

Genetica e Ambiente nel determinismo dell'asma bronchiale

Francesco Macrì
Malattie Respiratorie
Dipartimento di Pediatria
Policlinico Umberto I
"La Sapienza"
Roma



“L’asma è una malattia cronica delle vie aeree, legata a una complessa interazione tra diversi tipi di cellule, mediatori e vie di conduzione neuronali, che determina una risposta infiammatoria responsabile della iperreattività delle vie aeree e dell’ostruzione al flusso aereo e che si manifesta clinicamente con tosse ricorrente, respiro affannoso e dispnea”



POLIFATTORIALITA'

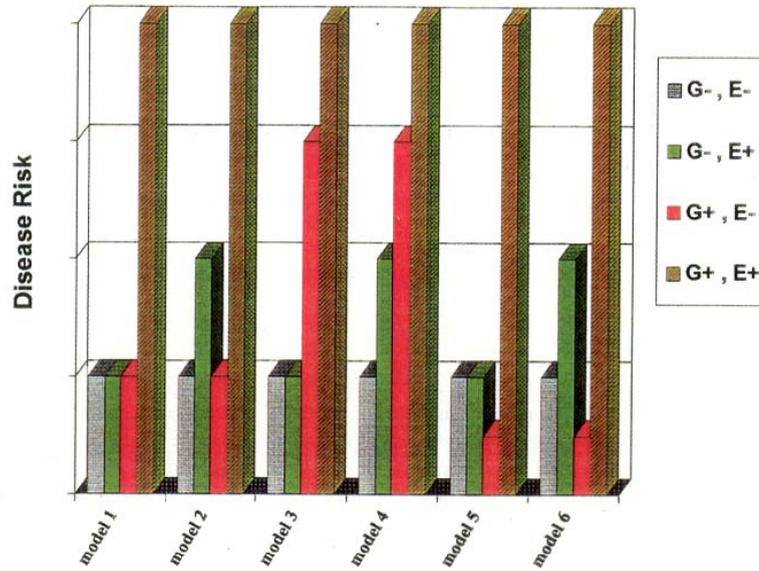


FIG 2. Potential models of gene-environment interaction.

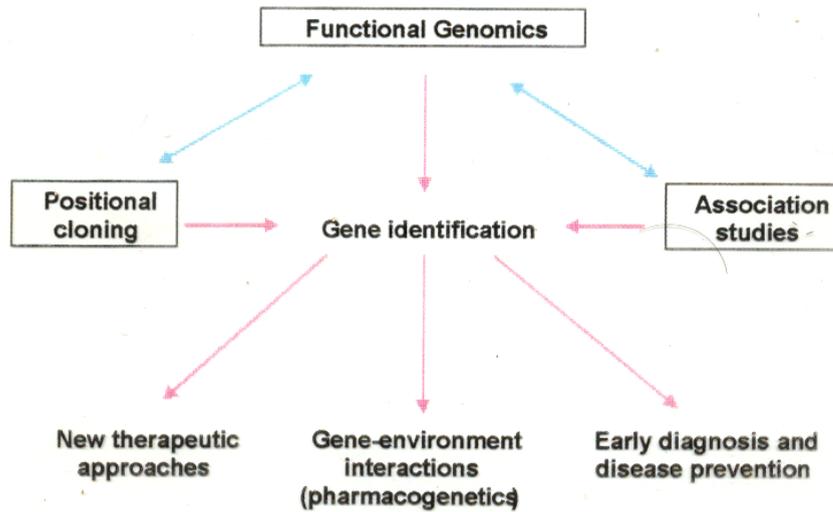
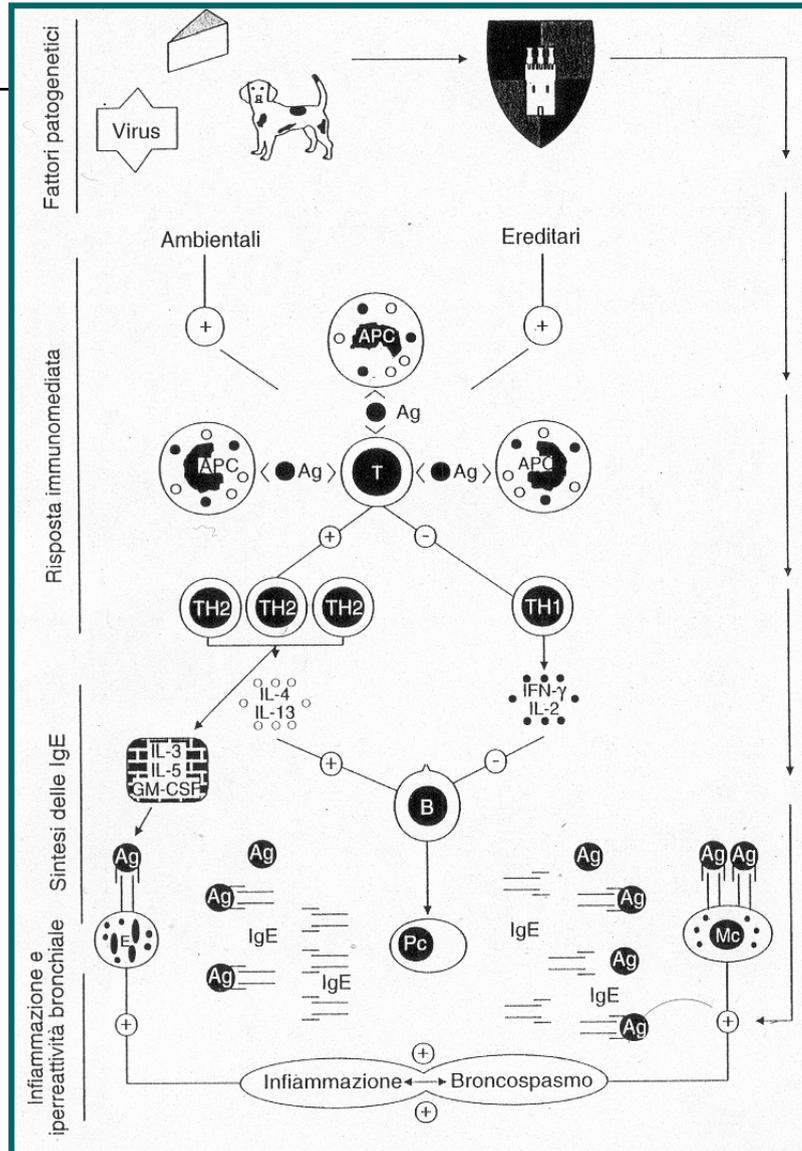


