

La proteína Alfa-1 antitripsina y su papel en la fisiopatología del cáncer

Alpha-1-antitrypsin protein and its role in the pathophysiology of cancer

Guadalupe Avalos-Navarro¹✉, Ramiro Ramírez-Patiño¹✉, Luis Felipe Jave-Suárez²✉ and Emmanuel Reyes-Urbe^{1*}✉

¹ Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara, Ocotlán, Jalisco, México.

² División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México.

ABSTRACT

The α 1-AT protein has a wide range of biological functions, mainly protecting the lung against elastases produced by neutrophils. However, it is also related to different pathological processes, such as cancer. Among the types of cancer with which it has been associated are breast, prostate, lung, cervical, bladder and colorectal cancer, among others. Likewise, different studies have reported increased concentrations in cancer patients compared to control subjects. Furthermore, the α 1-AT protein has been proposed as a possible biomarker in different types of cancer, and has been related to tumor progression. Currently, the pathophysiological and molecular mechanisms of α 1-AT in cancer are still unclear. However, it could be participating in different biological and molecular processes in the tumor microenvironment, which could be a cause of the increase in systemic concentration. In conclusion, the present work focuses on describing the structure of α 1-AT and collecting its most relevant functions in physiological and pathological processes, such as cancer.

Keywords: Antiprotease, Tumoral progression, Inflammation, Extracellular matrix, Immune response.

RESUMEN

La proteína α 1-AT posee una amplia gama de funciones biológicas, su función principal es proteger al pulmón contra las elastasas producidas por los neutrófilos. Sin embargo, también está relacionada con diferentes procesos patológicos, como el cáncer. Entre los tipos de cáncer a los que se ha asociado se encuentra cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino, vejiga y colorrectal, entre otros. Asimismo, diferentes estudios han reportado concentraciones aumentadas en los pacientes con cáncer en comparación con sujetos control. Además, la proteína α 1-AT ha sido propuesta como un posible biomarcador en diferentes tipos de cáncer y se ha relacionado con la progresión tumoral. Actualmente, los mecanismos fisiopatológicos y moleculares de la α 1-AT en el cáncer aun no son claros. Sin embargo, podría estar participando en diferentes procesos biológicos y moleculares en el microambiente tumoral, lo que podría ser una causa

del aumento de la concentración sistémica. En conclusión, el presente trabajo se enfoca en describir la estructura de la α 1-AT y recopilar sus funciones más relevantes en procesos fisiológicos y patológicos, como el cáncer.

Palabras clave: Antiproteasa, Progresión tumoral, Inflamación, Matriz extracelular, Respuesta inmune.

INTRODUCCIÓN

La α 1-AT es una glicoproteína de 418 aa codificada por el gen *SERPINA1* en el humano, en el locus 14q32.13 (Thun *et al.*, 2013; Stockley, 2015), la cual ejerce efectos pleiotrópicos en el organismo (Tumpara *et al.*, 2020), aun cuando su función efectora principal consiste en inhibir a las proteasas de serina y tripsina sérica y proteger al tejido pulmonar contra la actividad de la elastasa de los neutrófilos ya que α 1-AT se une a ella formando complejos (Kunder *et al.*, 2018). Se han descrito variantes genéticas de importancia clínica, principalmente porque su efecto biológico contribuye en la reducción de la concentración de los niveles séricos solubles de α 1-AT, relacionados con la predisposición de patologías severas, incluyendo enfisema pulmonar y enfermedad hepática (Bashir *et al.*, 2016; Motawi *et al.*, 2016). Algunos polimorfismos en el gen *SERPINA1* están asociados con el desequilibrio en la concentración de α 1-AT (Ortega *et al.*, 2020) con un posible papel en el cáncer (Enewold *et al.*, 2012). En este sentido, múltiples estudios a la fecha han descrito que la participación de α 1-AT en el microambiente del tumor a través de diversos mecanismos fisiopatológicos, que incluyen la inhibición de la apoptosis (Lim *et al.*, 2020) mediante la inactivación de caspasas efectoras que promueven la muerte celular programada, y otros tipos de proteasas (Janciauskiene *et al.*, 2011). Mutaciones en genes supresores de tumor, como *p53*, pueden influir en la expresión de α 1-AT favoreciendo la progresión de la carcinogénesis; sin embargo, los mecanismos moleculares involucrados no están claros (Shakya *et al.*, 2017). Posiblemente, la α 1-AT promueva la fosforilación de la subunidad p85 de PI3K conduciendo a la activación de la proteína Akt, cuya estimulación anormal favorece la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias asociadas a una

*Autor para correspondencia: Emmanuel Reyes-Urbe
Correo.e: emmanuel.reyes@academicos.udg.mx

Recibido: 11 de Marzo de 2024

Aceptado: 5 de Junio de 2024

Publicado: 04 de Julio de 2024

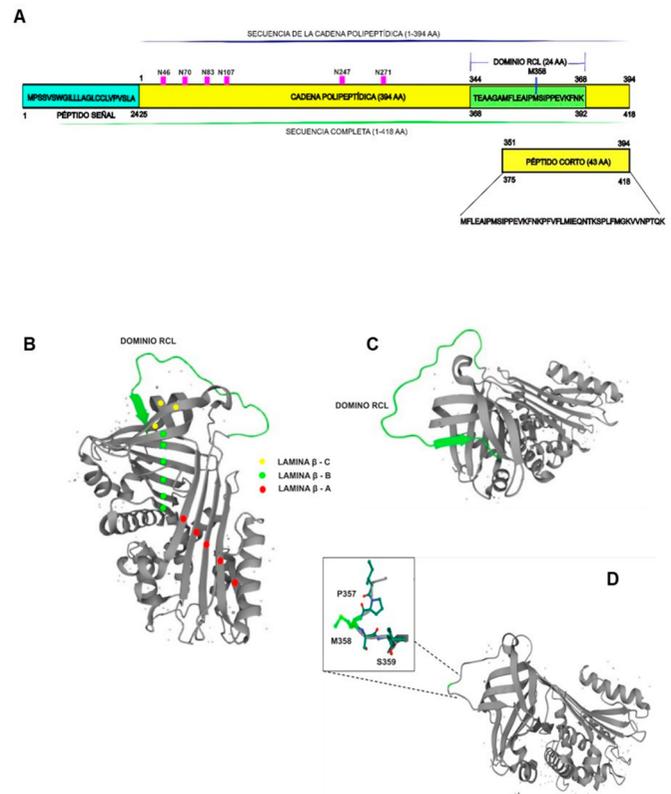
elevada respuesta proliferativa y antiapoptótica (Zhao *et al.*, 2018). También, los altos niveles séricos de α 1-AT correlacionan con metástasis y mal pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón y vejiga (Chang *et al.*, 2012), disminución de la supervivencia y aumento de la resistencia a tratamientos citotóxicos. Esto permite que la α 1-AT, sea considerada un biomarcador para cáncer colorrectal (Jaberie *et al.*, 2020).

