



CARTA AL EDITOR

Asociación entre el gen SERPINA1 y la susceptibilidad al desarrollo de EPOC

Association between the SERPINA1 gene and susceptibility to the development of COPD

Jorge Andrés Hernández Navas¹ , Luis Andrés Dulcey Sarmiento² ,
Juan Sebastián Therán León¹ , Jaime Alberto Gómez Ayala³ ,
Yerson Javier Villamizar Beltrán⁴

¹Universidad de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

²Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Mérida, Venezuela.

³Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

⁴Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina. Bucaramanga, Colombia.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Revisores:

Michael Gregorio Ortega Sierra. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela.

Cómo citar este artículo: Hernández Navas JA , Dulcey Sarmiento LA , Therán León JS , Gómez Ayala JA , Villamizar Beltrán YJ. Asociación entre el gen SERPINA1 y la susceptibilidad al desarrollo de EPOC. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2025; 12 (1): e12152504

Artículo recibido: 22 mayo 2025

Artículo aceptado: 2 junio 2025

Autor correspondiente:

Dr. Jorge Andrés Hernández Navas

Correo electrónico:

jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Dictamen del artículo:

https://www.revistaspmi.org.py/dictamenes/95_dictamen.pdf



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Señor Editor

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y, aunque el tabaquismo es ampliamente reconocido como su principal factor de riesgo, no todos los fumadores desarrollan la enfermedad, lo que sugiere la existencia de elementos genéticos moduladores de la susceptibilidad individual. En este contexto, el gen SERPINA1 ha emergido como uno de los determinantes más relevantes en la patogénesis de la EPOC, particularmente por su papel en la codificación de la alfa-1 antitripsina (AAT), una proteína inhibidora de la elastasa de neutrófilos. Esta molécula actúa como un regulador crucial del

equilibrio proteasa-antiproteasa en el pulmón, protegiendo el tejido pulmonar del daño estructural ^(1,2).

Las mutaciones en SERPINA1, como los alelos Z y S, generan una deficiencia cuantitativa o cualitativa de AAT, lo que permite una degradación proteolítica descontrolada del parénquima pulmonar. Los individuos homocigotos para el alelo Z presentan niveles muy bajos de AAT, condición asociada con enfisema panacinar a edades tempranas, incluso en ausencia de exposición al tabaco. Aquellos con genotipo heterocigoto también presentan un mayor riesgo de EPOC si están expuestos a irritantes pulmonares, como el humo del cigarrillo. Esta predisposición genética no solo acelera la aparición de síntomas respiratorios, sino que también determina un fenotipo clínico más agresivo, caracterizado por enfisema predominantemente en lóbulos basales, deterioro funcional acelerado y alta carga sintomática ^(3,4).

Además de estas mutaciones clásicas, se han descrito múltiples variantes raras del gen SERPINA1 que también se asocian con niveles bajos de AAT, aunque su impacto clínico varía según su expresión fenotípica. Algunas variantes conducen a una acumulación hepática de AAT mal plegada, lo que contribuye no solo al daño pulmonar, sino también a hepatopatías crónicas. Este espectro de manifestaciones clínicas reafirma la necesidad de identificar tempranamente a los pacientes portadores de estas variantes para optimizar su manejo y prevenir complicaciones sistémicas ⁽⁴⁾.

Además de las mutaciones clásicas ampliamente caracterizadas, se han identificado múltiples variantes raras del gen SERPINA1 que también se asocian con niveles reducidos de AAT, aunque su impacto clínico depende del tipo específico de mutación y de su expresión fenotípica. Estudios traslacionales, como el de Ortega *et al.* ⁽⁷⁾, han documentado que estas

variantes raras se correlacionan con una mayor extensión del enfisema pulmonar y con un deterioro funcional más acentuado, evidenciado mediante tomografía computarizada de alta resolución y pruebas espirométricas. Por otro lado, Zhang *et al.* ⁽⁹⁾ encontraron que la hipermetilación del promotor del gen SERPINA1, incluso en ausencia de mutaciones estructurales, se relaciona con un incremento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en pacientes con EPOC. Este hallazgo plantea la posibilidad de que existan mecanismos epigenéticos que favorezcan una progresión maligna del daño pulmonar crónico en sujetos genéticamente susceptibles.

Desde esta perspectiva epigenética, Rotondo *et al.* ⁽³⁾ confirmaron que la hipermetilación del gen SERPINA1 conduce a una expresión reducida de AAT, lo cual contribuye a una desregulación del eje proteasa-antiproteasa en el tejido pulmonar, independientemente de la presencia de mutaciones codificantes. Este fenómeno epigenético se ha visto modulado por factores ambientales como el tabaquismo activo, la exposición crónica a contaminantes atmosféricos y la inflamación sistémica de bajo grado, configurando un entorno biológico que favorece la progresión de la EPOC. Estos hallazgos integrados refuerzan la importancia de considerar tanto los mecanismos genéticos como epigenéticos en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁽³⁻⁹⁾.

