

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Marzo 2002

numero 3

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Alfa1-antitripsina-deficienza: un'alterazione conformazionale simile a quella dei prioni nella malattia di Creutzfeld-Jacob variante (Parte prima)

a cura di Giorgio Bartolozzi

(Seconda parte)

Esistono negli organismi superiori, uomo compreso, numerosi processi biologici caratterizzati da due vie metaboliche funzionalmente contrapposte: per esempio le proteasi, che iniziano una via proteolitica, essenziale per la vita, e i loro rispettivi inibitori che ne limitano un'eccessiva attività. Fra le diverse famiglie di inibitori delle proteasi, ve ne è una, quella delle serpine, che controlla alcune vie molto importanti, sia intracellulari che extracellulari.

Fra le serpine, l'alfa1-antitripsina protegge il tessuto connettivo del polmone dalle elastasi, liberate dai leucociti, mentre l'antitrombina assicura l'efficiente distruzione delle proteasi della coagulazione, il C1 inibitore controlla l'attivazione del complemento e gli inibitori della plasmina, insieme ai loro attivatori, controllano la fibrinolisi.

Le serpine si differenziano dagli altri inibitori delle proteasi, perché presentano un imponente cambiamento della forma quando esercitano la loro azione. Il cambiamento conformazionale delle serpine, quando venute in contatto con la proteasi, permette non solo d'inibirne l'attività, ma anche di prepararne la distruzione. E' così che le serpine determinano un'inibizione irreversibile che porta a un controllo della cascata dei processi proteolitici, che spesso iniziano da poche molecole di proteasi. Tutti i componenti della famiglia delle serpine hanno la stessa struttura proteica, specialmente nelle regioni mobili della molecola. Le mutazioni che si manifestano in queste regioni portano spesso a un arresto della funzione, con la conseguente perdita del loro ruolo biologico. In tal modo le alterazioni della al1-antitripsina, un inibitore delle proteasi dei leucociti, determina una predisposizione all'enfisema e, attraverso altre vie, alla cirrosi.

La comparsa dell'enfisema e della cirrosi è direttamente collegata alla perdita dell'attività inibitoria specifica dell'alfa1-antitripsina. E' ormai chiaro che il danno del fegato non dipende dalla mancata inibizione delle proteasi ma dalla polimerizzazione patologica della variante della alfa1-antitripsina, prima della sua secrezione dagli epatociti, nei quali viene sintetizzata. Questa alterazione conformazionale rappresenta un prototipo di una nuova categoria di malattie, che sono caratterizzate da alterazione della forma di proteine,

normalmente presenti nel nostro organismo: a questo gruppo di malattie è stato dato il nome di malattie conformazionali. Esse sono caratterizzate principalmente dall'aggregazione di forme aberranti di singole proteine, come si osservano nelle malattie neurodegenerative, tipo malattia di Alzheimer ed encefalopatie spongiformi. Sotto questo riguardo le alterazioni epatiche in corso di alfa1-antitripsina-deficienza si ricollegano agli aspetti caratteristici delle encefalopatie conformazionali e della demenza.

MANCATA FUNZIONE DELLA ALFA1-ANTITRIPSINA

La conoscenza del meccanismo, attraverso il quale le serpine inibiscono le proteasi, ci fa comprendere attraverso quale via anche una minima alterazione nella struttura delle serpine possa alterare la loro funzione ed essere quindi alla base del quadro clinico. La specificità della serpine per la proteasi è determinata dalla catena laterale dell'aminoacido nel centro reattivo della serpine. In tal modo l'alfa1-antitripsina, con una metionina al suo centro reattivo, inibisce l'elastasi dei neutrofili, che rompe i residui metioninici. L'antitrombina invece, con un'arginina nel suo centro attivo, inibisce specificamente le proteasi della coagulazione, che rompono i residui di arginina. Una mutazione, grazie alla quale la metionina nel centro attivo della alfa1-antitripsina sia rimpiazzata da un'arginina, converte l'alfa1-antitripsina da un inibitore dell'elastasi dei neutrofili, in un inibitore molto efficace delle proteasi della coagulazione. Ne consegue una malattia emorragica che mette in pericolo la vita.

L'aggancio della serpine alla proteasi non è che la prima parte del processo inibitorio. Segue una modificazione conformazionale della serpine, che porta a un'inibizione irreversibile e quindi alla distruzione della proteasi.

LA ALFA1-ANTITRIPSINA DEFICIENZA E L'INSTABILITÀ CONFORMAZIONALE

La deficienza genetica di alfa1-antitripsina rappresenta un prototipo per le malattie che sono associate con alterazioni delle varie serpine, chiamate collettivamente come serpinopatie, nelle quali l'aspetto più prominente è la deficienza della serpine nel sangue, ma nelle quali il difetto sottostante è la loro instabilità conformazionale (cioè della forma).

