



Bronchoscopic Lung Volume Reduction in patients with emphysema due to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

Everaerts S, Hartman JE, Van Dijk M, Koster TD, Slebos DJ, Klooster K.

Respiration. 2023;102(2):134-142. doi: 10.1159/000528182. Epub 2022 Dec 22

Autora del comentario: Dra. Carlota Rodríguez García. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Galicia

En el siguiente artículo realizado entre los años 2013-2021 en el hospital Universitario Groningen de los Países Bajos se analizan los resultados obtenidos tras la realización de reducción de volumen pulmonar endoscópica (RVPE) usando válvulas endobronquiales unidireccionales (VEBs) en 53 pacientes con enfisema secundario a Déficit de Alfa 1 Antitripsina (DAAT). Se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo en el que se incluyen dos grupos de pacientes: uno, constituido por 30 pacientes con niveles séricos por debajo de 0.6 g/l o fenotipo ZZ confirmado (grupo DAAT) y otro, formado por 23 pacientes con posible o leve déficit de alfa 1 antitripsina (AAT) relacionado con niveles séricos de AAT entre 0.6-1 g/l (grupo AAT reducido). A todos los pacientes se les realizó en la visita basal y en la de seguimiento de los 6 meses, función pulmonar (espirometría postbroncodilatadora, pletismografía y difusión (DLCO)), tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y el análisis cuantitativo por TAC, test de la marcha de los seis minutos (TM6M) y cuestionario respiratorio de calidad de vida Saint George (SGRQ). Se definió al enfisema heterogéneo como la diferencia de ≥ 15 % en voxels por debajo de -950 Unidades Hounsfield (HU) entre el lóbulo afectado y su ipsilateral evaluados por TACAR. Además en todos los pacientes se analizó la presencia de ventilación colateral utilizando el sistema Chartis y en aquellos que no la presentaban se colocaron las VEBs en todos los segmentos del lóbulo afecto para inducir las oportunas atelectasias.

En el grupo DAAT, la mediana de los niveles séricos de AAT fue 0.2 (IQR 0.2-0.3) g/L frente a 0.9 (0.8-1.0) g/L en el grupo de AAT reducido. Los pacientes con DAAT fueron significativamente más jóvenes (55 [46-62] frente 64 [59-68] años, $p < 0.01$) y menos fumadores (14 [8-21] frente 36 [26-45] paquete-año, $p < 0.001$). No existieron diferencias significativas en el FEV1, volumen residual (RV), DLCO, TM6M basal ni en el SGRQ pero sí una menor hiperinsuflación pulmonar en el grupo DAAT (60 [55-66] frente 64 [60-70], $p < 0.05$). En este mismo grupo (DAAT), sólo se trató el lóbulo medio derecho en el 30 % de los casos y los lóbulos inferiores en el otro 70 % restante, mientras que en el grupo AAT reducido, los lóbulos superiores fueron tratados en el 48 % de los pacientes ($p < 0.001$).



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Se consiguió una reducción del volumen del lóbulo afecto mayor que la diferencia mínima clínicamente significativa de 563 ml a las 6 semanas de seguimiento por TACAR en 27/30 (90 %) de los pacientes en el grupo DAAT y en 22/23 (96 %) de los pacientes con AAT reducido. Todas las variables de respuesta (FEV1, RV, TM6M, SGRQ) fueron significativamente mejores en el seguimiento en comparación con los niveles basales en ambos grupos. La diferencia percibida en la respuesta pulmonar funcional entre el grupo DAAT y los pacientes con AAT reducido puede ser explicada por una mayor hiperinsuflación basal y diferencias significativas en la localización del lóbulo afecto en el grupo AAT reducido donde un mayor número de lóbulos superiores fueron tratados. En cuanto a la seguridad sólo ocurrieron 3 neumotórax en el grupo DAAT y otros 3 en el grupo con niveles de AAT reducidos. En 5 pacientes no se obtuvo respuesta clínica y en un paciente las VEBs unidireccionales tuvieron que ser reemplazadas.

En comparación con otras series publicadas, este estudio es el de mayor número de pacientes con DAAT, incluyendo tanto pacientes con déficits leves como déficits graves de AAT. A pesar de que estos pacientes son a menudo jóvenes y están gravemente afectados por enfisema pulmonar, se excluyen de la mayoría de los ensayos clínicos relacionados con VEBs por presentar DAAT.

Los autores concluyen que el tratamiento mediante VEBs es asequible, efectivo y seguro aunque debe seleccionarse el grupo de pacientes candidatos con AATD y para ello establecer criterios y recomendaciones de reducción de volumen pulmonar endobronquial estandarizados para garantizar buenos resultados.



