

## IL PUNTO SU

## Il ruolo esercitato dalla flogosi, dai geni e dal sesso nel rapporto asma-obesità in età pediatrica

Viviana Tomarchio, Lucia Spicuzza, Mario La Rosa

*Broncopneumologia, Allergologia e Fibrosi Cistica Pediatrica,  
Dipartimento di Pediatria, Università di Catania*

**Indirizzo per corrispondenza:** viviana\_tomarchio@yahoo.it

### ROLE OF INFLAMMATION, GENES AND SEX IN CHILDHOOD ASTHMA-OBESITY RELATIONSHIP

**Key words:** Parole chiave: citochine, leptina, cromosomi, estrogeni

#### Abstract

**RIASSUNTO:** L'asma e l'obesità sono due condizioni di rilevante importanza, ognuna delle quali esercita un impatto significativo sulla salute pubblica. Nell'obesità l'accumulo di adiposo a livello centrale è correlato con i livelli circolanti di citochine ad attività pro-infiammatoria, sarebbe, quindi, lo stesso tessuto adiposo a favorire la diffusione dell'infiammazione sia localmente che a livello sistemico. Recenti studi hanno identificato polimorfismi in specifiche regioni dei cromosomi 5q, 6p, 11q13 e 12q, ognuna di queste contiene uno o più geni codificanti per molecole recettoriali, citochine ed altri mediatori importanti nel determinismo dell'asma, dell'obesità, dell'infiammazione e dei disordini metabolici conseguenti a queste condizioni patologiche. La messa in luce da parte di alcuni studi dell'esistenza di differenze nell'intensità del rapporto tra asma ed obesità potrebbe indurre a focalizzare l'attenzione sul ruolo che gli ormoni esercitano nel modulare l'entità di tale associazione. Non sono del tutto chiari i meccanismi che spiegano l'associazione esistente tra gli ormoni sessuali e l'asma, ma sembra che gli estrogeni, possano giocare un ruolo rilevante nel favorire l'insorgenza dell'asma modificando la risposta infiammatoria a favore dei linfociti Th2.

**Key words :** cytokines, leptin, chromosomes, estrogens

**ABSTRACT:** asthma and obesity are prevalent disorders, each with a significant public health impact.

In obesity, visceral adiposity is correlated with circulating levels of proinflammatory cytokines, and adipose tissue propagates inflammation both locally and systemically.

Recent investigations have identified polymorphisms in specific regions of chromosomes 5q, 6p, 11q13 and 12q, each of which contains one or more genes encoding receptors relevant to asthma, inflammation, and metabolic disorders.

The finding in some studies that there are some differences in the strength of the relationship between obesity and asthma could suggest that sex hormones may play a role modulating this relationship. There are no well-established mechanisms to explain the association of sex hormones with asthma, but estrogen may play a role in asthma, and may do

so by modifying the inflammatory response to favour a Th2 response.

L'asma e l'obesità sono due condizioni patologiche di rilevante importanza, ognuna delle quali esercita un impatto significativo sulla salute del bambino.<sup>1</sup>

Nonostante l'asma sia una **patologia cronica** che affligge soggetti appartenenti a tutte le fasce d'età, la sua comparsa si manifesta con maggiore frequenza durante la prima infanzia. E' probabile, quindi, che una serie di eventi aventi luogo direttamente a livello uterino possano contribuire a giustificare l'associazione esistente tra l'asma e l'obesità.

Nei bambini che presentano un elevato peso alla nascita (superiore a 4,5 kg) è stato, infatti, riscontrato un aumento della frequenza di attacchi acuti di asma nei primi dieci anni di vita e ciò ha consentito di rilevare come, negli stessi, un incremento ponderale di soli 0,10 kg possa aumentare del 10% il rischio di incorrere in un attacco acuto di asma<sup>2</sup>

Oggi, unitamente al dilagare della patologia asmatica, si sta assistendo alla diffusione di quella che viene definita "epidemia" dell'obesità; d'altra parte asma e obesità risultano spesso associate.

