

Serie de Revisión

DEFICIENCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA · 6: TRATAMIENTOS NUEVOS Y EMERGENTES PARA LA DEFICIENCIA DE α_1 -ANTITRIPSINA

R. A. Sandhaus

.....
Thorax 2004; **59**: 904-909 reproducido con permiso de BMJ Publishing Group.

La Deficiencia de Alfa₁-antitripsina (AAT) es una condición genética que aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar o hepática así como otras patologías asociadas. La mayoría de los tratamientos de los individuos afectados no está dirigida específicamente a la Deficiencia de AAT sino que se focaliza en la enfermedad resultante. Actualmente, el único agente terapéutico específico disponible--el reemplazo endovenoso con la proteína AAT derivada de plasma--se comercializa en un número limitado de países. Están comenzando a emerger tratamientos dirigidos a corregir la anomalía genética subyacente, suplementando o modificando el producto génico y deteniendo o revirtiendo el daño tisular. Estas estrategias innovadoras podrían ser efectivas en modificar o eliminar las enfermedades asociadas a la Deficiencia de AAT.

.....
La Deficiencia de Alfa₁-antitripsina, también conocida como deficiencia del inhibidor de proteinasa α_1 o simplemente Alfa-1, es una enfermedad genética que aumenta el riesgo de desarrollar una variedad de patologías incluyendo enfisema pulmonar y cirrosis hepática. Está causada por mutaciones en el gen que codifica a la glicoproteína de 52 kDa α_1 -antitripsina (AAT)^{1,2}, la principal serpin³ del organismo. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 del genoma humano⁴. Cuando la Deficiencia de AAT fue descrita por primera vez en 1963⁵, se la veía como una rara enfermedad que afectaba a individuos jóvenes con enfisema severo. Actualmente se la considera una condición genética con una prevalencia relativamente alta, que puede tener varias presentaciones clínicas que van desde ausencia de efectos sobre la salud, pasando por la típica enfermedad crónica del pulmón o hígado en los individuos mayores, hasta la más clásica cirrosis neonatal o enfisema precoz en los adultos jóvenes⁶⁻⁸.

Se han identificado más de 100 variantes alélicas de este gen de las cuales 34 han sido asociadas con una deficiencia cuantitativa o funcional de la AAT circulante⁹. En su forma clásica, una mutación heredada en el gen AAT causa la fabricación de una AAT anormal en los hepatocitos del hígado, que se transporta a la circulación con menor velocidad. El hígado es la fuente principal de la AAT circulante y este problema de transporte conduce a bajos niveles de AAT en la sangre y los tejidos.

El inhibidor de proteinasa o sistema Pi ha sido utilizado para dar nombre a las numerosas mutaciones del gen AAT¹⁰. El genotipo normal es el Pi M y la clásica deficiencia severa se asocia con el genotipo Pi Z. Los individuos con el genotipo Pi Z tienden a tener niveles circulantes de AAT que son el 10-15% de los niveles de individuos con el genotipo Pi M¹¹. Otros genotipos asociados con deficiencia severa incluyen al Pi SZ, Pi Z/Null y Pi Null, así como otros tipos más raros^{1,12}. Se han identificado genotipos que conducen a la producción de una proteína que es disfuncional como inhibidor de la elastasa y conllevan un riesgo aumentado de desarrollar enfisema, pero se liberan en niveles normales a la circulación^{9,13}. Se ha estimado que hay aproximadamente 100.000 individuos deficientes severos en Estados Unidos y cerca de 25 millones de portadores de al menos un gen AAT deficiente^{14,15}. Se han sugerido cifras similares para la población europea. Se estima que actualmente menos del 6% de los deficientes severos han sido identificados. En general, la expresión co-dominante del gen AAT lleva a que los portadores tengan niveles intermedios de AAT en circulación. La deficiencia severa de AAT y, en menor grado, el tener un solo gen deficiente conducen a un riesgo aumentado de desarrollar enfisema pulmonar^{16,17}, insuficiencia hepática en recién nacidos y niños^{6,18}, daño hepático con cirrosis en adultos^{19,20}, pancreatitis necrotizante²¹⁻²⁴, bronquiectasias^{25,26} y probablemente otras enfermedades^{21,27,28}.

ROL DE LA AAT

No parece haber un mecanismo unificado para la colección de enfermedades asociadas a la Deficiencia de AAT. Mientras que la AAT es el arquetipo de la familia de las serpinas y es un muy efectivo inhibidor de enzimas proteolíticas como la elastasa de los neutrófilos^{29,30}, se ha demostrado también que tiene propiedades tanto pro- como anti-inflamatorias³¹⁻³⁴. El clásico modelo de enfisema pulmonar, patogénesis debida a la proteinasa, basado en modelos animales de enfisema y nuestra comprensión de la actividad de serpinas de la AAT sugieren que el enfisema pulmonar asociado con Deficiencia de AAT se debe a la actividad proteolítica desenfrenada de la elastasa de los neutrófilos sobre el tejido conectivo pulmonar que conduce a la destrucción de los alvéolos^{29,35-37}. Este modelo continúa aceptado actualmente aunque hay evidencia creciente que los caminos que llevan al enfisema pulmonar son más complejos y sinuosos³⁸⁻⁴⁰.