FIG 3. Public health significance of genetics studies of asthma.

Patogenesi dell'asma



Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma

Peter Bager, MSc, Mads Melbye, MD, DMSc, Klaus Rostgaard, MSc,
Christine Stabell Benn, MD, and Tine Westergaard, MD, PhD *Copenhagen, Denmark*

Conclusions: Our findings do not support the hypothesis that cesarean section or other complicated modes of delivery are associated with the development of allergic rhinitis. However, there might be a positive association with development of asthma—in particular, for cesarean section—that was not explained by gestational age, birth weight, ponderal index, smallness for gestational age, parity, maternal age, or occupation. (*J Allergy Clin Immunol* 2003;111:51-6.)



Nel determinismo dell'asma bronchiale sono anche implicate erranee abitudini di vita come:

- Dieta incongrua (obesità)
- Sedentarietà
- Modifiche della flora intestinale
- Ridotta durata alimentazione al seno

Yeatts K et al., 2006

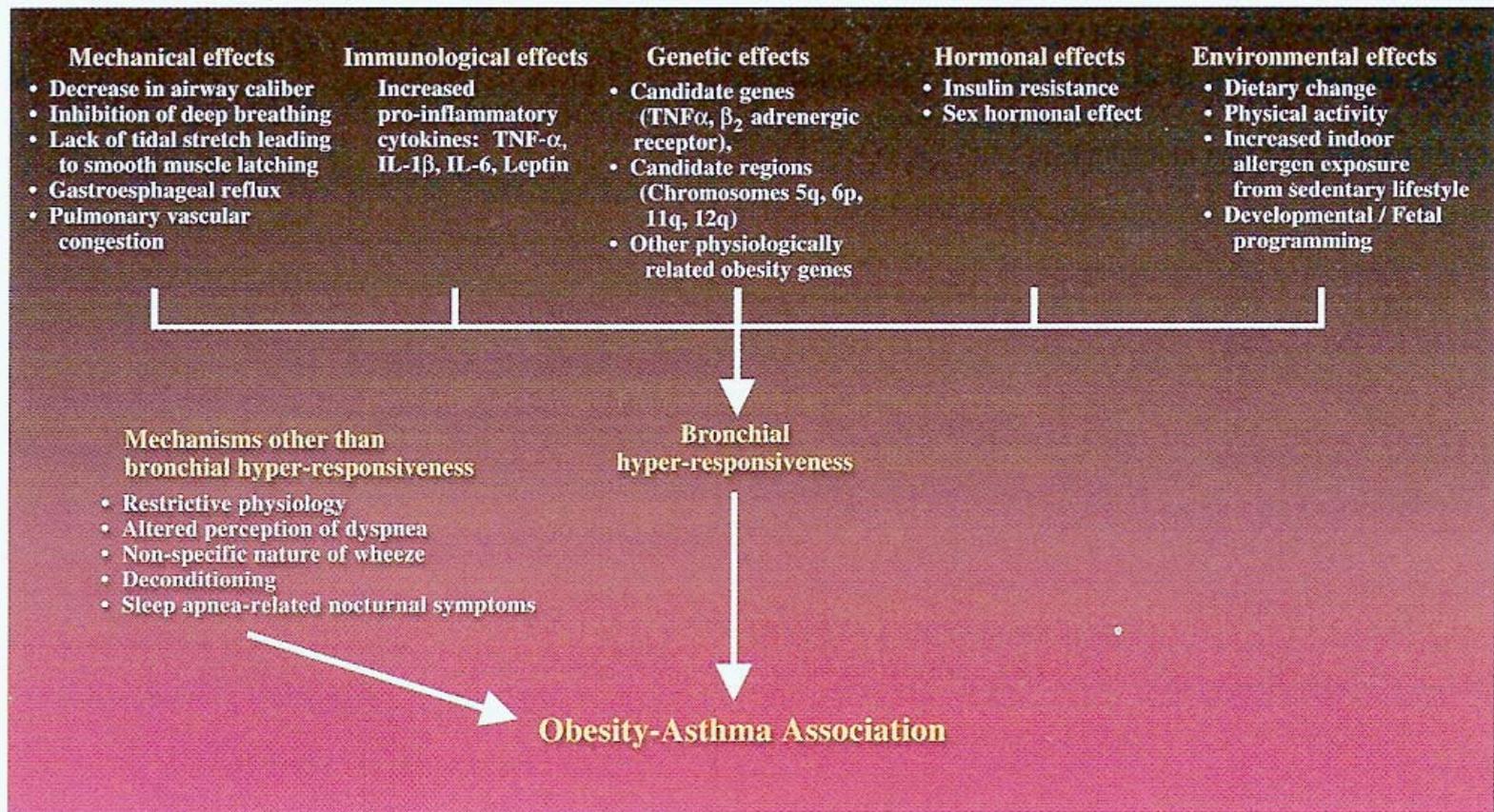


FIG 1. Proposed mechanisms for the association between obesity and asthma.

Sood A., JACI 2003

Possibili meccanismi patogenetici nel link Obesità-Asma

- Alterata meccanica respiratoria (↓ volumi statici e tidal volume)

Yap JC et al, J Appl Physiol 1995

Fredberg JJ et al, JACI 2000

- Incremento del remodeling

Shore SA et al, J Appl Physiol 2003

Aaron SD et al, Chest 2004

- Amplificazione processi infiammatori (Leptina, ↓Adiponectina)

