



Original

Prevalencia de variantes de alto riesgo de alfa-1 antitripsina en población mestiza mexicana y su relación con los valores de la función pulmonar



Gloria Pérez-Rubio^{a,b}, Luis Octavio Jiménez-Valverde^a, Alejandra Ramírez-Venegas^a, Ángel Camarena^a, Raúl H. Sansores^a, Fernando Flores-Trujillo^a, Juan M. Reséndiz-Hernández^{a,b} y Ramcés Falfán-Valencia^{a,*}

^a Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Tlalpan, México DF, México

^b Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, México DF, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2014

Aceptado el 14 de septiembre de 2014

On-line el 7 de noviembre de 2014

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

PiS rs17580

PiZ rs28929474

SNP

Población mexicana

SERPINA1.

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por dificultad para respirar. El factor genético mejor documentado es la deficiencia de alfa-1 antitripsina (A1AT). La A1AT está codificada por el gen *SERPINA1*. Se considera que las variantes PiZ (rs28929474) y PiS (rs17580) causan una deficiencia grave de A1AT y que están relacionadas con un alto riesgo de desarrollar EPOC. En este estudio se busca identificar si los polimorfismos genéticos rs28929474 y rs17580 conllevan a la predisposición a la EPOC y su relación con los valores de función pulmonar en la población mestiza mexicana.

Métodos: Para el estudio actual se incluyeron 558 fumadores, de los cuales 279 padecían EPOC y 279 no (fumadores sin EPOC [FSE]). Se genotiparon las variantes PiS y PiZ por discriminación alélica. Se evaluó la comparación entre poblaciones independientes y los valores de función pulmonar mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Además, se realizó un análisis de regresión logística bivariada.

Resultados: Los pacientes con EPOC en estadio I y IV presentaron diferencias significativas en cuanto a las frecuencias de ambos genotipos heterocigotocigotos en comparación con los FSE. Para PiS, los sujetos con el genotipo heterocigotocigoto AT presentaron una reducción del cociente FEV1/FVC en comparación con los sujetos con el genotipo homocigoto AA ($p=0,037$). Se detectó una relación significativa entre el valor FEV1/FVC y el genotipo AA para PiS (OR = 0,982; coeficiente = -0,019; IC 95% = 0,966-0,997).

Conclusiones: Los alelos con riesgo de deficiencia de A1AT que causan EPOC son poco frecuentes entre la población mestiza mexicana. Aunque en nuestra población de estudio no tienen relación directa con la predisposición genética a la enfermedad, estos alelos de riesgo se asocian a peores niveles de función pulmonar. Es importante describir con qué frecuencia aparecen estas variantes genéticas de riesgo en otras poblaciones latinoamericanas.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prevalence of alpha-1 antitrypsin high-risk variants in Mexican mestizo population and their association with lung function values

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

PiS rs17580

PiZ rs28929474

SNP

Mexican population

SERPINA1.

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by restricted airflow. The best-documented genetic factor is alpha-1 antitrypsin (AAT). AAT is encoded by the *SERPINA1* gene. The PiZ (rs28929474) and PiS (rs17580) variants are believed to cause severe AAT deficiency and are linked to a high risk of developing COPD. This study sought to identify whether genetic polymorphisms rs28929474 and rs17580 are associated with COPD susceptibility and lung function values in a Mexican mestizo population.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rfalfanv@iner.gob.mx (R. Falfán-Valencia).

Methods: In this study, 558 smokers were included, of whom 279 had COPD and 279 did not (smokers without COPD - SWC). The PiS and PiZ variants were genotyped by allelic discrimination. Independent populations and lung function values were compared using the Kruskal-Wallis test. A bivariate logistic regression analysis was also conducted.

Results: Stage I and IV COPD patients showed significant differences in the frequencies of both heterozygous genotypes compared to SWC. For PiS, individuals with the heterozygous genotype AT demonstrated a decreased FEV1/FVC ratio compared to subjects with the homozygous genotype AA ($P=0.037$). A significant association was found between the FEV1/FVC ratio and genotype AA for PiS (OR=0.982, β coefficient = -0.019, 95% CI = 0.966-0.997).

Conclusions: COPD-causing AAT deficiency risk alleles exist at a very low frequency among Mexican mestizo population. Although they are not directly linked in our study population with disease susceptibility, these risk alleles are associated with poorer lung function measurements. It is important to characterize how often these genetic risk variants occur in other Latin American populations.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una afección evitable y tratable con efectos extrapulmonares que aumentan su gravedad. El componente pulmonar se caracteriza por limitación al flujo de aire (no es completamente reversible). La obstrucción respiratoria suele ser progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anómala en el pulmón causada por partículas o gases tóxicos. La EPOC es una enfermedad con varios componentes genéticos, entre los cuales el mejor documentado hasta el momento es la deficiencia de alfa-1 antitripsina (A1AT)¹.

