



### **È ancora valido il concetto dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare?**

**F**ra poche settimane entreremo nella 4° decade dell'era "proteolitica" della patogenesi dell'enfisema polmonare. Nel 1963, infatti, Laurell ed Eriksson pubblicarono il loro classico articolo che descriveva la carenza congenita di alfa1-antitripsina (AAT) nel siero di 5 soggetti di nazionalità svedese.<sup>1</sup> Come ricorda Gerry Turino nell'elegante articolo storico presentato in questo numero di Chest Edizione Italiana,<sup>2</sup> da una serie di ricerche indipendenti condotte in laboratori diversi scaturì una mole di dati che rappresenta l'impalcatura dell'ipotesi dello squilibrio fra proteasi e antiproteasi: oltre alla già citata evidenza ottenuta da Laurell ed Eriksson, si aggiunse il concetto che enzimi proteolitici sono in grado di degradare l'elastina (che costituisce l'ossatura del polmone), che i neutrofili contengono un enzima, l'elastasi, che, iniettato nell'animale da laboratorio, è in grado di riprodurre sperimentalmente un quadro morfologico simile a quello dell'enfisema umano,<sup>3</sup> che l'AAT è l'inibitore specifico dell'elastasi neutrofila, e che la carenza congenita di AAT si associa ad elevato rischio di sviluppare enfisema polmonare ad esordio precoce.

Nel corso degli anni, molti dati si sono aggiunti, a sostegno dell'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi nella patogenesi dell'enfisema polmonare: ad esempio, l'accumulo di neutrofili nei polmoni di fumatori<sup>4</sup> e la localizzazione ultrastrutturale di elastasi sulle fibre elastiche dei polmoni enfisematosi.<sup>5</sup> All'inizio degli anni '80 del secolo appena trascorso, l'evidenza che l'AAT viene ossidativamente inattivata in presenza di specie attivate dell'ossigeno contenute nel fumo di sigaretta o rilasciate da fagociti attivati<sup>6</sup> fornì infine la base concettuale per estendere l'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi dai soggetti con enfisema da carenza genetica di AAT alla grande maggioranza di soggetti fumatori enfisematosi con livelli normali di AAT, che andrebbero incontro, secondo questa ipotesi, ad una carenza "acquisita".

La visione unitaria della patogenesi proteolitica dell'enfisema polmonare prevede perciò che la malattia insorga per una incontrollata digestione dell'elastina dell'interstizio polmonare ad opera dell'elastasi neutrofila per incapacità inibitoria, per carenza genetica o per inattivazione ossidativa, dell'AAT.

Più recentemente, alcuni dati sperimentali aggiuntivi, come modelli murini di danno acuto e cronico dell'epitelio bronchiale indotto dall'instillazione di elastasi neutrofila<sup>7</sup> e l'evidenza di un potente effetto secretagogo dell'elastasi stessa sulle ghiandole bronchiali,<sup>8</sup> posero l'accento sulle potenzialità di questo enzima di essere, almeno in parte, responsabili delle alterazioni morfologiche e funzionali in corso di bronchite cronica, offrendo così una visione più completa dello squilibrio proteasi-antiproteasi come fattore patogenetico centrale non solo nell'enfisema polmonare, ma anche in quella eterogenea sindrome definita comunemente broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Con il passare degli anni e con il progresso delle conoscenze apparve però chiaro che lo squilibrio proteasi-antiproteasi ristretto ad un enzima (l'elastasi neutrofila), un inibitore (l'AAT) ed un substrato (l'elastina dell'interstizio polmonare) è verosimilmente un concetto troppo semplicistico, non in grado di spiegare in modo soddisfacente la complessità degli eventi che caratterizzano l'instaurazione e la progressione della BPCO. L'ipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi si è perciò allargato ad altre proteasi (ad esempio le metallo-proteasi), ad altri inibitori (come lo SLPI), e ad altri substrati macromolecolari (come i vari tipi di collagene). In aggiunta a ciò, negli ultimi 10 anni una enorme mole di dati si è accumulata, dimostrando come nella patogenesi della BPCO intervengano altri agenti, come cito-chemochine, ligandi, fattori di crescita e recettori cellulari di vario tipo, oltre a fenomeni come l'apoptosi o le infezioni virali latenti, con possibili ripercussioni sul sistema immunitario innato ed acquisito. Molti di questi dati sono stati derivati da modelli di allargamento degli spazi aerei in animali manipolati geneticamente.<sup>9</sup> È comunque interessante notare che molti di questi agenti e/o eventi fungono da substrato per l'elastasi neutrofila o, per lo meno, sono influenzati dalla sua attività.

È perciò ora chiaro che la patogenesi dell'enfisema polmonare è caratterizzata da una serie di processi molto più complessi del semplice squilibrio proteasi-antiproteasi, che coinvolgono ampie ragnatele infiammatorie, alterazioni dei segnali cellulari che governano l'“omeostasi” polmonare, il rilascio di mediatori distruttivi e eventi di amplificazione dell'infiammazione, il tutto sottoposto all'effetto di possibili modificatori, come fattori genetici di suscettibilità, struttura polmonare e suoi processi riparativi. Ciò non di meno, l'elastasi neutrofila sembra comunque giocare un ruolo di rilievo, poichè appare potenzialmente coinvolta in ciascuno di questi eventi. La sfida di questo millennio sarà quella di comprendere il più esattamente possibile il ruolo di ciascuno degli attori di questo complesso scenario, in ordine non solo di rilevanza, ma anche temporale, al fine di poter disegnare un approccio terapeutico eziologico in grado di modificare la storia naturale della BPCO.

*Maurizio Luisetti, FCCP  
Governor ACCP Capitolo Italiano  
Clinica Malattie Apparato Respiratorio, IRCCS  
Policlinico San Matteo, Università di Pavia*

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic  $\alpha$ 1-globulin pattern of serum in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15:132-140
- 2 Turino GM. Le origini di un concetto. Lipotesi dello squilibrio proteasi-antiproteasi. Chest Edizione Italiana 2002; 4:62-64
- 3 Senior RM, Tegner H, Kuhn C et al. The induction of pulmonary emphysema with leukocyte elastase. Am Rev Respir Dis 1977; 116:469-574
- 4 MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. N Engl J Med 1989; 321:924-928
- 5 Damiano VV, Tsang A, Kucich U. et al. Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. J Clin Invest 1986; 78:482-493
- 6 Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor and  $\alpha$ -1-antichymotrypsin. J Biol Chem 1980; 225:676-681
- 7 Christensen TG, Korthy AL, Snider GL, Hayes JA. Irreversible bronchial goblet cell metaplasia in hamsters with elastase-induced panacinar emphysema. J Clin Invest 1977; 59:397-404
- 8 Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulates secretion from cultured bovine airway gland serous cells. J Clin Invest 1990; 85:682-689
- 9 Shapiro SD. Animal models for chronic obstructive pulmonary disease. Age of Klotho and Marlboro mice. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22:4-7