

O gene *SERPINA1* e a deficiência de alfa-1 antitripsina:

um exemplo clássico de interação gene-ambiente no pulmão



**Ilma Nascimento¹, Mariana Milan², Rodrigo Scabello³,
Geovanna Diniz⁴, Caio Fernandes⁵**

¹Doutoranda em Ciências da Saúde na USP, especialista em Pesquisa Clínica pelo Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo e bacharel em Enfermagem pela Universidade de Guarulhos

²Médica especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e *fellowship* em Hipertensão Pulmonar pelo Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

³Médico especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e pós-graduando em Ciências da Respiração no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

⁴Estudante de graduação em Educação Física na FMU (Faculdades Metropolitanas Unidas)

⁵Médico pneumologista, professor colaborador da Universidade de São Paulo (USP) e médico do Grupo de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP)

Autor para correspondência - ilma.nascimento@usp.br

Palavras-chave: *SERPINA1*, alfa-1 antitripsina, serpinas, enfisema pulmonar, DPOC

O gene *SERPINA1*, localizado no cromossomo 14, codifica a alfa-1 antitripsina, proteína produzida no fígado que protege o pulmão da ação de enzimas inflamatórias, como a **elastase de neutrófilos**. Variantes genéticas, especialmente o alelo Z (PiZZ), causam dobramento incorreto da proteína, com acúmulo no fígado e redução de níveis circulantes funcionais. Essa deficiência favorece o desenvolvimento precoce de enfisema pulmonar e contribui para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sobretudo em indivíduos expostos ao fumo. O *SERPINA1* constitui um exemplo didático de relação gene-proteína-função e de interação gene-ambiente em doenças humanas.

O gene *SERPINA1* codifica a alfa-1 antitripsina, uma proteína protetora do tecido pulmonar contra enzimas inflamatórias. Alterações nesse gene podem reduzir a quantidade ou a função da proteína, favorecendo danos progressivos ao pulmão e contribuindo para o enfisema pulmonar e para a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

No Brasil, estima-se que cerca de 14 a 15 milhões de pessoas vivam com DPOC, embora apenas cerca de um terço dos casos seja diagnosticado corretamente por exames como a **espirometria**. Nesse contexto, o estudo do gene *SERPINA1* serve como exemplo clássico de como fatores genéticos interagem com o ambiente, como o fumo (tabagismo), para influenciar doenças respiratórias altamente prevalentes, sendo útil para discutir conceitos de genética molecular no ensino.

Uma pista escondida em famílias

Em meados do século XX, médicos começaram a observar que algumas pessoas desenvolviam doença pulmonar grave em idade relativamente jovem, mesmo sem grande exposição a fatores de risco tradicionais, como o tabagismo. Em certos casos, outros membros da mesma família apresentavam problemas semelhantes, sugerindo que fatores hereditários poderiam estar envolvidos.

A resposta começou a surgir em 1963, quando pesquisadores identificaram uma proteí-

na circulante no sangue que estava ausente ou reduzida em alguns desses pacientes. Essa proteína recebeu o nome alfa-1 antitripsina e sua deficiência revelou um dos exemplos clássicos de doença causada por alteração em um único gene.

Hoje, sabemos que essa proteína é produzida a partir do gene *SERPINA1*, localizado no cromossomo 14. Alterações nesse gene podem comprometer a produção ou o funcionamento da proteína, deixando o tecido pulmonar mais vulnerável à ação de enzimas inflamatórias.

O gene *SERPINA1*

O gene *SERPINA1* localiza-se no braço longo do cromossomo 14, na região 14q32.13.

Esse gene pertence a uma família conhecida como serpinas (do inglês *serine protease inhibitors*), cujos membros codificam proteínas capazes de bloquear determinadas enzimas chamadas proteases. Proteases são enzimas que degradam outras proteínas e participam de diversos processos biológicos, incluindo inflamação e remodelação de tecidos (ver BOX 1).

Como muitos genes humanos, *SERPINA1* é formado por segmentos chamados éxons, que contêm a informação utilizada na produção da proteína. Durante a **expressão gênica**, esses éxons são reunidos para formar a sequência final que será traduzida em proteína. A proteína produzida por esse gene é a alfa-1 antitripsina, sintetizada principalmente no fígado (detalhes sobre sua função na seção "A proteína alfa-1 antitripsina").

