

I polimorfismi genetici del FVII della coagulazione:

Rischio ischemico ed emostatico



D. Labella

La strategia dei progetti di prevenzione consiste, nell'ambito delle malattie cardiovascolari, nel cercare di **evidenziare eventuali danni precoci o stadi iniziali di malattie e di intraprendere, nel caso, terapie preventive** poiché il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari si può verificare anche all'interno di una popolazione che mostra degli indici biochimici apparentemente fisiologici.

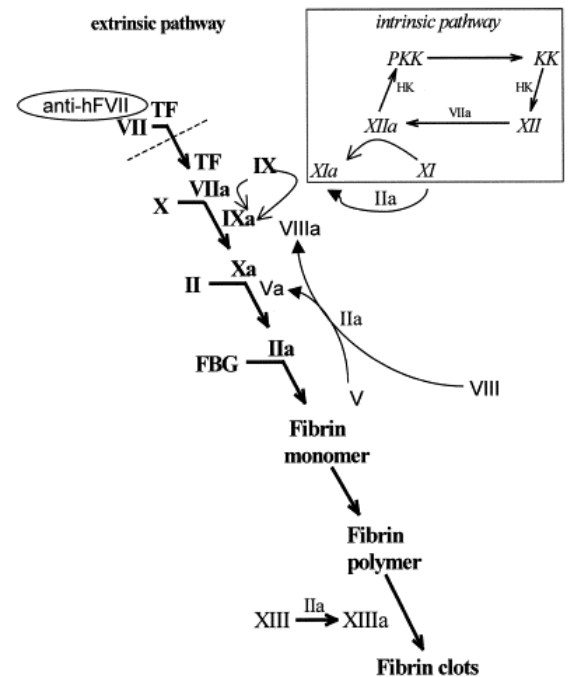
La malattia ischemica del miocardio (IHD) ed altre patologie trombotiche hanno una etiologia multifattoriale influenzata da determinanti ambientali e genetici.

Pazienti trovati con alti tassi di fattore VII (FVII) o Fibrinogeno (FBG) sono stati associati con un sostanziale incremento del rischio di eventi coronarici.

L'enzima proconvertina o fattore umano della coagulazione, prodotto esclusivamente dal fegato (FVII:FVIIa) vitamina K dipendente, è un componente della cascata emocoagulativa che complessato al suo cofattore legato alla membrana cellulare, il fattore tissutale FT, media la conversione di altri due fattori: il IX e il X nelle corrispondenti forme attivate portando alla formazione di trombina e quindi alla formazione della rete di fibrina. Il meccanismo a cascata della attivazione dei fattori della coagulazione è un esempio di amplificazione biologica: quando uno stimolo, come nel caso di un danno vascolare, porta all'esposizione della tunica avventizia dei vasi, il FT attiva il fattore circolante FVII formando un complesso che fa da "trigger" alla via estrinseca della coagulazione. Data la rapidità di tali reazioni, è estremamente difficile intervenire quando gli stimoli coagulativi passano dal fisiologico al patologico, come nel caso dell'infarto del miocardio e della malattia trombotica in generale. Il rischio di essere esposti o di sviluppare delle malattie cardiovascolari deve essere anche ricondotto al particolare assetto genotipico di ogni individuo.

Le ultime ricerche indicano un ruolo protettivo di particolari forme alleliche del gene che codifica per il fattore VII. Particolari polimorfismi del gene responsabile della produzione del FVII proteggono dal rischio di eventi trombotici od ischemici: poiché essi determinano livelli plasmatici inferiori, del fattore coagulativo sino a giungere a livelli così bassi da innescare, di contro quelle che sono le patologie emorragiche da deficit del fattore stesso.

