

Meccanismi genetici e molecolari della Sindrome X metabolica

M. Menniti, R. Boito, S.A. Longo, R. Amato, P. Malatesta, N. Perrotti

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Unità Operativa di Patologia Genetica, Policlinico Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro

L'ipertensione è una delle malattie più frequenti nell'uomo dove sono coinvolti fattori genetici e fattori ambientali. Fra i fattori ambientali le abitudini alimentari giocano un ruolo di primo piano, infatti l'introduzione di elevate quantità di sodio (Na) è stata proposta come il fattore di rischio maggiore. Una grande varietà di sistemi fisiologici sono implicati nella variazione della pressione arteriosa, inclusi in questi sistemi sono: i barocettori, i peptici natriuretici, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, il sistema chinina-calcicreina e il sistema dei rec. adrenergici. Nonostante i diversi sistemi fisiologici che regolano la pressione sanguigna è sorprendente notare come la presenza dei geni mutati determini a livello renale un'alterazione del riassorbimento del Na. Inoltre è stato dimostrato che ipertensione, obesità e diabete mellito raramente sono isolati e sono spesso associati come fattori di rischio dell'aterosclerosi anche se ancora non si conoscono i meccanismi patogenetici di questo legame. Negli anni 60 Reaven e coll. descrissero l'esistenza di una sindrome caratterizzata dalla associazione delle patologie suddette e studi successivi hanno portato negli anni 80 alla definizione di Sindrome X o Sindrome plurimetabolica che presenta oggi una prevalenza intorno al 2%. Tra le diverse ipotesi avanzate per spiegare questa sindrome la più accreditata è quella genetica che ha focalizzato l'interesse dei ricercatori, soprattutto in quei pazienti che presentano ipertensione arteriosa da alterato riassorbimento di Na associato con iperinsulinemia ed insulino-resistenza. Il riassorbimento dal fluido tubulare avviene principalmente attraverso il canale epiteliale del Na sensibile all'amiloride (ENA-C) sul versante apicale della membrana delle cellule dei tubuli distali e dei dotti collettori, la sua attività costituisce la tappa limitante per il trasporto transepiteliale del Na ed è regolato da aldosterone, insulina e ADH (vasopressina) attraverso l'enzima SGK (1-2). L'alterazione della funzione di ENA-C dovuta a fattori genetici determinano l'insorgenza di gravi sindromi nell'uomo caratterizzate da modificazioni dei livelli del Na e variazioni della pressione arteriosa (3). Due malattie monogeniche lo Pseudoipodo-

steronismo di tipo 1 (PHA-1) e lo Pseudo-aldosteronismo (o Sindrome di Liddle) hanno aiutato a definire il ruolo critico di mutazioni geniche nel controllo del bilancio del Na e della pressione arteriosa. La PHA-1 è una malattia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da una severa perdita di Na, iperkaliemia, ac. metabolica, con una non responsività agli ormoni mineralcorticoidi e perdita di funzione nel recettore dei mineralcorticoidi; mentre la forma recessiva più severa è causata da mutazioni con perdita di funzione della subunità di ENA-C che mostra domini conservati ricchi di istidina/glicina nella porzione citoplasmatica N-terminale importante per l'apertura e la chiusura del canale. La Sindrome di Liddle è una malattia autosomica dominante in cui si determina una severa ipertensione, normo o ipokaliemia, alc. metabolica e inibizione della secrezione di renina e aldosterone, caratterizzata da mutazioni a livello della porzione C-terminale citoplasmatica delle subunità B o G di ENA-C. La mutazione determina un aumento costitutivo dell'attività del canale impedendo il legame con l'ubiquitina, che ha la funzione di degradare il canale. Un certo numero di malattie risulta dalla anomala secrezione di aldosterone o produzione di altri steroidi che attivano i rec. mineralcorticoidi, tra queste abbiamo la GRA (glucocorticoid-remediable-aldosteronism) che è una malattia autosomica dominante caratterizzata da ipertensione con normali o elevati livelli di aldosterone, ipokaliemia, alc. metabolica, dove vi è un ineguale crossing-over tra i due geni che codificano per l'aldosterone-sintasi e la 11-B-idrossilasi, il risultato è un gene chimerico che codifica per l'aldosterone sintasi regolato non più dall'angiotensina 2 ma dall'ACTH che porta ad aumento del riassorbimento di Na con ipertensione. Un'altra sindrome in cui si ha un apparente eccesso di mineralcorticoidi è l'AME, malattia autosomica recessiva caratterizzata da ipertensione con ipokaliemia, alcalosi metabolica, accompagnata dalla soppressione dell'attività reninica e da una virtuale assenza di aldosterone circolante. Essa è caratterizzata dall'assenza dell'enzima 11-B-idrossilasi deidrogenasi che normalmente determina la conversio-

