



## Revisão sistemática das variantes raras causadoras de deficiência de alfa1-antitripsina (DAAT)

**Autor del comentario:** Dra. Susana Seixas. *PhD, BSc, i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto; IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal*

Ilaria Ferrarotti, Marion Wencker, Joanna Chorostowska-Wynimko

**Orphanet J Rare Dis.** 2024 Feb 22;19(1):82. doi: 10.1186/s13023-024-03069-1

A DAAT é uma condição genética rara de transmissão codominate causada por mutações no gene *SERPINA1*. Atualmente, para além das variantes patogénicas mais comuns, Z e S, estão descritas muitas outras ( $N > 200$ ) que podem ser associadas a uma redução da alfa-1-antitripsina no soro, afetar a sua função inibitória de proteases ou conduzir à sua polimerização intracelular.

Neste estudo é efetuada uma extensa revisão da literatura (últimos 56 anos) que tem por objetivo determinar à escala global quais as variantes raras mais frequentes e qual a sua importância no diagnóstico da DAAT. Dos 4945 artigos inicialmente selecionados, após uma revisão criteriosa foram considerados 864, tendo sido contabilizadas um total de 7631 variantes correspondentes a 216 mutações distintas. Na sua maioria, as variantes foram identificadas em heterozigota, sendo 1492 nulas e o alelo F a variante mais comum ( $N = 1281$ ). Apenas 13 mutações registaram números elevados ( $N > 100$ ) em contraste com 75 que foram descritas apenas uma vez.

Na Europa, onde foram recolhidos mais dados, os alelos F, I, Mmalton, Plowell e o Q0ourém são os mais comuns, mas com assinalável variação regional. Enquanto o alelo F é mais frequente no Reino Unido, o Mmalton é o mais comum em Espanha e na Itália, e em Portugal o mais prevalente é o Q0ourém. No entanto, é preciso ter algum cuidado na interpretação destes resultados uma vez que são baseados em casos sintomáticos e em rastreios familiares que podem afetar as estimativas do estudo. Outro ponto relevante é a possível redundância das variantes consideradas, uma vez que algumas foram caracterizadas unicamente por separação eletroforética da proteína, sendo desconhecida a mutação genética subjacente. Noutras situações a mesma mutação foi reportada em distintas ocasiões e áreas geográficas, ou associada a diferentes alelos base (e.g. Mmalton e Mpalermo). A adoção da uma nomenclatura padrão atualmente utilizada nas bases de dados genómicas é por isso recomendada no sentido de simplificar e uniformizar a descrição das variantes do gene *SERPINA1*.

Neste contexto é fundamental que o diagnóstico genético de DAAT seja capaz de identificar qualquer variante rara. Basicamente, este deve ser adaptado à região geográfica ou origem do paciente, não ser restrito a um painel fixo de mutações e combinar diferentes métodos de análise que permitam identificar desde variantes nulas a não funcionais como o alelo F. Embora não existam dados suficientes que permitam avaliar a eficácia terapêutica em genótipos raros, deve ser sempre realizada uma abordagem pragmática destes doentes.