

PAZIENTI CON DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA E BRONCHIECTASIE: NUOVO TARGET TERAPEUTICO

Mario Malerba

Professore di Malattie dell'Apparato Respiratorio – Dipartimento di Medicina Traslazionale – Scuola di Medicina – Università del Piemonte Orientale- Novara, Direttore SCDU Pneumologia Ospedale – S. Andrea - Vercelli

Le bronchiectasie costituiscono una patologia cronica associata a un circolo vizioso tra infiammazione neutrofila delle vie aeree, infezioni ricorrenti e inefficacia della *clearance* mucociliare. La prevalenza della patologia bronchiectasica è in costante aumento in tutta Europa fino ad arrivare a 566/100.000 soggetti. Un recente ampio studio, eseguito con tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace ad alta risoluzione, ha individuato che lo 0,5% di 1.600 pazienti con bronchiectasie nel Regno Unito avevano un deficit di alfa-1-antitripsina (DAAT) (1).

L'eccesso di attività delle serine proteasi dei neutrofili (vitali per combattere le infezioni batteriche, ma che concorrono al danneggiamento e alla infiammazione del tessuto polmonare) è centrale nella patogenesi delle bronchiectasie (2). L'elastasi neutrofila viene rilasciata dai neutrofili attivati reclutati nel polmone, sede di bronchiectasie, e aggrava l'infiamma-

zione attraverso molteplici meccanismi (Figura 1). Questi includono la stimolazione dell'iperplasia delle cellule caliciformi e della produzione di muco, l'alterazione della frequenza del battito ciliare, l'attenuazione della fagocitosi dei neutrofili verso i batteri patogeni tramite la scissione dei recettori fagocitici e la riduzione della *clearance* delle cellule apoptotiche attraverso la scissione della fosfatidilserina. L'attività dell'elastasi neutrofila nel polmone bronchiectasico è aumentata poiché la concentrazione di elastasi rilasciata dai neutrofili supera la capacità inibitoria delle naturali difese anti-proteasiche del polmone, costituita per circa il 90% dall'inibitore dell'alfa-1 proteinasi. Gli effetti avversi dell'eccessiva attività della proteasi si osservano nel DAAT, in cui i pazienti sviluppano enfisema progressivo a cui si associa un più rapido declino della funzione polmonare ed anche bronchiectasie (3).