L'esistenza di tale associazione in età pediatrica risulta essere suffragata da vari studi. Tra questi, riteniamo opportuno citarne uno condotto su 9828 bambini di età compresa tra i 6 ed i 14 anni, seguiti per un periodo di tempo pari a cinque anni, dal quale emerge che i bambini obesi incorrano in un maggiore rischio di sviluppare asma.<sup>3</sup>

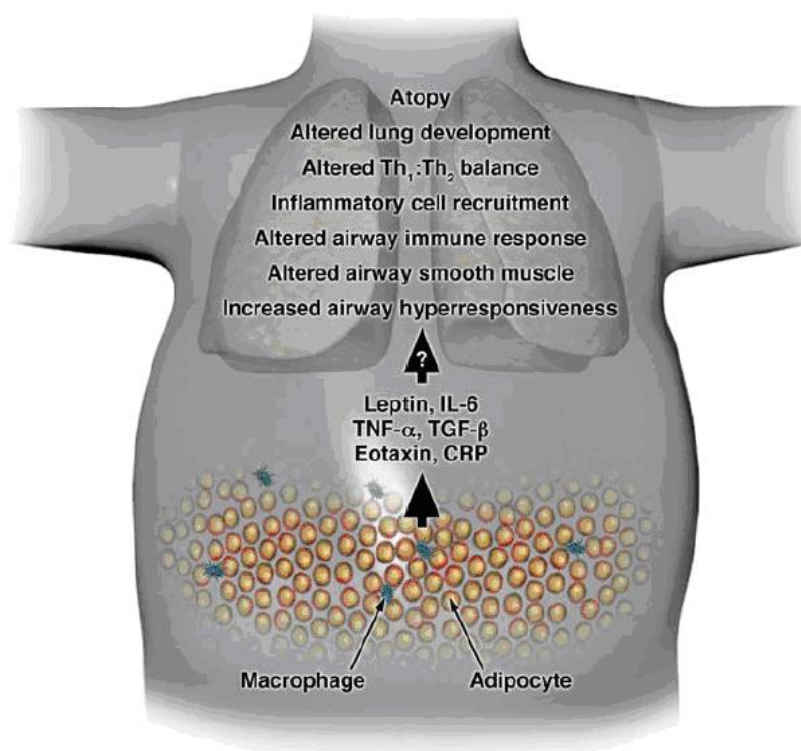
Un ulteriore lavoro condotto su 3792 bambini partecipanti al *Children's Health Study* ha dimostrato come il sovrappeso e l'obesità predispongano all'asma.<sup>4</sup>

Occorre, comunque, precisare che non tutti gli studi condotti sui bambini attestano una significativa associazione tra asma ed obesità. A tal proposito lo studio eseguito da Chinn et al. su un gruppo di bambini in età scolare non rileva alcun aumento nell'incidenza di asma tra i soggetti aventi valori di BMI compatibili con l'esistenza di obesità.<sup>5</sup>

Il legame esistente tra asma ed obesità risulta essere giustificato dalla condivisione di alcuni meccanismi fisiopatologici: la disfunzione del sistema catecolaminergico, l'alterata funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi e l'infiammazione sistemica.

### ASMA, OBESITÀ E MOLECOLE PRO-INFIAMMATORIE

Quando il tessuto adiposo bianco è presente in quantità eccessiva diviene sede di un'aumentata espressione dei geni codificanti per molecole aventi una spiccata attività pro-infiammatoria (TNF $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-10, l'IL-1). (6) (Figura 1)



**Figura 1.** Quest' immagine mostra come in presenza di adiposità centrale si instauri un processo flogistico che può andare incontro a diffusione sia locale che sistemica. Ciò può realizzarsi o previa attivazione dei macrofagi o attraverso l'elaborazione di citochine e chemochine quali l'IL-6, il TNF $\alpha$ , il TGF $\beta$  e la leptina. La liberazione di queste molecole favorirebbe l'intensificazione della risposta immunitaria in senso Th2-mediato e quindi la comparsa dell'atopia, probabile causa di asma nel bambino obeso.

