



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

## Novel SERPINA1 alleles identified through a large alpha-1 antitrypsin deficiency screening program and review of known variants

Gayle S. Wiesemann, Regina A. Oshins, Tammy O. Flagg, Mark L. Brantl

**Chronic Obstr Pulm Dis. 2022 Oct 24. doi: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0321>**

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

El 95% de los casos de deficiencia de Alfa-1 antitripsina (DAAT) están relacionados con las variantes S y Z del gen *SERPINA1*. Sin embargo, se han identificado otras muchas variantes menos frecuentes que también pueden causar DAAT, y/o pérdida de funcionalidad de la AAT. A pesar de que estas variantes raras no suelen estar presentes en la mayoría de pacientes con DAAT, su caracterización molecular es muy importante para el desarrollo de nuevas terapias, ya que proporcionan información valiosa sobre elementos estructurales clave de la AAT y, por tanto, sobre su papel en el desarrollo de DAAT y en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Los autores han llevado a cabo un amplio screening en busca de nuevas variantes del gen *SERPINA1*, a partir de pacientes con trastornos hepáticos, pulmonares y/o antecedentes familiares relacionados con DAAT. Los niveles de AAT fueron estimados mediante nefelometría, y se genotipó los alelos S y Z del gen *SERPINA1* mediante PCR en tiempo real. Cuando se detectó inconsistencia entre los niveles de AAT, el genotipo, y/o el fenotipo de AAT obtenido mediante isoelectrofoque, se estudió la presencia de otras variantes del gen *SERPINA1*, mediante PCR de fusión y secuenciación de los exones II-V. Además, los autores utilizaron el servidor Polyphen-2 para predecir las consecuencias funcionales de estas mutaciones a nivel proteico.

En total, se identificaron 22 nuevas variantes en el gen . La mayoría de ellas fueron detectadas en pacientes asintomáticos. Sin embargo, tres variantes se encontraron en pacientes jóvenes con sintomatología pulmonar (I<sub>Orange</sub>, Q0<sub>San Francisco</sub> y Q0<sub>Knoxville</sub>). Los autores describen 13 nuevos alelos nulos, la mayoría en el fondo genético M1, y uno (Q0<sub>fosston</sub>) en el fondo genético M2. Curiosamente, de los siete nuevos alelos deficientes caracterizados, solo uno (VGallipolis) se detectó en el fondo genético M1, al igual que los dos nuevos alelos normales detectados en este trabajo (P<sub>Connellsville</sub> y N<sub>Hartford City</sub>).



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

El análisis de modelización a nivel de AAT reveló que una de las nuevas variantes deficitarias ( $Z_{\text{Little Rock}}$ ), a pesar de presentar una movilidad electroforética similar a la variante clásica  $\text{PI}^*Z$ , no está relacionada con el alelo Z, poniendo manifiesto la importancia de la caracterización molecular. Del mismo modo, el modelizado de la variante  $Q0_{\text{Chillicothe}}$  permitió a los autores obtener una posible explicación sobre la implicación de esta mutación nula en la estructura de la AAT. A partir de una amplia revisión bibliográfica, identificaron artículos científicos sobre detección de variantes del gen *SERPINA1*, recopilando información sobre 35 variantes normales del gen *SERPINA1*, 53 alelos deficitarios, 48 alelos nulos, y 48 alelos identificados mediante isoelectrofoque. Estos datos, sumados a las nuevas variantes descubiertas en este trabajo, confirman la existencia de al menos 206 variantes en el gen *SERPINA1*.

A nivel general, este trabajo pone de manifiesto dos aspectos clave para el diagnóstico de la DAAT, y para el desarrollo de nuevas terapias. Por una parte, confirma la necesidad de continuar con la caracterización molecular de nuevas variantes de gen *SERPINA1*, que debe ser llevada a cabo junto con un registro estricto de los detalles clínicos de cada paciente. Por otra, pone de manifiesto la ventaja que supone el uso de herramientas bioinformáticas de modelización para esclarecer los efectos funcionales de estas variantes a nivel de la AAT, y su uso potencial para el descubrimiento y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.