En consecuencia, la interacción entre variantes genéticas del SERPINA1 y factores ambientales adversos tiene un papel determinante en la expresión clínica y la severidad de la EPOC. Individuos portadores de estas variantes que residen en entornos con alta exposición al humo de biomasa, contaminación ambiental o con antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar formas

graves y rápidamente progresivas de la enfermedad. Por lo tanto, el diagnóstico genético precoz y la estratificación de riesgo basada en biomarcadores moleculares deben integrarse en los algoritmos clínicos para optimizar la identificación y el seguimiento de pacientes en contextos de alta vulnerabilidad ⁽⁶⁾.

A pesar de los avances científicos, el reconocimiento clínico de la deficiencia de AAT sigue siendo limitado. Se estima que hasta el 90 % de los casos permanecen sin diagnóstico, lo que refleja una brecha crítica en la atención respiratoria. La inclusión sistemática de la medición de AAT en el algoritmo diagnóstico de EPOC, especialmente en pacientes no fumadores o con presentación atípica, es una medida coste-efectiva que puede transformar el curso clínico de la enfermedad. Del mismo modo, la disponibilidad de pruebas de genotipificación rápidas y accesibles debe ser promovida como parte de una política de salud pública enfocada en enfermedades respiratorias crónicas ⁽⁶⁻⁹⁾.

La EPOC representa no solo una carga clínica, sino también económica y social para los sistemas de salud. Por ello, el reconocimiento del gen SERPINA1 como biomarcador de susceptibilidad permite avanzar hacia un enfoque de medicina personalizada, donde la prevención, el diagnóstico y el tratamiento se adapten a las características moleculares del paciente. Esta aproximación es especialmente pertinente en el contexto de la creciente incidencia de enfermedades respiratorias crónicas y el envejecimiento poblacional. Es fundamental que los profesionales de la salud estén capacitados para interpretar estas variantes genéticas y comprender su impacto clínico, así como para orientar adecuadamente el consejo genético a pacientes y familiares ⁽⁵⁻⁹⁾.

En conclusión, el gen SERPINA1 constituye un determinante clave en la susceptibilidad al desarrollo de EPOC. Su estudio no solo

aporta al entendimiento fisiopatológico de la enfermedad, sino que también permite identificar subgrupos de pacientes en riesgo, guiar estrategias terapéuticas específicas y avanzar hacia una medicina respiratoria más precisa y humana. La integración del conocimiento genético y epigenético en la práctica clínica debe convertirse en una prioridad para mejorar los resultados en salud de las personas que viven con EPOC. La investigación continua, la educación médica y la voluntad política son esenciales para traducir este conocimiento en acciones concretas que benefician a los pacientes y fortalezcan los sistemas de salud en su conjunto.

Conflictos de interés

No existen conflictos comerciales.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la redacción de esta carta.

Financiamiento

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lackey L, McArthur E, Laederach A. Increased transcript complexity in genes associated with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One [Internet]. 2015 [cited 2025 May 21];10(10): e0140885. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26480348>
2. Lackey L, Coria A, Ghosh AJ, Grayeski P, Hatfield A, Shankar V, et al. Alternative poly-adenylation modulates α 1-antitrypsin expression in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS Genet [Internet]. 2021 [cited 2025 May 21];17(11): e1009912. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784346>
3. Rotondo JCh, Aquila G, Oton-Gonzalez L, Selvatici R, Rizzo P, De Mattei M, et al.

Methylation of SERPINA1 gene promoter may predict chronic obstructive pulmonary disease in patients affected by acute coronary syndrome. Clin Epigenetics [Internet]. 2021 [cited 2025 May 21];13(1):79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33858475>

4. Thun GA, Imboden M, Ferrarotti I, Kumar A, Obeidat M, Zorzetto M, et al. Causal and synthetic associations of variants in the SERPINA gene cluster with alpha1-antitrypsin serum levels. PLoS Genet [Internet]. 2013 [cited 2025 May 21];9(8): e1003585. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990791>

5. Bashir A, Shah NN, Hazari YM, Habib M, Bashir S, Hilal N, et al. Novel variants of SERPINA1 gene: Interplay between alpha1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med [Internet]. 2016 [cited 2025 May 21];117:139–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492524>

6. Karadoğan D, Dreger B, Osaba L, Ahmetoğlu E, Özyurt S, Yılmaz Kara B, et al. Clinical implications of the SERPINA1 variant, MPalermo, and alpha-1 antitrypsin deficiency in Türkiye. BMC Pulm Med [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 21];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39696116/>

7. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, Lackey L, Ampleford E, Hawkins GA, et al. The effects of rare SERPINA1 variants on lung function and emphysema in SPIROMICS.

Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 May 21];201(5):540–54. Available from:

<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201904-0769OC?download=true>

8. Sangeetha T, Nargis Begum T, Balamuralikrishnan B, Arun M, Rengasamy KRR, Senthilkumar N, et al. Influence of SERPINA1 gene polymorphisms on anemia and chronic obstructive pulmonary disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst [Internet]. 2022;2022:2238320. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1155/2022/2238320>

9. Zhang LY, Sun XW, Ding YJ, Yan YR, Wang Y, Li CX, et al. SERPINA1 methylation levels are associated with lung cancer development in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2022;17:2117–25. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S368543>