A pesar que no se discute la eficacia de la AAT como inhibidor de serin proteinasas, existen evidencias de otras propiedades que también pueden jugar un rol en la enfermedad debido a su deficiencia. Se ha visto que la mutación Pi Z lleva a la producción de una proteína que tiende a polimerizarse tanto dentro del hepatocito¹¹ como en los pulmones⁴¹. Esta AAT polimerizada puede ser pro-inflamatoria³²⁻⁴², actuando como (o simulando la liberación de) un quimioattractante de células fagocíticas. Además, la inactivación oxidativa de AAT parece jugar un rol principal en la regulación local de esta antiproteinasas⁴³⁻⁴⁷ y, tal vez, en los efectos del humo del cigarrillo sobre el pulmón, aún en individuos con AAT normal⁴⁸⁻⁴⁹.

Si bien el balance de proteinasas-antiproteinasas también puede jugar un rol en la enfermedad hepática causada por la Deficiencia de AAT, la mayoría piensa que los culpables más probables de esta enfermedad asociada son la retención de la proteína que se pliega incorrectamente y se polimeriza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos de individuos afectados, así como la respuesta de los hepatocitos a esta proteína retenida^{7, 11, 50-52}. Las vasculitis, paniculitis necrotizante y la granulomatosis de Wegner asociadas a la Deficiencia de AAT tienen fisiopatologías aún más oscuras.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PASADOS Y PRESENTES

Con estos conocimientos de base, los científicos de dentro y fuera de la industria farmacéutica han intentado desarrollar tratamientos específicos para la Deficiencia de AAT. La AAT es un reactante de fase aguda y, como tal, su síntesis aumenta durante episodios de inflamación sistémica o *stress*. Los primeros intentos de idear tratamientos específicos para la Deficiencia de AAT se basaron en este atributo⁵³. El Danazol, un andrógeno, es capaz de estimular la respuesta de fase aguda y se lo utilizó para estimular la producción hepática de AAT. Si bien con este tratamiento se documentaron incrementos en los niveles de AAT circulante estadísticamente significativos, fue imposible detectar una respuesta clínica a esos pequeños cambios.

En la década del '80 se observó que la AAT podía ser purificada en cantidad a partir del plasma de individuos sanos e inyectada por vía endovenosa a individuos con Deficiencia de AAT⁵⁵. Esta terapia de reemplazo endovenosa mostró incrementar los niveles circulantes de AAT así como los niveles en el lavado bronco alveolar (BAL, por sus siglas en inglés). En base a la evaluación de los niveles de AAT circulante en un grupo pequeño de pacientes Pi SZ con y sin enfisema pulmonar, se encontró que los individuos con niveles de AAT circulante > 15 μ M (80 mg/dl) parecían estar protegidos de la destrucción pulmonar y ese nivel se convirtió en el mínimo a alcanzar en la terapia de reemplazo endovenosa. Una dosis de 60 mg/kg de peso corporal de esta AAT purificada administrada semanalmente, mantenía los niveles por encima de ese umbral y aumentaba significativamente los niveles de AAT en BAL. Esta se convirtió en la dosis recomendada de Prolastin cuando su comercialización por parte del laboratorio Cutter fue aprobada en Estados Unidos a finales de 1987^{56, 57}. Actualmente la comercializa Bayer Biologicals (West Haven, Connecticut, USA) en Estados Unidos, Canadá, Alemania, España, Italia y Suiza y continúa siendo el tratamiento específico más ampliamente prescrito para la enfermedad pulmonar asociada con la Deficiencia de AAT. En Estados Unidos han recibido últimamente aprobación para su comercialización dos nuevos productos derivados de plasma humano, para ser administrados por vía endovenosa (Zemaira, ZLB Behring, PA, y Aralast, Baxter Healthcare, IL). Basados en estudios clínicos en ejecución, se espera que otras dos compañías entren en el mercado de la terapia de reemplazo endovenosa en los próximos años.

Una preocupación importante con respecto a estos productos es la falta de documentación concluyente sobre su eficacia para prevenir la enfermedad pulmonar asociada a la Deficiencia de AAT. En los países donde se comercializan, la aprobación de estos productos se realizó solamente en base a su eficacia bioquímica y a criterios de seguridad. Ninguno de ellos ha sido evaluado utilizando un diseño de estudio clínico controlado con placebo, randomizado y doble ciego para documentar su efectividad para tratar o prevenir el enfisema. Hasta los dos nuevos productos comercializados en Estados Unidos fueron aprobados en base a estudios pequeños que documentan su "no inferioridad" con respecto a Prolastin en los niveles de AAT circulante, en BAL y en su seguridad⁵⁸.

