

# ULTERIORI APPROFONDIMENTI SULLA PROGRESSIONE DELL'ENFISEMA E SUL DECLINO DELLA FUNZIONALITÀ POLMONARE NEL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA (DAAT) GENOTIPO MZ

a cura della Redazione

Commento a: McElvaney OJ. Alpha-1 Further Insights into Emphysema Progression and Lung Function Decline in MZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* Vol 22, No 7, pp 975–983, Jul 2025. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202505-519ED

Il rapporto tra deficit genetico e fumo di sigaretta è uno degli argomenti centrali nell'ambito dell'evoluzione clinica dei soggetti con deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT). In particolare, è noto che gli ossidanti contenuti nel fumo e quelli rilasciati dai macrofagi alveolari dei fumatori inattivano l'AAT attraverso l'ossidazione di residui critici di metionina, compromettendone la capacità di inibire l'elastasi neutrofila (1,2).

Questo fenomeno determina uno squilibrio proteasi-antiproteasi che favorisce la distruzione del parenchima polmonare e la progressione dell'enfisema. Inoltre, nei portatori della variante Z, la tendenza della proteina a polimerizzare riduce ulteriormente l'attività antiproteasica e promuove una risposta infiammatoria attraverso l'attivazione della risposta da proteine mal ripiegate (*unfolded protein response*) nei monociti e l'aumento del richiamo neutrofilico mediato da IL-8 (3,4). Il contributo editoriale di Oliver J. McElvaney si inserisce in un contesto di crescente interesse verso il significato clinico del genotipo Pi\*MZ, storicamente considerato una condizione a basso rischio rispetto alla forma grave Pi\*ZZ, ma oggi sempre più riconosciuto come un possibile fenotipo specifico di BPCO.

I meccanismi biologici sopra citati offrono un razionale fisiopatologico del perché i soggetti Pi\*MZ fumatori presentano un rischio da cinque a dieci volte superiore di sviluppare BPCO rispetto ai fumatori con genotipo normale Pi\*MM (5). Al contrario, nei Pi\*MZ non fumatori il rischio appare sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione generale. Tale osservazione rafforza il concetto secondo cui il fumo rappresenta il principale fattore modificatore della malattia nei portatori eterozigoti.

Un ulteriore aspetto evidenziato dall'autore riguarda il crescente numero di evidenze che suggeriscono come il genotipo Pi\*MZ non rappresenti semplicemente uno stato di portatore, ma una vera e propria condizione biologicamente distinta. Studi precedenti hanno infatti dimostrato che, indipendentemente dalla diagnosi di BPCO, i sog-

getti Pi\*MZ presentano una funzione respiratoria mediamente inferiore e una maggiore estensione dell'enfisema radiologico rispetto ai soggetti Pi\*MM (Figura 1) (6).

Ancora più interessante è il lavoro del 2022 di Ghosh e colleghi, che ha identificato profili di espressione genica differenti tra pazienti BPCO Pi\*MZ e Pi\*MM, proponendo il concetto di Pi\*MZ come possibile "endotipo" di BPCO (7), caratterizzato da meccanismi patogenetici specifici (Figura 2).

Nello studio SPIROMICS, i soggetti Pi\*MZ con una storia di fumo superiore a 20 pacchetti/anno presentavano, al basale, una funzione respiratoria peggiore e una severità maggiore di enfisema rispetto ai controlli Pi\*MM (8). Tuttavia, durante il follow-up non sono emerse differenze significative nella velocità di declino del FEV<sub>1</sub>, nella progressione dell'enfisema o nella perdita di densità polmonare.

