

## 7. Βιοχημική και Μοριακή Γενετική των Νοσημάτων του Ανθρώπου

### Ενδογενή Νοσήματα του Μεταβολισμού

Το 1908 ο Archibald Garrod έδωσε τις περιφημες ομιλίες του στο Βασιλικό Κολέγιο των Ιατρών του Λονδίνου με θέμα: "Τα Ενδογενή Νοσήματα του Μεταβολισμού". Παρουσίασε τα αποτελέσματα των μελετών του σχετικά με 4 σπάνιες ασθένειες στους ανθρώπους: την αλκαπτονουρία, την πεντοζουρία, την κυστινουρία και τον αλφισμό. Η αλκαπτονουρία χαρακτηρίζεται από μαύρα ούρα και εκφυλιστική αρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης και των μεγάλων αρθρώσεων. Τα ούρα είναι στην πραγματικότητα άχρωμα, αλλά γρήγορα μετατρέπονται σε μαύρα όταν εκτίθενται στον αέρα, εξαιτίας της οξειδωσης των μεγάλων ποσοτήτων ομογεντισικού οξέος που περιέχουν. Η συσσώρευση στο χόνδρο και στους ιστούς που περιέχουν κολλαγόνο, των αυτο-οξειδούμενων προϊόντων του ενδογενούς ομογεντισικού οξέος, εξηγεί την κυανή ή μέλαινα υπερώα, τις μαύρες εναποθέσεις στο σκληρό χιτώνα των οφθαλμών και τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις μεγάλες αρθρώσεις και τους μεσοσπονδύλιους δίσκους της σπονδυλικής στήλης. Το χρώμα ώχρας που έχουν αυτές οι χόνδρινες εναποθέσεις, όπως παρατηρείται στο φωτομικροσκόπιο, έδωσε τον όρο ωχρόνωση για την περιγραφή αυτής της μορφής αρθρίτιδας.

Ο Garrod βρήκε ότι όταν δινόταν ομογεντισικό οξύ σε αλκαπτονουρικά άτομα, αυτό ανιχνευόταν στα ούρα, ενώ στα φυσιολογικά άτομα δεν απεκκρινόταν καθόλου. Επιπλέον η ποσότητα του ενδογενούς ομογεντισικού οξέος, που απεκκρινόταν από αλκαπτονουρικούς ασθενείς αυξανόταν, όταν λάμβαναν δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και ειδικά σε αμινοξέα φαινυλαλανίνη και τυροσίνη. Φυσιολογικά άτομα που ελάμβαναν με την τροφή αυτά τα αμινοξέα δεν απέκριναν μετρήσιμο ομογεντισικό οξύ. Ο Garrod θεώρησε ότι αυτές οι παρατηρήσεις υποδείκνυαν ότι το ομογεντισικό οξύ ήταν ένα φυσιολογικό προϊόν του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης, και δεν συσσωρευόταν διότι μετατρεπόταν κατευθείαν σε έναν άλλο μεταβολίτη. Σε άτομα με αλκαπτονουρία όμως. Ο μεταβολισμός του ομογεντισικού οξέος σταματούσε και, εφόσον συσσωρευόταν, απεκκρινόταν στα ούρα σε μεγάλες ποσότητες. Η υπόθεσή του αποδείχτηκε 50 χρόνια αργότερα όταν βρέθηκε ότι το ήπαρ των αλκαπτονουρικών ασθενών δεν έχει καθόλου μετρήσιμη οξειδάση του ομογεντισικού οξέος, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περαιτέρω μεταβολισμό του ομογεντισικού οξέος. Από αυτές τις μελέτες στην αλκαπτονουρία ο Garrod συμπέρανε ότι μεμονωμένα στάδια του μεταβολισμού χρειάζονταν τη συμβολή συγκεκριμένων ενζύμων.