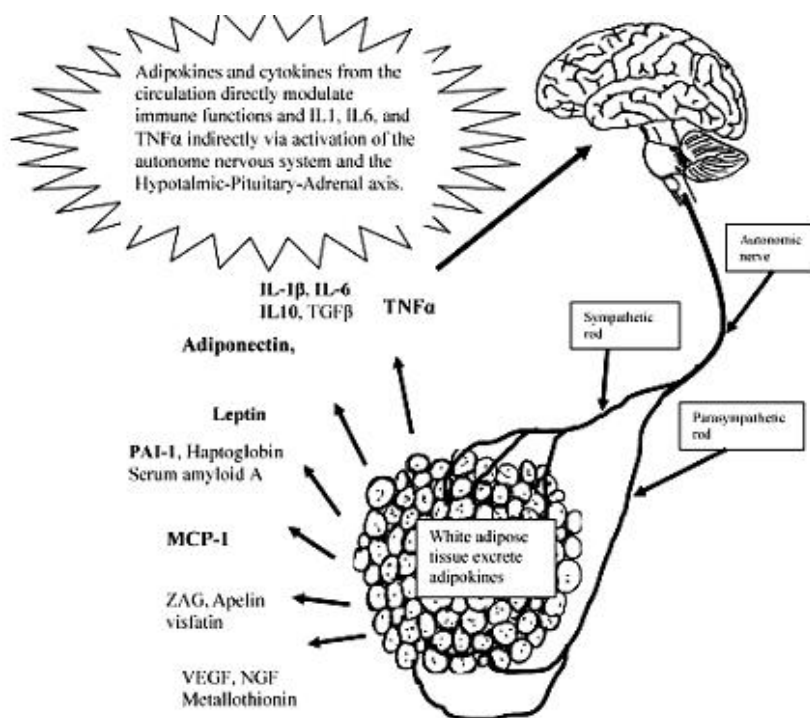
Risulta evidente come si tratti di **molecole** aventi un ruolo rilevante nel determinismo dell'asma.

Il TNF $\alpha$ , per esempio, induce nelle cellule dell'epitelio bronchiale un aumento della produzione di citochine da parte dei linfociti Th2.<sup>7</sup> Lo stato infiammatorio scatenato dall'azione di cui è responsabile il TNF $\alpha$  appare, quindi, essere condiviso sia dall'asma che dall'obesità, ed è plausibile che esso possa risultare intensificato dalla coesistenza di entrambe queste condizioni patologiche. Molti studi condotti sul ruolo esercitato dal processo flogistico nella caratterizzazione del rapporto asma-obesità hanno posto l'attenzione sull'attività di cui la leptina è responsabile. La **leptina** esercita un'importante influenza sull'ipotalamo regolando l'insorgenza di sazietà e le tappe di cui si compone il metabolismo energetico. Essa, inoltre, regola la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T, modulando il reclutamento di monociti e macrofagi, inoltre, promuove l'angiogenesi. Assicura, ancora, una normale dinamica di sviluppo del polmone stimolando la differenzia-

zione dei lipofibroblasti in fibroblasti normali e la sintesi del surfactante.

La concentrazione della leptina aumenta caratteristicamente non soltanto nel soggetto obeso come conseguenza dell'instaurarsi di un condizione di leptino-resistenza, ma anche nel bambino asmatico non obeso<sup>8</sup>. Sembra infatti, che la leptina moduli la risposta allergica a livello delle vie aeree a prescindere dall'esistenza di obesità. A conferma di quanto appena affermato lo studio condotto da Shore dimostra come la somministrazione di leptina si associ ad un incremento dei livelli di IgE<sup>9</sup>. A differenza di ciò che accade nel caso della leptina, la concentrazione di adiponectina sembra ridursi con l'aumentare del grado di obesità. L'adiponectina induce un aumento dell'espressione del gene codificante per l'IL-10 ed un aumentato rilascio dello stesso fattore da parte dei macrofagi.