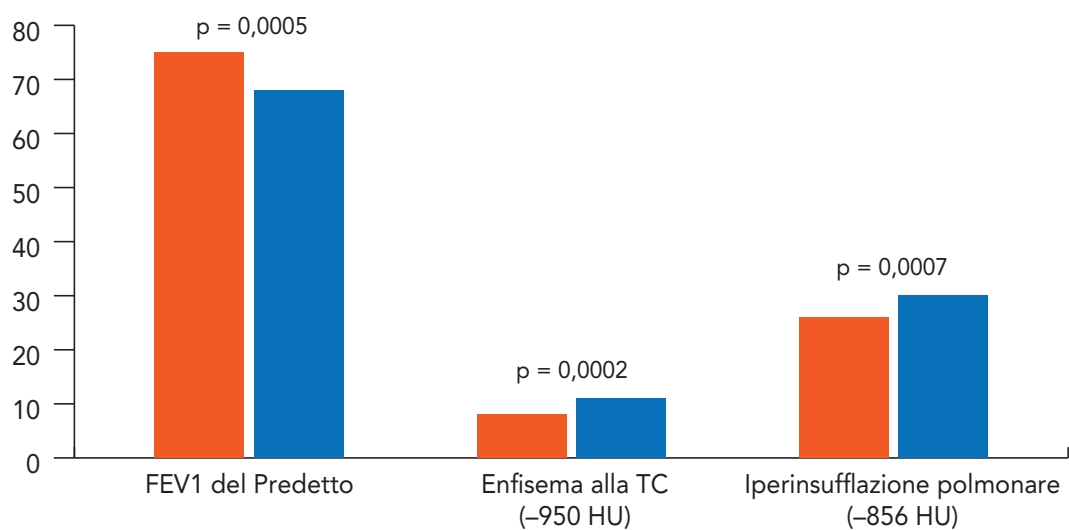
McElvaney invita però a interpretare questi risultati con cautela, sottolineando i limiti dello studio, tra cui il numero relativamente ridotto di soggetti Pi\*MZ e la breve durata dell'osservazione.

Inoltre, richiama l'attenzione sul fatto che il declino del FEV<sub>1</sub> nel DAAT non segue necessariamente un andamento lineare e può dipendere in modo importante dal livello di funzione respiratoria al momento dell'inclusione nello studio.

Dal punto di vista clinico, l'autore evidenzia come la comprensione della storia naturale del genotipo Pi\*MZ sia particolarmente rilevante. I soggetti Pi\*MZ sono infatti molto più numerosi dei pazienti Pi\*ZZ e, nella pratica clinica, vengono spesso esclusi da programmi di follow-up specialistico strutturati, soprattutto in assenza di sintomi significativi. Questo contribuisce a una sostanziale carenza di dati longitudinali e rende difficile definire con precisione il rischio di progressione della malattia nel lungo periodo.

Le implicazioni vanno oltre l'ambito epidemiologico. Lo sviluppo di nuove terapie mirate al DAAT, comprese strategie di editing genetico, correzione del *folding* proteico e modulazione dell'espressio-