La eficacia de Prolastin ha sido evaluada en una cantidad de estudios no controlados así como en uno randomizado con un régimen de dosis no convencional y en una población pequeña de pacientes. A comienzo de los 90, los Registros de (pacientes) AAT americano y alemán se fijaron en la mortalidad y grado de declive de la función pulmonar de los pacientes enrolados comparando los que recibían Prolastin y los que no⁵⁹⁻⁶⁰. Ambos grupos reportaron que los pacientes que recibían Prolastin tenían un menor grado de declive de la función pulmonar y una menor mortalidad comparado con los que nunca la recibieron. El menor grado de declive de la función pulmonar alcanzó significación estadística solamente en el grupo que tenía obstrucción pulmonar moderada. El equipo alemán fue más allá al confirmar que, cuando los pacientes fueron usados como sus propios controles, comparando la declinación de la función pulmonar antes y después de iniciar el tratamiento con Prolastin en los mismos individuos, se pudo documentar una disminución de la declinación de la función pulmonar en la etapa post-Prolastin, especialmente en individuos que tenían rápida declinación de la función pulmonar en el período basal⁶¹. Un estudio adicional comparó los pacientes alemanes que recibían Prolastin con pacientes

daneses que no la recibían⁶². Nuevamente, el grupo de pacientes con obstrucción pulmonar moderada que recibía Prolastin demostró tener una reducción significativa de la declinación de su función pulmonar. Un estudio randomizado con 56 pacientes en Dinamarca y Holanda mostró una tendencia a menor pérdida de tejido pulmonar en pacientes tratados con Prolastin, a juzgar por la densitometría pulmonar en la tomografía computada de los pulmones⁶³. Finalmente, un estudio basado en una encuesta realizada por Internet sugirió que el tratamiento con Prolastin redujo la frecuencia de las exacerbaciones en individuos afectados del pulmón con Deficiencia de AAT⁶⁴. Ninguna de las evidencias acumuladas hasta ahora ha sido lo suficientemente fuerte como para expandir la aprobación de la terapia de reemplazo endovenosa al resto de Europa.

SURGIMIENTO DE NUEVOS TRATAMIENTOS

Vías alternativas de administración del tratamiento actual

Aún donde está disponible, el uso actual de la terapia de reemplazo endovenosa está limitado por el abastecimiento de droga, la falta de documentación de su eficacia y la extremadamente inconveniente forma de administración. Estas tres limitaciones están siendo tenidas en cuenta en la evaluación de vías alternativas de administración. La mayoría de los estudios se focalizan en la administración de la droga por inhalación. Hubo una resistencia inicial a la prosecución del desarrollo de AAT inhalada debido a que era difícil documentar que la proteína inhalada podía llegar al intersticio pulmonar donde se creía tenía lugar la actividad proteolítica que provocaba el daño en el enfisema pulmonar⁶⁵. Sin embargo, en los últimos años se ha visto que las vías aéreas de los individuos con Deficiencia de AAT están bajo constante artillería inflamatoria³¹ y que la administración exógena de AAT inhalada puede reconstituir la pantalla antiproteínasa de las vías respiratorias inferiores y potencialmente reducir la inflamación^{65, 66}. Por esta razón se ha renovado el interés en esta vía de administración.

Varias compañías que desarrollaron productos para administración endovenosa han producido agentes formulados para administración inhalada y los han probado en humanos. La facilidad de administración comparada con la vía endovenosa es obvia. Ya que estos agentes se administran directamente a los pulmones, se requieren dosis menores que para la vía endovenosa, potencialmente permitiendo que la disponibilidad limitada de plasma permita tratar un mayor número de pacientes. Finalmente, se espera que estos productos sean evaluados en estudios clínicos de eficacia, randomizados y ciegos. Desafortunadamente, al momento en que se escribe esta revisión, nadie ha tomado la iniciativa de comenzar tal estudio de eficacia, presumiblemente por el costo y tiempo requerido para tan importante programa clínico.

Fuentes alternativas de terapia de reemplazo endovenosa

Otro aspecto problemático de la terapia de reemplazo endovenosa es la fuente de la droga, o sea el plasma humano. La preocupación primaria se refiere al limitado abastecimiento de esta materia prima y a la potencialidad de transmitir agentes infecciosos. Debido a estas preocupaciones, se comenzaron a buscar fuentes alternativas para la terapia de reemplazo. Esto ha llevado al desarrollo de fuentes recombinantes/transgénicas de la proteína AAT humana y a la evaluación de inhibidores sintéticos de la elastasa de los neutrófilos. La elaboración de AAT humana transgénica se logró tanto en ovejas (PPL Therapeutics, Escocia, UK y Bayer Biologicals, West Haven, Conn., USA⁶⁷) como en cabras (Genzyme, Boston, Mass, USA)⁶⁸. También se produjo AAT humana en levaduras usando tecnología recombinante (Baxter Healthcare IL, USA y Arriva Pharmaceuticals, Alameda, CA, USA⁶⁹). Debido a que en estas especies se producen anomalías de glicosilación de la proteína AAT humana, la misma se elimina muy rápidamente de circulación en el ser humano haciendo la vía endovenosa de estas proteínas poco práctica. El producto de PPL y el obtenido a partir de levaduras fueron evaluados en estudios de seguridad en humanos utilizando la vía inhalatoria. Queda por saber si estos productos son seguros y efectivos para la prevención de la destrucción pulmonar.