Neutrófilos - tipo de célula do sistema imunológico que participa da resposta inflamatória e da defesa contra microrganismos.

Elastase - enzima produzida por neutrófilos capaz de degradar fibras elásticas do tecido pulmonar.

Espirometria - exame que mede a capacidade e o fluxo de ar dos pulmões, utilizado para avaliar a função pulmonar e auxiliar no diagnóstico de doenças respiratórias como a DPOC.

Expressão gênica - processo pelo qual a informação contida em um gene é utilizada para produzir uma proteína.

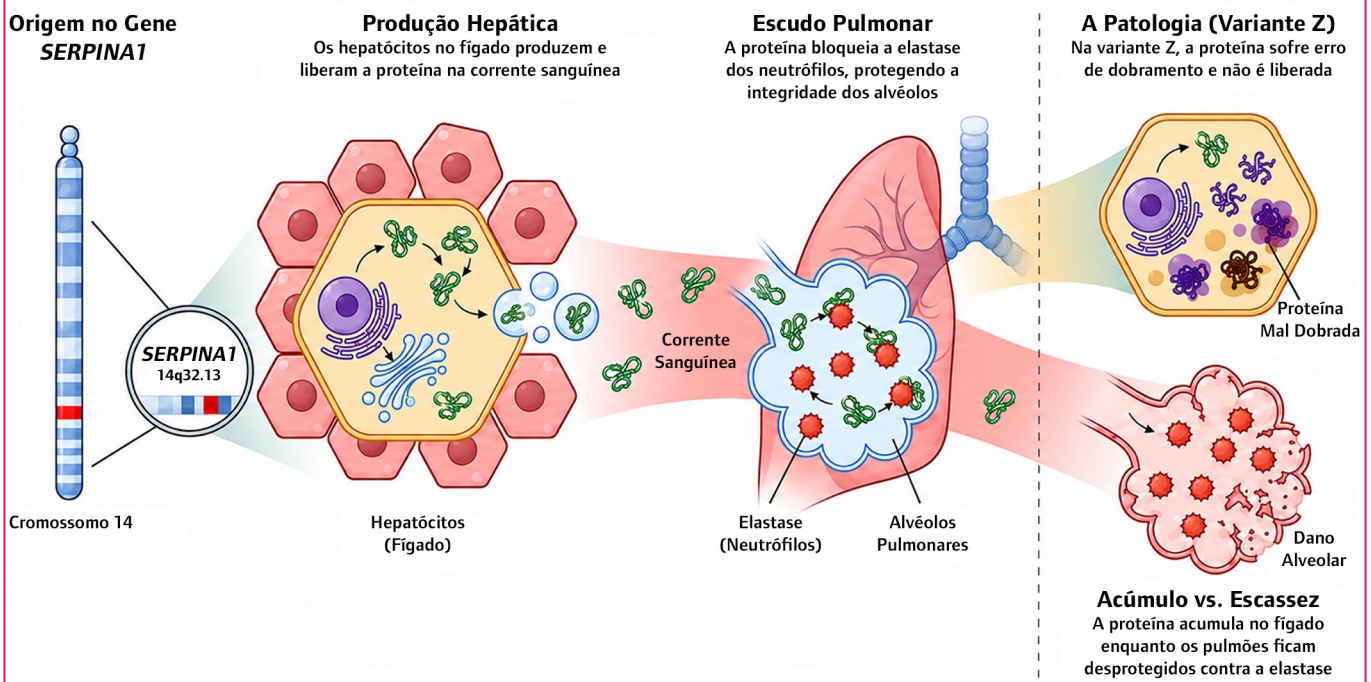
BOX 1 - O que são serpinas?

As serpinas (do inglês *serine protease inhibitors*) são uma família de proteínas que atuam como inibidores de proteases, ou seja, bloqueiam enzimas responsáveis por cortar ou degradar outras proteínas. Essas proteínas são codificadas por uma família de genes conhecida como SERPIN, com membros presentes em diferentes regiões do genoma humano.

