

GENOTIPO MZ: UN POSSIBILE NUOVO ENDOTIPO NEI PAZIENTI CON BPCO

a cura della Redazione

Commento a: Ghosh AJ, Hobbs BD, Moll M, Saferali A, Boueiz A, Yun JH, Scirba F, Barwick L, Limper AH, Flaherty K, Criner G, Brown KK, Wise R, Martinez FJ, Lomas D, Castaldi PJ, Carey VJ, DeMeo DL, Cho MH, Silverman EK, Hersh CP; COPDGene Investigators. Alpha-1 Antitrypsin MZ Heterozygosity Is an Endotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Feb 1;205(3):313-323. doi: 10.1164/rccm.202106-1404OC. PMID: 34762809; PMCID: PMC8886988.

Il gene SERPINA1 è spesso direttamente coinvolto nello sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): esso codifica per la proteina alfa-1 antitripsina (AAT), responsabile dell'inibizione dell'elastasi neutrofila e la cui mancata attività causa malfunzionamento e danno tissutale delle vie aeree (1). L'allele Z è legato a una variante di AAT (Z-AAT) che ne causa l'accumulo nel reticolo endoplasmatico cellulare e promuove l'infiammazione per vie indipendenti dal deficit di inibizione dell'elastasi neutrofila (2,3). Secondo vari studi, i portatori dell'allele Z, anche in eterozigosi, presentano un maggior rischio di sviluppare BPCO, specie se fumatori (4-6). Non è chiaro quale sia il meccanismo patogenetico alla base di tale aumento del rischio di BPCO. Infine, non è noto se i pazienti BPCO con deficit di AAT e genotipo MZ (dove M è l'allele funzionale) mostrino un fenotipo clinico differente dai pazienti BPCO normali (genotipo MM). Attualmente, l'identificazione di un genotipo MZ non ha alcun impatto sul percorso di gestione clinica del paziente, che viene dunque trattato allo stesso modo dei pazienti MM (7).

È in questo contesto che gli autori di questo articolo hanno voluto confrontare pazienti BPCO con genotipo MZ e MM, al fine di comprenderne le differenze cliniche e biologiche e valutarne le possibili conseguenze a livello di prognosi e outcome clinico. Sono stati utilizzati i dati di 3 studi indipendenti di *Whole Genome Sequencing* (WGS) del programma *NHLBI Trans-Omics in Precision Medicine* e sono stati identificati un totale di 290 pazienti MZ – 162 nello studio *COPDGene*, 25 nello studio *LTRC* e 100 nello studio *ECLIPSE* – confrontati con 6.184 pazienti MM. Questo studio riporta i risultati del più ampio gruppo di individui MZ con BPCO finora riunito. I principali parametri clinici valutati sono stati: il volume d'aria espirato durante il primo secondo di espirazione forzata (FEV₁%), la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DL_{CO}, *Diffusion Lung CO*) e la percentuale di enfisema (misurata in voxel con attenuazione ≤ -950 Hounsfield alla tomografia computerizzata inspiratoria). Il confronto MZ/MM è stato effettuato sia all'interno dei singoli studi sia effettuando una meta-analisi cumulativa.

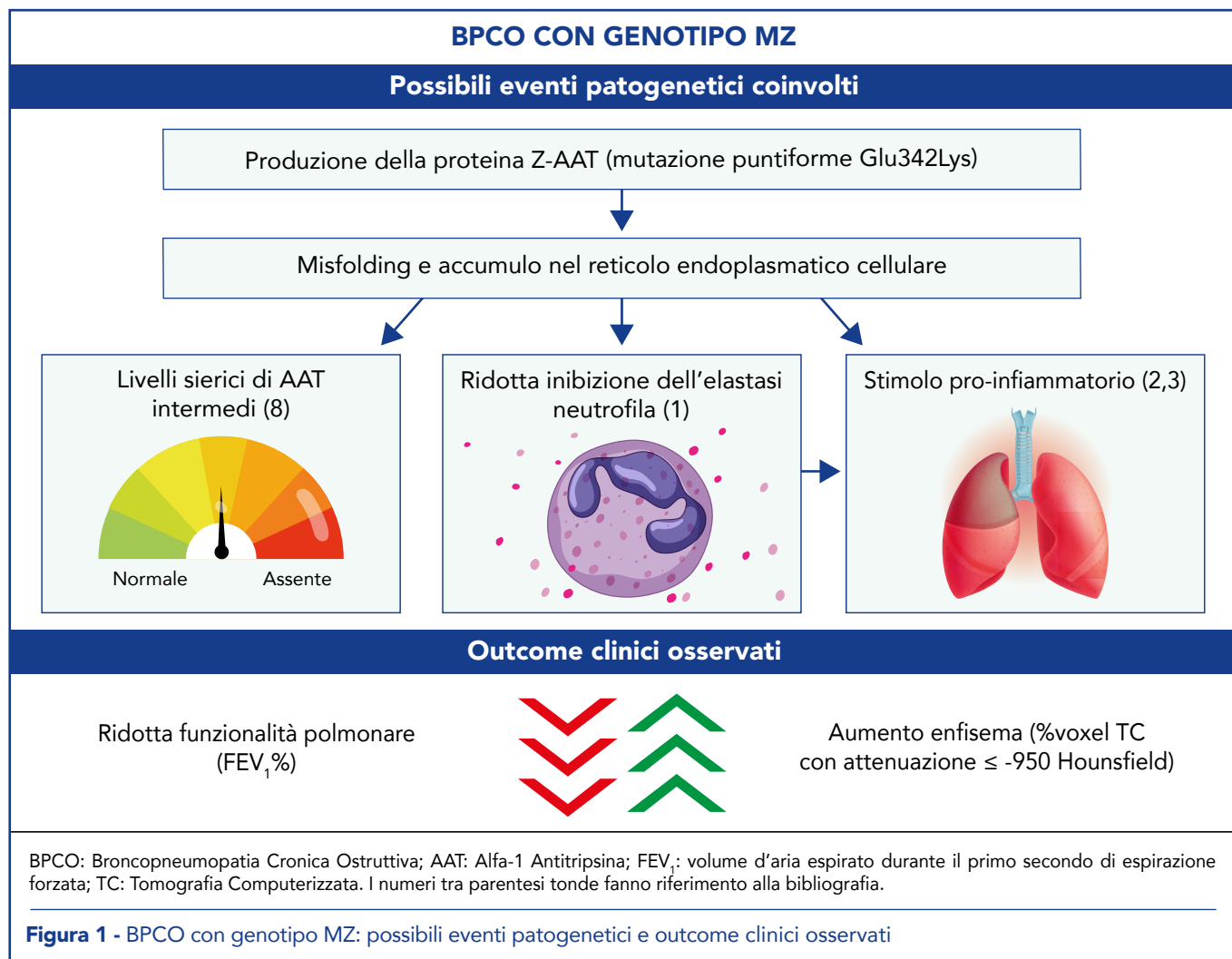
A livello di outcome clinico, i pazienti MZ hanno ri-