Durante décadas se han utilizado potentes inhibidores sintéticos de la elastasa de los neutrófilos humanos. Algunos han sido evaluados en humanos, incluyendo agentes administrados por vía endovenosa y oral⁷⁰⁻⁷⁴. En un intento de registrar algún atisbo temprano de eficacia, estos agentes se han utilizado para tratar el SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo), fibrosis quística, bronquitis crónica, y exacerbaciones de la EPOC. Ninguno de estos estudios ha dado aún resultados lo suficientemente promisorios que justifiquen embarcarse en costosos estudios a largo plazo con el objeto de modificar la progresión del enfisema pulmonar por Deficiencia de AAT.

Tratamientos para el enfisema pulmonar

Se están desarrollando una cantidad de agentes para el tratamiento del enfisema pulmonar debido al cigarrillo. Aunque estos tratamientos están dirigidos a la población de individuos con EPOC, la evaluación clínica de estos agentes en pacientes con Deficiencia de AAT probó ser atractiva ya que estos pacientes son más jóvenes, tienen menores complicaciones médicas y tienen enfisema "puro". Hay varios agentes que se destacan en este grupo.

Los primeros son los retinoides. En estudios que utilizaron ratas a las que se les indujo el enfisema con elastasa se sugirió que la administración de ácido todo-trans retinoico (*all-trans retinoic acid* o ATRA, por sus siglas en inglés) estaba asociada a una reversión de los cambios enfisematosos⁷⁵. Basado en estos hallazgos se sugirió que el ATRA podría estimular el crecimiento de nuevos alvéolos en seres humanos con enfisema. Los estudios clínicos en humanos con enfisema han fallado, hasta ahora, en demostrar mejoras apreciables en los índices de destrucción pulmonar, pero estos estudios aún están en marcha⁷⁶.

Otra línea de investigación se ha basado en la observación que los pulmones de individuos con enfisema tienden a tener importantes reducciones en el contenido de ácido hialurónico⁷⁷. Cuando se les administra a animales ácido hialurónico, estos quedan protegidos de la inducción de enfisema por acción de la elastasa exógena^{78, 79}. Estos hallazgos han llevado a realizar estudios con ácido hialurónico inhalado en individuos con Deficiencia de AAT con la esperanza de prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar.

Finalmente, nuestra comprensión que la inactivación de la AAT puede llevar a una pérdida de actividad antiproteínasa ha llevado a la consideración de fármacos con potencial antioxidante para el tratamiento del enfisema por Deficiencia de AAT. En base a esto, los médicos han estado sugiriendo el uso de suplementos conteniendo vitaminas A, C y/o E y otros antioxidantes más potentes también se están evaluando⁸⁰⁻⁸². Hasta ahora hay poca evidencia que los individuos con Deficiencia de AAT se beneficien con estos tratamientos.

Tratamientos para el hígado

Debido a que la mayoría de los genotipos deficientes llevan a la producción de una proteína AAT que tiene una capacidad anti-elastasa neutrofílica poco potente, un concepto terapéutico ha sido tratar de lograr la liberación de la AAT atrapada en el hígado, liberando de esta manera la congestión del hepatocito y restaurando la circulación de la proteína anti-elastasa. Los candidatos más promisorios para esta estrategia son los chaperones sintéticos y agentes moleculares que tratan de impedir la polimerización intracelular de la AAT anormal.

Los chaperones sintéticos han sido utilizados en enfermedades de transporte proteico intracelular como la fibrosis quística⁸³. El candidato más estudiado ha sido el ácido 4-fenil-butírico (4-PBA, por sus siglas en inglés) y ha sido estudiado para la Deficiencia de AAT en varios centros⁸⁴. Los resultados iniciales indican que la mejoría en la retención de AAT en el hígado y los incrementos en los niveles séricos de esta proteína son, en el mejor de los casos, modestos y que los efectos secundarios gastrointestinales limitan la dosificación de este tratamiento. A pesar de esto, se sigue investigando activamente en esta área.

Con la dilucidación de los mecanismos moleculares de la polimerización de la proteína Z en el hígado, el trabajo se focalizó hacia los agentes moleculares que pudieran prevenir estas interacciones intermoleculares y permitir la liberación de moléculas AAT monoméricas a la circulación. Hasta ahora se han descrito dos intentos. El primero utiliza pequeños péptidos diseñados para adaptarse específicamente al sitio de la lámina beta abierta de la molécula AAT anormal, donde tiene lugar la interacción molecular, bloqueando de esta manera la inserción del lazo inhibitorio de una molécula de AAT en la "lámina" de la siguiente⁸⁵.

El segundo intento trata de localizar aminoácidos específicos ubicados en cavidades apropiadas de la superficie de la molécula de AAT y reemplazarlos por aminoácidos más voluminosos o cargados. Esta estrategia pretende cerrar el punto de inserción del "lazo" directamente modificando la conformación de la molécula de AAT⁸⁶.