DESARROLLO

Alfa-1 antitripsina (α 1-AT)

La α 1-AT pertenece a la superfamilia de las SERPINAs (Serine proteinase inhibitors); es codificada por el gen *SERPINA1* (GenBank NG_008290) ubicado en el cromosoma 14q32.13; posee una longitud de 11.856 kb y está conformado por 5 exones (numerados de 1 al 5) y 4 intrones (De Serres y Blanco, 2014; Foil, 2021). De acuerdo con la base de datos UniProtKB, el transcrito canónico de α 1-AT codifica para una cadena polipeptídica de 418 aminoácidos, con un peso molecular de 46.73 kDa. Existen, adicionalmente, dos isoformas de menor tamaño generadas por corte y empalme alternativo con pesos moleculares de 40.26 kDa y 34.75 kDa (<https://www.uniprot.org/>). La secuencia completa de la α 1-AT consta de un péptido señal de 24 aa (aminoácidos: 1-24) en su extremo amino terminal que es necesario para su localización celular, seguido de una cadena polipeptídica madura de 394 aa (aminoácidos: 25-418) que conforman la estructura terciaria con 3 láminas- β (A, B y C), 9 hélices- α y un centro reactivo en la región del C-terminal (dominio RCL) de 24 aa (aminoácidos: 344-368). El mecanismo inhibitorio de la α 1-AT se genera a través de la interacción entre su dominio RCL con el centro activo de la proteasa blanco, lo que permite que la proteasa corte este dominio para formar un complejo proteasa- α 1-AT estable, inhibiendo irreversiblemente su actividad (Marijanovic *et al.*, 2019).

Las modificaciones postraduccionales pueden originar características especiales y funcionales en las proteínas sintetizadas; por ejemplo, pueden modificar la solubilidad, estabilidad, tiempo de vida media e inducir interacciones con otras proteínas. La glicosilación es una modificación postraduccional que puede estabilizar a las proteínas, protegiéndolas de su degradación, elevando su vida media en el entorno celular. En la proteína α 1-AT, las glicosilaciones pueden evitar la formación de agregados, una vez que es secretada (Lechowicz *et al.*, 2020). El 14 % del peso de la α 1-AT corresponde a carbohidratos que han sido agregados de forma postraduccional, lo que sugiere que estas modificaciones son esenciales para su función. La proteína α 1-AT presenta tres sitios de N-glicosilación, en la Asn 70, Asn 107 y Asn 271, pero se han descrito otros sitios de N-glicosilación, dos sitios ubicados en la Asn 46 y Asn 83, codificadas dentro del exón II y otro sitio en la Asn 247 ubicado en el exón III (Blanchard *et al.*, 2011) (<https://www.uniprot.org/>). Sin embargo, las diversas formas glicosiladas de la α 1-AT y su función han sido poco estudiadas. Adicionalmente, la α 1-AT presenta dos sitios de fosfoserina (Ser 38 y Ser 383) y un residuo modificado de S-cisteinilcisteina (Cys 256) (<https://www.uniprot.org/>)



Características estructurales de la proteína α 1-AT. A) La α 1-AT contiene en su secuencia completa 418 aa, al eliminarse el péptido señal (24 aa) en el retículo endoplásmico rugoso, la cadena polipeptídica resultante es de 394 aa. En la estructura puede observarse un dominio RCL (Reactive Center Loop) de 24 aa. Además, la proteína muestra varios sitios de N-glicosilación en residuos de asparagina (N) en las posiciones: 46, 70, 83, 107, 247 y 271. Un péptido corto de 43 aa que contiene el dominio RCL puede ser generado a partir de la α 1-AT, a través de la actividad de proteasas. Este fragmento puede inhibir quimotripsina, elastasa de neutrófilos, pero carece de efecto inhibitorio en la tripsina. B) Estructura terciaria de la α 1-AT (vista de 90°); se pueden observar el dominio RCL y las láminas β : A, B y C, que son características de su estructura. C) Estructura del dominio RCL (vista de 180°); el cual se pliega hacia el exterior de la estructura. La interacción del dominio RCL con la proteasa blanco, es clave en el mecanismo de inhibición de la α 1-AT. D) En el dominio RCL se muestra un residuo de metionina (M) en la posición 358, el cual se extiende hacia el exterior de la proteína y dirige la unión con la proteasa blanco. Al lado de la metionina se muestran los residuos de prolina y serina en la posición 357 y 359, respectivamente. Las imágenes B, C y D fueron tomadas y modificadas de UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>); P01009 - A1AT_HUMAN. PDB ID:1HP7, X-ray 2.10 Å (25-418). Último acceso el 2 de marzo del 2024. Las imágenes fueron creadas y/o editadas con Inkscape software license, versión 3.0.

Figura 1. Características estructurales de la proteína α 1-AT.

Figure 1. Structural characteristics of the α 1-AT protein.