Suler N et al, JACI 2004

Nawrokcki AR et al, Curr Opin Pharmacol 2004

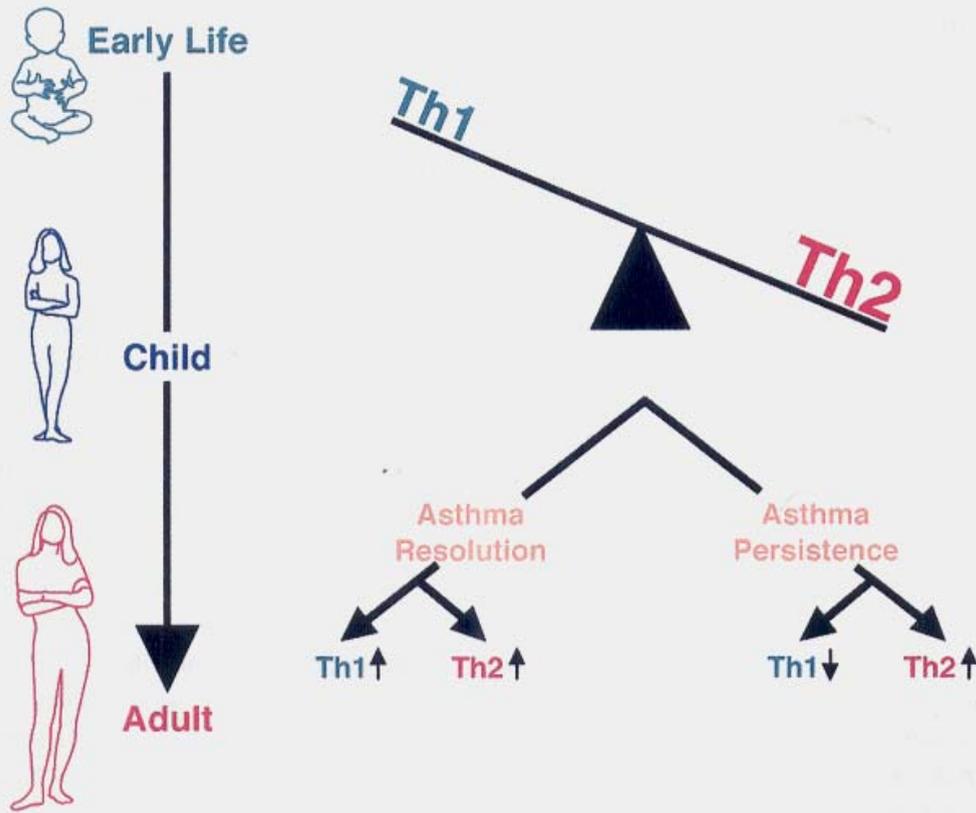


FIG 1. With Melbourne Asthma Study data (1964-1999), Smart et al³ evaluated peripheral blood cell generation of T_H1 (IFN- γ) and T_H2 (IL-5) in relationship to asthma resolution versus asthma persistence.



I bambini che hanno ricevuto almeno per 3 mesi il latte al seno sono protetti verso l'asma

Diet and asthma.

TABLE 1. NUTRIENTS OR NUTRIENT GROUPS IMPLICATED IN THE ETIOLOGY OF ASTHMA, AND THEIR POSTULATED MECHANISM OF EFFECT

Nutrient(s)	Activity and Potential Mechanisms of Effect
Vitamins A, C, E	Antioxidant; protection against endogenous and exogenous oxidant inflammation
Vitamin C	Prostaglandin inhibition
Vitamin E	Membrane stabilization, inhibition of IgE production
Flavones and flavonoids	Antioxidant; mast cell stabilization
Magnesium	Smooth muscle relaxation, mast cell stabilization
Selenium	Antioxidant cofactor in glutathione peroxidase
Copper, zinc	Antioxidant cofactors in superoxide dismutase
n-3 fatty acids	Leukotriene substitution, stabilization of inflammatory cell membranes
n-6 polyunsaturated/trans fatty acids	Increased eicosanoid production
Sodium	Increased smooth muscle contraction

Inquinamento "indoor"

n Allergeni

- acari
- derivati animali
- muffe
- scarafaggi

n Sostanze chimiche

- combustione (SO_2 , NO_2)
- ricoprenti (diisocianati, ftalati, cianoacrilati, aldeidi)

Effetti nocivi dell'inquinamento atmosferico sul sistema respiratorio

nAumenta:

- la reattività bronchiale
- lo stato di flogosi della mucosa
- la intensità e la frequenza dei sintomi respiratori

n Riduce:

- la funzionalità respiratoria
- la clearance mucociliare
- la risposta immunitaria

Se PM 10 aumenta di $10^{-6}\text{g}/\text{m}^3$ di aria:

- n aumenta il numero degli episodi di asma nella popolazione
- n l'uso di broncodilatatori aumenta in modo significativo
- n è più frequente la richiesta di ricovero per problemi respiratori
- n aumenta il numero di visite di Pronto Soccorso per problemi respiratori