Un evento trombotico sottende la gran parte delle complicazioni della malattia coronarica aterosclerotica, compreso l'infarto miocardico (MI). Gli eventi principali che scatenano l'innescio del processo trombotico sono il danno endoteliale e la rottura della placca aterosclerotica. L'evoluzione del processo verso un trombo occlusivo o la risoluzione della lesione dipende da un delicato equilibrio tra vie della trombosi o della trombolisi. Un ruolo centrale nel regolare tale equilibrio, è giocato dalla proteasi circolante della via dell'inibitore del tissue factor (TFPI). La trombosi è un fenomeno complesso, regolato da molti fattori e coinvolge diversi sistemi tra loro correlati come la via della coagulazione, della fibrinolisi ed il sistema delle integrine piastriniche. Anomalie in entrambi i sistemi possono essere geneticamente determinate ed in questo caso sono, ovviamente, non modificabili. Tuttavia, è nota l'influenza sul sistema di svariati altri fattori, ambientali e nutrizionali che evidenzia l'ambito delle interazioni genotipo-nutrizionali per la modulazione sia di livelli plasmatici di fattori della coagulazione che, potenzialmente, di rischio trombotico. Il FVII è la prima proteasi ad essere attivata nella via estrinseca della coagulazione. La rottura della placca aterosclerotica è seguita dalla



Il FVII è la prima proteasi ad essere attivata nella via estrinseca della coagulazione. La rottura della placca aterosclerotica è seguita dalla

formazione del complesso FVII-TF con conseguente attivazione dei fattori X e IX con formazione di trombina. Livelli di FVII sono determinati sia da fattori ambientali che genetici. Livelli di FVII correlano con età, indice di massa corporea, introito dietetico di lipidi e livelli circolanti di lipidi, specialmente di trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi. Anche gli ormoni sessuali femminili determinano i livelli di FVII. Tuttavia, l'influenza genetica sembra essere la più significativa nel determinare i livelli di FVII, rappresentando circa il 53-63% della loro variazione in studi su gemelli. Vari polimorfismi con effetti funzionali sui livelli circolanti di fattore sono stati identificati sul gene del FVII. E' riconosciuto che polimorfismi genici a livello della regione promotore del FVII alterano funzionalmente i livelli di proteina circolante e, di conseguenza il rischio di malattia arteriosa coronarica. Non si conosce attualmente la modalità secondo cui, polimorfismi nelle regioni promotore modulino l'espressione genica ed influenzino, di conseguenza, il rischio di malattia.

Lo studio dei polimorfismi delle regioni promotore dei geni della via del FVII-TF e TFPI, e' di considerevole importanza per le potenziali implicazioni sulla modulazione dei livelli di proteine circolanti e del rischio di malattia aterosclerotica coronarica.

Il rischio di essere esposti o di sviluppare delle malattie cardiovascolari deve essere anche ricondotto al particolare assetto genotipico di ogni individuo oltre che a fattori di origine esterna come l'alimentazione, il fumo, l'assunzione di farmaci o di ormoni.

Oltre 250 mutazioni e 6 polimorfismi sono stati associati a un aumento o ad una diminuzione dei livelli di FVII nel plasma. Le ultime ricerche indicano un ruolo protettivo di particolari forme alleliche del gene coinvolto. Particolari polimorfismi del gene responsabile della produzione del FVII proteggono dal rischio di eventi trombotici, studi sperimentali evidenziano anche un dimezzamento del rischio di infarto.

I polimorfismi correlati al deficit del fattore VII della coagulazione (diminuzione dell'attività del FVII) portano ad una riduzione/assenza di questo fattore della coagulazione di diverso grado fino a ad essere causa di malattie emorragiche.

La prevalenza è circa 1/300.000 casi. L'espressione clinica è molto variabile e non è stata osservata nessuna relazione consistente tra la gravità della sindrome emorragica e i livelli residui di attività del FVII. Il quadro clinico può essere molto grave, con emorragie cerebrali o ematoma ricorrente precoce, oppure moderato con emorragie della cute e delle mucose (epistassi, metrorragia) o emorragie provocate da interventi chirurgici. Diversi soggetti sono completamente asintomatici nonostante un livello molto basso di FVII. La malattia è trasmessa in maniera autosomica recessiva ed è causata dalle mutazioni del gene (localizzato su chr.13q34), che codifica il FVII. Solo gli omozigoti o gli eterozigoti composti sviluppano la sindrome emorragica; gli eterozigoti sono asintomatici. Livelli di FVII inferiori a quelli normali (v. norm. tra il 70 e il 140%) caratterizzano questo deficit, il quale è usualmente sintomatico solo per valori inferiori al 30%.

Una concentrazione di FVII > 10-25% è sufficiente per garantire un'emostasi sicura.