Clinical and functional characteristics of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency: EARCO international registry

Miravittles M, Turner AM, Torres-Duran M, Tanash H, Rodríguez-García C, López-Campos JL, Chlumsky J, Guimaraes C, Rodríguez-Hermosa JL, Corsico A, Martínez-González C, Hernández-Pérez JM, Bustamante A, Parr DG, Casas-Maldonado F, Hecimovic A, Janssens W, Lara B, Barrecheguren M, González C, Stolk J, Esquinas C, Clarenbach CF.

Respir Res. 2022 Dec 16;23(1):352. doi: 10.1186/s12931-022-02275-4

Autora del comentario: Dra. Carlota Rodríguez García. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Galicia.

El déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es una entidad rara que se asocia con el desarrollo de enfisema pulmonar en adultos y enfermedad hepática y panniculitis en niños y adultos. La investigación de las enfermedades raras necesita del desarrollo de registros en los que se incluyan un gran número de casos para conocer las características y la historia natural de las mismas.

En el siguiente artículo se describen las características clínicas de los primeros 1044 pacientes con DAAT incluidos en el registro EARCO reclutados en 47 centros de 15 países desde su puesta en marcha en febrero 2020 a Mayo 2022. El registro EARCO es una iniciativa de la EARCO Clinical Research Collaboration (CRC) de la ERS. Se trata de un estudio internacional, observacional y multicéntrico cuyos principales objetivos son:

- 1) Generar datos clínicos de alta calidad de pacientes con DAAT de una forma longitudinal y a largo plazo,
- 2) entender la naturaleza y pronóstico de los individuos con DAAT,
- 3) investigar el efecto del tratamiento sustitutivo con AAT y otras terapias en la progresión de la enfermedad, y
- 4) ampliar el conocimiento sobre el curso de la enfermedad en pacientes con DAAT grave con otros genotipos diferentes al Pi*ZZ.

Los criterios de inclusión en el registro son:

- 1) Individuos con diagnóstico de DAAT;
- 2) Niveles séricos de AAT < 11mM (50 mg/dL) y/o genotipos Pi*ZZ, Pi*SZ y heterocigotos u homocigotos de otras variantes deficitarias raras. El único criterio de exclusión es tener al menos un alelo normal M o la ausencia del consentimiento informado por parte del paciente.



Los resultados más relevantes fueron los siguientes: el genotipo más frecuente fue el PI*ZZ (629, 60.2 %) seguido del PI*SZ (305, 29.2 %), PI*SS (41, 3.9 %) y otras variantes deficitarias raras (69, 6.6 %). La características clínicas de los participantes fueron similares a las de otras series, con una media de edad de 55 años y con un 71.8 % de sujetos afectados con enfermedad pulmonar y un 14 % con enfermedad hepática. La mayoría de los pacientes PI*ZZ tuvieron un deterioro concordante en ambos parámetros funcionales, FEV1 (%) y KCO (%); aquellos con deterioro únicamente del FEV1 (%) se asociaron con asma o bronquiectasias y aquellos con deterioro sólo del KCO (%) se asociaron con enfisema y afectación hepática, hallazgo no descrito previamente y que requiere de una mayor investigación posterior.

El tener mayor edad, el sexo masculino, un mayor número de exacerbaciones y niveles elevados de marcadores de inflamación (neutrófilos y plaquetas en sangre periférica) se asociaron con un mayor deterioro de la función pulmonar (FEV1 %), mientras que los niveles elevados de AAT se asociaron con mejor FEV1 (%) en el análisis multivariante.

Sólo un 30 % de los pacientes PI*ZZ recibieron terapia aumentativa; este bajo porcentaje es consecuencia de la participación de países en el registro donde el tratamiento sustitutivo no se encuentra financiado. Curiosamente, la mayoría de los pacientes con tratamiento aumentativo recibió pautas de administración diferentes a la recomendada como es la de dosis semanal de 60 mgs/kg; aunque la mayoría de los pacientes recibieron la pauta quincenal (120 mg/kg), otros recibieron la pauta de 180 mg/kg cada 3 semanas y 5 pacientes adaptaron sus pautas de administración a los niveles séricos de AAT, práctica frecuente pero no recomendada por los expertos.

Como era de esperar los pacientes PI*ZZ que recibieron tratamiento sustitutivo fueron con más frecuencia los casos índice y los más afectados por enfermedad pulmonar con un mayor deterioro de la función pulmonar y con un mayor número de exacerbaciones que los sujetos que no recibieron tratamiento sustitutivo.