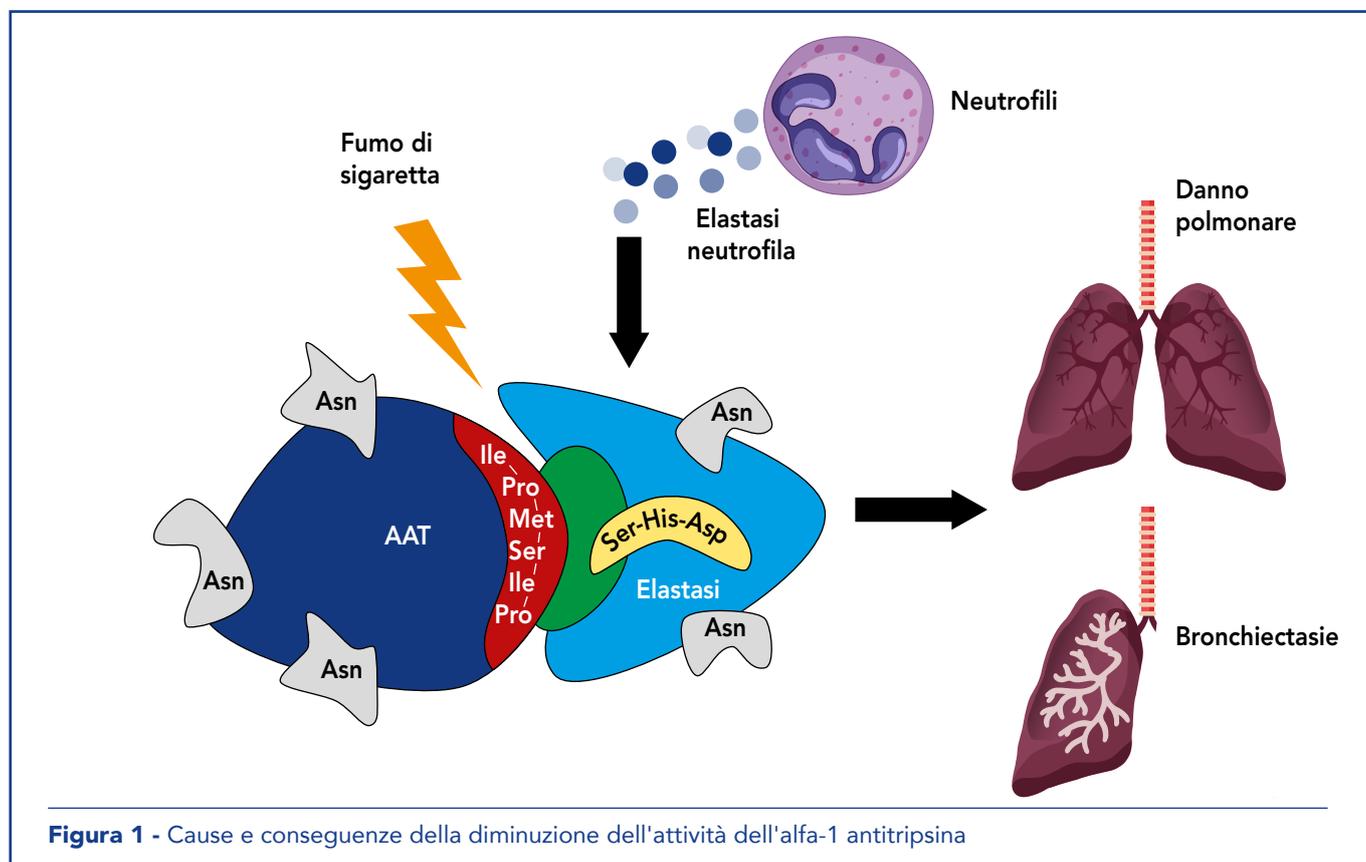


Figura 1 - Cause e conseguenze della diminuzione dell'attività dell'alfa-1 antitripsina



La maggior parte dei pazienti con bronchiectasie non ha un deficit genetico di alfa-1 antitripsina (AAT), ma ha un deficit funzionale di AAT perché l'attività dell'elastasi neutrofila supera l'AAT disponibile nel polmone. Attualmente, non esistono trattamenti autorizzati mirati per contrastare l'eccessiva attività dell'elastasi neutrofila nei pazienti affetti da bronchiectasie.

Viene ipotizzato che un trattamento con lo scopo di aumentare l'attività dell'AAT potrebbe avere effetti validi nei pazienti con bronchiectasie che hanno un'elevata attività dell'elastasi neutrofila nell'espettorato. Attualmente, la terapia autorizzata di potenziamento dell'AAT viene somministrata mediante infusioni endovenose su base settimanale a pazienti con DAAT genetico (4). Tuttavia, a causa della crescente evidenza che i neutrofili nelle bronchiectasie sono disfunzionali nella circolazione sistemica, con un fenotipo attivato e rilievo di degradazione sistemica dell'elastina misurata tramite la desmosina sierica, la ricerca dovrà indirizzarsi verso studi futuri per raccogliere dati di fattibilità e di efficacia sulla somministrazione per via endovenosa di AAT capace di determinare un aumento di AAT nei pazienti con bronchiectasie (5).

I dati del registro europeo mostrano che circa il 50% dei pazienti portatori di bronchiectasie presenta due o più riacutizzazioni all'anno e un terzo subisce almeno un ricovero ospedaliero per riacutizzazioni gravi ogni anno. I pazienti con elevata attività dell'elasta-

si neutrofila nell'espettorato presentano un declino più rapido della funzione polmonare, riacutizzazioni respiratorie ricorrenti combinate ad una peggiore qualità di vita, ciò nonostante, non esistono trattamenti che agiscono direttamente sulla flogosi delle vie aeree associata alle bronchiectasie (6).

Un importante contributo allo sviluppo terapeutico delle bronchiectasie associato al DAAT potrà essere fornito dalla terapia con AAT che determina una riduzione dell'infiammazione delle vie aeree ed un miglioramento della funzione dei neutrofili. Questo è il "tratto trattabile" che in un prossimo futuro i ricercatori clinici coinvolti nella gestione del DAAT dovranno considerare utilizzando la somministrazione endovenosa di AAT e questo approccio con un trattamento "target" verso un biomarcatore *point-of-care* costituirà un aspetto innovativo per il futuro della ricerca per la terapia della patologia bronchiectasica associata al DAAT.

Sarà interessante avere informazioni, quando verranno conclusi i "*randomized clinical trial*", in corso sulla efficacia del trattamento con un inibitore dell'alfa-1 proteinasi derivato dal plasma (A1-PI) in pazienti con bronchiectasie e attività disfunzionale sierica di AAT (7). Questi studi potranno dare un importante contributo allo sviluppo terapeutico delle bronchiectasie determinando se la terapia con AAT produce una riduzione dell'infiammazione delle vie aeree, migliorando, contestualmente, la funzione dei neutrofili.

Bibliografia

1. Carreto L, Morrison M, Donovan J, et al. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2020; 75: 592–593.
2. King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411–419.
3. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1215–1221.
4. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700610.
5. Michal Shteinberg, Patrick A. Flume, James D. Chalmers. Is bronchiectasis really a disease? *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190051
6. J D. Chalmers et al. Cross-infection risk in patients with bronchiectasis: a position statement from the European Bronchiectasis Network (EMBARC), EMBARC/ELF patient advisory group and European Reference Network (ERN-Lung) Bronchiectasis Network. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701937
7. Clinical Trial Gov NCT05582798 Bronchiectasis Alpha-1 Augmentation Trial - Modulazione della funzione dei neutrofili delle vie aeree (BATMAN). James Chalmers, University of Dundee.

