

# GENETICA E CALVIZIE

## L'alopecia androgenetica (AGA) come fattore ereditario nell'uomo

di **Biancamaria Mancini**

**L**a calvizie maschile più comune è l'alopecia androgenetica (AGA), una condizione ereditaria che porta alla miniaturizzazione dei capelli e alla scopertura delle zone delle tempie, del vertex, del frontale fino a coinvolgere l'intera area superiore del cranio. La sua eziologia è multifattoriale e poligenetica. Da uno studio sui gemelli, è emerso che la percentuale totale di varianza nella calvizie maschile attribuibile a fattori genetici è circa l'80%, sia per la caduta dei capelli ad esordio precoce che tardivo [1]. Markus Nothen scoprì l'associazione di AGA al gene AR (cromosoma X) che codifica per i recettori androgeni e si eredita attraverso la linea materna, per questo gli uomini, avendo solo un cromosoma X ricevuto dalla madre, hanno una perdita dei capelli che spesso riflette quella dei loro nonni materni [2].

L'ipotesi oggi maggiormente accreditata è che l'AGA sia il risultato della maggiore sensibilità dei follicoli piliferi agli androgeni circolanti, pro-

prio a causa di un aumento del numero di recettori agli androgeni. È stato stimato che il gene AR può conferire fino al 40% del rischio genetico totale, un grado di rischio elevato per un singolo gene, e quindi, emerge la sua responsabilità nel rischio di AGA maschile [2]. Nelle donne invece non è stata dimostrata l'influenza genetica di AR ed è ancora oggetto di discussione se la miniaturizzazione dei follicoli si verifichi principalmente a causa dell'attività degli androgeni. Il progetto GWAS (il più grande studio di associazione pubblicato su tutto il genoma) ha identificato ulteriori varianti genetiche, infatti ha

messo in luce otto loci genetici indipendenti collegati proprio alla calvizie e, più recentemente, un documento di revisione ha messo in luce quindici loci associati, due di questi localizzati proprio sul cromosoma X [3-4]. Nel 2008 in un ulteriore studio condotto da Nothen e Kruse, si esaminarono oltre 500.000 posizioni nel genoma umano in 300 uomini con AGA e si scoprì sul cromosoma 20 un ulteriore gene (20p11) coinvolto nella perdita di capelli. Il locus 20p11 può essere quindi trasmesso da entrambi i genitori, ecco perché alcune persone sviluppano AGA nonostante il nonno materno non riportò problemi di calvizie [2-5]. Questi risultati, confermati anche da ulteriori studi successivi, confermano che la calvizie ha un'eziologia poligenica e può dipendere da entrambi i genitori nonostante il coinvolgimento del cromosoma X.

Nel 2017 Marioni costituisce uno studio con un campione di 12874 persone in cui viene sequenziato il DNA attraverso una tecnica nota con il nome di "genome-wide", ovvero l'analisi di quasi 300 regioni genetiche correlate all'alopecia maschile e alla caduta dei capelli. In questo studio molte caratteristiche tricologiche individuali e modelli di perdita di capelli, possono essere spiegate dalla presenza di comuni varianti genetiche sia sui geni autosomici che sul cromosoma X [6]. Tra i geni autosomici coinvolti si trova: RSPO2 collegato alla crescita dei peli nei cani; PGDFA collegato allo sviluppo del follicolo pilifero; EBF1 espresso nelle papille cutanee dei follicoli piliferi maturi; PRR23B responsabile dello spessore del sopracciglio; WNT10A collegato sia ai capelli lisci che ai capelli secchi. Anche la via di trasduzione del segnale WNT risulta coinvolta nell'attivazione della  $\beta$ -catenina, che regola la dif-



canismi epigenetici coinvolti nella metilazione del DNA, metilazione che modula la trascrizione [9]. Cobb et al. hanno studiato la metilazione del gene AR, osservando un aumento della sua metilazione nei follicoli occipitali, zona in cui i follicoli non subiscono AGA.

Tale risultato suggerisce che un aumento della metilazione di AR protegga i follicoli dalla miniaturizzazione e dalla caduta dei capelli [9-10]. Un altro studio evidenzia che i topi privi dell'espressione del DNA metil-transferasi 1 (DNMT1)

hanno un fenotipo calvo. DNMT1 è coinvolto nell'attuazione e nella regolazione degli schemi di metilazione per le citochine specifiche del tessuto, e si evince che l'attività di questo gene può essere rilevante per lo sviluppo di AGA [2-5]. Sarà rilevante conoscere il profilo di metilazione globale dei pazienti con AGA per identificarne altri geni coinvolti in questa condizione. Nonostante questi importanti contributi recenti è ancora estremamente difficile fare previsioni quando si parla di calvizie. ■

ferenziazione dei cheratinociti follicolari, che formano il follicolo pilifero.