ne del cortisolo in cortisone. Un suo deficit porta ad un aumento in circolo del cortisolo che legandosi ai rec. dei mineralcorticoidi determina un aumento dell'attività di ENA-C con ipertensione arteriosa. (11-B-idrossilasi è inibita dalla liquirizia). Come abbiamo in precedenza detto l'attività del canale è regolato da aldosterone, insulina e ADH attraverso l'enzima SGK.

L'SGK (proteina Kinasi indotta dai glucocorticoidi e dal siero) è una proteina Kinasi serina/treonina specifica identificata su linee cellulari tumorali mammarie di ratto. L'enzima è regolato a livello trascrizionale da glucocorticoidi, mineralcorticoidi e c-AMP, ed è attivato a livello post-traduzionale da insulina e IGF-1 (4). L'insulina e l'IGF-1 stimolano e regolano l'attività di SGK attraverso una via di traduzione del segnale che coinvolge: i recettori di membrana, i loro substrati, l'enzima fosfatidil-inositolo 3 kinasi (P13 kinasi) e le chinasi dipendenti da fosfoinositidi (PDK1 e PDK2). Tale regolazione si realizza attraverso la fosforilazione di 2 aa la treonina 256 e la serina 422 che sono contenuti in sequenze caratteristiche dei substrati PDK1 e PDK2. L'SGK è anche attivato da Protein kinasi A (PKA) c-AMP dipendente attraverso la fosforilazione della treonina 369.

Questa complessa regolazione dell'attività di SGK ad opera di insulina, vasopressina e aldosterone ne fa un importante candidato per spiegare l'effetto Na ri-

tentivo dell'insulina con ipertensione associato all'iperinsulinismo ed all'insulino-resistenza, elementi spesso associati nell'ipertensione essenziale e nella sindrome X metabolica. Al momento Sgk rappresenta un importante gene candidato per spiegare la patogenesi delle forme più comuni di ipertensione essenziale sodio sensibile (5).

Bibliografia

1. Blazer-Yost BL, Xuehong L, Helman S. Hormonal regulation of EnaCs: Insulin and aldosterone. *Am J Physiol* 1998; 274: C1373-C1379.
2. Faletti CJ, Perrotti N, Taylor SI, Blazer-Yost B. Sgk: an essential convergence point for peptide and steroid hormone regulation of EnaC-mediated Na⁺ transport. *Am J Physiol* 2002; 282: C494-C500.
3. Lifton RP. Molecular Genetics of Human Blood Pressure Variation. *Science* 1996; 372: 676-80.
4. Perrotti N, He RA, Phillips SA, Haft CR, Taylor SI. Activation of serum glucocorticoid induced protein kinase (Sgk) by cyclic AMP and insulin. *J Biol Chem* 2001; 276: 9406-12.
5. Busjahn A, Aydin A, Uhlmann R, Krasko C, Bähring S, Szelestei T et al. Serum and Glucocorticoid regulated kinase (SGK1) gene and blood pressure. *Hypertension* 2002; 40: 256-60.