta a antígenos purificados⁵. Se qualquer destes fenótipos for controlado por um gene principal, será realizada uma análise de ligação com o gene principal que controla a intensidade de infecção.

Estes achados têm implicação prática fundamental no controle da esquistossomose. Eles demonstram que populações humanas são geneticamente heterogêneas com respeito a resistência à infecção. Qualquer estratégia de controle da esquistossomose deve levar em conta esta heterogeneidade para o estabelecimento e avaliação dos atuais e futuros programas. Finalmente, sugere que alguns mecanismos críticos de resistência são controlados por um único gene; a localização e a análise funcional deste gene poderão fornecer observações que podem também ser aplicadas a outras doenças infecciosas.

Segregation analysis was then performed on the standardized adjusted infection intensities. The results provided strong evidence for the control of human susceptibility/resistance to *S. mansoni* by a codominant major gene¹. According to this analysis the frequency of the deleterious allele is .22; thus 5% of the study population is homozygous for the deleterious allele and predisposed to high infections, 60% is homozygous resistant and 35% is heterozygous with an intermediate although fairly good level of resistance.

The conclusion of this study is consistent with observations in experimental models that indicate a major influence of genetic background on mouse immunity to schistosomes^{3 4 6}. Ongoing familial studies with genetic markers, including linkage analysis, will attempt to locate this detected major gene on human genome. Furthermore, genetic analyses are carried out on other phenotypes: reinfection intensities after chemotherapy, severe clinical disease associated with the infection (hepatosplenomegaly), and immune response phenotypes associated with resistance such as antiparasite IgE levels¹⁰ or response to purified Ag⁵. If any of these phenotypes is controlled by a major gene, a linkage analysis with the major gene controlling infection intensities will be performed.

This finding has practical and fundamental implications for the control of schistosomiasis. It shows that human populations are genetically heterogeneous with respect to resistance to infection; any strategy of control of schistosomiasis must take into account this heterogeneity in both the design and the evaluation of the ongoing or future programmes. Finally, it suggests that some critical mechanisms of resistance are controlled by a single gene; the localization and the analysis of the gene function may yield observations that may also apply to other infectious diseases.

REFERENCES

1. Abel L, Demenais FL, Prata A, Souza AE, Dessein AJ. Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility resistance to infection by *S. mansoni*. *American Journal of Human Genetics* 48:959-970, 1991.
2. Bonney GE. On the statistical determination of major gene mechanisms in continuous human traits: regressive models. *American Journal of Medical Genetics* 18:731-749, 1984.
3. Claas FHS, Deelder AM. H-2 linked immune response to murine experimental *Schistosoma mansoni* infections. *Journal of Immunogenetics* 6:167-175, 1979.
4. Correa-Oliveira R, James SL, McCall D, Sher A. Identification of a genetic locus, Rsm-1, controlling protective immunity against *Schistosoma mansoni*. *Journal of Immunology* 137:2014-2019, 1986.

5. Dessein AJ, Begley M, Demeure C, Caillol D, Fueri J, Galvão dos Reis M, Andrade ZA, Prata A, Bina JC. Human resistance to *Schistosoma mansoni* is associated with IgG reactivity to a 37-kDa larval surface antigen. *Journal of Immunology* 140:2727-2736, 1988.
6. Fanning MM, Peters PA, Davis RS, Kazura JW, Mahmoud AAF. Immunopathology of murine infection with *Schistosoma mansoni*: relationship of genetic background to hepatosplenic disease and modulation. *Journal of Infectious Diseases* 144:148-153, 1981.
7. Lalouel JM, Rao DC, Morton NE, Elston RC. A unified model for complex segregation analysis. *American Journal of Human Genetics* 35:816-826, 1983.
8. Morton NE. Diseases determined by Major Genes. *Social Biology* 26:94-103, 1979.
9. Morton NE, Rao DC, Lalouel JM. Methods in genetic epidemiology. Karger, Basel, 1983.
10. Rihet P, Demeure CE, Bourgeois A, Prata A, Dessein AJ. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *European Journal of Immunology* 1991.
11. Skamene E. Genetic control of host resistance to infections and malignancy. Liss, New York, 19.

Laurent Abel
Hopital Pitié Salpêtrière
Paris, France

Alain Dessein
Laboratoire d'Immunogénétique Parasitaire
Centre d'Immunologie Marseille Luminy
Marseille, France