Estrategias genéticas

Debido a que la Deficiencia de AAT es una patología producida por mutaciones muy bien caracterizadas de un único gen, se barajaron distintas opciones genéticas para mitigar o curar esta enfermedad. Se han reportado estudios donde se insertó el gen humano normal de la AAT en células musculares o hepáticas. También se estudiaron técnicas novedosas de reparación génica. Además, se consideró la posibilidad de desarrollar agentes que puedan "apagar" o interrumpir la producción del producto génico anormal.

En la Universidad de Florida se realizaron estudios en animales que lograron con éxito introducir el gen normal humano de la AAT en células del músculo estriado, utilizando un vector viral asociado al adenovirus⁸⁷⁻⁸⁸. Dichos animales mantienen niveles en sangre de la potencialmente terapéutica AAT humana durante varios meses⁸⁹⁻⁹⁰. Se espera que los estudios clínicos en humanos comiencen pronto. En otros centros se están considerando estrategias que utilizan otros vectores y otros órganos como blanco⁹¹⁻⁹².

La clásica terapia génica que consiste en introducir un gen normal en células de un individuo con una mutación genética presenta todavía inconvenientes en el caso de la Deficiencia de AAT. La introducción de un gen normal no "apaga" o

interrumpe la producción endógena del producto génico anormal. Entonces, aún si se lograra una prolongada expresión del gen normal con una copiosa producción de AAT normal, esta estrategia no sería terapéutica para aquellos individuos con riesgo de daño hepático debido a la Deficiencia de AAT. Se están considerando una variedad de métodos para apagar la producción de la AAT anormal. Estos incluyen el uso de oligonucleótidos *antisense* o antisentido y la tecnología de las ribozimas para impedir la traducción del mensaje del mRNA de la proteína mutada⁹²⁻⁹⁵. Aunque estos estudios han sido promisorios en cultivos celulares y en células animales, la eficacia de estas estrategias en humanos es aún teórica.

Más especulativo aún es el concepto de reparación de genes. Esta tecnología fue inicialmente diseñada para la quimeroplastia⁹⁶ que es el uso de quimeras de oligonucleótidos DNA/RNA para “remendar” una única mutación puntual. Se sintetizó RNA complementario al área vecina a la mutación puntual con un oligonucleótido de DNA contiguo, conteniendo la secuencia corregida. En sistemas modelo, las construcciones de quimeroplastos fueron capaces de corregir mutaciones genéticas en un único sitio. Aunque este procedimiento fue seguido con atención por su potencial para curar enfermedades genéticas fatales, esta tecnología no ha cumplido con lo prometido en base a su potencial inicial. Actualmente, esta técnica de reparación de genes ha avanzado más allá del uso de oligonucleótidos quiméricos. Oligonucleótidos de DNA desnudo, simple cadena, parecen dar mejores resultados *in vitro* e *in vivo* que los métodos descritos previamente⁹⁷. En la actualidad se está contemplando el uso de esta tecnología para el tratamiento de la Deficiencia de AAT.

Las estrategias para tratar la Deficiencia de AAT basadas en el uso de células madre (*stem cells*) están en los comienzos. Se contempla la posibilidad de modificar las células madre de un individuo *ex vivo* para que contengan el gen normal de la AAT, luego lograr su maduración hacia hepatocitos e introducirlos en el hígado del individuo afectado⁹⁸.

El estado actual de los tratamientos específicos para la Deficiencia de AAT se resume en la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamientos específicos para la Deficiencia de α_1 -antitripsina (AAT)	
Clase Terapéutica	Estado de uso en humanos con Deficiencia de AAT
Terapia de reemplazo endovenosa con derivados plasmáticos	Tres compañías elaboradoras con aprobación en al menos un país. Dos compañías elaboradoras esperando aprobación.
Terapia inhalatoria con derivados plasmáticos	Dos compañías elaboradoras han probado drogas por esta vía. Otras dos compañías están considerando empezar.
Terapia de reemplazo con productos recombinantes/transgénicos	Tratamiento endovenoso no práctico. Dos compañías elaboradoras están considerando la vía inhalatoria.
Inhibidores sintéticos de la elastasa	Al menos seis compañías han desarrollado inhibidores biodisponibles de uso oral. Al menos cuatro han sido probados en humanos, ninguno de ellos probados actualmente en Deficiencia de AAT.
Chaperones y bloqueadores de la polimerización	Estudio con 4-PBA. Se están desarrollando otros chaperones. Los bloqueadores de la polimerización no están todavía en estudios clínicos en humanos.
Antioxidantes	Uso empírico de vitaminas con potencial antioxidante. Candidatos terapéuticos cerca de comenzar estudios en humanos.
Terapias génicas	Estudios de seguridad en humanos por comenzar.

CONCLUSIONES

Con la introducción de la terapia de reemplazo endovenosa en 1987, nació una gran esperanza para el tratamiento de la Deficiencia de AAT. A pesar que es muy popular entre quienes tratan las enfermedades pulmonares asociadas a la Deficiencia de AAT en los países donde este tratamiento está aprobado, su eficacia aún debe ser probada rigurosamente. Además, es muy cara y ha habido desabastecimiento. Las nuevas terapias de reemplazo, con fuentes distintas al plasma y diferentes vías de administración deberán mostrar evidencias de su eficacia antes de la aprobación regulatoria. Hasta que se disponga de esta información, dichos estudios clínicos serán de larga duración y, por lo tanto, esos productos no estarán disponibles por varios años.