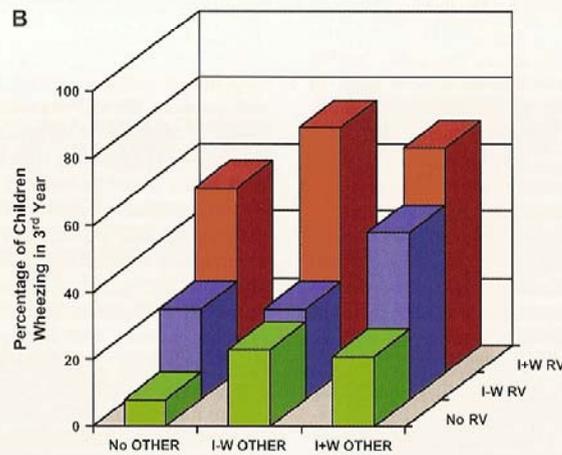
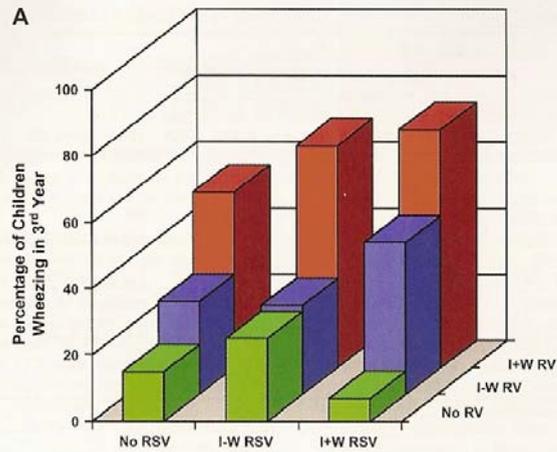
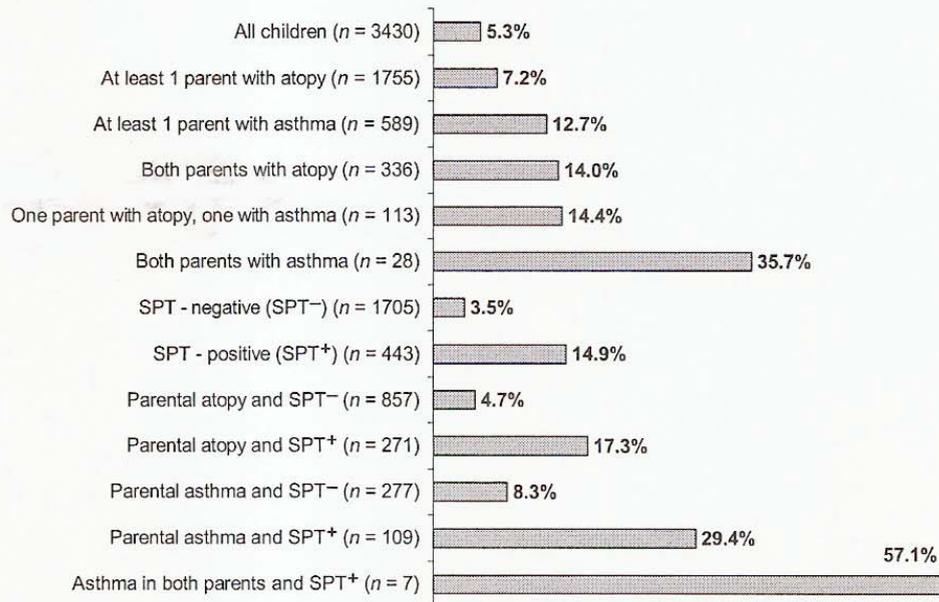


FIG 2. A, Prevalence of 3rd year wheezing by the severity of RSV-related illnesses and rhinovirus (RV)-related illnesses during infancy. **B**, Prevalence of 3rd year wheezing by the severity of RV-related illnesses and non-RSV, non-RV-related illnesses during infancy. *I-W*, moderate to severe illness without wheezing (score ≥ 5); *I+W*, moderate to severe infection with wheezing (score ≥ 5); *OTHER*, non-RV, non-RSV, or no virus identified.

Lemanske et al., JACI 2005

FIGURE 1

Prevalence (%) of current asthma in relation to parental asthma, parental atopy, SPT result, and combinations of these categories.