Variantes del gen *SERPINA1*

Existe un alto grado de polimorfismo en el gen *SERPINA1*, con más de 200 variantes. En la base de datos UniProtKB se enlistan 502 variantes, algunas son patogénicas o de importancia clínica y en otras sin un papel definido (Foil, 2021) (<https://www.uniprot.org/>). El gen humano silvestre de *SERPINA1* codifica la proteína α 1-AT normal designada con la letra M, pero existen diversas subvariantes benignas que difícilmente se diferencian con las tecnologías de rutina (Foil, 2021). Se han descrito diversas variantes de relevancia

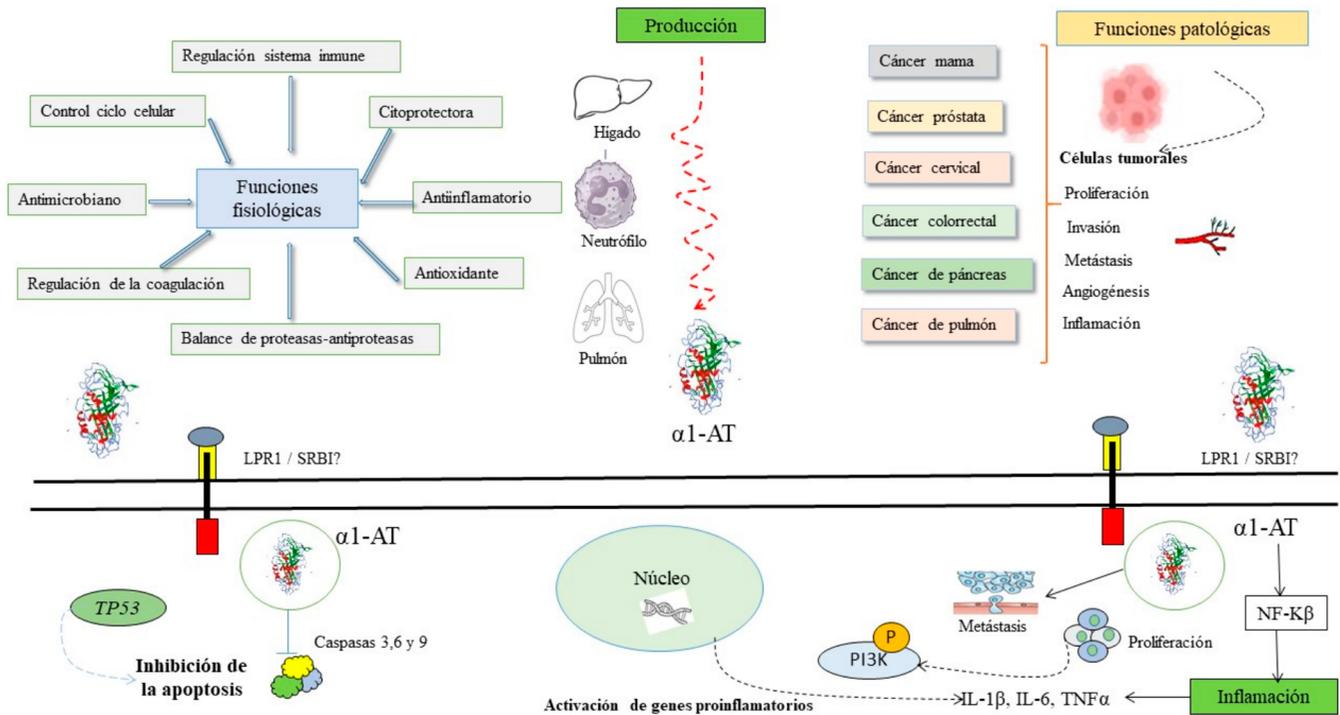


clínica, incluyendo variantes Z (p.Glu366Lys), S (p.Glu288Val), I (p.Arg63Cys) y F (p.Arg247Cys), generadas por mutaciones puntuales que se manifiestan con una disminución de los niveles séricos de $\alpha 1$ -AT y una predisposición al desarrollo de enfisema pulmonar (Barzon *et al.*, 2022). Particularmente, la forma Z se relaciona con el desarrollo de enfisema pulmonar y enfermedad hepática (Tan *et al.*, 1976; Foil, 2021). Otras variantes denominadas "raras" ($M_{Heerlen}$, M_{Malton} , $M_{Procida}$, $M_{W\u00fcrzburg}$, $P_{Brescia}$ y P_{Lowell}) se asocian con el desarrollo de enfermedad pulmonar (EPOC) y/o enfermedad hepática, como resultado de cambios en la concentración sérica de $\alpha 1$ -AT, inducción de formas poliméricas de la proteína y/o reducción de la habilidad para inhibir la elastasa de neutr\u00f3filos (Foil, 2021). Algunas variantes inducen un plegamiento incorrecto que promueven la formaci\u00f3n de pol\u00edmeros que se acumulan dentro del ret\u00edculo endopl\u00e1smico de los hepatocitos, asociados con hepatitis neonatal, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Barzon *et al.*, 2022). Adicionalmente, diversas formas al\u00e9licas nulas de $\alpha 1$ -AT ($Q_0_{Amsfoort}$, $Q_0_{Mattawa}$, $Q_0_{Bellingham}$), donde la prote\u00edna no se expresa se han relacionado al desarrollo de enfisema pulmonar. Tambi\u00e9n, ciertos polimorfismos est\u00e1n asociados con el desbalance en los niveles solubles de esta prote\u00edna en diferentes padecimientos, incluido el c\u00e1ncer (Lechowicz *et al.*, 2020). En este sentido, la expresi\u00f3n fenot\u00edpica se agrupa en cuatro escenarios de variantes: normales,

disminuidas, disfuncionales o nulas, con base en los niveles circulantes de la prote\u00edna. Adem\u00e1s, el gen *SERPINA* se hereda con un patr\u00f3n autos\u00f3mico codominante, lo que quiere decir que cada alelo desempe\u00f1a un papel en la determinaci\u00f3n de los niveles circundantes finales de la prote\u00edna (Manne y Kowdley, 2020).