Se ha revisado el estado de las estrategias más innovadoras, incluyendo la terapia génica y las terapéuticas destinadas a prevenir la enfermedad hepática asociada a la Deficiencia de AAT. Debido a que hay muchos individuos con Deficiencia de AAT que nunca desarrollan enfermedad pulmonar o hepática, evitar los factores de riesgo conocidos como exposición al humo del tabaco, infecciones pulmonares frecuentes y exposición ocupacional a polvos y químicos, son probablemente los tratamientos más efectivos actualmente disponibles⁹⁹. Es probable que haya otros genes adicionales, todavía por ser identificados, que alteren la posibilidad que un individuo con Deficiencia de AAT desarrolle o no la enfermedad¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Entre las estrategias descritas, la mayoría se aplica a la población general de individuos con enfermedad destructiva de pulmón o hígado. Un gran porcentaje de los que son tratados en forma rutinaria por EPOC tienen Deficiencia de AAT no detectada^{8,102}. Mucho de lo que sabemos actualmente sobre la patogénesis de la EPOC evolucionó de nuestra comprensión de la enfermedad pulmonar asociada a la Deficiencia de AAT. De manera similar, nuestra comprensión de las enfermedades causadas por la conformación anormal de proteínas ha sido facilitada por estudios sobre la síntesis y tráfico intracelular de la molécula AAT. Es razonable asumir, entonces, que esta patología hereditaria continuará dirigiendo nuestro conocimiento hacia nuevas terapéuticas para una variedad de enfermedades.

AFILIACION DEL AUTOR

Dr. R. Sandhaus, Profesor en Medicina, Director del Programa Alfa-1, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado, USA

Correspondencia: Dr. R. Sandhaus, Profesor en Medicina, Director del Programa Alfa-1, National Jewish Medical and Research Center, Southside Building G106, 1400 Jackson Street, Denver, CO 80206 – USA; Correo Electrónico: rasandhaus@alphaone.org

TRADUCCIÓN

Por: Sonia Iujvidin, Ph.D. Ciencias Químicas, Pro-Asociación Alfa-1 de Argentina y FundEPOC (Fundación argentina de asistencia al paciente con EPOC)

Correo Electrónico: alfa1@fundepoc.org

Colaboración: Elaine Alfonzo, Presidenta, Fundación Alfa-1 de Puerto Rico

Correo Electrónico: ealfonzo@alfa1.org

Con permiso de los autores y de BMJ Publishing Group

BIBLIOGRAFÍA

1. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1998; 84(Suppl 6A):13–31.
2. Kurachi K, Chandra T, Degen SJ, et al. Cloning and sequence of cDNA coding for alpha 1-antitrypsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6826–30.
3. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem* 2001; 276:33293–6.
4. Billingsley GD, Walter MA, Hammond GL, et al. Physical mapping of four serpin genes: alpha 1-antitrypsin, alpha 1-antichymotrypsin, corticosteroidbinding globulin, and protein C inhibitor, within a 280-kb region on chromosome 14q32.1. *Am J Hum Genet* 1993; 52:343–53.
5. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 963;15:132–40
6. Sveger T. The natural history of liver disease in alpha 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:847–51.

7. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53:501–5.
8. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986; 89:370–3.
9. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1997;75: 397–415.
10. Fagerhol MK, Laurell CB. The Pi system-inherited variants of serum alpha 1-antitrypsin. *Prog Med Genet* 1970; 7:96–111.
11. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, et al. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992;357:605–7.
12. Lee JH, Brantly M. Molecular mechanisms of alpha1-antitrypsin null alleles. *Respir Med* 2000; 94(Suppl C):S7–11.
13. Beckman G, Stjernberg NL, Eklund A. Is the PiF allele of alpha 1-antitrypsin associated with pulmonary disease? *Clin Genet* 1984; 25:491–5.
14. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:961–6.
15. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002; 122:1818–29.
16. Ganrot PO, Laurell CB, Eriksson S. Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1967; 19:205–8.
17. Laurell CB. Is emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency a result of autodigestion? *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:1–3.
18. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, et al. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 1969; 73:934–9.
19. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha 1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986; 314:736–9.
20. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency and liver cirrhosis in adults. An analysis of 35 Swedish autopsied cases. *Acta Med Scand* 1987; 221:461–7.
21. Warter J, Storck D, Grosshans E, et al. Weber-Christian syndrome associated with an alpha-1 antitrypsin deficiency. Familial investigation (in French). *Ann Med Interne (Paris)* 1972; 123:877–82.
22. Rubinstein HM, Jaffer AM, Kudrna JC, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency with severe panniculitis. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1977; 86:742–4.
23. Smith KC, Pittelkow MR, Su WP. Panniculitis associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Treatment and review of the literature. *Arch Dermatol* 1987;123:1655–61.
24. O’Riordan K, Blei A, Rao MS, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63:480–2.
25. Longstreth GF, Weitzman SA, Browning RJ, et al. Bronchiectasis and homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1975; 67:233–5.
26. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1380–91.
27. Baslund B, Szpirt W, Eriksson S, et al. Complexes between proteinase 3, alpha 1-antitrypsin and proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies: a comparison between alpha 1-antitrypsin PiZ allele carriers and non-carriers with Wegener’s granulomatosis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:786–92.
28. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, et al. The PiZ gene of alpha 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int* 1995; 48:844–50.
29. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, et al. Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981; 68:889–98.
30. Janoff A. Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha-1-antitrypsin. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:121–2.
31. Rouhani F, Paone G, Smith NK, et al. Lung neutrophil burden correlates with increased pro-inflammatory cytokines and decreased lung function in individuals with alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 117:250S–1S.
32. Parmar JS, Mahadeva R, Reed BJ, et al. Polymers of alpha(1)-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils: a new paradigm for the pathogenesis of emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:723–30
33. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1494–8.
34. Panyutich AV, Hiemstra PS, van Wetering S, et al. Human neutrophil defensin and serpins form complexes and inactivate each other. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12:351–7
35. Janoff A, Sandhaus RA, Hospelhorn VD, et al. Digestion of lung proteins by human leukocyte granules in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140:516–9.
36. Werb Z, Banda MJ, McKerrow JH, et al. Elastases and elastin degradation. *J Invest Dermatol* 1982; 79(Suppl 1):154-9s.
37. Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S109–13.

38. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277:2002–4.
39. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106:1311–9.
40. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. Potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S160–4.
41. Elliott PR, Bilton D, Lomas DA. Lung polymers in Z alpha-1-antitrypsin deficiency-related emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:670–4.
42. Parfrey H, Mahadeva R, Lomas DA. a1-Antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:1009–14.
43. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science* 1979; 206:1315–6.
44. Janoff A, Carp H, Laurent P, et al. The role of oxidative processes in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:S31–8.
45. Campbell EJ, Senior RM, McDonald JA, et al. Proteolysis by neutrophils. Relative importance of cell-substrate contact and oxidative inactivation of proteinase inhibitors in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70:845–52.
46. Janoff A, Carp H, Lee DK, et al. Cigarette smoke inhalation decreases alpha 1-antitrypsin activity in rat lung. *Science* 1979; 206:1313–4.
47. Carp H, Janoff A. Possible mechanisms of emphysema in smokers. In vitro suppression of serum elastase-inhibitory capacity by fresh cigarette smoke and its prevention by antioxidants. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:617–21.
48. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341–57.
49. Hubbard RC, Ogushi F, Fells GA, et al. Oxidants spontaneously released by alveolar macrophages of cigarette smokers can inactivate the active site of alpha 1-antitrypsin, rendering it ineffective as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987; 80:1289–95.
50. Carrell RW, Lomas DA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 2002; 346:45–53.
51. Novoradovskaya N, Lee J, Yu ZX, et al. Inhibition of intracellular degradation increases secretion of a mutant form of alpha1-antitrypsin associated with profound deficiency. *J Clin Invest* 1998; 101:2693–701.
52. Carlson JA, Rogers BB, Sifers RN, et al. Accumulation of PiZ alpha 1-antitrypsin causes liver damage in transgenic mice. *J Clin Invest* 1989; 83:1183–90.
53. Wewers MD, Brantly ML, Casolaro MA, et al. Evaluation of tamoxifen as a therapy to augment alpha-1-antitrypsin concentrations in Z homozygous alpha-1-antitrypsin-deficient subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:401–2.
54. Wewers MD, Gadek JE, Keogh BA, et al. Evaluation of danazol therapy for patients with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:476–80.
55. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316:1055–62.
56. Prolastin US package insert. Bayer Biologicals, West Haven, Connecticut, USA.
57. Sandhaus RA. Alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Agents Actions Suppl* 1993 42:97–102.
58. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha (1)-antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002; 122:66–74.
59. Wencker M, Banik N, Buhl R, et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998; 11:428–33.
60. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:49–59.
61. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, et al. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119:737–44.
62. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10:2260–3.
63. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha (1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468–72.
64. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118:1480–5.
65. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung* 1990; 168(Suppl):565–78.

66. Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SE, et al. Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha 1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha 1-antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989; 111:206–12.
67. Wright G, Carver A, Cottom D, et al. High level expression of active human alpha-1-antitrypsin in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology (NY)* 1991;9:830–4. *Theriogenology* 1998; 49:139–44.
68. Ziomec CA, Commercialization of proteins produced in the mammary gland. *Theriogenology* 1998, 49:139-44.
69. Casolaro MA, Fells G, Wewers M, et al. Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J Appl Physiol* 1987; 63:2015–23.
70. Cadene M, Duranton J, North A, et al. Inhibition of neutrophil serine proteinases by suramin. *J Biol Chem* 1997; 272:9950–5.
71. Luisetti M, Sturani C, Sella D, et al. MR889, a neutrophil elastase inhibitor, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a doubleblind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Respir J* 1996; 9:1482–6.
72. Edwards PD, Bernstein PR. Synthetic inhibitors of elastase. *Med Res Rev* 1994; 14:127–94.
73. Williams JC, Falcone RC, Knee C, et al. Biologic characterization of ICI 200,880 and ICI 200,355, novel inhibitors of human neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:875–83.
74. Kawabata K, Suzuki M, Sugitani M, et al. ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 177:814–20.
75. Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997; 3:675–7.
76. Mao JT, Goldin JG, Dermand J, et al. A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:718–23.
77. Konno K, Arai H, Motomiya M, et al. A biochemical study on glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) in emphysematous and in aged lungs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:797–801.
78. Cantor JO, Cerreta JM, Armand G, et al. Aerosolized hyaluronic acid decreases alveolar injury induced by human neutrophil elastase. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217:471–5.
79. Kanno K, Cerreta JM, Keller S, et al. Modulation of airspace enlargement in elastase-induced emphysema by intratracheal instillation of hyaluronidase and hyaluronic acid. *Exp Lung Res* 1995; 21:423–36.
80. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1600–19.
81. Smith KR, Uyeminami DL, Kodavanti UP, et al. Inhibition of tobacco smoke-induced lung inflammation by a catalytic antioxidant. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:1106–14.
82. Thomas CE, Ohlweiler DF, Carr AA, et al. Characterization of the radical trapping activity of a novel series of cyclic nitrene spin traps. *J Biol Chem* 1996; 271:3097–104.
83. Loffing J, Moyer BD, Reynolds D, et al. PBA increases CFTR expression but at high doses inhibits Cl(-) secretion in Calu-3 airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1999; 277:L700–8.
84. Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: A potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1796–801.
85. Mahadeva R, Dafforn TR, Carrell RW, et al. 6-mer peptide selectively anneals to a pathogenic serpin conformation and blocks polymerization. Implications for the prevention of Z alpha (1)-antitrypsin-related cirrhosis. *J Biol Chem* 2002; 277:6771–4.
86. Parfrey H, Mahadeva R, Ravenhill NA, et al. Targeting a surface cavity of alpha 1-antitrypsin to prevent conformational disease. *J Biol Chem* 2003; 278:33060–33066.
87. Song S, Morgan M, Ellis T, et al. Sustained secretion of human alpha-1-antitrypsin from murine muscle transduced with adeno-associated virus vectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14384–8.
88. Flotte TR. Recombinant adeno-associated virus gene therapy for cystic fibrosis and alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2002; 121:98–102S.
89. Song S, Scott-Jorgensen M, Wang J, et al. Intramuscular administration of recombinant adeno-associated virus 2 alpha-1 antitrypsin (rAAV-SERPINA1) vectors in a nonhuman primate model: safety and immunologic aspects. *Mol Ther* 2002; 6:329–35.
90. Song S, Embury J, Laipis PJ, et al. Stable therapeutic serum levels of human alpha-1 antitrypsin (AAT) after portal vein injection of recombinant adeno-associated virus (rAAV) vectors. *Gene Ther* 2001; 8:1299–306.
91. Kay MA, Graham F, Leland F, et al. Therapeutic serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin after adenoviral-mediated gene transfer into mouse hepatocytes. *Hepatology* 1995; 21:815–9.
92. Zern MA, Ozaki I, Duan L, et al. A novel SV40-based vector successfully transduces and expresses an alpha 1-antitrypsin ribozyme in a human hepatoma-derived cell line. *Gene Ther* 1999; 6:114–20.
93. Ozaki I, Zern MA, Liu S, et al. Ribozyme-mediated specific gene replacement of the alpha 1-antitrypsin gene in human hepatoma cells. *J Hepatol* 1999; 31:53–60.
94. Hu C, Perlmutter DH. Regulation of alpha 1-antitrypsin gene expression in human intestinal epithelial cell line caco-2 by HNF-1alpha and HNF-4. *Am J Physiol* 1999; 276:G1181–94.

95. Scobie G, Jasani B, Kalsheker N. Non-specific effects of anti-sense oligonucleotides on alpha-1-antitrypsin expression in Cos cells transfected with alpha-1-antitrypsin cDNA constructs. *Biochem Soc Trans* 1992; 20:319S.
96. Cole-Strauss A, Gamper H, Holloman WK, et al. Targeted gene repair directed by the chimeric RNA/DNA oligonucleotide in a mammalian cellfree extract. *Nucleic Acids Res* 1999; 27:1323–30.
97. Agarwal S, Gamper HB, Kmiec EB. Nucleotide replacement at two sites can be directed by modified single-stranded oligonucleotides in vitro and in vivo. *Biomol Eng* 2003; 20:7–20.
98. Dominguez-Bendala J, Ricordi C. Stem cell therapies in reparative medicine. *Cell Transplant* 2003; 12:329–34.
99. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, et al. Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:553–8.
100. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770–8.
101. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9: Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:245–52.
102. Lieberman J. Heterozygous and homozygous alpha-antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema. *N Engl J Med* 1969; 281:279–84.