



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 Brantly

Chronic Obstr Pulm Dis. 2023 Jan 25;10(1):7-21. doi: 10.15326/jcopdf.2022.0321

Autora del comentario: Dr. Francisco Dasí Fernández. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA.

En este trabajo los autores describen la identificación de 22 alelos no descritos previamente en el gen *SERPINA1*. El screening inicial se realizó en base a la historia clínica familiar de los pacientes que era susceptible de un posible diagnóstico de DAAT. Los criterios para un screening más amplio se basaron en:

1. Niveles plasmáticos de AAT menores de 10 μ M, y
2. Un primer screening mediante discriminación alélica (qPCR) de los alelos S y Z.

En aquellos casos en los que no existía concordancia entre los niveles plasmáticos de AAT y los fenotipos MZ, SZ o ZZ se llamaba al médico responsable del paciente y se invitaba al paciente a unirse al programa de screening de la alpha-1 Foundation. En estos casos se realizó la secuenciación del ADN en base a los siguientes criterios:

1. Discriminación alélica con resultado no-S no-Z,
2. Niveles plasmáticos de AAT menores de 10 μ M, y
3. Patrón de movilidad en isoelectroenfoque inusual.

Con el fin de conocer la posible patogenicidad de las nuevas mutaciones descubiertas, las secuencias polimórficas se introdujeron en el programa PolyPhen-2, el cual predice el impacto de las sustituciones de aminoácidos sobre la estructura y función de la AAT. Un score > 0.8 indica que la mutación es probablemente patogénica.

Basándose en esta estrategia, los investigadores descubren 22 nuevas mutaciones de las que 13 representan alelos nulos, 7 son deficientes y 2 son normales. Los 7 alelos deficientes presentaban un score > 0.8 y una historia clínica de enfermedad respiratoria y/o hepática, lo que como ya se ha comentado anteriormente indica posible patogenicidad y deberían, por tanto, ser tenidas en cuenta desde el punto de vista clínico.

Por último, los autores hacen una revisión bibliográfica con el fin de construir unas tablas excelentes en las que describen las diferentes mutaciones clasificadas en nulas, deficientes y normales.