Además en este estudio se refleja la heterogeneidad de la enfermedad con un 17.7 % (22 % de los PI*ZZ) con bronquiectasias y un 15.1 % (14.1 % de los PI*ZZ) con asma.

El artículo refleja sus limitaciones: la naturaleza transversal de los datos; sin embargo, como potencia del estudio presenta una amplia colección de datos de diferentes países con un único protocolo de inclusión y con un estrecho seguimiento y control de calidad de los datos incluidos.



New variants of alpha-1-antitrypsin: structural simulations and clinical expression

Gonzalez A, Belmonte I, Nuñez A, Farago G, Barrecheguren M, Pons M, Orriols G, Gabriel-Medina P, Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Esquinas C.

Respir Res. 2022 Dec 10;23(1):339. doi: 10.1186/s12931-022-02271-8.

Autor del comentario: Dr. Francisco Casas Maldonado. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

La AAT humana está codificada por el gen SERPINA1, localizado en la región 14q31-32,3 del extremo distal del cromosoma 14. Este gen está constituido por siete exones, tres no codificantes (IA, IB, IC), cuatro que codifican la información para sintetizar la proteína (II, III, IV y V) y seis intrones intercalados. La AAT consta de 394 aminoácidos de 52 kDa que normalmente está glicosilada en los residuos Asn46, Asn83 y Asn247. La estructura terciaria de AAT consta de 3 láminas β (A–C), 9 hélices α (A–I) y un bucle central reactivo (RCL), que es una región importante para la interacción inicial con la proteasa objetivo.

La AAT es una proteína que tiene flexibilidad conformacional con varias regiones involucradas en un gran reordenamiento estructural necesario para su función inhibidora de la proteasa. Esta proteína es susceptible a mutaciones que causan mal plegamiento, inactivación o acumulación intracelular de polímeros patógenos. Las sustituciones de un solo aminoácido en posiciones específicas de SERPINA1 podrían favorecer la transición a pliegues poliméricos disfuncionales o inactivos relacionados con la enfermedad. Hasta la fecha, se han identificado más de 150 mutaciones en SERPINA1 y, de ellas, 60 están implicadas en la patogenia de la enfermedad.

El estudio presentado por estos autores tiene como objetivo proporcionar un marco práctico para la identificación y el análisis de nuevas mutaciones de la AAT en un contexto clínico, combinando simulaciones estructurales y datos clínicos. Para ello, estudian a seis sujetos con DAAT moderada a grave portadores de cinco mutaciones, cuatro no descritas previamente (Gly95Alafs*18, Val210Glu, Asn247Ser, Pi*S + Asp341His y Pi*S + Leu383Phe + Lys394Ile), y presentan los resultados. Se desarrollaron y combinaron datos clínicos, ensayos de genotipado y fenotipado, mapeo estructural y caracterización conformacional a través de simulaciones de dinámica molecular (MD).

Las variantes producidas por mutaciones “sin sentido” de AAT descubiertas se localizaron tanto en la superficie de interacción como en el núcleo hidrofóbico de la proteína. Se aplicó el método de simulación MD para analizar el efecto estructural de los cambios mutacionales que tienen efectos variables en la flexibilidad conformacional de AAT, en el empaque hidrofóbico y en las propiedades electrostáticas de superficie.

Los cambios estructurales más graves se observaron en los modelos moleculares de doble y triple mutación (Pi*S + Asp341His y Pi*S + Leu383Phe + Lys394Ile). Los dos portadores presentaban alteración de la función pulmonar.



Las variantes raras pueden ser más frecuentes de lo esperado y, por lo tanto, en casos discordantes, la detección estandarizada de los alelos S y Z necesita complementarse con secuenciación de genes y enfoques estructurales.

La caracterización a nivel estructural de nuevas mutaciones de SERPINA1 patogénicas que codifican AAT circulante, podría proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos del mal plegamiento de la AAT en las enfermedades hepáticas y pulmonares, con implicaciones importantes para el diagnóstico molecular y el desarrollo terapéutico.

Los autores discuten la utilidad del modelado computacional para proporcionar evidencia de respaldo de la patogenicidad de variaciones raras de un solo nucleótido y caracterizan cinco variantes, cuatro de ellas previamente desconocidas, del gen SERPINA1, que definen nuevos alelos que contribuyen a la deficiencia de AAT.