Papel fisiol\u00f3gico de $\alpha 1$ -AT

La prote\u00edna $\alpha 1$ -AT tiene una amplia gama de funciones biol\u00f3gicas, incluyendo la modulaci\u00f3n del sistema inmune, reparaci\u00f3n de tejido, antioxidante, antimicrobiano, regulaci\u00f3n de coagulaci\u00f3n, reparadora de tejidos, citoprotectora, regulaci\u00f3n de la adhesi\u00f3n celular, migraci\u00f3n, proliferaci\u00f3n, angi\u00f3genesis, control del ciclo celular, entre otras (de Serres y Blanco, 2014; Lorincz y Curiel, 2020; Janciauskiene *et al.*, 2021). Sin embargo, tambi\u00e9n juegan un papel en procesos patol\u00f3gicos (Lechowicz *et al.*, 2020). La $\alpha 1$ -AT forma parte de la respuesta de fase aguda, como un inhibidor de las proteasas de serina y tripsina s\u00e9rica, proporciona protecci\u00f3n al tejido pulmonar contra el da\u00f1o causado por la elastasa de los neutr\u00f3filos. Adem\u00e1s, mantiene la homeostasis proteasa-antiproteasa protegiendo el tejido pulmonar de la degradaci\u00f3n proteol\u00edtica. Es uno de los principales componentes proteicos del plasma sangu\u00edneo, despu\u00e9s de la alb\u00fabina y las inmunoglobulinas (Kim *et al.*, 1999; L\u00f3pez-\u00c1rias *et al.*, 2012;



Propiedades fisiol\u00f3gicas y patol\u00f3gicas de la prote\u00edna $\alpha 1$ -AT. Es Producida principalmente por el h\u00edgado para proteger el pulm\u00f3n de las elastasas producidas por los neutr\u00f3filos y regular el balance. En c\u00e1ncer, participa en la proliferaci\u00f3n, invasi\u00f3n, met\u00e1stasis, inflamaci\u00f3n y formaci\u00f3n de vasos sangu\u00edneos. Se ha propuesto como posibles receptores a LPR1/SRBI, que favorece su ingreso a la c\u00e9lula a trav\u00e9s de endosomas. Una vez dentro, puede activar la v\u00eda de se\u00f1alizaci\u00f3n NFkB, que favorece la producci\u00f3n de citocinas proinflamatorias por la activaci\u00f3n de genes proinflamatorios con retroalimentaci\u00f3n positiva. La proliferaci\u00f3n mediante la v\u00eda PI3K. La $\alpha 1$ -AT tambi\u00e9n puede interaccionar con p53 y bloquear a las caspasas 3, 6 y 9, inhibiendo la apoptosis.

Figura 2. Propiedades fisiol\u00f3gicas y patol\u00f3gicas de la prote\u00edna $\alpha 1$ -AT.
Figure 2. Physiological and pathological properties of the $\alpha 1$ -AT protein.

de Serres y Blanco, 2014; Stockley, 2015; Shakya *et al.*, 2017; Remih *et al.*, 2021).

La α 1-AT es sintetizada, dentro del retículo endoplasmático, principalmente en los hepatocitos, así como en células alveolares, intestinales, epiteliales, renales, fagocitos pulmonares y por células tumorales (Janciauskiene *et al.*, 2019; Strnad *et al.*, 2020; Vianello *et al.*, 2021). En el hígado hay una producción de 34 mg de α 1-AT por kg de peso corporal por día, lo que lleva a un nivel plasmático de 0,9 a 1,75 mg/mL, con una vida media de 3 a 5 días. Los niveles de α 1-AT pueden aumentar debido a una amplia variedad de procesos inflamatorios, infecciones, cáncer, enfermedad hepática o embarazo. Durante la respuesta de fase aguda, los niveles de α 1-AT aumentan hasta cuatro veces (Sun y Yang, 2004; de Serres y Blanco, 2014; Janciauskiene *et al.*, 2019; Strnad *et al.*, 2020). El 80 % de la proteína se difunde en tejido intersticial, mientras que entre el 0.5 - 10.0% se difunde a fluidos biológicos como el fluido alveolar, saliva, lágrimas, leche, semen, bilis, orina y líquido cefalorraquídeo, con una vida media de 4-5 días (De Serres y Blanco, 2014). La concentración plasmática de α 1-AT puede aumentar entre 2 y 4 veces debido a citocinas proinflamatorias como IL-6, IL- β , IL-8, IL-17 y TGF- β (Marando *et al.*, 2022).

En su función antiproteasa la α 1-AT participa en la degradación de proteínas intracelulares en lisosomas y productos de degradación en focos inflamatorios; así como en la degradación de membranas bacterianas, elastina y colágeno-IV, para en la remodelación de la matriz extracelular (Belmonte *et al.*, 2016). La α 1-AT también participa en la activación de citocinas proinflamatorias, proteólisis de proteínas estructurales, para promover remodelación tisular y generación de fragmentos peptídicos con actividad antibacteriana en el huésped (Crisford *et al.*, 2018). También juega un papel en la activación de plasmina, degradación de fibrina, quimiotaxis de monocitos, inflamación del endotelio por la activación de fosfolipasa A2, remodelación tisular mediante la eliminación de tejido necrótico y aumento de la actividad fagocítica de células dendríticas (Draxler *et al.*, 2016; Baker y Strickland, 2020).

Además, de actuar como un inhibidor de proteasas de serina, la α 1-AT tiene efectos antiinflamatorios, (a través de los neutrófilos), inhibe la síntesis de superóxido, previniendo la muerte celular de hepatocitos (Ehlers, 2014). Además, disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos por limitar la activación de IL-8 mediante la formación del complejo α 1-AT / IL-8, lo cual impide la interacción de la IL-8 con su receptor CXCR1. Por otro lado, inhibe la liberación de la proteína de membrana Fc γ RIIIb ligada a glicosilfosfatidilinositol (GPI) en la quimiotaxis de los neutrófilos, mediante el bloqueo de la actividad enzimática de la metaloproteínasa ADAM-17 (Bergin *et al.*, 2014), reducción de la liberación de TNF α mediante la unión con TNFR1 y 2 impidiendo la degranulación de neutrófilos (Bergin *et al.*, 2014), y activación de la proteína fosfatasa 2A, limitando la liberación de proteínas granulares secundarias y terciarias (Geraghty *et al.*, 2014).

