

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI 2017
E ABSTRACT DAL CONGRESSO



Polimorfismi dei geni coinvolti nella detossificazione degli xenobiotici in lattanti con alte/brue esposti al fumo passivo

Lucrezia Angela Fumagalli¹, Laura Filonzi², Andi Florin Nganso Fenjiep¹, Francesco Nonnis Marzano², Alessandra Cristina Niespolo¹, Alessandro Salvatoni¹, Massimo Agostino Agosti³, Luana Nosetti¹

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, ASST Sette Laghi, Varese.

²Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale, Università degli Studi di Parma.

³Dipartimento Materno – Infantile, ASST Sette Laghi, Varese

Corrispondenza: Lucrezia Angelica [email: lafumagalli@studenti.uninsubria.it](mailto:lafumagalli@studenti.uninsubria.it)

Introduzione: Nel corso dello sviluppo del feto, esistono dei periodi critici nei quali l'esposizione a particolari tossine chimiche, tra le quali il fumo di tabacco, può essere particolarmente pericolosa per il nascituro. Studi condotti su modelli animali hanno chiarito come l'esposizione prenatale alla nicotina possa produrre effetti neurotossici e neuromodulatori sull'encefalo, causando una modificazione della normale composizione dei tessuti cerebrali ed un'alterazione delle capacità di apprendimento, di memoria, di udito e di comportamento. Nel feto, l'esposizione prenatale al tabacco si associa ad alterazioni a carico del sistema cardiovascolare e del metabolismo proteico e può alterare il fisiologico sviluppo di alcuni organi come i polmoni, l'encefalo, il cuore e l'apparato visivo (1). Weese-Mayer et al., in uno studio condotto su un gruppo di lattanti deceduti per SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*), hanno sottolineato come l'esposizione al fumo in corso di sviluppo fetale e nel periodo postnatale possa avere un ruolo nell'espressione di tratti allelici di vari geni coinvolti nei processi di de-tossificazione degli xenobiotici, quali il polimorfismo GSTT-1 della Glutathione-S-transferasi (GST) (2). La GST è un enzima coinvolto nel fenomeno di resistenza a diverse famiglie di xenobiotici, compresi quelli correlati all'esposizione al tabacco. La sua funzione è rappresentata dalla coniugazione di diverse sostanze (quali farmaci e metaboliti) al glutathione ridotto, al fine di favorirne l'eliminazione dall'organismo. Attualmente sono noti diversi polimorfismi della GST riconosciuti quali fattori di rischio per molte patologie. In particolare, i polimorfismi genetici GSTT-1 e GSTM-1 risultano associati ad un incrementato rischio di sviluppare malattie respiratorie, eventi di ALTE (*Apparent Life-Threatening Event*) e BRUE (*Brief Respiratory Unexplained Event*) e deficit della funzionalità respiratoria in età pediatrica. La delezione in omozigosi dei due geni (GSTT-1 -/- e GSTM-1 -/-), con conseguente assenza completa dell'attività dell'enzima, determina una riduzione dei processi di de-tossificazione degli xenobiotici, favorendone l'accumulo e la conseguente tossicità (3).

Obiettivo: In questo studio, abbiamo analizzato l'eventuale presenza della delezione in omozigosi dei due geni GSTT-1 e GSTM-1 in un gruppo di lattanti ricoverati per ALTE/BRUE presso la Clinica Pediatrica dell'Ospedale Filippo del Ponte di Varese – ASST Sette Laghi.

Materiali e metodi: Il campione è stato selezionato includendo nello studio solo i lattanti per i quali, a conclusione dell'iter diagnostico, non è stata individuata una causa che potesse giustificare l'evento ad alto rischio per la vita, definendo così un quadro di ALTE/BRUE idiopatica (iALTE/BRUE). I pazienti sono stati poi suddivisi in due gruppi sulla base dell'anamnesi positiva per l'esposizione prenatale al fumo di tabacco. Per tutti i lattanti sono stati raccolti, previo consenso informato, campioni salivari poi inviati presso il Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita e della Sostenibilità Ambientale dell'Università degli Studi di Parma per la ricerca dei genotipi dei geni GSTT-1 e GSTM-1 mediante tecnica PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Tab.1. Caratteristiche del campione		
	iALTE/BRUE esposte al fumo	iALTE/BRUE non esposte al fumo
Numero	15	21
M/F	7/8	10/11
Età media al ricovero (g)	49	54

Risultati: Il campione studiato è risultato composto di 36 lattanti, di cui 15 casi di iALTE/BRUE esposti al fumo di tabacco in gravidanza e 21 casi di iALTE/BRUE con anamnesi negativa per esposizione prenatale al fumo di tabacco. Le caratteristiche dei due gruppi studiati sono riportate in tabella 1. Nel gruppo di lattanti con iALTE/BRUE esposti al fumo, i dati anamnestici hanno evidenziato che le madri avevano fumato in media 12 sigarette/die. Dieci donne (71% del campione) hanno dichiarato di aver fumato meno di 10 sigarette al giorno, mentre 5 donne (29%) hanno affermato di aver fumato dalle 10 alle 20 sigarette al giorno. Nessuna donna ha dichiarato di aver fumato più di 20 sigarette/die.

