

EVOLUZIONE DELLO SCENARIO CLINICO DEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA

a cura della Redazione

Commento a: Kueppers F. The Expanding Scope of Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024 Jan 6;8(1):58-61. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2023.12.001. PMID: 38283099.

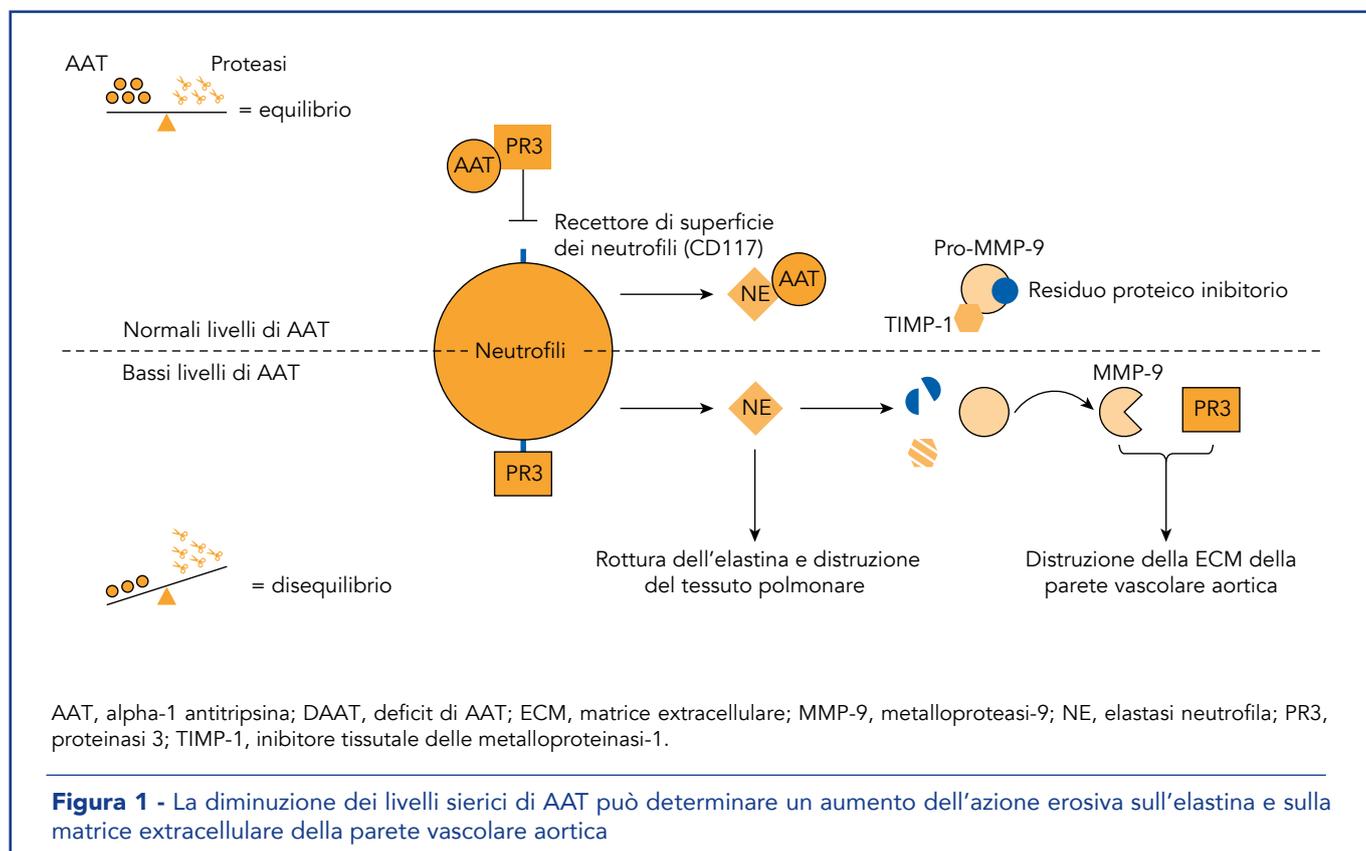
INTRODUZIONE

Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT) è una patologia ereditaria identificata come causa genetica della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'alfa-1 antitripsina (AAT) è una proteina di fase acuta coinvolta principalmente nell'inibizione dell'elastasi neutrofila prodotta durante i fenomeni infiammatori (1). Sebbene l'attenzione sia stata principalmente rivolta alla sua funzione di inibitore di proteasi, sono emerse anche possibili proprietà antinfiammatorie e immunoregatorie non strettamente collegate all'attività di inibitore di proteasi (2). L'AAT è codificata dal gene SERPINA1, di cui esistono diverse mutazioni con implicazioni patologiche (3). Essendo l'AAT una proteina sistemica, il DAAT si manifesta anche a livello extra-polmonare, causando infiammazione nel fegato e nel tessuto adiposo, specialmente nel caso della variante Z (1). Inoltre, da recenti studi è emerso che livelli di AAT inferiori alla

norma potrebbero essere un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, come gli aneurismi aortici.

CAMBIAMENTI VASCOLARI

All'aumentata attività dell'elastasi neutrofila dovuta ai ridotti livelli di AAT è probabilmente imputato il danno sulla parete vascolare. In caso di DAAT, vi è un eccesso di proteinasi 3 (PR3) che, non essendo neutralizzata da AAT, è libera di legarsi al recettore di superficie dei neutrofili (CD117), portando al rilascio di elastasi neutrofila (4). L'elastasi neutrofila è in grado di degradare l'elastina e l'inibitore della metalloproteasi-9 (MMP-9), esercitando un'azione erosiva sulla matrice extracellulare della parete vascolare aortica (Figura 1). Infatti, livelli aumentati di MMP-9 sono stati riscontrati nella parete vascolare in caso di aneurismi aortici e sono correlati con il diametro dell'aneurisma stesso (5).