Bierg A. et al, Pediatrics 2007

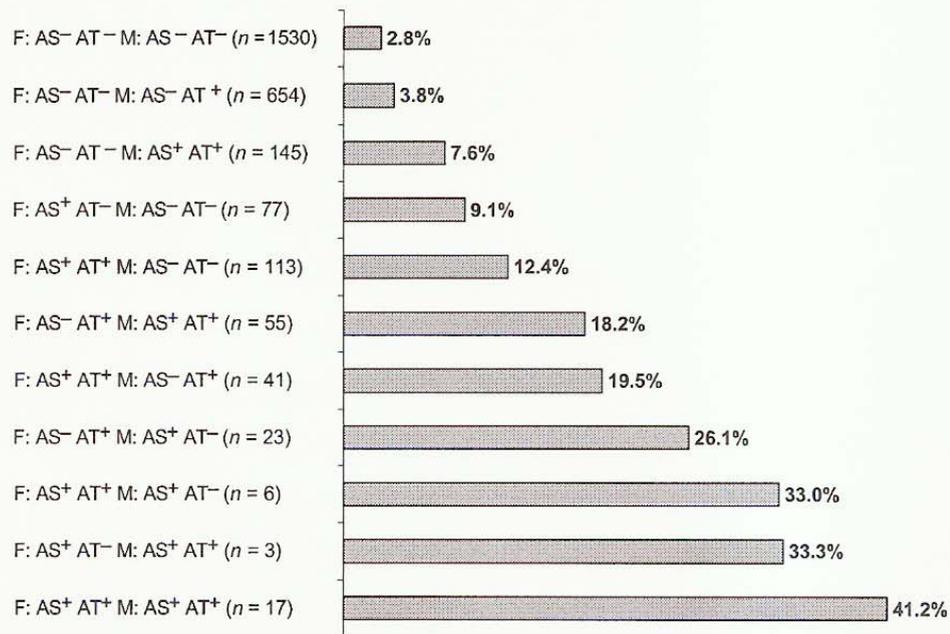
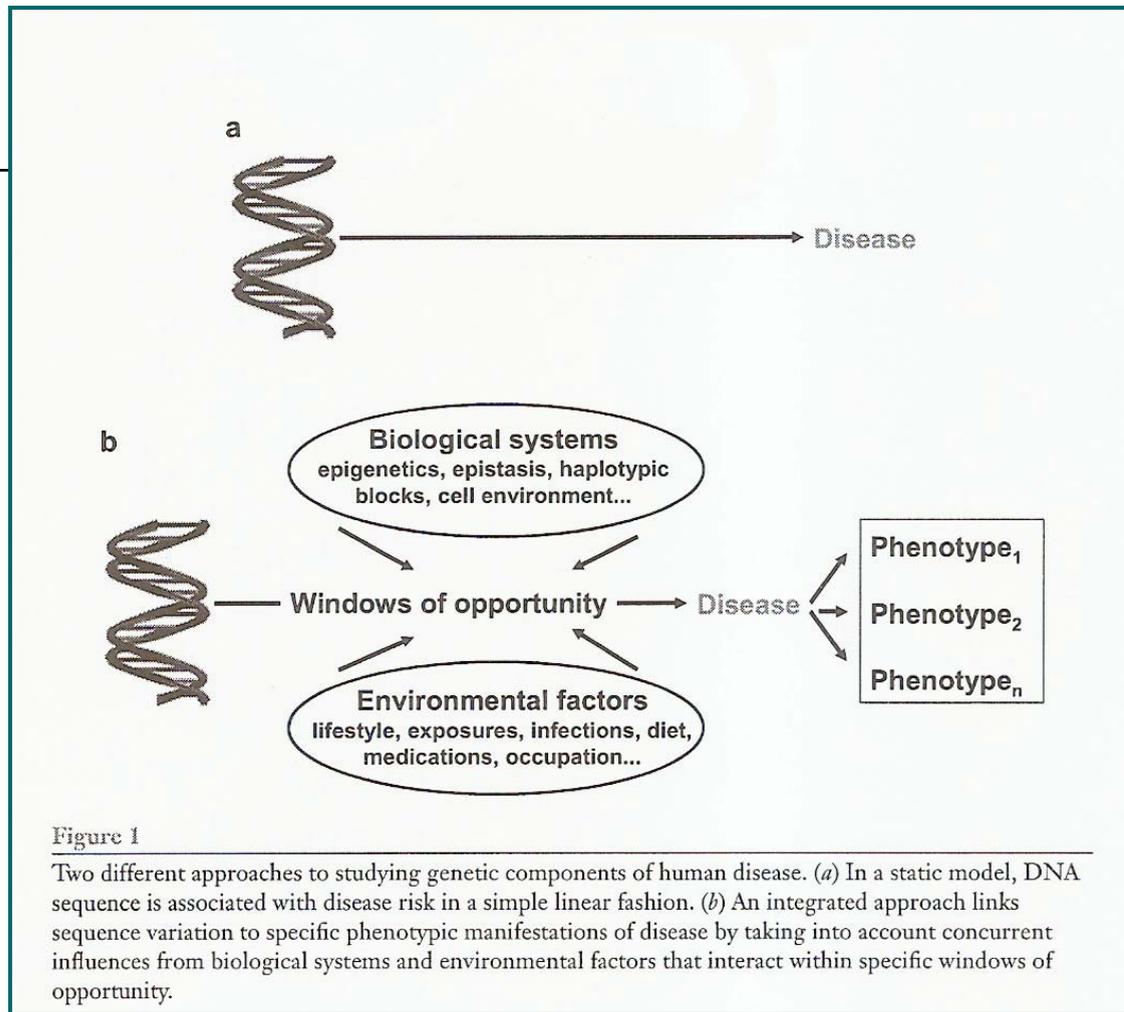


FIGURE 2
Prevalence of current asthma in relation to parental asthma and parental atopy. F indicates father; M, mother; AT, atopy; AS, asthma; -, condition not present; +, condition present.

Bierg A. et al, Pediatrics 2007



La genetica è in grado di spiegare le malattie monogeniche (Fibrosi Cistica, Fenilchetonuria....) ma ha difficoltà di fronte alle malattie poligeniche perché le determinanti genetiche non possono essere studiate separatamente senza considerare le influenze ambientali.



