



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



## Assessing inflammatory protein biomarkers in COPD subjects with and without alpha-1 antitrypsin deficiency

Autor del comentario: Dr. Ramón Tubío Pérez. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Ourense.

Matthew Moll, Brian D Hobbs, Katherine A Pratte, Chengyue Zhang, Auyon J Ghosh, Russell P Bowler, David A Lomas, Edwin K Silverman, Dawn L DeMeo.

*Respir Res.* 2025 Jul 15;26(1):247. doi: 10.1186/s12931-025-03320-8.

**Introducción:** Existen diferencias en el riesgo de desarrollar EPOC en los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) con genotipo Pi\*ZZ. Este hecho podría deberse a la existencia de procesos inflamatorios intermedios con independencia del grado de tabaquismo. Los autores hipotetizan la existencia de biomarcadores inflamatorios proteicos en pacientes con EPOC sin DAAT que se asocian con EPOC moderado-grave en individuos con DAAT.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes procedentes de los estudios COPDGene (Pi\*MM) y AAT Genetic Modifiers Study (GMS) (Pi\*ZZ). Se analizaron aquellas proteínas que tuvieran relevancia con el FEV1/FVC. Se aplicaron modelos de regresión multivariable ajustados por edad, sexo, tabaquismo y factores familiares. Se construyeron redes de interacción proteína-proteína (PPI) para interpretar los hallazgos y se realizaron análisis de repurposing farmacológico. Además, se elaboró un protein risk score (protRS) entrenado en COPDGene y validado en AAT GMS. Finalmente, se aplicaron modelos de machine learning (random forest) para identificar los biomarcadores más predictivos de EPOC en Pi\*ZZ.

**Resultados:** Se incluyeron 4446 individuos Pi\*MM y 352 Pi\*ZZ. De todas las proteínas analizadas 16 se relacionaron con obstrucción al flujo aéreo, 14 de las cuales se expresaban en altas concentraciones a nivel pulmonar. Su función se relaciona con la regulación del sistema inmunitario, señalización de citoquinas e interleukinas y metaloproteinasas de matriz. 11 proteínas se relacionaron con el tratamiento aumentativo, entre ellas la IL4R. Se identificaron antibióticos, fármacos tiroideos, terapias hormonales y antihistamínicos como potenciales adyuvantes en el tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. El protRS mejoró significativamente la predicción de EPOC moderada-severa en Pi\*ZZ (AUROC 0.86 combinado con factores clínicos vs. 0.80 solo clínicos). El biomarcador más importante en el modelo fue AGER, previamente asociado a enfisema y riesgo de EPOC en estudios genómicos.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

**Conclusiones:** Se han identificado 16 proteínas relacionadas con la EPOC y procesos inflamatorios que permiten predecir la obstrucción al flujo aéreo en pacientes con DAAT tras ajustar por edad y tabaquismo. El riesgo de EPOC en pacientes con DAAT se ve modulado por la activación inmune y procesos inflamatorios. Aunque la investigación es transversal y requiere validación longitudinal, ofrece una base sólida para futuras estrategias de prevención, estratificación de riesgo y tratamientos complementarios en AATD y EPOC.