



Ponto de situação sobre as mutações causadoras de DAAT.

Autor do comentário: Prof^a Susana Seixas. PhD, Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Porto

Susana Seixas, Patrícia Isabel Marques

Appl Clin Genet. 2021 Mar 22; 14:173-194. doi: 10.2147/TACG.S257511. eCollection 2021

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é causada por mutações no gene SERPINA1 e constitui uma das doenças genéticas mais prevalentes na Europa, mas que permanece ainda subdiagnosticada.

Embora a principal consequência da DAAT seja a redução dos níveis circulantes da proteína alfa-1 antitripsina (AAT), esta condição está associada a um risco aumentado de doença respiratória no adulto e hepática em crianças e adultos.

Duas variantes patogénicas, designadas por S e Z, e dois genótipos de risco, um mais severo - ZZ e outro mais moderado - SZ, têm sido os principais implicados na DAAT. No entanto, múltiplos esforços de caracterização de populações saudáveis e de pacientes com DAAT têm revelado um elevado número de mutações no gene SERPINA1 que ultrapassam atualmente as 500. Apesar de muitas destas variantes poderem ser benignas, estima-se que cerca de um terço possam conduzir à DAAT.

De um modo geral, as mutações de SERPINA1 podem ser classificadas como de *perda-ou ganho-de-função* em concordância com as suas consequências patofisiológicas. Enquanto que as mutações de *perda-de-função* estão diretamente relacionadas com a diminuição da AAT circulante e uma menor atividade inibitória contra a elastase neutrofílica e outras proteases, fundamental na homeostase dos tecidos pulmonares. As de *ganho-de-função* estão associadas à polimerização da AAT, o que resulta num aumento do stress no retículo endoplasmático e na morte celular de hepatócitos e pneumócitos, promovendo ainda uma resposta inflamatória exacerbada no interstício pulmonar. As variantes deficientes e nulas (e.g. Q0_{Ourem}) enquadram-se na categoria de *perda-de-função*. Por sua vez, o *ganho-de-função* aplica-se às variantes polimerogénicas Z e M_{Malton}, mas também à variante S. Aqui salienta-se a recente indicação de que num genótipo SZ a presença de uma forma Z pode condicionar a formação de heteropolímeros com a proteína S. Este fenómeno parece justificar a doença hepática em pacientes SZ particularmente quando existe um segundo fator de risco como o alcoolismo, sendo, no entanto, desconhecido um mecanismo semelhante na doença respiratória. Um caso único de *ganho-de-função* ocorre na variante Pittsburgh onde a atividade inibitória da AAT é modificada para a trombina.

Em síntese, os dados atuais apontam para uma contribuição significativa de outras variantes patogénicas na DAAT podendo estas atingir 17% dos casos. Torna-se assim imperativo considerar esta diversidade mutacional no diagnóstico da DAAT e continuar a estimular o conhecimento dos diferentes mecanismos de doença e dos seus fatores de risco em associação com a *perda- e ganho-de-função* da AAT.