MALATTIA ANEURISMATICA

Nei pazienti con DAAT, la mancanza di inibizione dell'elastasi neutrofila e l'iperattività delle proteasi possono degradare l'elastina e i tessuti connettivi, portando ad una perdita di elasticità e ad un aumento della rigidità delle pareti dei vasi. Questo può causare l'indebolimento e la distensione della parete aortica (6,7). Da alcuni studi è emerso che le forme disfunzionali di AAT contribuiscono all'insorgenza di diverse patologie cardiovascolari, derivanti dallo squilibrio proteasico/anti-proteasico associato al DAAT (8). Sebbene i dati riguardanti l'eventuale correlazione tra DAAT e aneurisma aortico ascendente siano ancora limitati, è stata precedentemente documentata un'associazione patologica tra DAAT e distensione della parete aortica con conseguente aumento del rischio di sviluppo di aneurismi (6). In un recente studio retrospettivo, Dako e colleghi hanno valutato la possibile relazione tra DAAT e diametro aortico ascendente in pazienti con enfisema associato a DAAT rispetto al gruppo di controllo formato da pazienti con enfisema non ascrivibile al DAAT (6). Dai dati è emerso che livelli sierici ridotti di AAT sono patologicamente associati alla distensione arteriosa nei pazienti con DAAT, il cui rischio aumenta con l'aumentare dell'età. La patologia vascolare associata al DAAT può manifestarsi in diversi modi e localizzarsi in maniera diffusa oppure nello stesso vaso ma in punti differenti. Infatti, le evidenze suggeriscono che genotipi specifici di DAAT potrebbero essere associati alla localizzazione dell'aneurisma: genotipi eterozigoti con l'allele S sono associati agli aneurismi dell'aorta discendente, mentre il genotipo omozigote ZZ è stato associato agli aneurismi dell'aorta ascendente (6,8). Inoltre, alcuni studi osservazionali hanno dimostrato una maggiore incidenza di aneurismi cerebrali in pazienti con DAAT rispetto alla popolazione sana, indipendentemente dal genotipo (9). Si può altresì evidenziare l'importanza della patologia vascolare e del DAAT nell'anamnesi clinica dei pazienti con enfisema e DAAT, specialmente quando si associano a malattie aneurismatiche.