Tra i geni del cromosoma X troviamo: Il gene AR per il recettore degli androgeni; il gene EDA2R (subito a monte di AR) che svolge un ruolo nel mantenimento di capelli e denti come parte del recettore del fattore di necrosi tumorale. Il gene EDA2R sarebbe coinvolto nell'inizio di AGA attraverso l'attivazione della proto-oncoproteina nucleare c-Jun, che è collegata all'attivazione della trascrizione dell'AR. Anche il gene OPHN1, subito a valle di AR è coinvolto nell'eziogenesi, quest'ultimo insieme al gene ZC4H2, era stato precedentemente al ritardo mentale legato all'X [6]. La rilevanza di AR sul cromosoma X e il forte segnale di associazione di EDA2R confermano l'importanza del lignaggio materno nell'eredità androgenetica dell'alopecia.

Tuttavia la varianza emersa dalle varianti del cromosoma X è molto più bassa per l'insorgenza tardiva rispetto alla calvizie maschile ad esordio precoce [6]. Oltre allo studio dei geni coinvolti a livello cromosomico, Heilmann et al. hanno approfondito la struttura poligenica nell'eziologia dell'AGA che tiene conto delle complesse vie biologiche associate. Hanno così identificato quattro loci di rischio (2q35, 3q25.1, 5q33.3 e 12p12.1) ma il segnale di associazione più forte è stato osservato in 2q35, un locus che contiene il gene WNT10A espresso nel bulge durante la fase di anagen [7]. Le cellule staminali del follicolo pilifero si trovano proprio nel bulge e sono responsabili della continuità e ciclicità del ciclo vitale del capello. Altri 2 loci riscontrati ad alto rischio AGA sono: 20p11 e il gene AR [8]. L'identificazione di 20p11 suggerisce che anche percorsi non dipendenti dagli androgeni sono coinvolti nella patogenesi dell'alopecia e meritano di essere approfonditi. Sono ancora limitati gli studi e le informazioni disponibili sui me-

## Lo stress ossidativo

Nella perdita dei capelli è nota l'azione ormonale, ma nuovi studi evidenziano l'influenza dello stress ossidativo nell'invecchiamento cellulare follicolare precoce [I]. Uno dei geni autosomici trovati associati a calvizie per invecchiamento cellulare precoce è il gene SOD2 (cromosoma 6) che codifica per la Superossido Dismutasi Manganese dipendente. L'enzima si trova nella matrice mitocondriale ed è la prima linea di difesa contro i radicali liberi. In assenza di SOD2, l'alta presenza di radicali liberi nelle cellule indurrebbe un danno ossidativo indiscriminato alle macromolecole biologiche poi responsabili di condizioni patologiche e dell'invecchiamento. La presenza della variante sfavorevole promuove certamente l'accumulo maggiore di radicali liberi nelle cellule. Anche La Glutazione Perossidasi, una proteina selenio dipendente, sfavorisce il processo di invecchiamento rimuovendo i perossidi lipidici e l'idrogeno nelle cellule. Tale enzima è codificato dal gene GPX1 (cromosoma 3), e la presenza della variante sfavorevole minimizza la sua attività enzimatica. Alcuni studi hanno osservato una correlazione della variante GPX1 anche con l'alopecia areata, un disturbo follicolare che porta alla completa perdita dei capelli in specifiche aree circolari [II].

## Bibliografia

1. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. "Genetic Basis of Male Pattern Baldness." *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(6):1561-4.
2. Hillmer, A., Kruse, R., Nöthen, M. et al. "Genetic Variation in the Human Androgen Receptor Gene Is the Major Determinant of Common Early-Onset Androgenetic Alopecia." *The American Journal of Human Genetics* 2005, 77(1), pp.140-148.
3. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU, et al. "Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia." *British Journal of Dermatology*. 2013;169(4):927-30.
4. Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, Andersen JD, Vanden Berge M, Carracedo A, et al. "Evaluation of DNA Variants Associated with Androgenetic Alopecia and Their Potential to Predict Male Pattern Baldness." *PLoS ONE*. 2015; 10(5)
5. Nothen, M. and Kruse, R. "Important new hair-loss gene discovered" *Uni-bonn.de*. Available at: <https://www.uni-bonn.de/Press-releases/important-new-hair-loss-gene-discovered>.
6. Ricardo E. Marioni, Saskia P. Hagenaars et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *Plos Genetics* February 14, 2017
7. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. "Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology." *J Invest Dermatol* 2013;133:1489-96.
8. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K, et al. "Six novel susceptibility loci for early onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases." *PLoS Genet* 2012; 8: e1002746.
9. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. "Epigenetics: A landscape takes shape." *Cell* 2007; 128:635-8.
10. Cobb JE, Wong NC, Yip LW, Martinick J, Bosnich R, Sinclair RD, et al. "Evidence of increased DNA methylation of the androgen receptor gene in occipital hair follicles from men with androgenetic alopecia." *Br J Dermatol* 2011; 165:210-3.