L'analisi dei campioni salivari ha consentito di suddividere ulteriormente il campione sulla base dei genotipi di GSTT-1 e GSTM-1. Il genotipo GSTM-1+ e GSTT-1+ sottintende la presenza dell'allele sia in omozigosi (+/+), sia in eterozigosi (+/-). Per gli scopi del nostro studio non è stato infatti determinato lo stato di eterozigosi, in quanto una minima attività dell'enzima è sempre garantita dalla presenza di un allele funzionante. Le frequenze genotipiche dei due geni esaminati sono riportate in tabella 2.

Tab.2. Frequenze genotipiche dei polimorfismi della GST				
<i>Genotipo</i>	iALTE/BRUE esposte al fumo		iALTE/BRUE non esposte al fumo	
	<i>Numero</i>	<i>%</i>	<i>Numero</i>	<i>%</i>
GSTM1 +	7	46.7	13	61.9
GSTM1 -/-	8	53.3	8	38.1
GSTT1 +	10	66.7	18	85.7
GSTT1 -/-	5	33.3	3	14.3

I bambini con iALTE/BRUE esposti al fumo prenatale mostrano, rispetto ai bambini con iALTE/BRUE non esposti al fumo in gravidanza, un genotipo GSTM-1 -/- con frequenza 1.5 volte maggiore ed un fenotipo GSTT-1 -/- con frequenza 2.3 volte maggiore. Il genotipo GSTM-1+ (+/+ o +/-) si riscontra nel 46.7% dei bambini con iALTE/BRUE esposti al fumo prenatale *versus* il 61.9% dei bambini con iALTE/BRUE non esposti al fumo in gravidanza (figura 1). Il genotipo GSTT-1+ (+/+ o +/-) si riscontra nel 66.7% dei bambini con iALTE/BRUE esposti al fumo prenatale *versus* l'85.7% dei bambini con iALTE/BRUE non esposti al fumo in gravidanza (figura 2).

Fig. 1: Frequenze genotipiche di *GSTM-1*

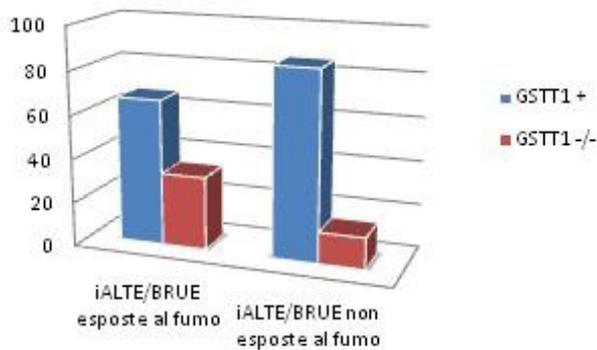
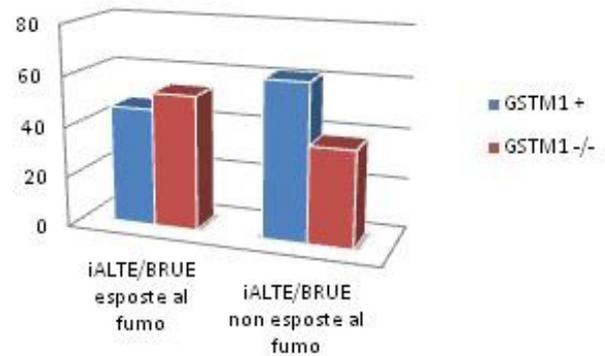


Fig. 2: Frequenze genotipiche di *GSTT-1*



Conclusioni: Il nostro studio ha evidenziato come i due genotipi *GSTT-1 -/-* o *GSTM-1 -/-*, associati a perdita dell'attività enzimatica di de-tossificazione della GST nei confronti degli xenobiotici, siano più rappresentati nel gruppo di bambini con iALTE/BRUE esposti al fumo prenatale. Questi dati appaiono molto interessanti poiché suggeriscono la presenza di un maggior rischio di presentare situazioni di accumulo di xenobiotici trasmessi dalla madre fumatrice al figlio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Holbrook BD. *The effects of nicotine on human fetal development*. Birth Defects Research 2016; 108: 181-192.
- (2) Rand CM, Weese-Mayer DE, Maher BS, et al., *Nicotine metabolizing genes GSTT-1 and CYP1A1 in sudden infant death syndrome*. Am J Med Genet 2006; 140: 1447-1452.
- (3) Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, et al., *Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors*. Am J Med Genet 2007; 143: A 771-778.