Sono state riconosciute due mutazioni dell'alfa1-antitripsina, cui consegue una parziale deficienza dell'inibitore. La più comune delle due è la mutazione S (Glu264Val), che negli omozigoti porta a una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica della alfa1-antitripsina. Questa mutazione di per se stessa non avrebbe grosse conseguenze per la salute, ma diviene importante se insieme a essa viene ereditata insieme anche la più grave mutazione Z (Glu342Lis). Circa il 4%

degli abitanti del nord Europa (e circa il 3% negli Stati Uniti) ha la mutazione Z; negli omozigoti si verifica una perdita dell'85% dei livelli di alfa1-antitripsina nel plasma. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche di alfa1-antitripsina negli omozigoti ZZ o nei doppi eterozigoti SZ sono insufficienti per assicurare una protezione per tutta la vita, a livello del polmone, dai danni proteolitici, specialmente nei soggetti fumatori.

Le basse concentrazioni di alfa1-antitripsina non derivano da una mancata sintesi della variante della alfa1-antitripsina, quanto da un blocco della sua trasformazione e della sua secrezione. Gli aggregati di alfa1-antitripsina, trattenuti nel reticolo endoplasmico degli epatociti, come inclusioni, vengono facilmente riconosciuti con la colorazione acido periodico-Schiff. Le mutazioni responsabili dell'instabilità molecolare, portano all'apertura della molecola, grazie alla quale essa si inserisce rapidamente sulla superficie della successiva molecola: Segue la formazione di lunghi polimeri di alfa1-antitripsina Z, nei quali ogni molecola si lega con la sua ansa reattiva alla superficie della successiva. Alla microscopia elettronica dell'epatocita si osservano nei soggetti omozigoti ZZ inclusioni a forma di collana di perline di polimeri di alfa1-antitripsina. Questi polimeri sono resistenti ai normali processi degradativi del reticolo endoplasmico, perché le singole molecole mantengono la loro struttura e quindi non sono capaci di elicitare il legame dello chaperon necessario per attivare la degradazione. Ne risulta un accumulo intracellulare progressivo di alfa1-antitripsina aberrante.

POLIMERIZZAZIONE E CIRROSI

Il danno epatico, conseguenza della deficienza genetica di al1-antitripsina, è un esempio di malattia epatocellulare da corpi inclusi. L'aggregazione di altre proteine anormali, come il fibrinogeno e i fattori del complemento, nella sede della loro sintesi nel reticolo endoplasmico, porta alla morte dell'epatocita e a lungo andare alla cirrosi.

Che questa sia la patogenesi della lesione epatica è dimostrato dal fatto che nei pazienti con alfa1-antitripsina deficienza che presentano un danno epatico, sono presenti quelle varianti della alfa1-antitripsina che si aggregano in maggior quantità all'interno della cellula epatica. E' stato osservato infatti che la malattia del fegato si sviluppa principalmente negli omozigoti ZZ: essa spesso è limitata a una fibrosi portale minore, che a volte progredisce fino al grave danno epatico nell'età adulta. La variabilità nella gravità della malattia epatica e nell'età alla quale essa inizia può essere in parte spiegata anche dalla variabilità individuale nella frequenza degli episodi d'inflammatione, che portano a un aumento della sintesi di alfa1-antitripsina. Va ricordato infatti che l' alfa1-antitripsina è una proteina della fase acuta, che aumenta di molte volte in occasione degli episodi infiammatori.

La presentazione della malattia epatica nel neonato omozigote ZZ è clinicamente più variabile. In uno studio su 127 neonati con alfa1-antitripsina deficienza, tutti quelli che erano omozigoti ZZ avevano alte concentrazioni di enzimi epatici e 1 su 10 aveva ittero prolungato. Nella maggior parte di questi lattanti l'ittero successivamente scomparve, ma 1 su 10,

cioè 1 caso su 100 omozigoti, presentò cirrosi, che riconosce come unico trattamento il trapianto di fegato. L'insorgenza di una malattia del fegato nel neonato, in contrasto con la rara insorgenza della malattia del fegato nel giovane adulto, dipende dal fatto che le cellule epatiche del neonato sono meno capaci di degradare le proteine polimerizzate. Nell'adulto si viene creare una specie di bilanciamento fra la deposizione e la degradazione dell' alfa1-antitripsina mal conformata (circa 1 grammo al giorno). Ciò tuttavia non spiega perché alcuni lattanti evolvano in cirrosi: probabilmente questi hanno un'ulteriore alterazione della proteolisi intracellulare, oppure hanno un'altra malattia (per esempio un'infezione) che causa un aumento acuto della sintesi di alfa1-antitripsina nel fegato. Inoltre è probabile che un aumento della temperatura corporea possa aumentare l'instabilità della forma della molecola di alfa1-antitripsina. Viene quindi ritenuto che sia importante specialmente nel lattante di ridurre la febbre e la fase acuta dell'inflammatione nei soggetti omozigoti ZZ.