

Aspetti genetici della BPCO

di Pier Franco Pignatti

La BPCO come malattia multifattoriale

La BPCO è una malattia complessa dovuta alla combinazione di diversi fattori di rischio. Un fattore da solo non è sufficiente per determinare la malattia. Sono invece necessari diversi fattori di rischio che operino congiuntamente in un dato individuo perché si possa manifestare la malattia.

D'altra parte, data una determinata combinazione di fattori di rischio, non vi è comunque la sicurezza che quell'individuo manifesti necessariamente la malattia.

I fattori di rischio sono di vario tipo, e si possono distinguere fattori ambientali e fattori genetici. Il più importante fattore ambientale noto è il fumo di sigaretta. Anche in questo caso però, solo una minoranza dei fumatori cronici sviluppa BPCO sintomatica. Altri fattori ambientali sono l'inquinamento, i fumi domestici in ambienti ipoventilati, polveri e gas nell'ambiente di lavoro ecc. Anche uno stato socio-economico basso, la dieta e fattori che agiscono sullo sviluppo dei polmoni durante la vita intrauterina e nell'adolescenza possono predisporre allo sviluppo di BPCO. Questi ultimi fattori sono meno importanti del primo, ma possono interagire con il fumo di sigaretta per aumentare il rischio [1].

La base genetica della BPCO

La BPCO tende ad aggregare in famiglie, con un aumento di prevalenza nei parenti degli affetti rispetto ai parenti dei controlli, un aumento di prevalenza difficile da spie-

gare con altri fattori non genetici noti.

Vi è aumento di concordanza per valori di funzionalità polmonare fra parenti rispetto ai coniugi. Inoltre, la prevalenza di COPD e la somiglianza di funzionalità polmonare diminuiscono con l'aumentare della distanza genetica fra parenti. Tutte queste osservazioni indicano una probabile componente genetica. Gli studi sui gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti indicano una stima di ereditarietà per FEV₁ che va da 0,5 a 0,8.

Non c'è una ereditarietà mendeliana, perciò non si può seguire nella famiglia la malattia con previsioni semplici di tipo dominante o recessivo. È probabile invece che vi siano diversi geni implicati nella BPCO, che possono agire in modo variabile da caso a caso, e che ciascuno di essi abbia un effetto relativamente piccolo [2]. I fattori di rischio genetico di predisposizione possono agire in particolare sugli individui che fumano o che hanno altri fattori di rischio ambientale, con una interazione fra fattori genetici ed ambientali che è d'altronde tipica delle malattie multifattoriali.

Il deficit di alfa1 antitripsina

Si stima che 1-2% dei pazienti BPCO abbiano un deficit grave dell'inibitore della proteasi. Gli individui omozigoti per la mutazione PI-Z o con mutazioni nulle mostrano una diminuzione accelerata della funzionalità polmonare a un'età più precoce, a volte anche in assenza di fumo di sigaretta. Nonostante la forte associazione del genotipo ZZ con BPCO precoce, il decorso clinico della malattia è variabile e molti soggetti ZZ hanno normale funzione polmonare. Una analisi del FEV₁ in fumatori ha mostrato che molti soggetti ZZ hanno

valori sopra all'80% [3]. È possibile che altri fattori genetici o ambientali influenzino il decorso clinico degli omozigoti ZZ. Il genotipo MZ è associato [4] con il peggioramento rapido di FEV₁ (OR=2.8), in particolare in presenza di storia familiare di COPD (OR=9.7). Queste osservazioni indicano che il genotipo MZ interagisce con altri fattori famigliari.

La ricerca dei geni della BPCO

Se si considera la complessità della patologia e la esistenza di alcune decine di migliaia di geni nel genoma umano, oltre alle possibili variazioni funzionali, risulta evidente la dimensione del problema della comprensione della base genetica della BPCO. Alcuni geni sono stati studiati, ed altri lo saranno, comunque attendiamo conferme dei risultati finora acquisiti. Ci sono due principali approcci allo studio dei geni della BPCO, quello del gene candidato e quello dell'analisi genomica generale. Si può utilizzare il metodo dello studio di famiglie o quello di casi e controlli dalla popolazione generale. Finora è stato essenzialmente utilizzato il metodo del gene candidato in casi e controlli, e cominciano ad apparire i primi studi di *linkage* genomico con marcatori casuali del DNA. In futuro ci attendiamo inoltre lo sviluppo di nuovi studi di espressione genica differenziale in tessuti affetti rispetto a quelli non affetti [5].