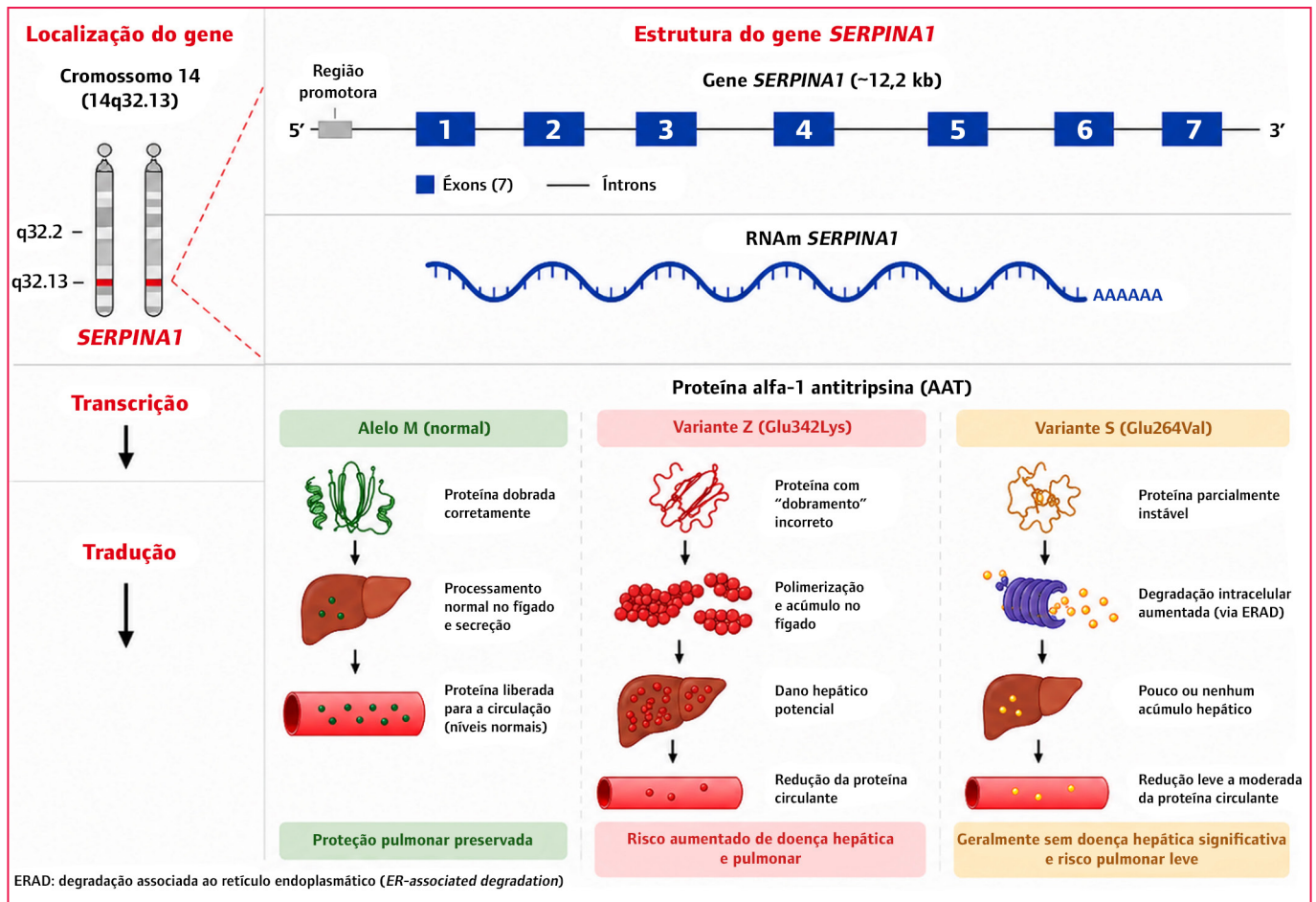
As serpinas estão envolvidas em vários processos biológicos importantes, incluindo:

- coagulação sanguínea;
- inflamação;
- defesa contra microrganismos;
- proteção de tecidos.

A alfa-1 antitripsina, produzida a partir do gene *SERPINA1*, é um dos exemplos mais conhecidos dessa família.

