NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Juan Carlos Barros Tizón
Servicio de Neumología, CHUVI Xeral Cies. Vigo

Introducción

El déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad hereditaria autosómica con expresión codominante desde el punto de vista genotípico, pero recesiva desde el fenotípico. Está causada por mutaciones en el gen SERPINA 1 (SERine Proteinase INhibitor), gen que codifica la A1AT, situado en el cromosoma 14, en posición q-31-32.3 y tiene una longitud de 12.2 kb. Este gen se caracteriza por un gran polimorfismo, identificándose más de 100 variantes por isoelectroenfoque. Se estima que unas 30 variantes tienen repercusiones patológicas, clasificándose en M (medium), F (fast) y S (slow) en base a la velocidad de migración electroforética en un campo electromagnético.

La A1AT, glucoproteína de 52 KDa es sintetizada y secretada en las células del sistema mononuclear fagocítico y sobre todo en los hepatocitos. Las variantes se clasifican en normales, deficientes, nulas y disfuncionales. El alelo normal presente en más del 90% de los sujetos normales se denomina Pi M. Los alelos deficientes más frecuente son Pi S (expresan el 50-60 % de A1AT) Y Pi Z (10-20 % de A1AT)^{1,2}.

La historia natural del DAAT varía mucho desde el punto de vista respiratorio en base a 3 factores de riesgo (hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias y factor genético), al margen de la clara diferenciación entre fumadores y no fumadores. Esta variabilidad se va a reflejar en diferencias de presentación en tiempo e intensidad de la enfermedad respiratoria, siendo el enfisema pulmonar en la cuarta década de la vida la forma de presentación más frecuente la mayoría fenotipo Pi ZZ, con una prevalencia estimada en España de 1/4500³, similar a la de la fibrosis quística. Esto supone a su vez unos 8000 pacientes de los 1.250.000 españoles que sufren

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en base al estudio IBERPOC.

Con este planteamiento quiero expresar que el paciente con DAAT se va a beneficiar inicialmente con todas las novedades terapéuticas que se le ofrezcan a los pacientes EPOC.

Durante esta exposición no voy tocar temas tan importantes en el tratamiento de la EPOC como la REHABILITACIÓN desde sus fases más precoces, como la OXIGENOTERAPIA y la cirugía (TRASPLANTE PULMONAR, REDUCCIÓN DE VOLUMEN) en sus fases tardías ni la terapia VENTILATORIA.

Otros aspectos valorables y que simplemente comento, sin realizar un mínimo desarrollo son: antibioterapia, control nutricional y vacunas (antineumocócica y anti-influenza).

Nuevas aportaciones terapéuticas en la EPOC

1- Tabaco. Su consumo es el principal factor etiológico en el desarrollo de la EPOC. El cese de su consumo es la intervención terapéutica más útil para frenar la progresión de la enfermedad.

En la actualidad disponemos de compuestos nicotínicos para tratar la dependencia nicotínica: el hidrocloreuro de bupropion logra las tasas más elevadas de abstinencia. Está próxima la comercialización de rimonobant, antagonista selectivo de los receptores cannabinoides. De reciente comercialización Varenicline, modula los receptores nicotínicos de forma selectiva. En fase de ensayo, con buenos resultados⁴, vacuna antinicotínica.

2- Mucorreguladores. La disfunción mucociliar con la consiguiente hipersecreción mucosa está asociada a pérdida de función pulmonar y aumento de las hospitalizaciones. NAC, DNAsa, Mesna, bromhexina, carbocisteína, ambroxol son capaces de alterar *in vitro* las propiedades reológicas del esputo.

Correspondencia:

Juan Carlos Barros Tizón
Servicio de Neumología, CHUVI Xeral Cies. Vigo
Pizarro, 22 – 36204 Vigo
barros-tizon@neumovigo.com

Pneuma 2007; 8: 39 - 43

En la actualidad se está trabajando con supresores de los genes MUC (codifican la proteína mucina). También se está trabajando en el desarrollo de fármacos que antagonizan los receptores NK1, inhibiendo la secreción neurogénica del moco⁵.