Σε 8 από 17 οικογένειες με αλκαπτονουρία οι γονείς ήταν πρώτα ξαδέλφια. Ο Garrod συμβουλευτηκε το φίλο του, διάσημο Άγγλο βιολόγο William Bateson (που επινόησε τον όρο "γενετική"). Ο Bateson εξήγησε αυτή την οικογενή μεταβίβαση υπό το φως των νεοανακαλυφθέντων νόμων του Mendel, υποδεικνύοντας ότι η σύζευξη των πρώτων εξαδέλφων δίνει ακριβώς τις συνθήκες που είναι πιο πιθανό να επιτρέψουν σε ένα σπάνιο υπολειπόμενο χαρακτήρα να εμφανιστεί. Η αλκαπτονουρία ήταν έτσι η πρώτη αυτοσωματική υπολειπόμενη ασθένεια που αναγνωρίστηκε. Το αποτέλεσμα αυτής της παρατήρησης ήταν να γίνει κατανοητό ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο είναι κατά κάποιον τρόπο απαραίτητο για την παραγωγή ενός ειδικού ενζύμου στο μη προσβεβλημένο άτομο. Αυτό ήταν το πρώτο στοιχείο ότι τα γονίδια μπορούν να εξασκούν τη δράση τους κωδικοποιώντας ένζυμα. Η εργασία του Garrod προετοίμασε

την ιδέα "ένα γονίδιο-ένα ένζυμο", που καθιερώθηκε στις δεκαετίες του 1940 και 1950 με την πρωτοπόρο εργασία των George Beadle και Edward Tatum.

Έτσι ο Garrod έθεσε τα θεμέλια για τη μελέτη της φαρμακογενετικής, η οποία συζητείται παρακάτω, όπως επίσης και το πλαίσιο σκέψης για τη βάση της προδιάθεσης σε ασθένεια, που προκαλείται κατά ένα μέρος από εξωγενείς παράγοντες.

Οι απόψεις του Garrod ήταν πολύ προχωρημένες για την εποχή του. Παρά την κυρίαρχη θέση του στην Αγγλική ιατρική η δουλειά του στα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού είχε μικρή άμεση επίπτωση στην κλινική ιατρική. Ο Garrod πρόβλεψε ότι πολλά ακόμη ενδογενή σφάλματα θα βρεθούν, προτείνοντας ότι υπάρχει μια "σχεδόν αμέτρητη ποικιλία τέτοιων πραγμάτων". Στην πραγματικότητα, λίγα επιπλέον ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού ανακαλύφθηκαν μέσα στις επόμενες δεκαετίες, πιθανόν επειδή τα σοβαρά ενδογενή νοσήματα προκαλούσαν θάνατο νωρίς στην παιδική ηλικία και δεν αναγνωρίζονταν σε μια εποχή, που η σημαντικότερη αιτία παιδικής θνησιμότητας ήταν οι λοιμώδεις ασθένειες.

Η έκρηξη της γνώσης σχετικά με τα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού έπρεπε να περιμένει μέχρι την εισαγωγή των αντιβιοτικών(τα οποία μείωσαν δραματικά τη συχνότητα θανάτου στην παιδική ηλικία από λοιμώδεις αιτίες), τη βελτίωση στη διατροφή και τον έλεγχο ασθενειών όπως η παιδική διάρροια. Επιπλέον, ορισμένες τεχνικές εξελίξεις ήταν επίσης πολύ σημαντικές, όπως η ανάπτυξη της χρωματογραφίας χάρτου για το διαχωρισμό αμινοξέων και άλλων μεταβολιτών στα ούρα και στο αίμα, οι τεχνικές καλλιέργειας ανθρωπίνων κυττάρων , που επέτρεψαν στους ερευνητές να μελετήσουν ιστούς από ασθενείς χωρίς να χρειάζεται διαρκής πρόσβαση στους ασθενείς, και στη συνέχεια η ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών , που επέτρεψαν μια περισσότερο σε βάθος προσέγγιση στις βιοχημικές ασθένειες του ανθρώπου.