***SERPINA1* e o Mecanismo da Deficiência de Alfa-1 Antitripsina****Figura 1.**

Esquema simplificado do papel do gene *SERPINA1*. A proteína alfa-1 antitripsina é produzida no fígado e protege os pulmões ao inibir a elastase liberada por neutrófilos. Imagem adaptada de material do Smart Servier.

**Figura 2.**

Representação esquemática da estrutura e expressão do gene *SERPINA1*. Na parte superior, organização do gene com seus éxons. A seguir, são ilustradas as etapas de transcrição e tradução. Na parte inferior, são mostrados os diferentes destinos da proteína alfa-1 antitripsina: secreção normal (alelo M), polimerização e acúmulo hepático (variante Z) e degradação intracelular aumentada (variante S). Imagem adaptada de material do Smart Servier.

A proteína alfa-1 antitripsina

A alfa-1 antitripsina atua como um inibidor de proteases, ou seja, uma proteína capaz de bloquear enzimas que degradam outras proteínas estruturais do organismo. Uma das enzimas mais importantes nesse contexto é a elastase de neutrófilos. Essa enzima é liberada por neutrófilos, células do sistema imunológico que participam da resposta inflamatória contra microrganismos.

A elastase possui a capacidade de degradar fibras elásticas, componentes importantes da estrutura pulmonar. Essas fibras ajudam a manter os **alvéolos pulmonares**, pequenas bolsas de ar responsáveis pela troca de gases, abertos e funcionais. Os alvéolos pulmonares

podem ser comparados a balões microscópicos responsáveis pelas trocas gasosas entre o ar e o sangue.

Em condições normais, a alfa-1 antitripsina controla a atividade da elastase e impede que essa enzima cause danos excessivos ao tecido pulmonar. Pode-se comparar esse processo a um sistema de segurança: a elastase funciona como uma ferramenta útil para combater microrganismos, mas precisa ser cuidadosamente controlada.

Nesse contexto, a alfa-1 antitripsina atua como um freio de segurança para a atividade inflamatória. Sem esse freio, a elastase liberada pelos neutrófilos pode degradar não apenas estruturas de microrganismos, mas, também, componentes do próprio tecido pulmonar, contribuindo para o dano progressivo aos alvéolos (ver Figura 3).

Alvéolos pulmonares - pequenas estruturas do pulmão onde ocorrem as trocas de oxigênio e gás carbônico entre o ar e o sangue.