L'**IL-10** è la più importante citochina avente attività antinfiammatoria, per tale motivo riveste un ruolo di primaria importanza nella regolazione della risposta immunitaria. Uno degli effetti di cui è, infatti, responsabile l'IL-10 è quello di disattivare la risposta infiammatoria mediata dai linfociti e dai macrofagi e di inibire il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte delle stesse cellule. Questo significa che nell'obesità viscerale i livelli di IL-10 risultano essere marcatamente ridotti; ciò contribuirebbe, quindi, a favorire la persistenza di uno stato di infiammazione, comune, appunto, sia all'asma che all'obesità. (Figura 2)

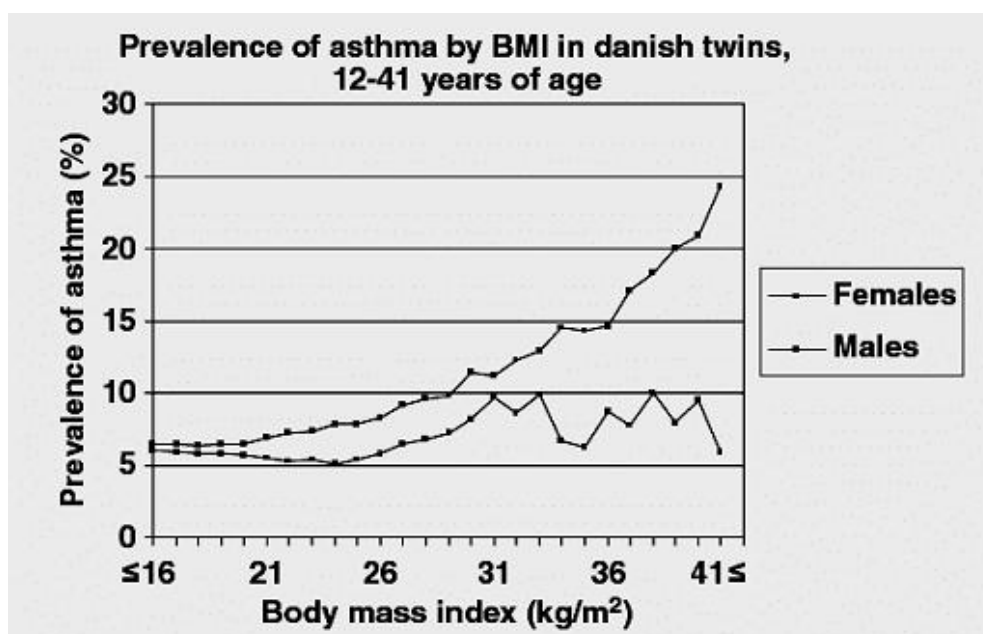


**Figura 2.** Questa figura mostra le principali citochine ed adipochine ad attività pro-infiammatoria secrete dal tessuto adiposo bianco. Viene inoltre illustrata l'influenza che l'innervazione autonoma, ed il sistema nervoso centrale esercitano sul sistema immunitario..

### ASMA, OBESITÀ E GENI CODIFICANTI

Studi condotti sui gemelli dimostrano come geni impli-

cati nel determinismo dell'obesità possano aumentare la suscettibilità a sviluppare l'asma<sup>10</sup> (Figura 3)



**Figura 3.** Questo grafico pone in rilievo la relazione esistente tra il BMI e la prevalenza di asma all'interno di un campione costituito da gemelli danesi di età compresa tra i 12 ed i 40 anni.

Specifiche **regioni del genoma umano** contenenti geni favorevoli la comparsa di obesità vengono riconosciute, infatti, anche per l'importante ruolo che esercitano nel favorire l'insorgenza dell'asma. Queste regioni sono contenute nei cromosomi 5q23-24, 6p21-23, 11q13 e 12q13-14. Il **cromosoma 5q23-24** contiene i geni codificanti per il recettore beta2-

adrenergico e per il recettore cui si legano i glucocorticoidi. Il primo è preposto alla regolazione del tono della muscolatura annessa alle vie aeree ed alla modulazione dell'attività metabolica che si realizza previa attivazione del sistema nervoso autonomo. Il recettore dei glucocorticoidi, invece, determina la severità del processo flogistico sia nell'asma che

