

Deficit alfa-1-antitrypsinu

Mikoláš Holinka^{1,2}, Jan Šperl^{1,3}, Soňa Fraňková¹

¹Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AATD) je jedním z nejčastějších genetických onemocnění. Většina osob nese dvě kopie divoké alely M genu *SERPINA1*, který kóduje alfa-1-antitrypsin (AAT), a má normální AAT v krvi. Devadesát pět procent případů těžkého deficitu AAT je důsledkem homozygotní záměny Glu342Lys (alela Z), která je přítomna u 1 z 25 osob evropského původu. Mírný nedostatek AAT je obvykle důsledkem mutace Glu264Val (alela S). AAT je syntetizován v játrech a vylučován do krve, kde je jeho hlavní úlohou chránit plicní tkáň před působením neutrofilní elastázy. Bodové mutace mohou vést k precipitaci AAT v játrech, což vede k jaterní fibróze a cirhóze vlivem proteotoxického stresu („gain of function“). Naopak nedostatek cirkulujícího AAT predisponuje homozygoty s těžkým deficitem k časnému vzniku plicního emfyzému („loss of function“). Článek podává přehled současných poznatků o patofyziologii deficitu AAT, možnostech jeho diagnostiky a diskutuje možnosti léčby plicního onemocnění i nové možnosti léčby jaterního onemocnění.

Klíčová slova: alfa-1-antitrypsin, deficit alfa-1-antitrypsinu, jaterní cirhóza, plicní emfyzém transplantace jater, *SERPINA1*.

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency (AATD) is one of the most common genetic disorders. Most people carry two copies of the wild-type M allele of the *SERPINA1* gene, which encodes AAT, and have normal blood concentrations of AAT. Ninety-five percent of cases of severe AAT deficiency result from the homozygous Glu342Lys substitution (Z allele), which is present in 1 in 25 persons of European descent. Mild AAT deficiency is usually due to the Glu264Val mutation (S allele). AAT is synthesized in the liver and secreted into the blood. Its primary role is to protect lung tissue from neutrophil elastase attack. Point mutations can lead to the retention of AAT in the liver, leading to liver fibrosis and cirrhosis due to proteotoxic stress („gain of function“), whereas the lack of circulating AAT predisposes homozygotes with severe deficiency to early onset of pulmonary emphysema („loss of function“). This article reviews current knowledge of the pathophysiology of AAT deficiency, and its diagnostic options and discusses treatment options for pulmonary and novel treatment strategies in liver disease.

Key words: alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antitrypsin deficiency, liver cirrhosis, liver transplantation, lung emphysema, *SERPINA1*.

Úvod

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AAT) je geneticky podmíněná systémová porucha s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, způsobená mutací v genu *SERPINA1*. Nejčastěji a nejzávažněji postihuje plíce a játra, vzácněji může postihovat i kůži či vyvolávat vaskulitidu nebo chronické renální selhání. Ačkoliv se jedná o poměrně časté, relativně známé a dobře prozkoumané onemocnění, většina nemocných zůstává ne-

diagnostikována a průměrný interval od začátku příznaků onemocnění do diagnózy je 5–7 let (1).

AAT je kódován genem *SERPINA1*, většina zdravých jedinců je nositelem dvou kopií divoké alely M a má normální koncentraci cirkulujícího AAT v krvi. Nicméně je známo již více než 100 variant genu *SERPINA1*, z nichž některé jsou tak raritní, že byly popsány jen v jednom či dvou případech na světě. Mezi nejčastější patologické alely patří alely S a Z.