O Equilíbrio Protease-Antiprotease no Pulmão

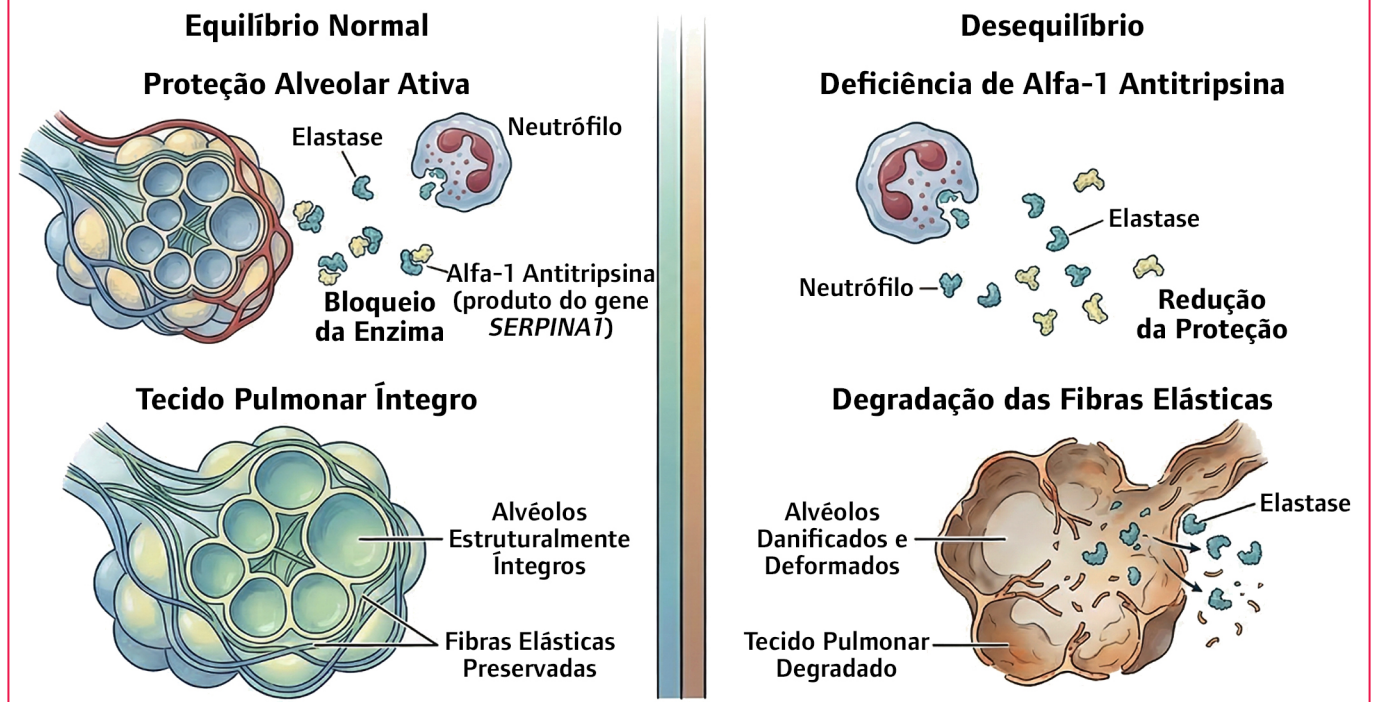


Figura 3.

Equilíbrio entre proteases e antiproteases no pulmão. A alfa-1 antitripsina controla a elastase e protege o tecido pulmonar. Imagem adaptada de material do Smart Servier.

Variantes genéticas e deficiência de alfa-1 antitripsina

Assim como ocorre com muitos genes humanos, o gene *SERPINA1* apresenta diferentes variantes genéticas, também chamadas de alelos.

Entre as variantes mais conhecidas estão:

alelo M – considerado o alelo mais comum e associado à produção normal da alfa-1 antitripsina;

alelo S – associado a uma redução moderada nos níveis da proteína;

alelo Z – associado a uma redução importante da proteína funcional.

Essas variantes são frequentemente descritas utilizando o sistema de classificação chamado fenótipo Pi (*protease inhibitor*), que identifica os diferentes tipos de alfa-1 antitripsina produzidos.

Por exemplo, indivíduos com genótipo PiZZ, que possuem duas cópias do alelo Z, produzem quantidades muito reduzidas de alfa-1 antitripsina funcional, o que aumenta o risco de dano pulmonar ao longo da vida.

Quando a proteína se dobra de forma incorreta

Uma característica importante da variante Z é que ela codifica uma proteína com alteração na sua estrutura tridimensional. Proteínas são cadeias de aminoácidos que precisam se dobrar em uma forma específica para funcionar corretamente. Esse processo de dobramento determina a conformação final da proteína e sua capacidade de interagir com outras moléculas. Essa alteração decorre de uma mutação pontual do tipo **missense**, ou seja, da substituição de um único aminoácido na sequência da proteína (p.Glu342Lys), o que já é suficiente para comprometer seu dobramento adequado.

Mutação missense – alteração genética em que a substituição de um único nucleotídeo leva à troca de um aminoácido por outro na proteína

Quando ocorre uma alteração genética que interfere nesse processo, a proteína pode adquirir uma conformação instável ou incorreta. No caso da alfa-1 antitripsina variante Z, parte da proteína produzida nas células do fígado não consegue adquirir a estrutura correta e, por isso, não é liberada adequadamente para a corrente sanguínea. Em vez de seguir seu caminho para o restante do organismo, essas moléculas defeituosas permanecem acumuladas no interior das células hepáticas. Além disso, essa alteração estrutural favorece a formação de polímeros da proteína dentro do fígado, o que contribui diretamente para o acúmulo intracelular e para o dano hepático.