#### Φαρμακογενετική

Κατά τη διάρκεια του Πολέμου στην Κορέα, όταν δόθηκε το φάρμακο πριμακίνη σε Αμερικανούς στρατιώτες για αντι-ελονοσιακή προφύλαξη, περίπου 10% των μαύρων εφέδρων ανέπτυξαν οξεία αλλά αυτοελεγχόμενη αναιμία, λόγω της ενδοαγγειακής καταστροφής των ερυθροκυττάρων (αιμόλυση). Ένας μικρότερος αριθμός λευκών στρατιωτών, κυρίως Μεσογειακής προέλευσης, ανέπτυξε παρόμοια, αλλά συχνά βαρύτερη, αιμολυτική αναιμία. Η βασική αιτία της φαρμακογενούς αιμολυτικής αναιμίας βρέθηκε ότι είναι μια γενετικά καθοριζόμενη ανεπάρκεια του ενζύμου δεϋδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), που καταλύει το πρώτο στάδιο στο διακλαδιζόμενο μονοπάτι της μονοφωσφορικής εξόζης. Μια σημαντική λειτουργία αυτής της οδού του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η παραγωγή NADPH, το οποίο απαιτείται για τη διατήρηση των επιπέδων της γλουταθειόνης και των ανηγμένων σουλφυδρυλικών ομάδων και για την προστασία κυτταρικών πρωτεϊνών από την οξειδωτική καταστροφή. Σχεδόν 10% των μαύρων βρέθηκαν να έχουν μια μορφή G6PD, που ήταν τροποποιημένη ως προς την ηλεκτροφορητική κινητικότητα και είχε μόνο 15% της φυσιολογικής ενζυμικής δραστηριότητας. Αυτοί οι άνδρες ήταν κλινικά τελείως φυσιολογικοί εκτός από τις περιπτώσεις που ελάμβαναν ορισμένα φάρμακα, όπως είναι το αντι-ελονοσιακό πριμακίνη ή τα αντιβιοτικά σουλφοναμίδη ή νιτροφουραντοΐνη, ή όταν εμφάνιζαν ορισμένες λοιμώξεις, όπως η ιογενής ηπατίτιδα ή οι βακτηριακές πνευμονίες. Κάτω από αυτές τις συνθήκες ανέπτυσσαν οξεία αιμολυτική αναιμία. Τα νεαρά ερυθροκύτταρα

προσβεβλημένων ατόμων βρέθηκαν να είναι πιο ανθεκτικά σε οξειδωτική καταστροφή και να έχουν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας G6PD απ' ό,τι τα πιο γηρασμένα ερυθροκύτταρα. Βρέθηκε στη συνέχεια ότι η ανώμαλη G6PD (που ονομάστηκε A-) είχε μειωμένη σταθερότητα in vivo, με μείωση της ημιζωής της από 62 σε 13 ημέρες. Παρόλο που η ίδια ενζυμική ανεπάρκεια βρέθηκε και σε άλλους κυτταρικούς τύπους, ο κλινικός φαινότυπος περιοριζόταν στην αναιμία. Αυτό συμβαίνει επειδή στα ώριμα ερυθροκύτταρα απουσιάζει ο πυρήνας και τα ριβοσώματα και συνεπώς είναι ανίκανα να συνθέτουν νέα mRNAs και πρωτεΐνες για να αντικαταστήσουν εκείνες που αποδομούνται. Έτσι, ένα οξειδωτικό stress θα μπορούσε να αιμολύσει επιλεκτικά τα γηρασμένα ερυθροκύτταρα με περιορισμένη δραστηριότητα G6PD. Σε ένα κατά τα άλλα υγιές άτομο, ο μυελός των οστών είναι ικανός να ανταποκριθεί σ' αυτό το stress με αυξημένη παραγωγή ερυθροκυττάρων. Αυτά τα νεαρά ερυθροκύτταρα θα είναι ανθεκτικά στο οξειδωτικό stress, επειδή έχουν φυσιολογικές ποσότητες G6PD. Έτσι, όσο ο μυελός των οστών είναι ικανός να αυξάνει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων, η αιμολυτική αναιμία είναι αυτοπεριοριζόμενη ακόμα και όταν συνεχίζει να υπάρχει το φάρμακο που προκαλεί το πρόβλημα.

Σε ορισμένα άτομα από τη Μεσόγειο, που έχουν ανεπάρκεια G6PD (ιδίως παιδιά), η κατανάλωση κουκιών (το πιο συχνό είδος οσπρίων στη Μεσογειακή περιοχή) προκαλεί μια εξαιρετικά βαριά και οξεία αιμολυτική κρίση (το φαβισμό), που συχνά απαιτεί μετάγγιση αίματος.