portato un minor FEV₁%, pari DLCO ed enfisema più esteso. Più precisamente, la riduzione di FEV₁% nei pazienti MZ è risultata pari al 3,9% nell'analisi cumulativa, con 57,73% MM vs. 52,59% MZ nello studio *COPDGene* (P = 0,005), 48,52% MM vs. 43,55% MZ nello studio *LTRC* (P = 0,002) e 48,52% MM vs. 43,55% MZ nello studio *ECLIPSE* (P = 0,002). Anche il rapporto FEV₁/FVC (*Forced Vital Capacity*) è risultato inferiore nei pazienti MZ rispetto a quelli MM. L'aumento cumulativo della percentuale di enfisema è risultato del 4,14% nei pazienti MZ, con 11,57% MM vs. 15,69% MZ nello studio *COPDGene* (P < 0,001), 17,67% MM vs. 32,11% MZ nello studio *LTRC* (P < 0,001) e 17,03% MM vs. 22,67% MZ nello studio *ECLIPSE* (P < 0,001). È stata poi valutata l'espressione genetica tra i due gruppi di pazienti che ha rivelato un'espressione differenziale del gene PGF (fattore di crescita placentare) tra genotipo MZ e MM. In ultimo, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di mortalità.

Gli autori hanno dunque concluso che la presenza di anche solo un allele Z comporta una differenza fenotipica e clinica significativa che definisce un endotipo di BPCO caratterizzato da una minore funzione polmonare ed enfisema più esteso. Queste caratteristiche sono state peraltro precedentemente osservate in soggetti con fenotipo MZ, confrontati a pazienti MM, indipendentemente dalla diagnosi di BPCO (4). Questi risultati aggiungono nuovo materiale alla letteratura sulla BPCO e possono aiutare i clinici a informare i soggetti MZ sull'importanza della cessazione del fumo e della sorveglianza delle comorbidità associate al deficit di AAT.

A livello meccanicistico, rimangono poco chiari i processi biologici che, nei pazienti MZ, determinano un aumentato rischio di BPCO e un'aumentata severità della patologia. Nei casi di deficit grave di AAT, l'enfisema viene tradizionalmente attribuito alla mancata inibizione dell'elastasi neutrofila; d'altro canto, crescenti evidenze sostengono che la proteina Z-AAT possa portare direttamente allo stress del reticolo endoplasmatico, promuovendo l'infiammazione, lo stress da accumulo di proteine con correttamente ripiegate e, in ultimo, l'apoptosi (2). Inoltre, è stato dimostrato che la polimerizzazio-





ne della variante Z-AAT inattivi l'AAT libera promuovendo a sua volta l'infiammazione (3). Una sintesi di alcuni possibili eventi patogenetici nei pazienti BPCO e genotipo MZ e delle conseguenze cliniche osservate sono illustrate nella Figura 1. In conclu-

sione, gli autori affermano la necessità di specifici studi meccanicistici riguardanti l'endotipo MZ che potranno anche destinare questa popolazione a essere target di futuri trial clinici dedicati alle terapie per deficit da AAT.

Bibliografia

1. Demkow U, van Overveld F. Role of elastases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Implications for treatment. *Eur J Med Res.* 2010 Nov 4;15(Suppl 2):27-35.
2. Greene CM, McElvaney NG. Protein misfolding and obstructive lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Nov;7(6):346-55.
3. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature.* 1992 Jun 18;357(6379):605-7.
4. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, Hersh CP, Beaty TH, Cho MH, et al. Alpha-1 Antitrypsin PiMZ Genotype Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Two Racial Groups. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Aug;14(8):1280-7.
5. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):419-27.
6. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, et al. α ₁-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1125-32.
7. Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2749-57.
8. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C, et al. Serum levels and genotype distribution of α 1-antitrypsin in the general population. *Thorax.* 2012 Aug;67(8):669-74.

