



Improving the Laboratory Diagnosis of M-like Variants Related to Alpha1-Antitrypsin Deficiency

Valentina Barzon, Stefania Ottaviani, Alice M. Balderacchi, Alessandra Corino, Davide Piloni, Giulia Accordino, Manuela Coretti, Francesca Mariani, Angelo G. Corsico, Ilaria Ferrarotti.

Int J Mol Sci. 2022 Aug 30. doi: <https://10.3390/ijms23179859>

Autora del comentario: Dr. Mario A. González Carracedo. Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias (IETSPC). Universidad de La Laguna.

Las distintas variantes de la proteína Alfa-1 antitripsina (AAT) han sido tradicionalmente caracterizadas mediante isoelectroenfoque (IEF), una técnica desarrollada en la etapa previa a la revolución molecular que sigue siendo ampliamente utilizada para el diagnóstico del DAAT. Básicamente, las diferentes variantes de AAT presentes en el suero son identificadas con letras mayúsculas, según su patrón de migración específico en el gel de IEF. Las variantes de tipo M (*medium*) presentan un patrón de migración similar al observado para la AAT de referencia, mientras que las variantes de tipo S (*slow*) y Z (*very slow*), que se asocian con el 95% de casos de DAAT, pueden ser identificadas de una forma relativamente sencilla. Sin embargo, el continuo descubrimiento de nuevos alelos del gen *SERPINA1*, hace que sea cada vez más difícil dilucidar lo que está ocurriendo a nivel molecular a partir del fenotipo observado mediante IEF. Un ejemplo son las variantes *M-like*, ya que son sintetizadas normalmente a partir de alelos poco frecuentes del gen *SERPINA1*, pero presentan un patrón de migración similar al observado para la AAT de tipo M. En este contexto, los autores proponen mejoras aplicables al método de diagnóstico mediante IEF, para caracterizar la variante patológica conocida como M_{Wurzburg}. Además, se centran en la variante M_{Whitstable}, ya que se trata de una variante muy poco estudiada, y difícilmente detectable mediante IEF.

En un primer análisis retrospectivo, los autores partieron de 76 pacientes portadores del alelo M_{Wurzburg}, genotipados según datos previos de secuenciación del gen *SERPINA1*. El análisis de estas muestras mediante IEF les permitió detectar un patrón de migración característico para la variante M_{Wurzburg}, que la diferencia del resto de variantes *M-like*. Para validar sus resultados, seleccionaron otros 18 pacientes portadores de la variante M_{Wurzburg}, pero esta vez caracterizados únicamente mediante IEF. Tras secuenciar el exón V del gen *SERPINA1*, dos de ellos presentaron el genotipo normal (PI*MM), un paciente presentó el genotipo PI*SM_{Wurzburg}, y los 15 restantes fueron genotipados como PI*MM_{Wurzburg}. El 43.8% de los portadores del alelo M_{Wurzburg} habían presentado patologías pulmonares, y el 6.3% presentó un cuadro hepático. Teniendo en cuenta el historial de todos los pacientes analizados en su laboratorio en los últimos 16 años (10.660), los autores estiman que 6 de cada 1000 pacientes portan el alelo M_{Wurzburg}, un valor aproximadamente 10 veces superior a la frecuencia estimada para este alelo a nivel global y en Europa. Entre los portadores del alelo M_{Wurzburg}, el 70% de los individuos presentaron un genotipo PI*MM_{Wurzburg} y DAAT moderada, mientras que el 30% restante presentaron deficiencia severa, al combinar el alelo M_{Wurzburg} con otras variantes decientes.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

En el caso de la variante $M_{Whitstable}$, 36 de 7885 (0.46%) pacientes fueron identificados como portadores, según datos de secuenciación del gen *SERPINA1* (30 con genotipo $PI^*MM_{Whitstable}$, cinco $PI^*ZM_{Whitstable}$ y uno $PI^*SM_{Whitstable}$). En otros 31 pacientes, para los que no se disponía de datos moleculares, el alelo $M_{Whitstable}$ fue detectado en 3 individuos, mediante secuenciación del intrón IV del gen. La concentración media de AAT en el suero de los 39 individuos portadores del alelo $M_{Whitstable}$ fue de 87,5 mg/dL, un grado de DAAT similar al de la población PI^*MZ , por lo que es necesario prestar mayor atención a esta variante durante en el algoritmo de diagnóstico.

A nivel general, este trabajo pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo el diagnóstico mediante IEF en laboratorios de referencia, ya que las herramientas de diagnóstico rápido, por sí solas, no suelen ser capaces de detectar ciertas variantes potencialmente patológicas. Además, es necesario integrar y consolidar técnicas moleculares en el algoritmo de diagnóstico de DAAT. En este sentido, las técnicas basadas en la secuenciación de tercera generación presentan una clara ventaja, ya que permiten secuenciar regiones del genoma mucho más largas, lo que es esencial a la hora de identificar variantes intrónicas del gen *SERPINA1*, como es el caso del alelo $M_{Whitstable}$.