Recombinant Alpha-1 Antitrypsin as Dry Powder for Pulmonary Administration: A Formulative Proof of Concept

Bianchera A, Alomari E, Michielon A, Bazzoli G, Ronda N, Pighini G, Zanotti I, Giorgio C, Mozzarelli A, Bettini R, Bruno S

Pharmaceutics. 2022 Dec 8;14(12):2754. doi: 10.3390/pharmaceutics14122754

Autora del comentario: Dr. Francisco Casas Maldonado. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) grave, que cumplen criterios para ello, pueden beneficiarse del tratamiento de reposición con AAT por vía intravenosa (iv), mediante infusiones semanales de AAT humana purificada.

El tratamiento de reposición con AAT por vía iv plantea problemas relacionados con el suministro de plasma, la posible transmisión de patógenos, los costos de purificación y, además, la administración parenteral es invasiva y solo el 3 % de la AAT infundida llega a los pulmones.

Una estrategia de tratamiento no invasiva es la administración de AAT humana por vía inhalada, ya sea mediante nebulización o con inhaladores de polvo seco (DPI). Ambos métodos tienen ventajas y desventajas. En el caso de los aerosoles líquidos, la penetración de las partículas en las vías respiratorias, un requisito clave para el efecto terapéutico, puede ser un problema potencial. Además, durante la nebulización, las proteínas pueden desnaturalizarse e inactivarse por oxidación o agregación en la interfaz aire-líquido o por estrés mecánico y degradación térmica. Por otro lado, la producción de DPIs se lleva a cabo con frecuencia mediante procesos, como el secado por congelación o el secado por aspersión, que pueden exponer la proteína a estrés térmico y físico-químico, provocando una reducción de su actividad. Sin embargo, el uso de inhaladores de polvo seco es más aceptado, tiene una mayor adhesión al tratamiento por parte de los pacientes y, además, mejora la calidad de vida con respecto al uso de nebulizadores ya que el tiempo necesario para la administración se reduce drásticamente en comparación con la nebulización.

Existen diferentes procesos patentados para obtener DPIs con tamaño de partículas respirables adecuados para alcanzar la vía aérea. Más recientemente, Kamada (Rehovot, Israel) presentó una solicitud de patente (EP3565584) que detalla la preparación de un polvo de AAT humana inhalable mediante secado por aspersión. Sin embargo, hasta el momento, no se ha publicado ningún trabajo revisado por pares y no hay datos disponibles sobre la estabilidad y la actividad de la AAT humana en esta formulación. En particular, se sabe que la AAT humana puede ser inactivada por oxidación de la metionina en posición 342, hecho observado también en fumadores de cigarrillos con DAAT.



Los autores de este artículo investigan una estrategia alternativa del tratamiento de reposición con AAT recombinante (rAAT) de *Escherichia coli* en polvo seco producido mediante secado por aspersión, administrada por vía inhalada mediante DPI. Dado que el proceso de secado por aspersión puede ser una fuente de estrés que provoque la degradación o desnaturalización de la proteína, los investigadores han prestado especial atención al efecto de los parámetros de formulación sobre la estabilidad de la proteína, así como a los posibles mecanismos de degradación. Se produjo rAAT purificada, activa y libre de endotoxinas con altos rendimientos y se formuló utilizando L-leucina y manitol como excipientes después de identificar las condiciones de compromiso para la actividad de la proteína y el buen rendimiento aerodinámico.

La actividad de la proteína se comprobó en cada paso resuspendiendo los polvos en tampón fosfato salino (PBS), cuantificando la proteína soluble y realizando el ensayo de la enzima antielastasa. Para evitar la oxidación, la solución de proteínas se secó por aspersión usando nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de salida se verificó durante toda la duración del secado y se registró como 65 °C. Una atmósfera libre de oxígeno, tanto durante la formulación como durante el almacenamiento del polvo seco, ralentizó la oxidación específica de la metionina y la inactivación de la AAT.

Finalmente, para investigar el posible papel de los restos de glicano en la formulación, se aplicó el mismo enfoque de formulación a la AAT derivada de plasma y se comparó con la rAAT. La terapia de reposición mediante infusión parenteral tiene como objetivo alcanzar una concentración sérica de al menos 11 μ M, que se estima corresponde a una concentración en el líquido pulmonar epitelial de 1,7 M (8,8 mg/dL). Para conseguir dicha concentración se deben administrar unos 50 mg de polvo (2 cápsulas de 25 mg de la formulación).

Estos autores presentan un trabajo de investigación novedoso e innovador de tratamiento de reposición con rAAT de *Escherichia coli* administrada por vía inhalada mediante DPI, que podría representar una alternativa a los tratamientos actuales del DAAT, evitando su administración parenteral semanal, generalmente en hospital de día.