Guerra S. and Martinez F.D., Ann. Rev. Med. 2007

Considerazioni sulla genetica dell'asma

Manifestazioni cliniche delle flogosi delle vie aeree

- Asma del bambino
- CB, COPD, Enfisema
- Asma da aspirina

Gli aspetti genetici ad esse collegati sono differenti

Aspetti immunologici nelle malattie bronchiali ostruttive

- Asma allergica

Th₂, IL4, IL5, IL13, eosinofili,
IgE

- CB, COPD

Th₁, IL2, γ -Int, neutrofili, IgG



La valutazione genetica dell'asma bronchiale si è basata finora su studi del "gene candidato".



Alcune determinanti genetiche sono state individuate con studi di “associazione” prima di conoscere i relativi effetti biologici (ADAM33; GPRA).

E' plausibile che altre determinanti siano sconosciute non essendo al momento nota completamente la patofisiologia dell'asma.



Regioni cromosomiche legate all'asma bronchiale

2q, 5q, 6p, 12 q, 13q

Una codifica genetica è stata dimostrata per :

- ✓ Atopia (Brutsche, 2002)
- ✓ Polimorfismi recettori β_2 (Kim, 2002)
- ✓ NO sintetasi (Konno, 2001)
- ✓ IFN- γ (Nagarkatti, 2002)
- ✓ IL-1 α ; IL-1 β (Karialainem, 2002)
- ✓ Eotaxina (Nakamura, 2001)
- ✓ CD14 (Vercelli, 2002)
- ✓ TLR $_4$ (Werner, 2003)



Gli inquinanti ambientali aumentano la flogosi delle vie aeree attraverso meccanismi di tipo ossidativo.

Il glutathione è un potente antiossidante e le GSTs (glutathione S-transferases) svolgono un ruolo essenziale come antiossidanti intracellulari.

La proteina più studiata è la GSTM₁.

TABLE 3. EFFECTS OF GSTM1, GSTT1, AND GSTP1 GENOTYPES ON ANNUAL LUNG FUNCTION GROWTH AMONG CHS PARTICIPANTS

Gene	Genetic Model	Percent Deficit in Growth Rate*		
		FVC	FEV ₁	MMEF
		Percentage Deficit (95% CI)	Percentage Deficit (95% CI)	Percentage Deficit (95% CI)
GSTM1	Present	–	–	–
	Null	–0.21 (–0.40, –0.03) [†]	–0.27 (–0.50, –0.04) [†]	–0.30 (–0.78, 0.19)
GSTT1	Present	–	–	–
	Null	–0.13 (–0.36, 0.10)	–0.09 (–0.37, 0.20)	0.27 (–0.32, 0.86)
GSTP1	Recessive			
	ile/ile or ile/val	–	–	–
	val/val	–0.35 (–0.62, –0.07) [‡]	–0.34 (–0.68, 0.00) [‡]	–0.03 (–0.74, 0.69)
	Dominant			
	ile/ile	–	–	–
	val/val or ile/val	0.04 (–0.16, 0.24)	0.05 (–0.20, 0.29)	0.09 (–0.41, 0.59)
Codominant	ile/ile	–	–	–
	ile/val	0.13 (–0.08, 0.33)	0.13 (–0.12, 0.39)	0.10 (–0.42, 0.63)
	val/val	–0.27 (–0.58, 0.03)	–0.27 (–0.64, 0.11)	0.03 (–0.74, 0.81)
	Additive	–0.07 (–0.21, 0.07)	–0.06 (–0.24, 0.11)	0.04 (–0.32, 0.40)

Definition of abbreviations: CHS = Children's Health Study; CI = confidence interval; GST = glutathione-S-transferase; MMEF = maximal mid-expiratory flow rate.

* Growth rates were adjusted for the covariates listed in METHODS.

[†] p < 0.05.

[‡] p < 0.052.

Gilliland F.D. et al., Am J Respir Crit Care Med 2001



Il CD14 è un recettore di superficie dei monociti e dei macrofagi che consente alle endotossine di interagire con i TLR₄.

Alle concentrazioni di CD14 inducono attività Th₁ e riducono attività Th₂.