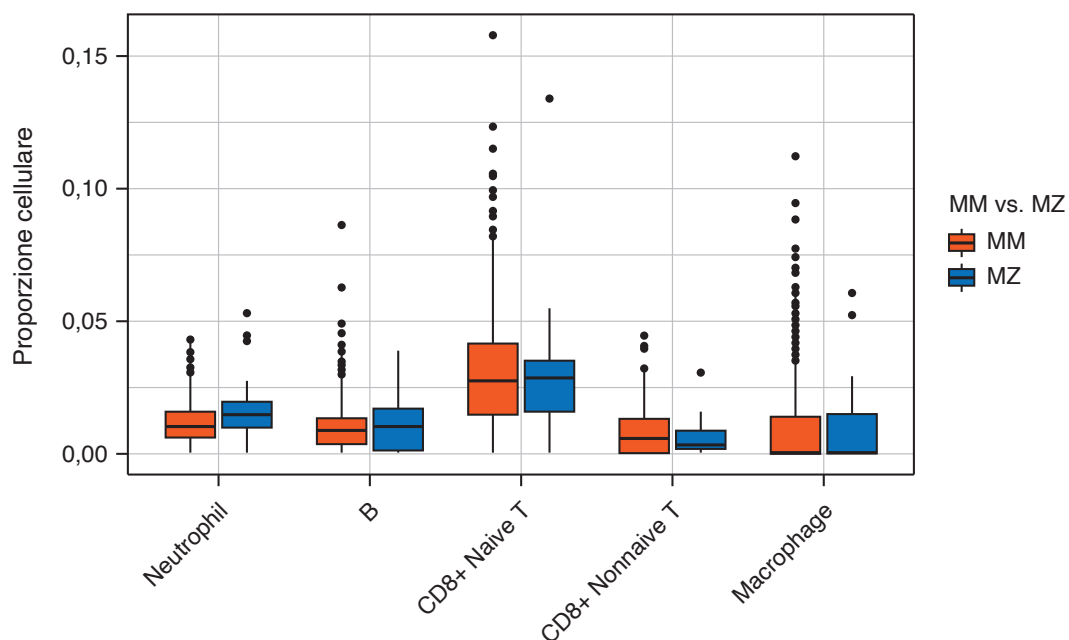


|         | FEV <sub>1</sub> del Predetto | Enfisema alla TC (-950 HU) | Iperinsufflazione polmonare (-856 HU) |
|---------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| ■ Pi*MM | 75                            | 8                          | 26                                    |
| ■ Pi*MZ | 68                            | 11                         | 30                                    |

HU = unità Hounsfield. Nel grafico sono riportati i valori medi non trasformati.

Modificata da ref. (6)

**Figura 1** - Funzione polmonare, enfisema misurato tramite tomografia computerizzata (TC) e intrappolamento gassoso in soggetti bianchi non ispanici dello studio di epidemiologia genetica della BPCO (COPDGene) in base al genotipo Pi\*MM.



Modificata da ref. (7)

**Figura 2** - Proporzioni deconvolute selezionate di cinque tipi cellulari nello studio LTRC, tra cui neutrofili, cellule B, cellule T CD8+ naïve, cellule T CD8+ non naïve e macrofagi, con una proporzione più alta di neutrofili (1,4% vs 1,1%, P = 0,036) tra gli individui MZ con BPCO rispetto agli individui MM con BPCO.



ne del gene SERPINA1, rende fondamentale comprendere quale sia il livello di protezione clinicamente sufficiente. McElvaney sottolinea che molti dei futuri trattamenti per i pazienti Pi\*ZZ potrebbero determinare concentrazioni sieriche di AAT simili a quelle osservate nei soggetti Pi\*MZ. Di conseguenza, conoscere l'evoluzione clinica di questi ultimi potrebbe fornire informazioni decisive per interpretare l'efficacia delle nuove terapie. In conclusione, l'autore sottolinea che il genotipo Pi\*MZ non debba essere considerato una semplice condizione di portatore, soprattutto nei fumatori.

Sebbene restino aperte numerose domande sulla velocità di progressione della malattia, le evidenze disponibili indicano una maggiore suscettibilità allo sviluppo di enfisema e BPCO e suggeriscono l'esistenza di caratteristiche biologiche peculiari. Per questo motivo, viene auspicata la realizzazione di ampi studi longitudinali dedicati ai soggetti Pi\*MZ, che consentano di definire meglio il rischio clinico, ottimizzare le strategie di screening familiare e guidare lo sviluppo delle future terapie personalizzate per il DAAT.

#### Bibliografia

1. Hubbard RC, Ogushi F, Fells GA, Cantin AM, Jallat S, Courtney M, et al. Oxidants spontaneously released by alveolar macrophages of cigarette smokers can inactivate the active site of alpha 1-antitrypsin, rendering it ineffective as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987;80:1289–1295.
2. Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, McElvaney NG, Wehr N, Moss J, et al. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J Biol Chem* 2000;275:27258–27265.
3. Carroll TP, Greene CM, O'Connor CA, Nolan AM, O'Neill SJ, McElvaney NG. Evidence for unfolded protein response activation in monocytes from individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Immunol* 2010;184:4538–4546.
4. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol* 2005;166:377–386.
5. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:419–427.
6. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, Hersh CP, Beaty TH, Cho MH, et al.; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. Alpha-1 antitrypsin PiMZ genotype is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two racial groups. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1280–1287.
7. Ghosh AJ, Hobbs BD, Moll M, Saferali A, Boueiz A, Yun JH, et al.; COPDGene Investigators. Alpha-1 antitrypsin MZ heterozygosity is an endotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:313–323.
8. Barjaktarevic I, Hixson R, Zhuang Z, Buhr RG, Tejawani V, Barr RG, et al. Longitudinal outcomes in Pi\*MZ alpha-1 antitrypsin-deficient individuals with tobacco smoking history from the SPIROMICS cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2025;22:998–1008.