Μελέτες οικογενειών έδειξαν ότι η G6PD κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα X. Το γονίδιο αυτό χαρτογραφήθηκε στη συνέχεια στο άκρο του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος X, μεταξύ του γενετικού τόπου της αιμορροφιλίας A (που συζητείται παρακάτω) και αυτού της έγχρωμης όρασης. Το γονίδιο της G6PD καλύπτει περίπου 19kb, περιέχει 13 εξόνια και κωδικοποιεί για μία πρωτεΐνη περίπου 514 αμινοξέων.

Οι ποικιλίες της G6PD περιγράφηκαν αρχικά με βάση τις διαφορές τους στην ηλεκτροφορητική κινητικότητα σε πήκτωμα αμύλου. Η ποικιλία G6PD B αποτελεί τον φυσιολογικό τύπο του ενζύμου που βρίσκεται στους περισσότερους πληθυσμούς. Η ποικιλία G6PD A, που ονομάζεται έτσι λόγω της πιο γρήγορης ηλεκτροφορητικής κινητικότητάς της, είναι κοινή στον πληθυσμό των μαύρων (10% των Αμερικανών ανδρών Αφρικανικής προέλευσης) και έχει πλήρη ενζυμική δραστηριότητα. Η ποικιλία G6PD A-, στην οποία αναφερθήκαμε παραπάνω, μεταναστεύει σαν την A, αλλά έχει μόνο 15% της δραστηριότητας της A ή της B.

Πρόσφατες μελέτες έχουν καθορίσει τη μοριακή βλάβη σε αυτή και άλλες ποικιλίες G6PD. Μια αλλαγή A σε G στο νουκλεοτίδιο 376 στο εξόνιο 5 έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της ασπαραγίνης από ασπαρτικό οξύ, στην αμινοξική θέση 126. Η αντικατάσταση του βασικού αμινοξέος ασπαραγίνη από το όξινο ασπαρτικό οξύ πιθανά εξηγεί την ταχύτερη ηλεκτροφορητική κινητικότητα των ποικιλιών A και A- σε σχέση με τη B (ή φυσιολογικού τύπου) G6PD.

Μια δεύτερη μετάλλαξη στην G6PD A-, η αλλαγή G σε A στο νουκλεοτίδιο 202 στο εξόνιο 4, έχει ως αποτέλεσμα αντικατάσταση της βαλίνης από μεθειονίνη στο αμινοξύ 68 και υποθετικά είναι υπεύθυνη για τη μειωμένη σταθερότητα της ποικιλίας αυτής.

Στη Μεσογειακή ποικιλία της G6PD, η δραστηριότητα του ενζύμου είναι μόλις ανιχνεύσιμη και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμολυτικής αναιμίας. Μια μετάπτωση C προς T στο νουκλεοτίδιο 563 στο εξόνιο 6, έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της

σερίνης από φαινυλαλανίνη στο αμινοξύ 188 και πιθανώς ευθύνεται για τη μειωμένη καταλυτική δραστηριότητα και σταθερότητα αυτής της ποικιλίας του ενζύμου.

Περισσότερες από 60 ανεξάρτητες μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στο επίπεδο του DNA, που εκτείνονται σε όλη σχεδόν την κωδικοποιούσα περιοχή (Εικόνα 7.4). Είναι εκπληκτικό ότι, σχεδόν όλες είναι παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις και η πλειοψηφία αυτών είναι μεταλλάξεις μετάπτωσης που εμπλέκουν την αλλαγή μιας C προς T, όπου η C αποτελεί τμήμα ενός δινουκλεοτιδίου CpG είτε στον κωδικοποιό είτε στον μη κωδικοποιό κλώνο. Τα δινουκλεοτίδια CpG πιστεύεται ότι αποτελούν "σημαντικά σημεία" για μεταλλάξεις γιατί η κυτοσίνη μεθυλιώνεται συχνά και η 5-μεθυλοκυτοσίνη μπορεί να απαμινωθεί αυτομάτως σε θυμιδίνη O φαινότυπος αυτών των μεταλλάξεων είναι πολύ πολυμορφικός: οι περισσότερες είναι ασυμπτωματικές, κάποιες μπορεί να προκαλέσουν χρόνια αιμολυτική αναιμία, ακόμα και απουσία των εκλυτικών λοιμώξεων ή φαρμάκων ενώ τέλος άλλες προκαλούν νεογνικό ίκτερο και πυρηνικό ίκτερο (εγκεφαλική βλάβη, δευτερογενής της εναπόθεσης της χολερυθρίνης). Αυτές οι πιο σοβαρές μεταλλάξεις φαίνεται να συγκεντρώνονται στο εξόνιο 10 κοντά στην περιοχή πρόσδεσης του NADP.