Genotipo C-159T CD14 ↑

Genotipo C-159C CD14 ↓

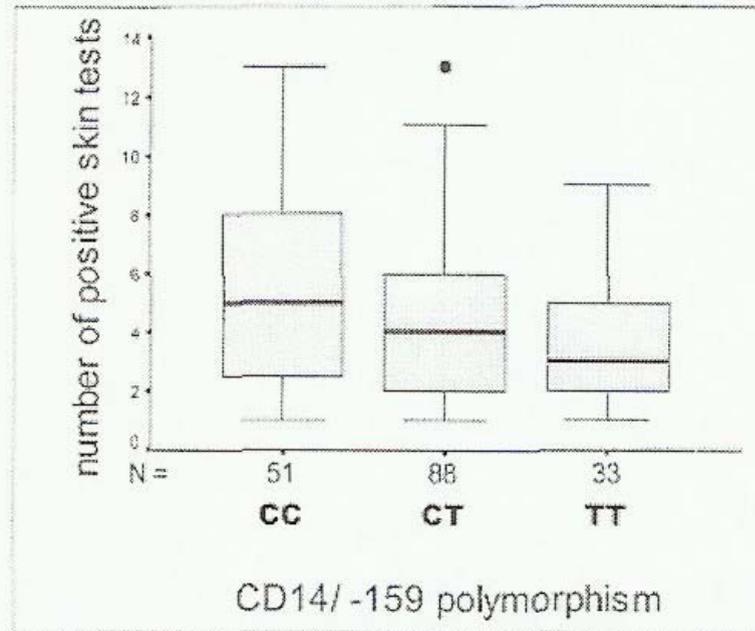


Figure 2. Boxplot of number of positive skin tests within skin test positive individuals. This boxplot shows medians and interquartile ranges. $p < 0.01$ for CC versus CT and TT (recessive model); $p < 0.05$ for CC versus CT versus TT (codominant model).



L'allele TNF-2 è associato a elevata produzione di TNF- α negli stadi infiammatori.

Il suo ruolo nelle malattie polmonari ostruttive è controverso ma sembra correlato alle malattie respiratorie professionali.

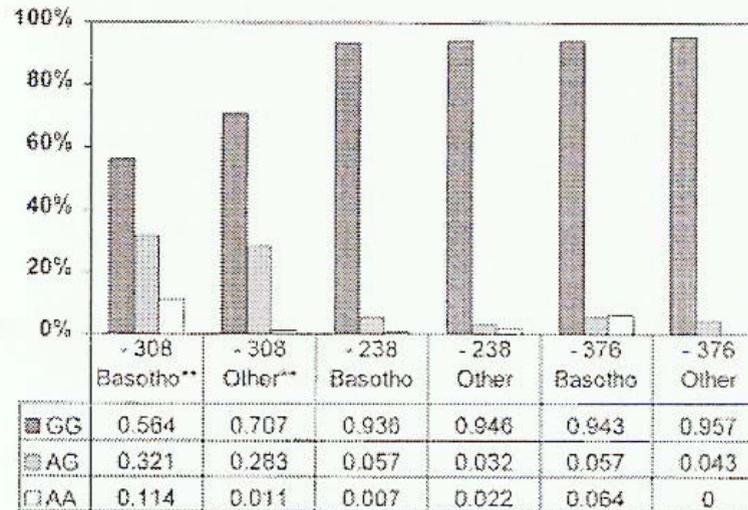


Figure 1. TNF- α promoter region genotypes and allele frequencies in subjects belonging to the Basotho (n = 140) and other tribes (n = 92), not including subjects with severe silicosis. Subjects with severe silicosis are not included because of their nonrepresentative frequency of rare alleles. **p = 0.003 with Fisher exact test for the 3 by 2 comparison of variation in genotype (GG, AG, AA) and tribe. The difference in -308 allele frequency remained significant when the analysis was limited to control subjects only (p = 0.02). There were no other significant tribal differences (p = 0.5 and 0.3 for the -238 and -376 loci, respectively). ■, GG; ▒, AG; □, AA.

Epidemiologia dell'asma infantile

- Prevalenza 8-10%
- Rapporto M/F 2.5:1*

*1:1 in adolescenza
prevalenza femminile successivamente



La prevalenza di asma ha subito un drammatico incremento negli ultimi 25 anni nei paesi industrializzati.



I bambini rappresentano la popolazione maggiormente a rischio per l'aumento di prevalenza dell'asma bronchiale, ma anche l'età adulta è interessata.

Enright PL et al., 1999



L'incremento della prevalenza dell'asma bronchiale è solo in minima parte dovuto ad una maggior attenzione nella diagnosi.

Peat JK et al., 1994



La predisposizione genetica all'asma bronchiale è certa, ma modifiche genetiche non possono essere invocate come causa dell'incremento della sua prevalenza.



L'asma è il risultato della interazione tra fattori ambientali e fattori genetici.

I fattori genetici sono molteplici ed è probabile che quelli coinvolti nella espressione della malattia siano diversi da quelli coinvolti nell'incremento della sua prevalenza.

Christie GL et al., 1998



Il fenotipo del “wheezing” è particolarmente eterogeneo.

Il “wheezing” può esordire a differenti età, riconosce numerosi fattori scatenanti specifici ed aspecifici, può manifestarsi con vari livelli di gravità, si associa con altri fenotipi come atopia, iperreattività bronchiale, eosinofilia, neutrofilia. E' plausibile che differenti patterns clinici riconoscano differenti assetti genetici.



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**