

EDITORIAL

En la última reunión del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina (REDAAT), celebrada en Barcelona en junio de 2008, se decidió realizar diversos cambios organizativos en el grupo coordinador y de asesores. Para completar la nueva estructura del registro, estamos trabajando para intentar ampliar el grupo de asesores incorporando al mismo 4 ó 5 nuevos miembros. Pretendemos que los nuevos colaboradores tengan el máximo interés, capacidad y disponibilidad para impulsar, estimular y desarrollar iniciativas con impacto en el entorno profesional, científico y social. El resto de las estructuras organizativas del REDAAT no ha sufrido cambio alguno y el laboratorio central seguirá siendo coordinado por los Dres. Rosendo Jardí y Francisco Rodríguez-Frías, del Servicio de Bioquímica, Hospital General Vall d'Hebron (Barcelona).

Es nuestro deseo seguir profundizando en los ejes estratégicos establecidos por el grupo. Para ello, será necesaria la unidad y la colaboración de todos los que estamos interesados en este noble proyecto. Es innegable que se ha avanzado mucho en la difusión del DAAT entre los profesionales de la salud, pero somos conscientes de que hay aún mucho trabajo pendiente para aumentar el interés por esta condición en nuestro entorno social, profesional, político y científico. El diagnóstico del DAAT sólo ha llegado al 5% de los afectados, pero el resto sigue sin diagnosticar, o los pacientes están etiquetados con diagnósticos erróneos, sin poder beneficiarse de las medidas de control actualmente existentes ni de los previsiblemente próximos avances. Habrá, pues, que hacer esfuerzos para disminuir el infradiagnóstico, y para ello será fundamental ampliar y mejorar las relaciones del REDAAT con los pediatras y otras especialidades médicas de todo el país. Tendremos que valorar la posibilidad de abrirnos, utilizar otras tácticas e invitar a participar en nuestras reuniones, además de a investigadores extranjeros como hemos hecho hasta ahora, a colegas de nuestro país con prestigio reconocido en campos como la EPOC, involucrarles en nuestros proyectos y refrescarles aspectos que han olvidado de nuestra proteína, para que tengan presente el DAAT en sus trabajos. Si nos fijamos, en la mayoría de las reuniones y estudios publicados sobre EPOC los autores manejan diversos biomarcadores, cuestionarios, índices, el FEV1, etc, pero sorprendentemente es excepcional que los autores incluyan en sus protocolos a la AAT y sus fenotipos, la Elastasa del neutrófilo y las consecuencias del desequilibrio entre estas moléculas tan importantes y antagónicas, que son –permítaseme este símil- el “fuego” que mantiene la hoguera de inflamación, y del que secundariamente se genera el “humo” de los oxidantes, citokinas, eicosanoides, etc., que tanto cautivan a los investigadores actuales. Para lograr el respeto de nuestros colegas, sería conveniente notificar con la prudencia debida estos olvidos a los autores, y recomendar su inclusión en sus futuros protocolos de trabajo.

Pero tenemos muchos otros aspectos pendientes, que vamos a enumerar para desarrollarlos en próximas editoriales. Algunos de estos serían: (1) trabajar con ahínco y conseguir la inscripción en el REDAAT de todos los pacientes detectados, para acometer la actualización de nuestra valiosa base de datos, y diseñar estudios de alto nivel para optar a becas de investigación y potenciar la imagen de nuestro registro a nivel internacional; (2) potenciar y realzar la ya existente actividad de consultores ante los profesionales y afectados que soliciten nuestra asistencia; (3) desarrollar mecanismos de formación continua de máximo nivel de los miembros del REDAAT en el campo de la AAT; (4) recordar nuestra capacidad para ofrecer soporte técnico de máxima calidad en técnicas tan importantes como la determinación de fenotipos y concentraciones de AAT y, la posibilidad de determinar genotipos de AAT cuando estuviese indicado; (5) ofrecer soporte científico para el desarrollo de proyectos de investigación en AAT y actuar como contacto entre los diferentes profesionales, sociedades y asociaciones vinculadas con el déficit de AAT; (6) participar en las actividades del Registro Internacional (AIR), y estrechar

relaciones con otros grupos, afines interesados en la creación/ desarrollo de sus registros, por ejemplo Portugal, Brasil, Argentina o Chile; (7) y por último, aunque no por ello menos importante, sino todo lo contrario, estrechar las actuales relaciones con la Asociación de Pacientes y trabajar unidos, con el Área de EPOC de la SEPAR, con los laboratorios que producen y comercializan la AAT, con los equipos de trasplante pulmonar, etc.