Περισσότερες από 400 αλληλόμορφες ποικιλίες έχουν περιγραφεί στο επίπεδο της πρωτεΐνης, πολλές από τις οποίες εμφανίζουν πολυμορφικές συχνότητες.

Η ανεπάρκεια G6PD είναι συνήθης και προσβάλλει περίπου 400 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Βρίσκεται σε μεγάλη συχνότητα σε Αφρικανικούς, Μεσογειακούς και Ασιατικούς πληθυσμούς, στους οποίους η ελονοσία ήταν ενδημική, οδηγώντας στην πρόταση ότι η αντίσταση στην ελονοσία μπορεί να εξηγεί αυτό τον ισορροπημένο πολυμορφισμό. Πολλαπλά διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα είναι υπεύθυνα για την ανεπάρκεια του ενζύμου στα διάφορα μέρη του κόσμου, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπήρξε μία συγκλίνουσα διαδικασία εξέλιξης μάλλον, παρά επέκταση μιας ευνοϊκής μετάλλαξης μέσω της μετανάστευσης των πληθυσμών. Παρόλο που φαίνεται ότι δεν υπάρχει πλεονέκτημα για τον ημιζυγότη με: ελλειμματική G6PD, έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες, που είναι ετερόζυγες για τη μετάλλαξη G6PD A-, έχουν χαμηλότερο αριθμό παρασίτων και είναι σχετικά ανθεκτικές στη σοβαρή μορφή της ελονοσίας.

Η ανεπάρκεια G6PD είναι ένα παράδειγμα φαρμακογενετικής, δηλαδή της μελέτης της γενετικής βάσης διαφορών στις αντιδράσεις σε φάρμακα. Έχουν περιγραφεί πολλοί άλλοι πολυμορφισμοί που επηρεάζουν ειδικά ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων και μπορεί να ευθύνονται για διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, όπως επίσης και για ιδιοσυγκρασικές αντιδράσεις σε φάρμακα, σε διάφορα άτομα. Οι γενετικές διαφορές σε ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές, μπορεί να εξηγούν τις παρατηρούμενες φυλετικές διαφορές στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα φαρμάκων (για παράδειγμα διαφορές στα αποτελέσματα β-αναστολέων ανάμεσα σε Ασιάτες και Καυκάσιους) και τη μεγαλύτερη προδιάθεση Ασιατών για ερυθρότητα του προσώπου και ταχυπαλμίες μετά από κατανάλωση αλκοόλ.

### **Ανεπάρκεια της α<sub>1</sub>-Αντιθρυψίνης**

Οι πρωτεάσες σερίνης είναι μια ομάδα συγγενών πρωτεολυτικών ενζύμων, με σερίνη

στην ενεργό περιοχή τους, οι οποίες παίζουν ένα ρόλο-κλειδί στην πήξη και ινωδόλυση, αλλά και στην ενεργοποίηση της κινίνης και του συμπληρώματος. Οι δραστηριότητες αυτών των ενζύμων ελέγχονται τουλάχιστον κατά ένα μέρος από ειδικούς αναστολείς, που είναι γνωστοί στο σύνολό τους ως αναστολείς της πρωτεάσης της σερίνης ή σερίνες. Ο αναστολέας της πρωτεάσης της σερίνης που βρίσκεται σε υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι η α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη 52 kDa, η οποία αποτελεί το 90% της συνολικής α<sub>1</sub>-σφαιρίνης στο πλάσμα. Παρά το όνομά της, η κύρια λειτουργία της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης είναι να καταστέλλει τη δραστηριότητα της ελαστάσης, που συντίθεται από τα ουδετερόφιλα στον πνεύμονα. Ο κύριος φαινότυπος της ανεπάρκειας της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης είναι η καταστροφή των πνευμονικών κυψελίδων, που έχει ως αποτέλεσμα τη χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο ή εμφύσημα.