La A1AT es una proteína que se sintetiza principalmente en el hígado y se segrega al torrente sanguíneo, aunque también la sintetizan en menor medida los macrófagos alveolares. La A1AT es un importante inhibidor de proteasas, con concentraciones plasmáticas de 120-220 mg/dl. Además es la enzima responsable de mantener el equilibrio proteasa-antiproteasa en el pulmón². De acuerdo con estudios recientes la A1AT tiene actividad antiinflamatoria³, inhibe la expresión genética del *TNF*⁴, así como la migración de monocitos y neutrófilos humanos activados *in vitro* con lipopolisacárido⁵.

El gen *SERPINA1*, que codifica la A1AT, se localiza en la banda q32.1 del cromosoma 14. Se transmite de forma codominante autosómica y se caracteriza por un gran número de variantes polimórficas^{6,7}. El grupo de variantes de A1AT se denomina sistema inhibidor de proteasas (sistema Pi). La mayoría de estas variantes carecen de relevancia clínica y solo 30 tienen impacto patológico conocido⁸. La variante más habitual es PiM, que se considera un «fenotipo normal», puesto que el 90% de los sujetos sanos presentan el genotipo homocigoto (PiMM). Las variantes PiZ (rs28929474) y PiS (rs17580) dan cuenta del 90% de los casos de deficiencia de A1AT. Si se combinan, de estas variantes surgen los fenotipos PiSS, PiSZ y PiZZ. Los 2 últimos se consideran variantes de deficiencia grave y se asocian a concentraciones séricas bajas de proteína y a un alto riesgo de desarrollar EPOC a edad temprana^{9,10}. La variante Z surge de una transición de G por A en el nucleótido 11,940 en el exón 5 del gen *SERPINA1*, lo que supone la sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición 366 de la A1AT y genera una proteína con una función antiproteolítica anómala^{10,11}. La variante S procede de una mutación de A por T en el nucleótido 9,628 en el exón 3, que conlleva la sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 288 de la proteína¹¹⁻¹³.

El genotipado de las variantes de *SERPINA1* clínicamente relevantes no solo servirá para identificar a los sujetos con deficiencia grave de A1AT, sino que permitirá detectar casos con deficiencia intermedia. Este último tipo de deficiencia se ha relacionado también con un deterioro de la función pulmonar¹⁴.

En el presente estudio analizamos la frecuencia de los polimorfismos genéticos PiZ (rs28929474) y PiS (rs17580) asociados a la

deficiencia de A1AT y su relación con los valores de función pulmonar en una población mestiza mexicana.

Métodos

Participantes

Se realizó un estudio prospectivo exploratorio entre noviembre de 2008 y agosto de 2012; se incluyó a 279 fumadores sin EPOC (FSE) de la clínica de ayuda para dejar de fumar y a 279 pacientes con EPOC de la Clínica de EPOC. Ambas unidades pertenecen al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) de México. Todos los sujetos eran mayores de 40 años, mestizos mexicanos por ascendencia (padres y abuelos nacidos en México), fumadores o exfumadores de al menos 10 cigarrillos diarios durante 10 años o más, y diagnosticados por neumólogos en la Clínica de EPOC del INER. El diagnóstico se basó en el historial clínico, la exploración física y los datos de la espirometría, teniendo en cuenta los criterios fijados por la Sociedad Torácica Americana (ATS). Se empleó un espirómetro modelo Vmax 2130 (Sensormedics, Yorba Linda, CA, EE. UU.) y se calibró con una jeringa 3-L a 588 mmHg de presión (la altitud de Ciudad de México). Se utilizaron los valores calculados por Pérez Padilla¹⁵, ya que son ideales para la población mexicana. Para la espirometría posbroncodilatación se administraron 400 mg de salbutamol mediante inhalador nebulizado y espaciador. Los técnicos de espirometría habían sido acreditados por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene Laboral de EE. UU. Los fumadores sin EPOC se usaron como control. A partir de los criterios diagnósticos de GOLD, los sujetos de control presentaron un valor FEV1/FVC posbroncodilatación igual o superior al 70%, mientras que los casos de EPOC diagnosticados tuvieron un cociente FEV1/FVC inferior al 70%. Se excluyó a los sujetos diagnosticados de asma bronquial, bronquiectasia, tuberculosis activa, cáncer de pulmón, fibrosis quística, alveolitis alérgica o fibrosis pulmonar idiopática. Se tomó una muestra de 6 ml de sangre periférica en tubos con EDTA utilizado como agente anticoagulante. Todos los participantes cumplieron un cuestionario sobre datos antropométricos y antecedentes de enfermedades hereditarias. Los sujetos accedieron a participar de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado redactado específicamente para este estudio. El protocolo fue aprobado por los comités de bioética y bioseguridad en ciencia e investigación del INER.

Extracción del ADN genómico y ajuste de la concentración

Se obtuvieron leucocitos de sangre periférica mediante punción venosa. Se extrajo el ADN genómico con el kit comercial de aislamiento de ADN BDtract (Maxim Biotech, San Francisco CA, EE.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4203128>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4203128>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)