Papel de la α 1-AT en el cáncer

El cáncer se caracteriza por el crecimiento sin control de células que pueden originarse de cualquier órgano y tienen la capacidad de sobrevivir, proliferar, infiltrarse y diseminarse a otras partes sanas del cuerpo, esto debido a que las células transformadas comparten un conjunto de características distintivas (Hanahan y Weinberg, 2011).

Entre las características distintivas de las células cancerosas que nos permiten comprender el comportamiento complejo que presentan, en el 2011 se establecieron ocho sellos funcionales: 1) en los que mantener la señalización proliferativa; 2) evadir los supresores de crecimiento, 3) resistir la muerte celular; 4) capacidad de replicación ilimitada; 5) inducir angiogénesis; 6) activar la invasión y metástasis, 7) reprogramación del metabolismo celular y, 8) evasión de la destrucción inmunitaria (Hanahan y Weinberg, 2011). Posteriormente, se describieron con más detalle los mecanismos moleculares y celulares precisos que permiten que las células preneoplásicas en evolución se desarrollen y adquieran estas capacidades fenotípicas aberrantes; e incluyeron las denominadas características habilitadoras: i) inestabilidad del genoma, ii) inflamación promotora de tumores, iii) desbloqueo de la plasticidad fenotípica, iv) reprogramación epigenética no mutacional, v) microbiomas polimórficos y vi) células senescentes (Hanahan, 2022).

En este sentido, el papel del sistema inmunológico desempeña un papel clave para resolver y eliminar de manera eficiente la transformación maligna, a través de un proceso llamado inmunoección del cáncer, que consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape (Wang *et al.*, 2017). En la etapa de eliminación, el sistema inmune reconoce y elimina las células cancerosas emergentes. Las células pueden ser erradicadas por completo o desarrollar variantes resistentes mediante mecanismos de inmunogenicidad y/o secreción de factores que inhiben la respuesta inmunológica, llegando a la etapa de equilibrio. El cáncer puede seguir avanzando debido a que el sistema inmune es incapaz de eliminar las células cancerosas emergentes y estas células progresan hasta diseminarse a otras partes del cuerpo, lo cual se ha denominado fase final o de escape (Bates *et al.*, 2018).

Las células cancerosas evaden o pueden alterar la respuesta inmune del hospedero, mediante diversas formas que aseguran su desarrollo y supervivencia. De tal manera que, modificación del metabolismo de las células inmunitarias y la señalización de células T, así como la inhibición de citocinas en el microambiente tumoral pueden conducir a la supresión inmune y la progresión del tumor en los pacientes (de Aquino *et al.*, 2016).

Existe evidencia de diversas proteínas que están sobreexpresadas y participan en el cáncer favoreciendo su desarrollo, así como el proceso inflamatorio al activar vías de señalización para la proliferación, supervivencia, inflamación y metástasis (Zhao *et al.*, 2018). Diversas citocinas del perfil Th17 e IL-1 β , IL-6 y TNF α , están sobreexpresadas, en mujeres con cáncer de mama en diferentes subtipos moleculares y estadios clínicos (Avalos *et al.*, 2019). Entre estas, la proteína

α 1-AT ha tomado importancia por su asociación pronóstica, y su uso como un potencial marcador tumoral en diferentes tipos de cáncer, incluidos el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer cervical, entre otros (Miyake *et al.*, 2013; Timms *et al.*, 2014; Capoun *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2018; Janciauskiene *et al.*, 2019; Keeratichamroen *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Hirasawa *et al.*, 2021; Verathamjamras *et al.*, 2023).

La α 1-AT tiene propiedades anti-apoptóticas en células malignas, y su expresión esta relacionada con la invasión y metástasis en diversos cánceres humanos debido interrupción de la apoptosis en el microambiente tumoral (Ljujic *et al.*, 2016).

La α 1-AT inhibe directamente a la caspasa 3, así como otras caspasas ejecutoras, incluyendo las caspasas 6 y 7, y metaloproteinasas de matriz, lo cual evita la apoptosis (Janciauskiene *et al.*, 2021). Shakya *et al.*, en el 2017, demostraron que mutaciones presentes en p53 conducen a una vía oncogénica, a través de la modulación de expresión de diversos genes, destacando el gen de α 1-AT, cuya relación es

indispensable para el desarrollo de la invasión celular, tanto en modelos *in vivo* e *in vitro*. Aunado a lo anterior, se ha documentado que las células tumorales presentan el oncogén P53; cuya función es regular la expresión de genes involucrados en varios procesos celulares que incluyen la reparación del ADN, detención del ciclo celular, apoptosis y participa directamente sobre la expresión de α 1-AT y, esta su vez actúa sobre p53, es decir, se genera una retroalimentación positiva, que promueve la invasión y proliferación en células tumorales (Ljujic *et al.*, 2016; Shakya *et al.*, 2017; Yuan *et al.*, 2018).

Al parecer, altos niveles plasmáticos de α 1-AT en pacientes con cáncer de páncreas, próstata, cuello uterino, ovario, mama, laringe, colorrectal, linfoma de Hodgkin, entre otros (Tabla 1), están asociados con el factor pronóstico y de progresión de la enfermedad (López-Árias *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2018; Janciauskiene *et al.*, 2021).

Se han propuesto diversos mecanismos de acción de la proteína α 1-AT en cáncer; sin embargo, no se han dilucidado completamente todos ellos. Por un lado, la proteína α 1-AT puede interactuar con el receptor de proteínas de baja

Tabla 1. Estudios de asociación de la proteína α 1-AT en cáncer.