El año 2009 será el año SEPAR de las enfermedades respiratorias crónicas, una magnífica ocasión para entre todos nosotros intentarr potenciar la difusión de esta “no tan rara sino raramente detectada” condición genética.

Ignacio Blanco
Coordinador del REDAAT

AGENDA

- A) 28-29 Noviembre. V Reunión de Invierno Conjunta de las Áreas de SEPAR. Alicante
- B) 12 Diciembre. Symposium Internacional sobre Alfa-1 antitripsina. Barcelona

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

ETIOPATOGENIA Y GENETICA

Knaupp AS, Bottomley SP. Serpin polymerisation and its role in disease. The molecular basis of alpha-1 antitrypsin deficiency. IUBMB Life. 2008 Sep 10. Interesante revisión sobre los mecanismos de malfuncionamiento de la molécula y sobre el desarrollo de posibles nuevas estrategias de tratamiento.

TRATAMIENTO

Koulmanda M, Bhasin M, Hoffman L, Fan Z, Qipo A, Shi H, Bonner-Weir S, Putheti P, Degauque N, Libermann TA, Auchincloss H Jr, Flier JS, Strom TB. Curative and beta- cell regenerative effects of alpha-1 antitrypsin treatment in autoimmune diabetic NOD mice. Proc Natl AcadSci USA.2008 Oct13.

Lewis EC, Mizrahi M, Toledano M, Defelice N, Wright JL, Churg A, Shapiro L, Dinarello CA. Alpha-1 antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice. Prco Natl Acad Sci USA 2008 Oct 13.

Estos dos recientes trabajos sugieren que la AAT como molécula antiinflamatoria puede tener un papel terapéutico en el control de patología endocrinológica como la diabetes y en la supervivencia de trasplante de células pancreáticas.

Sandhaus RA, Turino G, Stocks J, Strange C, Trapnell BC, Silverman EK, Everett SE, Stoller JK; for the Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation. Alpha-1 antitrypsin Augmentation Therapy for PI*MZ Heterozygotes: A Cautionary Note. Chest 2008;134(4):831-834.Los autores recomiendan no prescribir tratamiento sustitutivo a pacientes heterocigotos dada la ausencia de evidencia sobre su efecto beneficioso en esta población.

Cape SP, Villa JA, Huang ET, Yang TH, Carpenter JF, Sievers RE. Preparation of active proteins, vaccines and pharmaceuticals as fine powders using supercritical or near-critical fluids. Pharm Res. 2008 Sep;25(9):1967-90. Se describe un nuevo sistema de procesamiento de proteínas (CO₂-assisted nebulization with a Bubble Dryer:CAN-BD) para su administración en forma de polvo para inhalación entre las que se encuentra la AAT.

Agarwal S, Singh R, Sanyal I, Amla DV. Expression of modified gene encoding functional human alpha-1-antitrypsin protein in transgenic tomato plants *Transgenic Res* 2008;17(5):881-96. Este sorprendente trabajo describe cómo han conseguido hacer plantas transgénicas de tomate que expresan AAT humana activa in vitro.

REGISTROS

Koczulla R, Bittkowksi N, Andress J, Greulich T, Schroth S, Kotke V, Vogelmeier C, Bals R. The German Registry of Individuals with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency - A Source for Research on Patient Care. *Pneumologie* 2008 Oct 14. El grupo de Marburg presenta los resultados de su registro que lleva 4 años en funcionamiento.

OTROS

Bakker ME, Putter H, Stolk J, Shaker SB, Piitulainen E, Russi EW, Stoel BC. Assessment of Regional Progression of Pulmonary Emphysema with CT Densitometry. *Chest*. 2008 Jul 14.

Este trabajo del grupo de Leiden, profundiza en el estudio del enfisema mediante TAC y las diferencias en su desarrollo entre pacientes con déficit de AAT y enfisematosos no deficitarios.

Janciauskiene S, Nita I, Subramaniam D, LiQ, Lancaster J, Matalon S. Alpha-1 antitrypsin Inhibits the Activity of the Matriptase Catalytic Domain in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 Aug 21. La autora profundiza en el conocimiento de las diferentes funciones de la AAT y su posible implicación en diferentes procesos fisiológicos.

Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Chest* 2008, Aug. En esta publicación se concluye que los sujetos con déficit grave no fumadores tienen una supervivencia similar a la media de población general aunque las principales causas de mortalidad son el enfisema y la cirrosis.

Fumagalli M, Dolcini L, Sala A, Stolk J, Fregonese L, Ferrari F, Viglio S, Luisetti M, Iadarola P. Proteomic analysis of exhaled breath condensate from single patients with pulmonary emphysema associated to alpha1-antitrypsin deficiency. El grupo de Pavia describe la utilización de la proteómica en muestras de condensado de aire exhalado, técnica de interés creciente en investigación por su carácter no invasivo.

NOVEDADES

Recientemente ha tenido lugar el congreso anual de la ERS en Berlin. Durante el mismo Talecris Biotherapeutics desarrolló un symposium para presentar los resultados del estudio EXACTLE (Exacerbations and CT scans as lung endpoints in Alpha-1 antitrypsin deficiency) que esperamos sean publicados pronto por su trascendencia.

Tras estas presentaciones, los galardonados con las becas ALTA de la pasada edición expusieron los resultados de los trabajos realizados y se anunció el nuevo ganador de la convocatoria de este año. La información relativa a los proyectos y convocatoria de becas se encuentra en: www.alta-award.com y www.talecris.eu.

Además durante el congreso se hicieron varias presentaciones sobre AAT que resumimos brevemente a continuación:

A) Safety and tolerability of aerosolized alpha-1 antitrypsin: a phase Ia/Ib clinical study. Kramer M, Shirit D, Tov N, Strauss P. Este grupo probó con buenos resultados la AAT aerosolizada del

Kamada ya que no se observaron efectos adversos graves ni se evidenció respuesta inmunogénica.

- B) HLA class II alleles are associated with the development of emphysema in alpha-1 antitrypsin deficiency. Wood A, Simmonds M, Gough S, Stockley R. En este trabajo se sugiere el papel protector del HLA DQB*02 en el desarrollo de enfisema en pacientes con déficit de AAT.
- C) A comparison of CT densitometric indices for the assesment of AAT augmentation therapy. Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R. El estudio mostrado aquí determina que el parámetro más sensible para detectar el efecto del tratamiento sustitutivo en la densidad pulmonar es el llamado PD15 (15th percentile density) confirmando lo que ya se había observado previamente.
- D) CT densitometry for the assesment of AAT augmentation therapy: whole lung versus regional data. Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R. Utilizando el parámetro descrito previamente (15th PD) los autores observan que el efecto del tratamiento sustitutivo se detecta más en el tercio basal de los pulmones.
- E) Alpha-1antitrypsin deficiency. Can we improve prognosis? Escribano A, Gómez O, Codoñer P, Tortajada M, Díez N. Estos pediatras españoles recomiendan la determinación de AAT en los niños y apuntan que el conocimiento del diagnóstico favorece el abandono del tabaquismo en sus familias especialmente cuando los niños presentan problemas respiratorios.
- F) Alpha-1 antitrypsin and alpha-2 macroglobulin levels according to the stages and histological types in lung cancer. Gassaloglu M, KaRASU I, Ozsoz A, Senol G. Los autores no encuentran relación entre los niveles de estas proteínas y el estadio e histología de los tumores estudiados.

SITUACIÓN ACTUAL DEL REDAAT

Contamos con 335 pacientes registrados. El 67% son varones, únicamente en Valencia hay más mujeres registradas que hombres. Aunque ha aumentado el número de pacientes con función pulmonar normal predomina claramente los afectados con un gran deterioro respiratorio (FEV1 medio 0,85l y FVC media 2,09l). Las tasas de tratamiento sustitutivo se mantienen en torno al 20% y la de trasplante en torno al 3%. Tanto este último parámetro como la mortalidad, no han sufrido cambios importantes a pesar del tiempo de evolución clínica prolongado, lo que posiblemente traduzca más una falta de actualización de los datos de seguimiento que una realidad. En este sentido, destaca la gran disparidad en cuanto a mortalidad entre las diferentes áreas geográficas (por ej. Galicia 0%, Cataluña 20%) lo que nos llevará a intensificar el esfuerzo de contacto con los profesionales de estas zonas.

La resolución de los problemas técnicos que arrastramos desde hace tanto tiempo nos permitirá en breve, exportar nuestros datos a la base del Registro Internacional y en próximas ediciones del boletín podremos informar sobre la situación actual del mismo cuya web también está en proceso de mejora.