L'invecchiamento e le piccole vie aeree

Marco Chilosi
Anatomia e Istologia Patologica
Azienda Integrata Ospedale Università di Verona

Durante l'invecchiamento si manifestano alterazioni anatomiche e funzionali nel polmone che determinano perdita funzionale e contribuiscono allo sviluppo di malattie polmonari rilevanti per gravità e frequenza quali l'enfisema e la fibrosi polmonare (IPF). La precocità della senescenza d'organo è determinata dal contributo di differenti fattori, tra cui il substrato genetico e l'esposizione a sostanze tossiche (in particolare il fumo di sigaretta). La senescenza cellulare è uno stato di arresto del ciclo cellulare non responsivo a fattori di crescita, che può essere indotto da diversi fattori tra cui l'accorciamento dei telomeri (senescenza conseguente alla replicazione cellulare), danno al genoma, stress ossidativo, attivazione oncogenica.

La senescenza precoce del polmone può interferire con la funzione respiratoria agendo su diversi fronti, perturbando i meccanismi di riparazione tissutale dopo il danno, o quelli correlati alle risposte immuni, locali o sistemiche. Le diverse componenti che formano il parenchima polmonare e le vie aeree possono rispondere in modo eterogeneo alla senescenza, e su questa eterogeneità si basano recenti modelli patogenetici dell'enfisema e della fibrosi polmonare proposti dal nostro gruppo di ricerca, focalizzati su meccanismi che portano nelle due malattie alla "stem cell exhaustion" [1,2]. In particolare, la senescenza precoce agirebbe su differenti "bersagli" cellulari: la componente staminale dell'epitelio del parenchima polmonare (pneumociti) nella IPF, e le cellule mesenchimali (in particolare la componente staminale) nell'enfisema [2]. In ambedue le condizioni patologiche le piccole vie aeree verrebbero coinvolte, anche se con risultati molto differenti, e seguendo meccanismi patogenetici fondamentalmente diversi. Nella IPF il bronchiolo va incontro, nelle sedi coinvolte dalla malattia (in particolare nelle sedi anatomiche in cui è massima la sollecitazione meccanica) [3] ad eventi di danno/riparazione che provocano proliferazione anomala, rimodellamento strutturale e formazione di cisti (honeycombing). Nell'honeycombing l'epitelio dimostra significative alterazioni morfologiche e fenotipiche (con aspetti che ricordano un epitelio displastico), e sono spesso associate a foci miofibroblastici ed alterazione di espressione delle mucine (in particolare la MUC5B) [4]. La genesi di queste alterazioni può essere conseguenza dell'anomalo "signalling" molecolare (SASP) secondario alla rigenerazione frustrata della componente epiteliale parenchimale (pneumociti) il reale bersaglio della senescenza nella IPF [2,5]. Le pathways molecolari coinvolte in questa sequenza patologica sono quelle coinvolte nell'embriogenesi e la riparazione del parenchima polmonare, ed in particolare la pathway WNT-beta-catenina. È interessante notare come questa pathway, anormalmente attivata nella IPF [6], ha rilevanti collegamenti con la senescenza cellulare e lo stress meccanico.

Numerosi dati suggeriscono che anche nell'enfisema il danno ed il rimodellamento del parenchima polmonare siano correlabili con una senescenza precoce [2,7]. Nell'enfisema, caratterizzato da alterazione della stessa pathway WNT, ma con diminuzione della sua espressione [8], la perdita di parenchima sarebbe imputabile, seguendo questo schema patogenetico [2], ad un difetto del supporto stromale determinato dalla senescenza cellulare e dall'esaurimento della capacità rigenerativa della componente staminale mesenchimale.

La senescenza precoce è presumibilmente determinata nell'enfisema dal contestuale substrato genetico e l'effetto tossico del fumo di sigaretta (o altre sostanze). La conseguente alterazione del trofismo della componente mesenchimale determinerebbe una significativa carenza delle proteine della matrice extracellulare (in particolare la componente elastica) ed anche della immunomodulazione mediata dalle cellule staminali mesenchimali [2]. Le piccole vie aeree nell'enfisema presentano anomalie correlate alla perdita di controllo sull'immunità locale, deficit di segnali trofici e, presumibilmente alterazione del controllo sulla EMT (epithelial mesenchymal transition), subendo alterazioni simili a quelle osservate nelle bronchioliti costrittive [9].

A conferma di questa ipotesi patogenetica sono numerosi i dati sperimentali che dimostrano alterazioni focalizzate sulle componenti mesenchimali (fibroblasti, componente vascolare), nonché il frequente riscontro di osteoporosi nei pazienti con COPD/enfisema. Anche nella osteoporosi infatti la patologica diminuzione del trofismo osseo è in parte imputabile ad un deficit funzionale

della pathway WNT. Anche nell'enfisema, come nell'osteoporosi, la riattivazione della pathway WNT contrasta lo sviluppo della malattia [10].

Bibliografia

1. Chilosi M, Doglioni C, Murer B, Poletti V. *Epithelial stem cell exhaustion in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2010; 27:7-18.
2. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. *Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema.* Transl Res 2013; 162:156-73.
3. Carloni A, Poletti V, Fermo L, et al. *Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung: a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF.* J Theor Biol 2013; 332:136-40.
4. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. *A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis.* N Engl J Med 2011; 364:1503-12.
5. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. *The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression.* Annu Rev Pathol 2010; 5:99–118.
6. Chilosi M, Poletti V, Zamò A, et al. *Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis.* Am J Pathol 2013; 162:1495-1502.
7. Ito K, Barnes PJ. *COPD as a disease of accelerated lung aging.* Chest 2009; 135:173-80.
8. Wang R, Ahmed J, Wang G, et al. *Down-regulation of the canonical Wnt ß-catenin pathway in the airway epithelium of healthy smokers and smokers with COPD.* PLoS One 2011; 6:e14793.
9. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Chilosi M. *Bronchiolitis.* In: U Costabel, RM du Bois, JJ Egan (Eds.), *Diffuse parenchymal lung disease.* Basel: Karger 2007; pp. 292-306.
10. Kneidinger N, Yildirim AÖ, Callegari J, et al. *Activation of the WNT/ß-catenin pathway attenuates experimental emphysema.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:723-733.