Table 1. Association studies of the α 1-AT protein in cancer.

Tipo de cáncer	Hallazgo	Referencia
Cáncer de vejiga	Concentraciones incrementadas de la proteína α 1-AT en la orina de pacientes con cáncer de vejiga vs. sujetos control (606.4 ng/mL vs 120.0 ng/mL, $p < 0.0001$).	Miyake <i>et al.</i> , 2013
Cáncer gástrico	Se encontró baja expresión de la proteína α 1-AT en tejido de cáncer gástrico y un incremento en tejido normal adyacente. Se sugirió como posible biomarcador para este tipo de cáncer.	Wu Jeng-Yih <i>et al.</i> , 2014
Cáncer de ovario	Se elaboraron perfiles proteómicos de proteínas séricas en muestras de cáncer de ovario y sujetos control. La proteína α 1-AT, se encontró incrementada en los estadios III-IV (aprox. 1000 μ g/ml) en comparación con muestras benignas.	Timms <i>et al.</i> , 2014
Cáncer colorrectal	Se observó que el nivel sérico promedio de α 1-AT en pacientes con cáncer colorrectal fue significativamente mayor (208.0 ± 60.0 mg/dL) en comparación con un grupo control (144.0 ± 20.5 mg/dL) ($p = 0.0001$), mediante nefelometría.	Pérez <i>et al.</i> , 2014
Cáncer de próstata	Generación de un modelo predictivo con la evaluación de biomarcadores séricos para el cáncer de próstata, incluida la α 1-AT, los niveles de las proteínas se correlacionaron con los resultados de las biopsias para detectar cáncer.	Capoun <i>et al.</i> , 2015
Cáncer de mama	Elevada expresión de α 1-AT en tejido tumoral de pacientes con cáncer de mama triple negativo. El silenciamiento de α 1-AT disminuye la activación de las vías PI3K/Akt/mTOR, la migración celular y metástasis.	Zhao <i>et al.</i> , 2018
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Se analizaron muestras de suero y tejido pulmonar tumoral. Se observó que un nivel de α 1-AT mayor a 2,66 mg/mL en pacientes en etapa III se correlaciona con una disminución en la supervivencia ($p = 0,002$).	Ercetin <i>et al.</i> , 2019
Cáncer colorrectal	Niveles incrementados de la proteína α 1-AT en pacientes con cáncer colorrectal vs sujetos control (1.05–4.24 g/L (mediana 2.3 g/L) y, 1.01–2.13 g/L (mediana 1.43 g/L) ($p = 0.0001$).	Jaberie <i>et al.</i> , 2020
Cáncer cervical	α 1-AT sérica se encuentra incrementada en mujeres con cáncer cervical en los estadios III y IV comparado con el grupo control ($P < 0.01$).	Keeratichamroen <i>et al.</i> , 2020
Cáncer de vejiga	Determinaron que los niveles urinarios de un panel de biomarcadores, incluida la α 1-AT permitió discriminar de forma más precisa entre pacientes con cáncer de vejiga y sujetos control a través de inmunoensayos.	Hirasawa <i>et al.</i> , 2021
Cáncer colorrectal	Se reportaron niveles incrementados en plasma de la proteína α 1-AT en pacientes con cáncer colorrectal, así como su expresión vs sujetos control.	Verathamjamras <i>et al.</i> , 2023

densidad relacionada con la proteína 1 (LRP-1) y el receptor *scavenger* clase b tipo I (SRBI), promoviendo su endocitosis y posterior liberación al citoplasma que induce la fosforilación y activación de AKT, a través del complejo mTORC2 (Janciauskiene *et al.*, 2021). También α 1-AT induce la fosforilación de la proteína PI3K (Zhao *et al.*, 2018), que promueve la proliferación y supervivencia celular (Zhao *et al.*, 2018).

La activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, involucra la activación de receptores de tirosina quinasa (RTKs) presentes en la membrana plasmática como respuesta a la señalización mediada por los factores de crecimiento en la membrana celular con las señales extracelulares como factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina); además de citocinas, hormonas (Aldecoa *et al.*, 2021), α 1-AT (Zhao *et al.*, 2018), entre otros.

Diversos estudios demuestran que el incremento significativo de la α 1-AT a nivel sistémico en distintos tumores, incluyendo cáncer colorrectal (Pérez-Holanda *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2020), de vejiga (Urquidi *et al.*, 2012) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (Ercetin *et al.*, 2019), juegan un rol muy importante en la progresión de cáncer, supervivencia, metástasis y resistencia a la quimioterapia (Pérez-Holanda *et al.*, 2014; Janciauskiene *et al.*, 2021).

CONCLUSIÓN

La α 1-AT es una proteína producida principalmente por el hígado con múltiples funciones biológicas en el organismo. Su disminución en su concentración sérica está asociada a diversas condiciones clínicas como enfisema pulmonar, paniculitis y enfermedad hepática. En contraste, en algunos tipos de cáncer se han reportado niveles séricos incrementados de α 1-AT. En estadios avanzados del cáncer la concentración de la proteína se incrementa de forma significativa. Por otro lado, es posible que α 1-AT participe en la adquisición de la tolerancia inmunológica o depleción del sistema inmunológico, ya que pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico) muestran efectos benéficos al ser tratados con α 1-AT. Sin embargo, la deficiencia severa de α 1-AT puede incrementar el riesgo de padecer cáncer hepático u otro tipo de neoplasia, lo que comprueba que la biología del tumor es compleja y surge la necesidad de llevar a cabo más estudios que permitan comprender mejor la relación que existe entre la concentración de α 1-AT con los mecanismos fisiopatológicos del cáncer, a pesar de que α 1-AT ha sido propuesta como un biomarcador de progresión y supervivencia en pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés

REFERENCIAS

Aldecoa, F. y Ávila, J. 2021. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(4), p. e1547. Available at: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.15>.