Si considerano omozigoti i soggetti con FVII < 10%, mentre sono eterozigoti quelli con FVII pari al 50%. Solo gli omozigoti o gli eterozigoti composti (con due differenti mutazioni) sviluppano la sindrome emorragica; gli eterozigoti sono asintomatici. La tendenza emorragica tra gli individui colpiti è notevolmente variabile, e va da pazienti assolutamente asintomatici a pazienti che presentano emorragie potenzialmente fatali. Si va da forme lievi, con suscettibilità all'epistassi e alla formazione di ecchimosi, a forme più severe, con ematrosi nei bambini appena cominciano a camminare, fino a forme potenzialmente fatali, con gravi emorragie intracraniche ed emorragie intestinali nelle prime settimane di vita. La diagnosi viene confermata dai test cronometrici che rivelano i livelli di attività del FVII inferiori a quelli del plasma normale. La diagnosi differenziale si pone con l'insufficienza epatocellulare, l'ipo-avitaminosi K, il deficit acquisito di FVII associato a sepsi grave e, più raramente, con la presenza di autoanticorpi rivolti contro il FVII. A causa della marcata eterogeneità dei fenotipi (compresi i soggetti asintomatici), la consulenza genetica dipende dalle conseguenze cliniche della malattia sulla famiglia del soggetto affetto. Solo quando il primo figlio è affetto da una forma grave, i medici propongono la diagnosi prenatale nelle successive gravidanze. È possibile la terapia sostitutiva del FVII concentrato oppure del FVII attivo

ricombinante, ma resta difficile stabilire le indicazioni da seguire prima di un intervento chirurgico nei pazienti paucisintomatici o asintomatici. La prognosi è buona, ad eccezione delle forme gravi che non possono ricevere la profilassi sostitutiva a lungo termine.

I polimorfismi R353Q, -401G/T e -402G/A sono strettamente associati alle variazioni dei livelli di FVII circolanti ed alla sua attività funzionale e sono tra quelli maggiormente riscontrati e descritti negli studi correlati. La caratterizzazione quindi di tali polimorfismi può essere di aiuto nella diagnosi di deficit della coagulazione soprattutto per i casi asintomatici e per prevenire nei pazienti a rischio patologie cardiovascolari od eventi trombotici.

Bibliografia:

