



O que sabemos sobre a prevalência de alelos raros?

Autor do comentário: Dra. Catarina Guimarães. MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

José Luis Lopez-Campos, Noelia Rapun, Karen Czischke, José R Jardim, Mariano Fernandez Acquier, Abraham Ali Munive, Hakan Günen, Estrella Drobic, Marc Miravittles, Lourdes Osaba

Hum Genomics. 2023 Jun 5;17(1):48. doi: 10.1186/s40246-023-00497-1

No circuito de diagnóstico da Progenika é usado o Teste da Gota Seca ou o Escovado da Mucosa Oral como amostra para a genotipagem em doentes com suspeita de DAAT. São identificadas as 14 variantes que se julgam ser as mais frequentes, nomeadamente PI*S, PI*Z, PI*I, PI*M_{procida}, PI*M_{malton}, PI*S_{iiyama}, PI*QO_{granite falls}, PI*QO_{west}, PI*QO_{bellingham}, PI*F, PI*P_{lowell}, PI*QO_{mattawa}, PI*QO_{clayton}, e PI*M_{heerlen}. Posteriormente é realizada a genotipagem pela sequenciação do gene *SERPINA1* sempre que for solicitado pelo médico responsável ou se o resultado da genotipagem prévia não estiver de acordo com o nível sérico de AAT.

Com o objetivo de perceber melhor a prevalência das mutações raras, foram avaliadas 30,827 amostras de indivíduos com suspeita de DAAT, em 6 países (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Espanha e Turquia). Excluindo as novas mutações identificadas (4 no total), foram identificados 818 casos (2.6 %) de alelos raros, a maioria em heterozigotia sendo o PI*MM_{malton} o mais frequente, e 20 casos em homozigotia com maior prevalência o PI*M_{malton}M_{malton}. Os alelos raros mais frequentes foram os alelos M-like, PI*M_{malton} e PI*M_{heerlen}, seguidos do alelo PI*I e PI*F. Espanha foi o país com maior prevalência destes alelos raros seguido do Brasil, apresentando a Turquia uma prevalência mais alta de alelos raros. O alelo nulo mais frequente foi o PI*QO_{mattawa}. Das 14 mutações incluídas no painel da Progenika, não se detetaram os alelos PI*S_{iiyama}, PI*QO_{granite falls} nem PI*QO_{west}. Outros alelos não incluídos neste painel e que foram identificados pela sequenciação do gene foram os alelos PI*M_{würzburg}, PI*Z_{bristol}, and PI*Z_{wrexham}, e os alelos nulos PI*QO_{porto}, PI*QO_{madrid}, PI*QO_{brescia} e PI*QO_{kayseri}.

Apesar da prevalência de alelos raros parecer ser importante, é essencial lembrar que esta população foi selecionada, ou seja, são casos suspeitos de DAAT e não a população em geral. Algumas amostras também não foram submetidas a sequenciação completa por falta de informação sobre o valor sérico de AAT, o que pode subestimar estes resultados. Os casos de hepatopatia sem causa identificada também contribuem para algum desvio nos resultados uma vez que as amostras foram enviadas por médicos mais vocacionados para a patologia respiratória, ou seja, as mutações raras associadas a patologia hepática foram subdiagnosticadas.

Esta avaliação permitiu identificar vários alelos raros e nulos não incluídos no painel de diagnóstico inicial, e ter mais informação sobre a sua prevalência e distribuição geográfica nestes 6 países incluídos. Assim, com estudos incluindo um maior número de doentes, uma nova perspetiva sobre a distribuição destes alelos raros nos diferentes países pode ser definida, bem como uma melhor caracterização do impacto fisiopatológico destes alelos raros e das novas mutações.