- de Aquino, M.T.P. *et al.* 2016. Challenges and future perspectives of T cell immunotherapy in cancer. *Immunology Letters*, 166(2), pp. 117–133. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.05.018>.
- Avalos, G. *et al.* 2019. Circulating soluble levels of MIF in women with breast cancer in the molecular subtypes: relationship with Th17 cytokine profile. *Clinical and Experimental Medicine*, pp. 3–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00559-6>.
- Baker, S.K. y Strickland, S. 2020. A critical role for plasminogen in inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 217(4). Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20191865>.
- Barzon, V. *et al.* 2022. Improving the laboratory diagnosis of M-like variants related to alpha1-antitrypsin deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23179859>.
- Bashir, A. *et al.* 2016. Novel variants of SERPIN1A gene: Interplay between alpha1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, 117, pp. 139–149. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.005>.
- Bates, J.P. *et al.* 2018. Mechanisms of immune evasion in breast cancer. *BMC Cancer*, 18(1), p. 556. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4441-3>.
- Belmonte, I., Blanco, I., Bustamante, A., Cadenas, S., Casas, F., Curí, S., Chiner, E., Dasí, F., Esquinas, C., Escribano, A., *et al.* 2016. No TitDéficit de alfa-1 antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. *In Respira*. 2da ed, pp. 41–58.
- Bergin, D.A. *et al.* 2014. The circulating proteinase inhibitor α -1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Science Translational Medicine*, 6(217). Available at: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007116>.
- Blanchard, V. *et al.* 2011. N-glycosylation and biological activity of recombinant human alpha1-antitrypsin expressed in a novel human neuronal cell line. *Biotechnology and Bioengineering*, 108(9), pp. 2118–2128. Available at: <https://doi.org/10.1002/bit.23158>.
- Capoun, O. *et al.* 2015. Diagnostic importance of selected protein serum markers in the primary diagnostics of prostate cancer. *Urologia Internationalis*, 95(4), pp. 429–435. Available at: <https://doi.org/10.1159/000431364>.
- Chang, Y.-H. *et al.* 2012. Secretomic analysis identifies alpha-1 antitrypsin (A1AT) as a required protein in cancer cell migration, invasion, and pericellular fibronectin assembly for facilitating lung colonization of lung adenocarcinoma cells. *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(11), pp. 1320–1339. Available at: <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.017384>.
- Crisford, H., Sapey, E. y Stockley, R.A. 2018. Proteinase 3; a potential target in chronic obstructive pulmonary disease and other chronic inflammatory diseases. *Respiratory Research*, 19(1), p. 180. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0883-z>.
- Draxler, D., Sashindranath, M. y Medcalf, R. 2016. Plasmin: A modulator of immune function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 43(02), pp. 143–153. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586227>.
- Ehlers, M.R. 2014. Immune-modulating effects of alpha-1 antitrypsin. *Biological Chemistry*, 395(10), pp. 1187–1193. Available at: <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0161>.

- Enewold, L. *et al.* 2012. SERPINA1 and ELA2 polymorphisms are not associated with COPD or lung cancer. *Anticancer Research*, 32(9), pp. 3923–3928.
- Ercetin *et al.* 2019. Clinical significance of SERPINA1 gene and its encoded alpha1-antitrypsin protein in NSCLC. *Cancers*, 11(9), p. 1306. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers11091306>.
- Foil, K.E. 2021. Variants of SERPINA1 and the increasing complexity of testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 12_suppl, pp. 33–48. Available at: <https://doi.org/10.1177/20406223211015954>.
- Geraghty, P. *et al.* 2014. $\alpha 1$ -antitrypsin activates protein phosphatase 2A to counter lung inflammatory responses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(11), pp. 1229–1242. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0872OC>.
- Hanahan, D. 2022. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), pp. 31–46. Available at: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>.
- Hanahan, D. y Weinberg, R.A. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), pp. 646–674. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Hirasawa, Y. *et al.* 2021. Diagnostic performance of Oncuria™, a urinalysis test for bladder cancer. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02796-4>.
- Jaberie, H., Hosseini, S.V. y Naghibalhossaini, F. 2020. Evaluation of alpha 1-antitrypsin for the early diagnosis of colorectal cancer. *Pathology & Oncology Research*, 26(2), pp. 1165–1173. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00679-0>.
- Janciauskiene, S. *et al.* 2019. Clinical significance of serpin1 gene and its encoded alpha1-antitrypsin protein in nscl. *Cancers*, 11(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers11091306>.
- Janciauskiene, S. *et al.* 2021. Potential roles of acute phase proteins in cancer: Why do cancer cells produce or take up exogenous acute phase protein alpha1-antitrypsin?. *Frontiers in Oncology*, pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.622076>.
- Janciauskiene, S.M. *et al.* 2011. The discovery of $\alpha 1$ -antitrypsin and its role in health and disease. *Respiratory Medicine*, 105(8), pp. 1129–1139. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.002>.
- Keeratichamroen, S. *et al.* 2020. Identification of potential cervical cancer serum biomarkers in Thai patients. *Oncology Letters*, 19(6), pp. 3815–3826. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11519>.
- Kim, Y. *et al.* 1999. Nitric oxide protects PC12 cells from serum deprivation-induced apoptosis by cGMP-dependent inhibition of caspase signaling. *19(16)*, pp. 6740–6747.
- Kunder, M., Lakshmaiah, V. y Moideen Kutty, A. V. 2018. Plasma neutrophil elastase, $\alpha 1$ -antitrypsin, $\alpha 2$ -macroglobulin and neutrophil elastase- $\alpha 1$ -antitrypsin complex levels in patients with dengue fever. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 33(2), pp. 218–221. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0658-1>.
- Lechowicz, U. *et al.* 2020. Post-translational modifications of circulating alpha-1-antitrypsin protein. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21239187>.
- Lim, J.-H. *et al.* 2020. Alpha-1 antitrypsin inhibits formaldehyde-induced apoptosis of human peritoneal mesothelial cells. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 40(2), pp. 124–131. Available at: <https://doi.org/10.1177/0896860819887288>.
- Lujic, M. *et al.* 2016. ALPHA-1 antitrypsin affects U0126-induced cytotoxicity in colon cancer cell line (HCT116). *Molecular Biology*, 50(1), pp. 153–156. Available at: <https://doi.org/10.1134/S002689331601012X>.
- López-Árias, E. *et al.* 2012. Alpha 1-antitrypsin: A novel tumor-associated antigen identified in patients with early-stage breast cancer. *Electrophoresis*, 33(14), pp. 2130–2137. Available at: <https://doi.org/10.1002/elps.201100491>.
- Lorincz, R. y Curiel, D.T. 2020. Advances in alpha-1 antitrypsin gene therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 63(5), pp. 560–570. Available at: <https://doi.org/10.1165/RCMB.2020-0159PS>.
- Manne, V. y Kowdley, K. V. 2020. Alpha1-antitrypsin deficiency: A cause of chronic liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 24(3), pp. 483–492. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.010>.
- Marando, M., Rayroux, C. y Bergeron, A. 2022. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Revue Medicale Suisse*, 18(804), pp. 2169–2174. Available at: <https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.804.2169>.
- Marijanovic, E.M. *et al.* 2019. Reactive centre loop dynamics and serpin specificity. *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40432-w>.
- Miyake, M. *et al.* 2013. Investigation of CCL18 and A1AT as potential urinary biomarkers for bladder cancer detection. *BMC Urology*, 13(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-42>.
- Motawi, T. *et al.* 2016. Polymorphisms of $\alpha 1$ -antitrypsin and interleukin-6 genes and the progression of hepatic cirrhosis in patients with a hepatitis C virus infection. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 19(2), pp. 35–44. Available at: <https://doi.org/10.1515/bjmg-2016-0034>.
- Ortega, V.E. *et al.* 2020. The effects of rare SERPINA1 variants on lung function and emphysema in SPIROMICS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(5), pp. 540–554. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0769OC>.
- Pérez-Holanda, S. *et al.* 2014. Serum concentration of alpha-1 antitrypsin is significantly higher in colorectal cancer patients than in healthy controls. *BMC Cancer*, 14(1), p. 355. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-355>.
- Remih, K., Amzou, S. y Strnad, P. 2021. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Current Opinion in Pharmacology*, 59, pp. 149–156. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.001>.
- De Serres F. y Blanco I. 2014. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *Journal of Internal Medicine*, 276(4), pp. 311–335. Available at: <https://doi.org/10.1111/joim.12239>.
- Shakya, R. *et al.* 2017. Mutant p53 upregulates alpha-1 antitrypsin expression and promotes invasion in lung cancer. *Oncogene*, 36(31), pp. 4469–4480. Available at: <https://doi.org/10.1038/onc.2017.66>.
- Stockley, R.A. 2015. $\alpha 1$ -antitrypsin: A polyfunctional protein?. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(5), pp. 341–343. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00094-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00094-6).