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242–250.
2. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:472–478.
3. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff J, Morgenstern L. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med.* 1986;315:913–919.
4. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980;303:897–902.
5. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res.* 1996;82:1–32.
6. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986;2:533–537.
7. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM): Prospective Cardiovascular Munster Study. *Isr J Med Sci.* 1996;32:364–370.
8. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, Polak JF, Savage PJ. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1269–1279.
9. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 1997;96:1102–1108.
10. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, Meade TW. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost.* 1992;68:261–263.
11. Green FR, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade TW, Humphries SE. A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:540–546.
12. Humphries SE, Lane A, Green FR, Cooper J, Miller GJ. Factor VII coagulant activity and antigen levels in healthy men are determined by interaction between factor VII genotype and plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1913–1918.
13. Lane A, Cruickshank JK, Mitchell J, Henderson A, Humphries SE, Green FR. Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in ethnic groups at differing risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 1992;94:43–50.
14. Meilahn E, Ferrell R, Kiss J, Temple A, Green FR, Humphries SE, Kuller L. Genetic determination of coagulation factor VIIc levels among healthy middle-aged women. *Thromb Haemost.* 1995;73:623–625.
15. Humphries SE, Temple A, Lane A, Green FR, Cooper J, Miller GJ. Low plasma levels of factor VIIc and antigen are more strongly associated with the 10 base pair promoter (2323) insertion than the glutamine 353 variant. *Thromb Haemost.* 1996;75:567–572.
16. Silveira A, Green FR, Karpe F, Blomback M, Humphries SE, Hamsten A. Elevated levels of factor VII activity in the postprandial state: effect of the factor VII Arg-Gln polymorphism. *Thromb Haemost.* 1994;72:734–739.
17. Bernardi F, Marchetti G, Pinotti M, Arcieri P, Baroncini C, Papacchini M, Zeponi E, Ursicino N, Chiarotti F, Mariani G. Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:72–76.
18. Kario K, Narita N, Matsuo T, Kayaba K, Tsutsumi A, Matsuo M, Miyata T, Shimada K. Genetic determinants of plasma factor VII activity in the Japanese. *Thromb Haemost.* 1995;73:617–622.
19. Moor E, Silveira A, van't Hooft F, Suontaka AM, Eriksson P, Blomback M, Hamsten A. Coagulation factor VII mass and activity in young men with myocardial infarction at a young age: role of plasma lipoproteins and factor VII genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:655–664.
20. Saha N, Liu Y, Heng CK, Hong S, Low PS, Tay JS. Association of factor VII genotype with plasma factor VII activity and antigen levels in healthy Indian adults and interaction with triglycerides. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1923–1927.
21. Lane A, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Humphries SE, Evan A, Luc G, Cambou JP, Arveiler D, Cambien F. Factor VII Arg/Gln353 polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indicator of MI risk in the ECTIM study. *Atherosclerosis.* 1996;119:119–127.
22. Ghadda HM, Folsom AR, Aleksic N, Hearne LB, Chambless LE, Morrissey JH, Wu KK. Correlation of factor VIIa values with factor VII gene polymorphism, fasting and postprandial triglyceride levels, and subclinical carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1998;98:2815–2821.
23. Iacoviello L, Castelnovo AD, Knijff PD, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, Kluff C, Donati MB. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:79–85.
24. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham study. *Ann N Y Acad Sci.* 1963;107:539–556.
25. Kannel WB, Feinleib M, McNamara DM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 1979;110:281–290.
26. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods.* Boston, Mass: PWS-Kent Publishing Co; 1988:260–313.
27. SAS Institute Inc. GLM procedure and REG procedure. In: *SAS/STAT Software: Changes and Enhancements Through Release 6.11.* Cary, NC: SAS Institute Inc; 1996:317–324.
28. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized estimating linear models. *Biometrika.* 1986;73:12–22.
29. Rao LV, Rapaport SI. Activation of factor VII bound to tissue factor: a key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:6687–6691.
30. Rapaport SI, Rao LV. Initiation and regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1111–1121.
31. Takamiya O. Genetic polymorphism (Arg353Gln) in coagulation factor VII gene and factor VII levels (coagulant activity, antigen and binding ability to tissue factor) in 101 healthy Japanese. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:211–215.
32. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population, II: baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemost.* 1985;54:721–723.
33. Cushman M, Yanez D, Psaty BM, Fried LP, Heiss G, Lee M, Polak JF, Savage PJ, Tracy RP. Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular risk factors in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Investigators. *Am J Epidemiol.* 1996;143:665–676.
34. Miller GJ, Martin JC, Webster J, Wilkes H, Miller NE, Wilkinson WH, Meade TW. Association between dietary fat intake and plasma factor VII coagulant activity: a predictor of cardiovascular mortality. *Atherosclerosis.* 1986;60:269–277.
35. Miller GJ, Stirling Y, Howarth DJ, Cooper JC, Green FR, Lane A, Humphries SE. Dietary fat intake and plasma factor VII antigen concentration. *Thromb Haemost.* 1995;73:893.
36. Simpson HC, Mann JJ, Meade TW, Chakrabarti R, Stirling Y, Woolf L. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet.* 1983;1:786–790.
37. Pollak ES, Hung HL, Godin W, Overton GC, High KA. Functional characterization of the human factor VII 59-flanking region. *J Biol Chem.* 1996;271:1738–1747.
38. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, Zanussi C, Catalano M, de Gaetano G, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, Tavazzi L, Tremoli E, della Volpe A, Polli E. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: principal results. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1063–1070.
39. Philippou H, Adami A, Amersey RA, Subbs PJ, Lane DA. A novel specific immunoassay for plasma two-chain factor VIIa: investigation of FVIIa levels in normal individuals and in patients with acute coronary syndromes. *Blood.* 1997;89:767–775.
40. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, Mannucci PM, Rosenberg RD. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:61–68.
41. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;317:1361–1365.
42. Negri M, Arigliano PL, Talamini G, Carlini S, Manzato F, Bonadonna G. Levels of plasma factor VII and factor VII activated forms as a function of plasma triglyceride levels. *Atherosclerosis.* 1993;99:55–61.
43. Green D, Chamberlain MA, Ruth KJ, Folsom AR, Liu K. Factor VII, cholesterol, and triglycerides: the CARDIA Study: Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:51–55.
44. de Sousa JC, Bruckert E, Giral P, Soria C, Chapman J, Truffert J, Dairou F, De Gennes JL, Caen JP. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. *Haemostasis.* 1989;19:125–130.