Como consequência, ocorre uma redução da quantidade de proteína circulante no sangue e, portanto, uma diminuição da proteção pulmonar contra enzimas inflamatórias (conforme explicado na seção "Consequências biológicas da deficiência" e ilustrado na Figura 4). Uma outra variante relativamente comum, a variante S, também resulta de uma mutação *missense* (p.Glu-264Val), porém com impacto estrutural mais leve. Nessa variante, a proteína tende a ser degradada mais rapidamente dentro da célula, em vez de formar polímeros de maneira significativa, o que resulta em menor acúmulo hepático e, em geral, menor risco de doença hepática isolada.

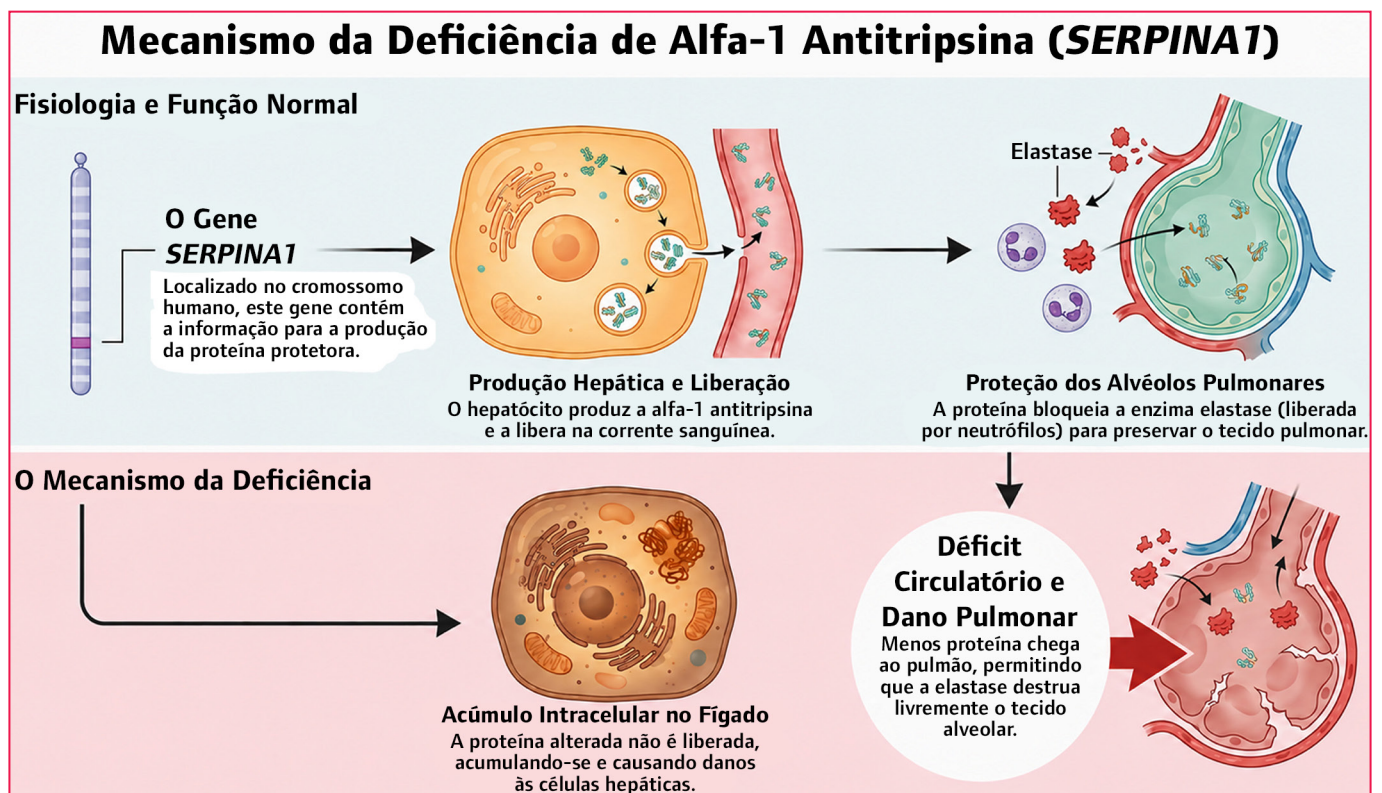


Figura 4.