TRATTAMENTI EMERGENTI

Attualmente sono in corso di indagine alternative alla terapia con AAT endovenosa, tra cui la terapia

genica sembra essere la più promettente (10). Infatti, trattamenti innovativi ed economicamente vantaggiosi potrebbero incoraggiare ulteriori ricerche per il DAAT che si concentrino su obiettivi che vadano oltre la progressione della malattia e la riduzione della gravità dei sintomi. In particolare, la terapia genica coinvolge l'uso di diverse metodiche, tra cui riparazione del DNA (e.g. sostituzione di epatociti, utilizzo di CRISPR e vettori virali adeno-associati ricombinanti); strategie di interferenza dell'RNA; uso di biomarcatori e chaperon chimici attraverso lo screening di ligandi in *silico* (11). Sebbene ancora non esista una terapia genica approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il DAAT, la tecnologia CRISPR sembra essere promettente per silenziare simultaneamente l'allele Z ed esprimere l'allele M del gene SERPINA1, impedendo così l'espressione di proteine AAT disfunzionali responsabili della malattia epatica e consentendo una secrezione normale di AAT al fine di alleviare la patologia polmonare (10,11). La tecnologia CRISPR rappresenta quindi un approccio che potrebbe risolvere sia le manifestazioni polmonari che quelle epatiche del DAAT, andando a correggere anche la malattia aneurismatica associata.

CONCLUSIONE

Numerosi studi confermano il ruolo protettivo di AAT nel preservare l'integrità delle pareti vascolari e nella regolazione dei processi infiammatori. In caso di ridotti livelli plasmatici di AAT, si verifica un'eccessiva attivazione delle proteasi che stimolano l'attività erosiva della MMP-9 sulla matrice extracellulare e sull'elastina della parete aortica. Inoltre, esiste un'associazione patologica tra i livelli di AAT e lo sviluppo della distensione aortica. In questo contesto, l'età rappresenta un fattore determinante. È quindi cruciale riconoscere che il DAAT è associato a diverse patologie, rendendo essenziale un corretto inquadramento dei pazienti. Questo implica eseguire lo screening per escludere eventuali cause genetiche della loro condizione polmonare. Inoltre, per i pazienti con DAAT, è importante considerare un monitoraggio regolare delle implicazioni cardiovascolari ed epatiche.

Bibliografia

1. Tejwani V, Stoller JK. The spectrum of clinical sequelae associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12_suppl:2040622321995691.
2. Cox DW. Alpha 1-antitrypsin: a guardian of vascular tissue. *Mayo Clin Proc.* 1994 Nov;69(11):1123-4.
3. Foil KE. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12_suppl:20406223211015950.
4. Ebert M, Jerke U, Eulenberg-Gustavus C, Kling L, Jenne D, Kirchner M, et al. Protective α 1-antitrypsin effects in autoimmune vasculitis are compromised by methionine oxidation. *J Clin Invest.* 2022 Dec 1;132(23).



5. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao R, Oo AY, Xiao Q. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. *Pharmaceuticals*. 2019 Aug 6;12(3):118.
6. Dako F, Zhao H, Mulvenna A, Gupta YS, Simpson S, Kueppers F. Relationship Between α 1-Antitrypsin Deficiency and Ascending Aortic Distention. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021 Jun;5(3):590–5.
7. Foil KE. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12_suppl:20406223211015950.
8. Pini L, Giordani J, Ciarfaglia M, Pini A, Arici M, Tantucci C. Alpha1-antitrypsin deficiency and cardiovascular disease: questions and issues of a debated relation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022 Oct 1;23(10):637–45.
9. Kueppers F, Sultan F, Weaver M, Sanders C. Alpha-1 Antitrypsin Levels in Patients With Cerebral Aneurysms. *Chest*. 2015 Oct;148(4):498A.
10. Pires Ferreira D, Gruntman AM, Flotte TR. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: an update. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Mar;23(3):283–91.
11. Rahaghi FF. Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what's down the road? *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12_suppl:20406223211014024.