- Strnad, P., McElvaney, N.G. y Lomas, D.A. 2020. Alpha 1 -antitrypsin deficiency. *New England Journal of Medicine*. Edited by D.L. Longo, 382(15), pp. 1443–1455. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1910234>.
- Sun, Z. y Yang, P. 2004. Role of imbalance between neutrophil elastase and α 1-antitrypsin in cancer development and progression. *Lancet Oncology*, 5(3), pp. 182–190. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01414-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01414-7).
- Tan, S.G., Cunliffe, W.J. y Macgregor, A.J. 1976. Acne mechanica. *British Medical Journal*, 1(6002), p. 130. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6002.130>.
- Thun, G.A. *et al.* 2013. Causal and synthetic associations of variants in the SERPINA gene cluster with alpha1-antitrypsin serum levels. *PLoS Genetics*. Edited by G. Gibson, 9(8), p. e1003585. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003585>.
- Timms, J.F. *et al.* 2014. Discovery of serum biomarkers of ovarian cancer using complementary proteomic profiling strategies. *Proteomics - Clinical Applications*, 8(11–12), pp. 982–993. Available at: <https://doi.org/10.1002/prca.201400063>.
- Tumpara, S. *et al.* 2020. The delivery of α 1-antitrypsin therapy through transepidermal route: Worthwhile to explore. *Frontiers in Pharmacology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00983>.
- Urquidi, V. *et al.* 2012. Diagnostic potential of urinary α 1-antitrypsin and apolipoprotein E in the detection of bladder cancer. *Journal of Urology*, 188(6), pp. 2377–2383. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.094>.
- Verathamjamras, C. *et al.* 2023. Label-free quantitative proteomics reveals aberrant expression levels of LRG, C9, FN, A1AT and AGP1 in the plasma of patients with colorectal cancer. *Clinical Proteomics*, 20(1), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12014-023-09407-y>.
- Vianello, A. *et al.* 2021. Correlation between α 1-antitrypsin deficiency and SARS-CoV-2 infection: Epidemiological data and pathogenetic hypotheses. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10194493>.
- Wang, M. *et al.* 2017. Mechanism of immune evasion in breast cancer. *OncoTargets and Therapy*, 10, pp. 1561–1573. Available at: <https://doi.org/10.2147/OTT.S126424>.
- Wu, D.M. *et al.* 2020. Alpha-1 antitrypsin induces epithelial-to-mesenchymal transition, endothelial-to-mesenchymal transition, and drug resistance in lung cancer cells. *OncoTargets and Therapy*, 13, pp. 3751–3763. Available at: <https://doi.org/10.2147/OTT.S242579>.
- Yuan, Y. *et al.* 2018. Anti-inflammaging effects of human alpha-1 antitrypsin. *Aging Cell*, 17(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1111/acer.12694>.
- Zhao, Z. *et al.* 2018. Silence of α 1-antitrypsin inhibits migration and proliferation of triple negative breast cancer cells. *Medical Science Monitor*, 24, pp. 6851–6860. Available at: <https://doi.org/10.12659/MSM.910665>.