Mecanismo da deficiência de alfa-1 antitripsina associada ao gene *SERPINA1*. A variante Z provoca erro de dobramento da proteína, que se acumula no fígado e reduz a proteção pulmonar. Imagem adaptada de material do Smart Servier.

Consequências biológicas da deficiência

Quando os níveis de alfa-1 antitripsina são baixos, a elastase liberada pelos neutrófilos pode atuar sem controle adequado no tecido pulmonar. Ao longo do tempo, essa atividade enzimática pode levar à degradação das fibras elásticas do pulmão e à destruição progressiva dos alvéolos.

Quando enzimas como a elastase degradam as fibras elásticas do pulmão, os alvéolos perdem sua estrutura e passam a funcionar de forma menos eficiente.

Quando essa destruição progressiva do tecido pulmonar ocorre, pode surgir uma doença chamada enfisema pulmonar. O enfisema é caracterizado pela destruição das paredes dos alvéolos, o que reduz a capacidade do pulmão de realizar trocas gasosas e pode causar falta de ar progressiva.

Na prática, isso significa que algumas pessoas com deficiência de alfa-1 antitripsina podem desenvolver sintomas respiratórios relativamente cedo, como cansaço ao fazer esforços, falta de ar ou tosse persistente. Por esse motivo, essa condição é considerada uma causa genética de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A DPOC não é, na verdade, uma única doença, mas sim um grupo de doenças respiratórias caracterizadas pela limitação persistente do fluxo de ar nos pulmões. Entre essas doenças está o enfisema, que é uma das principais formas de DPOC e se caracteriza pela destruição dos alvéolos pulmonares. Em muitos casos, o enfisema associado à deficiência de alfa-1 antitripsina pode ocorrer em idade mais jovem ou em pessoas com pouca exposição ao tabagismo. Outras formas de DPOC, como a bronquite crônica, por exemplo, podem ocorrer sem a presença de enfisema.

Apesar de ser uma característica genética bem descrita, a deficiência de alfa-1 antitripsina ainda é considerada subdiagnosticada em muitos países, incluindo o Brasil. Isso significa que muitas pessoas com a alteração genética podem conviver por anos com sintomas respiratórios sem que a causa genética da doença seja identificada.

Além disso, o acúmulo da proteína alterada dentro das células do fígado pode provocar lesões hepáticas em alguns indivíduos. Dessa forma, a deficiência de alfa-1 antitripsina representa um exemplo de doença genética em que uma mesma alteração molecular pode afetar diferentes órgãos por mecanismos distintos.

Diagnóstico e tratamento: o que pode ser feito?

Após o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina, o acompanhamento médico é fundamental para reduzir a progressão da doença. Medidas simples, como evitar o fumo, manter a vacinação em dia e acompanhar a função pulmonar, já fazem diferença. Quando há comprometimento respiratório, são utilizados medicamentos como broncodilatadores, que ajudam a melhorar a respiração.

Em alguns casos, pode ser indicada a terapia de reposição, na qual a proteína alfa-1 antitripsina é administrada diretamente na corrente sanguínea por infusões periódicas. Esse tratamento pode ajudar a retardar a progressão do enfisema, embora não reverta danos já existentes.

Além das opções disponíveis atualmente, novas estratégias vêm sendo estudadas. Entre elas estão pesquisas sobre terapias que atuam diretamente na causa genética da doença, como aquelas que buscam corrigir o gene

alterado ou reduzir a produção da proteína defeituosa no fígado. Por exemplo, algumas pesquisas investigam o uso de interferência por RNA (RNA *interference*, ou RNAi), uma técnica que visa reduzir a quantidade de RNA mensageiro, reduzindo a produção da proteína alterada. Existem também abordagens de pesquisa sobre terapia gênica, que

busca fornecer uma versão funcional do gene às células. Outra estratégia, também em estudo, é a edição gênica por CRISPR, que atua como uma “ferramenta de edição” do DNA, permitindo corrigir diretamente a mutação no gene. Embora ainda estejam em desenvolvimento, essas abordagens representam uma perspectiva promissora para o futuro.

Proteína Normal vs. Variante Z na Deficiência de Alfa-1 Antitripsina

Este infográfico contrasta o caminho da proteína alfa-1 antitripsina produzida pelo gene *SERPINA1* e seu impacto fisiológico saudável com as consequências patológicas da mutação variante Z.

