

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Aprile 2002

numero 4

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Alfa1-antitripsina-deficienza: un'alterazione conformazionale simile a quella dei prioni

a cura di Giorgio Bartolozzi

(Prima parte)

ALFA1-ANTITRIPSINA DEFICIENZA ED ENFISEMA

Le deficienze congenite dell' alfa1-antitripsina portano a un inizio precoce dell'enfisema basale panlobulare, in associazione ad asma, bronchiectasie e vasculiti. Un importante fattore di rischio addizionale è rappresentato dal fumo di tabacco. Dopo i 30 anni di età, il volume espiratorio forzato in un secondo si riduce di 35 mL per anno anche nei non fumatori sani. Negli omozigoti ZZ la velocità di declino è di circa 45 mL per anno in quelli che non fumano e di 70 mL per anno nei fumatori.

LE NEUROSERPINE E LE DEMENZE CONFORMAZIONALI

I comuni disordini neurodegenerativi, inclusa la malattia di Alzheimer, le encefalopatie spongiformi e alcune forme di malattia di Parkinson, sono attualmente considerati come la conseguenza di un'aggregazione aberrante fra molecole di specifiche proteine.

La validità di confrontare i meccanismi conformazionali delle demenze comuni con quelle delle serpinopatie è stata confermata da una nuova forma di demenza familiare, associata con l'accumulo di una terpina, specifica del cervello, la neuroserpina. Questo nuovo membro della famiglia delle serpine è strettamente omologo alla alfa1-antitripsina. La neuroserpina è sintetizzata e secreta dai neuroni, particolarmente durante la loro crescita, quando la terpina si pensa promuova la formazione delle connessioni sinciziali. La nuova demenza familiare è caratterizzata dalla formazione di corpi inclusi di neuroserpina ed è causata dalle mutazioni della neuroserpina, che sono strettamente omologhe a quelle che causano

cirrosi in pazienti con alfa1-antitripsina deficienza. Così lo stesso processo di progressiva perdita di cellule spiega l'inizio tardivo sia della cirrosi causata dall'accumulo di alfa1-antitripsina anormale negli epatociti, che la demenza causata dall'accumulo di neuroserpina anormale nei neuroni.

La suscettibilità dei meccanismi proteolitici dei neuroni al sovraccarico aumenta con l'età. Questa dipendenza dall'età fornisce una spiegazione dello sviluppo tardivo della malattia di Alzheimer, con accumulo di precursori dell'amiloide, a carico di quelle regioni del cervello (ippocampo e corteccia) che hanno una limitata capacità proteolitica. Tale distribuzione regionale di aggregati è differente in modo caratteristico in ciascuna delle demenze conformazionali ed è largamente responsabile della loro variabilità clinica.

Un altro fattore che contribuisce alla diversità della presentazione clinica è la gravità dell'alterazione molecolare sottostante. Le mutazioni della neuroserpina che si accompagnano a maggiore instabilità conformazionale si accompagnano a un inizio più precoce della malattia e colpiscono i neuroni del cervelletto e del talamo, con conseguente presentazione clinica come un'epilessia mioclonica progressiva. Invece mutazioni meno gravi della neuroserpina portano a inclusioni neuronali corticali, ampiamente distribuite, e quindi a un inizio molto più tardivo della demenza lentamente progressiva. Sono a disposizione prove che l'accumulo intracellulare di una proteina aberrante è, di per se stesso, causa sufficiente per la comparsa di una malattia neurodegenerativa a inizio tardivo.

L'aggregazione di molecola a molecola, intorno a un nucleo centrale oligomerico, porta in un periodo di mesi alla formazione di filamenti e quindi di protofibrille. Questa crescita legata all'aggregazione molecolare, è in accordo con la lenta crescita dei depositi di amiloide e quindi con l'inizio lento e tardivo della maggioranza delle malattie degenerative.

La migliore conoscenza delle alterazioni conformazionali delle proteine cerebrali nei neuroni ha permesso di costruire una classificazione comprensibile delle malattie neurodegenerative. Questa classificazione semplificata, basata sulla proteina responsabile della malattia, indica immediatamente l'alterazione sottostante dell'aggregazione aberrante della proteina (vedi tabella).

Sindrome	Proteina	Corpi inclusi
Encefalopatia familiare con corpi inclusi di neuroserpina, epilessia mioclonica progressiva, malattia mioclonica atipica	Neuroserpina	Corpi di Collins
Malattia familiare Parkinson, Demenza con corpi di Lewy, variante con corpi di Lewy della malattia di Alzheimer	a-sinucleina	Corpi di Lewy
Malattia di Creutzfeldt-Jacob, encefalopatia spongiforme bovina, variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob, malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insonnia familiare fatale, kuru	Prione	Amiloide della variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob
Malattia di Alzheimer, sindrome di Down, malattia familiare di Alzheimer	Peptide b-amiloide	Placche di b-amiloide
Demenza fronto-parietale (malattia di Pick)	Proteina tau	Corpo di Pick
Malattia di Huntington, atrofia dentatorubrale-pallidoluisian (sindrome di Haw-River), atassia spinocerebellare tipo 1, 2 e 3 (malattia di Machado-Joseph)	Repliche di glutamina	Inclusioni Hungtingtin
Malattia familiare Parkinson, Demenza con corpi di Lewy, variante con corpi di Lewy della malattia di Alzheimer	a-sinucleina	Corpi di Lewy
Malattia di Alzheimer, sindrome di Down, malattia familiare di Alzheimer	Peptide b-amiloide	Placche di b-amiloide
Malattia		

Repliche di glutamina

Inclusioni Hungtingtin

PROSPETTIVE DI TERAPIA

La conoscenza che le malattie conformazionali sono dovute a un'aggregazione aberrante fra molecole proteiche, rende possibile avvicinamenti generali, ma anche specifici, al trattamento.

Sono in atto tentativi per bloccare la formazione degli aggregati o per aumentare il turnover della proteina accumulata. Bloccando la formazione di aggregati si ottiene un'azione non completa, ma sufficiente per permettere che i meccanismi di degradazione della cellula facciano fronte agli aggregati. La formazione di oligomeri e di polimeri da parte della serpina può essere lentamente invertita in presenza di sostanze farmacologiche competitive.

L'interesse dell'industria è motivato dalla possibilità di bloccare l'aggregazione dei peptidi beta-amiloidi nella malattia di Alzheimer o dei prioni nelle encefalopatie spongiformi. Un beneficio collaterale di queste ricerche potrà essere quello di avere a disposizione terapie per altre malattie conformazionali, come l'alfa1-antitripsina deficienza e le altre meno comuni malattie neuro-degenerative. Accanto a queste terapie generali per prevenire le aggregazioni di proteine, sono studiate strategie specifiche per limitare l'espressione delle proteine anormali, principalmente nella malattia di Alzheimer, con la preparazione di farmaci che blocchino le secretasi, responsabili della liberazione di peptidi aberranti beta-amiloidi.

Esiste quindi una realistica prospettiva di poter disporre di nuove terapie che almeno miglioreranno le conseguenze delle malattie conformazionali.

Bibliografia

Carrell RW, Lomas DA: Alpha1-antitrypsin deficiency A model for conformational diseases, N Engl J Med 346:45-53, 2002

Sveger T: Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants, N Engl J Med 294:1316-21, 1976