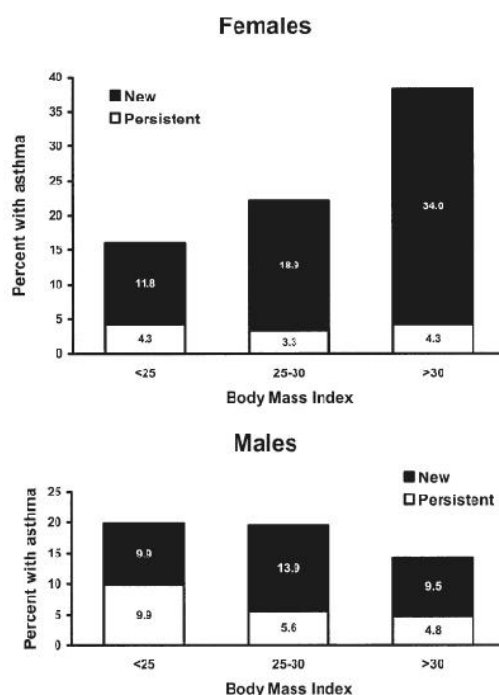
nell'obesità.

Il **cromosoma 6p21-23** contiene il gene codificante per il TNF- $\alpha$  di cui numerosi polimorfismi risultano essere associati sia all'asma che all'obesità. Il recettore a bassa affinità per le IgE e le proteine UCP2 ed UCP3 vengono prodotti dalla trascrizione di geni siti sul cromosoma 11q13 e specifici polimorfismi di tali geni sono legati a particolari gradi di severità dell'asma, dell'atopia e dell'obesità. Inoltre molti geni codificanti per varie citochine e mediatori cellulari come l'INF $\gamma$ , L'IL1A, il LTA4H, sono siti sul cromosoma 12q13-14; questi influenzano la comparsa e la persistenza del processo infiammatorio. Dal processo trascrizionale di altri geni

origina un altro importante prodotto proteico: il recettore  $\beta$ 3-adrenergico, i pazienti che possiedono una mutazione a livello di tale gene mostrano una spiccata tendenza ad acquistare peso.

## ASMA ED ESTROGENI

L'importanza esercitata dal sesso, infine, nella caratterizzazione del rapporto asma-obesità in età pediatrica è testimoniata dalla più frequente ricorrenza di tale associazione tra i soggetti di sesso femminile. (Figura 4).



**Figura 4.** Questa figura pone in rilievo i casi di asma persistente e di recente insorgenza nei due sessi in relazione al valore assunto dal BMI.

L'eccessiva presenza di adipe intensificherebbe, infatti, l'attività dell'aromatasi, enzima deputato alla conversione degli androgeni in estrogeni e l'insulino-resistenza, anomalia metabolica caratteristicamente presente nell'obesità, aumenterebbe il quantitativo di estrogeno libero e quindi biologicamente attivo<sup>11</sup>

L'aumento degli estrogeni in circolo favorirebbe una modifica della risposta immunitaria a favore dei linfociti Th2, responsabile della comparsa di processi allergici.

Con l'intento di sottolineare l'importanza esercitata dal sesso nella caratterizzazione del rapporto asma-obesità in età pediatrica, occorre, infine, citare il lavoro condotto da Castro-Rodriguez. Questo dimostra come nonostante non esista alcuna relazione tra l'indice di massa corporea e l'asma all'età di sei anni, lo sviluppo di una condizione di sovrappeso o di obesità tra i sei e gli undici anni risulterebbe essere associato ad un incremento pari a sette volte del rischio di sviluppare l'asma. Tale effetto apparirebbe più marcato tra i soggetti di sesso femminile all'inizio della pubertà, proprio in virtù dell'importante azione promossa dagli estrogeni nel favorire la

comparsa di atopia, condizione quest'ultima, frequente causa di asma in età pediatrica<sup>12</sup>

## Bibliografia

1. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-9.
2. Sin DD, Spier S, Svenson LW, et al. The relationship between birth weight and childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:60-4.
3. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonology* 2003;36:514-21.
4. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-15.
5. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001;56:845-50.

6. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy* 2007;62:1205-13.
7. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
8. Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. Leptin: does it any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:254-9.
9. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
10. Thomasen S, Ulrik C, Kyvik KO, et al. Association between obesity and asthma in a twin cohort. *Allergy* 2007;62:1199-204.
11. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:440-5.
12. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.