Το γονίδιο για την α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνη είναι έντονα πολυμορφικό με περισσότερα από 75 διαφορετικά αλληλόμορφα στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Οι διαφορετικές μορφές της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης συχνά ονομάζονται Pi (αναστολέας της πρωτεΐνάσης, protease inhibitor) και συχνά διακρίνονται με βάση διαφορές στην ηλεκτροφορητική κινητικότητα σε πηκτώματα ισοηλεκτρικής εστίασης. Οι ποικιλίες προσδιορίζονται με ένα γράμμα βάσει της μετανάστευσής τους προς την άνοδο. Το πιο συχνό αλληλόμορφο στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι το Pi<sup>M</sup> (στην πραγματικότητα τέσσερα διαφορετικά αλληλόμορφα, που διαφέρουν μεταξύ τους σε ένα και μόνο αμινοξύ, αλλά που παρουσιάζουν την ίδια ηλεκτροφορητική κινητικότητα), με μια συχνότητα αλληλόμορφου 0,95. Το 90% των λευκών Ευρωπαίων έχουν γονότυπο MM. Δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα, το S και Z, είναι υπεύθυνα για τη νόσο που σχετίζεται με ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης. Η συχνότητα των σημαντικών γονοτύπων Pi και η ενζυμική δραστηριότητα που σχετίζεται με τον καθένα περιγράφονται συνοπτικά. Ο Pi<sup>ZZ</sup> σχετίζεται με 10-15% της φυσιολογικής δραστηριότητας και βρίσκεται σε περίπου 1 στους 2500 λευκούς Βορειοευρωπαϊκής προέλευσης. Αυτή η μετάλλαξη είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες περιπτώσεις της νόσου που σχετίζονται με ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης. Η ομοζυγωτία Pi<sup>SS</sup> μειώνει τη δραστηριότητα της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης μόλις κατά 50-60% και δεν προκαλεί ασθένεια. Όμως, οι ετεροζυγώτες Pi<sup>SZ</sup> έχουν 30-35% της φυσιολογικής δραστηριότητας και είναι πιθανό να αναπτύξουν εμφύσημα. Επιπλέον, έχει περιγραφεί μια δωδεκάδα σπάνιων αλληλομόρφων, που προκαλούν βαριά ανεπάρκεια ή απώλεια ("μηδενικά αλληλόμορφα") ανιχνεύσιμης α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης.

Άτομα με ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης έχουν τουλάχιστον 20πλάσια αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν εμφύσημα. 80-90% των ατόμων με ανεπάρκεια τελικά αναπτύσσουν αυτή την κατάσταση. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα παράγουν ελαστάση, που αν ξεφύγει από τον έλεγχο του αναστολέα της πρωτεΐνάσης μπορεί να προκαλέσει καταστροφή του ιστού των πνευμόνων. Επιπλέον ελευθερώνουν ρίζες οξυγόνου και χλωριωμένα οξειδωτικά, που μπορούν να οξειδώσουν τη μεθειονίνη στην ενεργή περιοχή της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης. Τέτοια οξείδωση μειώνει το ρυθμό σύνδεσης του αναστολέα με την ελαστάση κατά 2000 φορές, μειώνοντας σημαντικά την ικανότητά του να αναστέλλει τη δραστηριότητα της ελαστάσης. Η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα της ελαστάσης θεωρείται ότι προκαλεί καταστροφή του πνεύμονα.

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης προκαλεί πολύ σοβαρότερη ασθένεια σε καπνιστές τσιγάρων απ' ό,τι σε μη καπνιστές. Η βάση γι' αυτό είναι πιθανόν η παραγωγή ριζών οξυγόνου από ουδετερόφιλα και μακροφάγα ως αποτέλεσμα του καπνίσματος. Έτσι ο συνδυασμός ενός περιβαλλοντικού