Geni candidati

Un gene candidato può essere definito come quello potenzialmente coinvolto nella patologia in base alla conoscenza del ruolo della proteina da esso codificata nei processi fisiopatologici correlati alla malattia (gene candidato funzionale). Diversi geni candidati sono stati associati con BPCO in alcuni studi caso-controllo. Ricordiamo geni di: proteasi-antiproteasi (alfa1 antitripsina, alfa1 antichimotripsina, alfa2 macroglobuli-

na, alcune metalloproteinasi della matrice), enzimi del metabolismo di xenobiotici (idrolasi epossidica microsomale, glutathione-S-trasferasi, un citocromo P450), antiossidanti (eme ossigenasi1), mediatori dell'infiammazione (proteina legante vitamina D, TNFalfa, interleuchine 1), proteine della clearance mucociliare (CFTR), della risposta bronchiale (recettore beta adrenergico) ed altri ancora [2]. Spesso questi studi sono stati effettuati su un numero di individui relativamente piccolo per poter identificare geni che esercitino effetti modesti sulla patologia. Inoltre in questi studi non vengono solitamente osservate interazioni fra diversi fattori di rischio genetico ed ambientale. Anche noi abbiamo effettuato studi su geni candidati in casi e controlli nella popolazione italiana. Questi studi tendono a escludere un ruolo importante per i gen: CFTR [6], alfa1 antitripsina e alfa1 antichimotripsina [7], TNFalfa e Ltalfa [8], anche dopo una migliore definizione del fenotipo in individui con ostruzione respiratoria irreversibile e capacità di diffusione per il monossido di carbonio inferiore al 50% dell'atteso [9].

Linkage genomico

Alcuni studi recenti di *linkage* effettuati in famiglie con marcatori casuali del DNA sparsi lungo tutto il genoma umano hanno localizzato alcune regioni cromosomiche nelle quali ulteriori studi potranno poi identificare geni correlati alla malattia. In famiglie dello studio Framingham una analisi spirometrica ha individuato [10] possibili associazioni a regioni dei cromosomi 4, 6 (FEV₁) e 21 (FVC). In due studi su 72 famiglie con BPCO a inizio precoce (prima di 53 anni di età) è stata segnalata una associazione di parametri quantitativi di FEV₁/FVC a una regione del cromosoma 2q [11] e di ostruzione respiratoria moderata o lieve a una regione del cromosoma 12p [12].

Conclusioni

Si è iniziato a determinare la base genetica della BPCO ed è probabile che diversi geni siano implicati in questa patologia complessa. La conferma in altre popolazioni degli studi caso-controllo già effettuati, assieme a ulteriori studi di *linkage* genomico con una migliore definizione della malattia e nuovi studi di espressione genica e in animali sperimentali potranno portare presto ad una migliore comprensione degli aspetti genetici della BPCO.

Dagli Atti del 6° Congresso Asma Bronchiale e BPCO: Obiettivi Rimedi Strategie. Verona, 22-24 Gennaio 2003

BIBLIOGRAFIA

- [1.] Lomas DA e EK Silverman. The genetics of COPD. *Respir Res* 2:20-26, 2001
- [2] Loos L, PD Parè e AJ Sandford. Genetic risk factors for COPD. *Swiss Med Weekly* 132:27-37, 2002
- [3] Silverman EK, et al. Linkage analysis of alpha 1-antitrypsin deficiency: lessons for complex diseases. *Hum Hered* 52:223- 232, 2001
- [4] Sandford AJ, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:469-473, 2001
- [5] Sheppard D. Roger S. Mitchell lecture. Use of expression microarrays in studies of pulmonary fibrosis, asthma, acute lung injury, and emphysema. *Chest* 121:21S-25S, 2002
- [6] Bombieri C, et al. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum Genet* 103:718-722, 1998
- [7] Benettazzo MG et al. Alpha1-antitrypsin Taq I polymorphism and alpha1-antitrypsin mutations in patients with OPD. *Respiratory Medicine* 93:648-654, 1999
- [8] Patuzzo C et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis. *Chest* 117:1353-1358, 2000
- [9] Ferrarotti I et al. Tumor necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Respir J*, in corso di stampa.
- [10] Joost O et al. Genetic loci influencing lung function : a genomewide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 165:795-9, 2002
- [11] Silverman EK et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset COPD. *Am J Hum Genet* 70: 1229-1239, 2002
- [12] Silverman EK et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset COPD: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 11:623-632, 2002