Proteína Normal

Produção e Secreção Hepática

O gene *SERPINA1* é expresso no fígado, produzindo a proteína que é secretada no sangue.



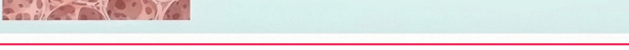
Proteção dos Alvéolos Pulmonares

A proteína chega ao pulmão e bloqueia a elastase liberada por neutrófilos.



Preservação do Tecido Pulmonar

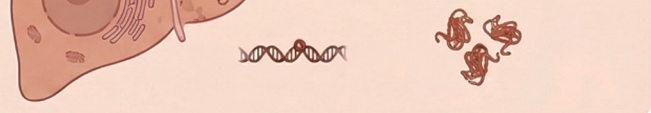
O bloqueio eficaz da elastase mantém os alvéolos pulmonares íntegros e funcionais.



Variante Z da alfa-1 antitripsina

Mutação no Gene *SERPINA1*

A mutação causa o mal dobramento da proteína dentro do hepatócito (fígado).



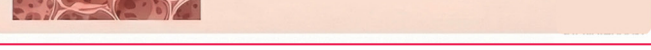
Acúmulo Hepático e Baixa Secreção

A proteína acumulada lesiona o fígado e menos unidades chegam à corrente sanguínea.



Degradação do Tecido Pulmonar

A elastase livre degrada o tecido, causando danos severos aos alvéolos.



Um exemplo clássico de interação entre genética e ambiente

Embora a deficiência de alfa-1 antitripsina tenha origem genética, fatores ambientais podem influenciar significativamente a evo-

lução da doença. Dentre esses fatores, o tabagismo é particularmente importante. A fumaça do cigarro aumenta a inflamação pulmonar e estimula a liberação de elastase e de outras enzimas capazes de degradar o tecido pulmonar. Em indivíduos com deficiência de alfa-1 antitripsina, esse processo pode acelerar o dano pulmonar. Dessa forma, o gene *SERPINA1* ilustra de maneira clara como a interação entre fatores genéticos e ambientais pode determinar o risco de desenvolver doenças.

Figura 5.

Comparação entre a proteína normal e a variante Z da alfa-1 antitripsina. A forma normal protege os alvéolos, enquanto a variante Z reduz a quantidade de proteína funcional. Imagem adaptada de material do Smart Servier (<https://smart.servier.com/>).

Considerações finais

A deficiência de alfa-1 antitripsina é um exemplo de como uma alteração genética pode ter impactos amplos no organismo, afetando principalmente pulmões e fígado por mecanismos distintos. Apesar de bem descrita, ainda é uma condição frequentemente subdiagnosticada, o que pode atrasar o reconhecimento e o manejo adequado dos pacientes.

A ampliação do conhecimento sobre a doença, tanto entre profissionais de saúde quanto na população, é fundamental para favorecer o diagnóstico precoce e melhorar os desfechos clínicos. Ao mesmo tempo, os avanços nas pesquisas em terapias direcionadas ao defeito genético trazem perspectivas promissoras, reforçando a importância da integração entre genética, clínica e inovação no cuidado dessas pessoas.

Para saber mais

LAURELL, C. B; ERIKSSON, S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 15, n. 2, p. 132-140, 1963. doi: 10.1080/00365516309051324.

SILVERMAN E. K; SANDHAUS, R. A. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 26, p. 2749-2757, 2009. doi: 10.1056/NEJMc0900449.

MEDLINEPLUS GENETICS. *SERPINA1* gene. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/serpina1/>

NASCIMENTO, I.; IADOCICCO, N.; FERNANDES, C. Penetrância incompleta na genética humana: a hipertensão arterial pulmonar como exemplo clínico. *Genética na Escola*, v. 21, n. 1, p.:1–6, 2026. doi:10.55838/1980-3540.ge.2026.679.

CARLI, G. J. de, SOUZA, T. A. J. de, & PEREIRA, T. C. (2017). A revolucionária técnica de edição genética “CRISPR”. *Genética Na Escola*, 12(2), 114–123. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2017.275>

