



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



The impact of alpha-1 antitrypsin deficiency alleles on lung cancer

Autor del comentario: Dr. Sergio Curi. Neumólogo asesor del REDAAT. Hospital Universitario De Navarra.

José María Hernández-Pérez, Carolina Ramos-Izquierdo, Juan Marco Figueira-Gonçalves, Francisco Martínez-Bugallo, Yolanda Ramallo-Fariña, Lorenzo Pérez-Negrín.

Transl Cancer Res. 2024 Feb 29;13(2):1125-1130. doi: 10.21037/tcr-23-743.

Algunos estudios han demostrado que portar un alelo de deficitario de Alfa -1 antitripsina (AAT) es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón (CP), independientemente del grado de consumo de tabaco. Al respecto, se han postulado diversas teorías como, por ejemplo, que el ambiente tisular generado por el desequilibrio proteasa-antiproteasa favorece la acción cancerígena, o que la presencia de niveles bajos de AAT promueve la progresión neoplásica al inhibir la capacidad apoptótica de las células tumorales que, junto con la elastasa de los neutrófilos, pueden activar metaloproteinasas de la matriz que intervienen en la invasión tumoral y el origen de la metástasis. Sin embargo, poco se conoce sobre si portar un alelo deficitario puede tener algún tipo de impacto en el pronóstico y la evolución del CP.

El Dr. Hernández y cols, realizaron un estudio prospectivo observacional que incluyó a pacientes diagnosticados de CP entre diciembre de 2017 y agosto de 2020 en el Hospital Universitario “Nuestra Señora de Candelaria” con la intención de arrojar luces en este aspecto. Se registraron la edad de los pacientes, antecedentes tabáquicos, índice de masa corporal, niveles séricos de AAT al momento del diagnóstico, genotipo de AAT, tipo histológico del CP, y las principales comorbilidades. La estadificación del CP se llevó a cabo mediante el sistema TNM de la octava edición. Se cuantificó la concentración sérica de AAT mediante nefelometría y se determinó el genotipo. Los dos alelos deficitarios más comunes (Pi^*S y Pi^*Z) se genotiparon mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Los genotipos obtenidos se correlacionaron con los valores plasmáticos de AAT de referencia del centro. A los pacientes con niveles séricos de AAT que no coincidían con los esperados para los genotipos S/Z obtenidos se les realizó la secuenciación completa del gen SERPINA1. Finalmente, según el genotipo de AAT, los pacientes se dividieron en el grupo con deficiencia ($\text{Pi}^*\neq\text{MM}$) o sin deficiencia ($\text{Pi}^*=\text{MM}$).

En 164 pacientes se completó el análisis, siendo la duración media del seguimiento de 13 ± 10 meses. Fallecieron 92 pacientes (56,1 %), con un seguimiento medio de 9 ± 7 meses. Los pacientes se clasificaron en estadio I (4,2 %), estadio II (8,3 %), estadio III (31,2 %) y estadio IV (56,3 %), según el TNM, y el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (40,9 %). Veintiocho pacientes (17 %) resultaron portadores de un alelo deficiente (26 Pi^*MS , 1 Pi^*MZ , 1 $\text{Pi}^*\text{MMbeerlen}$). Los autores no encontraron diferencias significativas en las características basales entre $\text{Pi}^*\neq\text{MM}$ y $\text{Pi}^*=\text{MM}$, incluidos los niveles séricos de AAT. Sin embargo, los pacientes del grupo $\text{Pi}^*\neq\text{MM}$ tuvieron un mayor riesgo de muerte en los



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

primeros 6 meses después del diagnóstico en comparación con sujetos Pi^{*}=MM (HR = 2,04; IC del 95 %: 1,04-4,0; P = 0,038). Además, se realizó un segundo análisis excluyendo el CP de células pequeñas, manteniéndose el aumento en la mortalidad en los primeros 6 meses en aquellos sujetos portadores de alelos deficientes (HR = 2,24; IC 95 %: 1,11-4,55; P = 0,025). Señalan los autores que, el hecho de que no hubiese diferencias significativas entre los niveles séricos de AAT en pacientes portadores de un alelo deficiente en comparación con pacientes sin deficiencia, podría deberse a un problema en la actividad de la AAT y por tanto no en su cantidad sino en su funcionalidad, donde a pesar de niveles normales o incluso elevados de AAT, dicha proteína tiene poca o nula actividad antielastasa.

Ante estos resultados concluyen los autores, que la presencia de un genotipo deficiente de AAT podría ser un potencial marcador pronóstico en el CP avanzado y, si bien se necesitan estudios más amplios que justifiquen sus hallazgos, estos datos proporcionan un punto de partida para futuras líneas de investigación.