3- Corticoides inhalados. La budesonida, fluticasona, ciclesonida han demostrado su eficacia en la disminución de las exacerbaciones y en la calidad de vida relacionada con la salud, de la EPOC moderada y grave⁶. Estudios sobre mortalidad están en este momento siendo publicados TORCH.

4- Broncodilatadores. Constituyen el tratamiento sintomático de elección cuando la causa de la disnea es la limitación al flujo aéreo. Al margen de los clásicos salbutamol, terbutalina, fenoterol en los últimos años los beta 2 agonistas de acción prolongada como salmeterol y formoterol, se han consolidado como fármacos controladores de síntomas en la EPOC estable (broncodilatan; inhiben la proliferación de fibras musculares del tracto respiratorio; atenúan la activación y reclutamiento de los neutrófilos; inducen apoptosis neutrofílica; aumentan el aclaramiento mucociliar; mejoran la contractilidad diafragmática⁷.

Los antimuscarínicos (bromuro de ipratropio, tiotropio) inhiben la broncoconstricción refleja colinérgica, atenúan el tono vagal de la vía aérea y reducen la hipersecreción de moco⁸. En la actualidad el tiotropio y salmeterol o formoterol es el tratamiento de elección en los pacientes EPOC sintomáticos.

Podemos considerar como novedosa la asociación de adrenergicos beta 2 agonistas de acción prolongada y los esteroides inhalados⁹. Los segundos aumentarían los receptores de los primeros, mientras que estos facilitan la entrada en el núcleo del complejo receptor-ligando de los corticoides, mejorando su acción antiinflamatoria sin olvidar la mejora del cumplimiento por parte del paciente.

5- Fármacos antiinflamatorios. Si hasta ahora he comentado algunos aspectos terapéuticos a nivel de las alteraciones fisiopatológicas causantes de la limitación crónica al flujo aéreo y de la insuficiencia respiratoria, así como de la evitación de la principal causa de la inflamación (tabaco), ahora voy a comentar como podemos evitar esa inflamación una vez puesta en marcha (asumiendo que el antiinflamatorio por excelencia, el glucocorticoide) tiene eficacia limitada en la inflamación neutrofílica de la EPOC^{10,11}.

- Antagonistas de los mediadores: antagonistas de los leucotrienos, antagonistas de la interleucina-8, anti TNF-alfa, antioxidantes.
- Antiinflamatorios: inhibidores de la fosfodiesterasa 4

(PDE4) como el cilomilast y roflumilast, inhibidores de las moléculas de adhesión, interleucina 10, inhibidores del factor nuclear kB.

- Inhibidores de las proteasas. inhibidores de la elastasa de los neutrófilos, inhibidores de la catepsina, alfa antitripsina, inhibidores de secreción de leucoproteasa. Este último apartado lo desarrollaré a continuación.

6- Hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar como complicación de la evolución de la EPOC, se asocia a una menor supervivencia, motivo por el que además de la oxigenoterapia se consideran nuevas alternativas terapéuticas que puedan reestablecer el desequilibrio originado por la disfunción endotelial: prostaciclina y derivados, antagonistas de la endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5¹².

Inhibidores de proteasas

En la patogenia del enfisema la explicación clásica de un desequilibrio entre excesiva actividad de las proteasas y deficiente de las antiproteasas endógenas, tiene un papel más destacado en los enfermos EPOC con DAAT homocigotos con fenotipo Pi ZZ y NULL.

Desde finales de los 80 se inicia el tratamiento sustitutivo de A1AT por vía endovenosa en este tipo de pacientes¹³, siendo en 1989 la ATS la primera en dictar una normativa para su utilización¹⁴. El preparado de A1AT procede de plasma de donantes, consiguiéndose concentraciones elevadas en suero y lavado broncoalveolar, así como un aumento significativo y paralelo de la actividad antielastasa en ambos fluidos.

Además de la capacidad inhibitoria de la tripsina, la A1AT es capaz de inhibir la mayoría de las serinproteasas de los neutrófilos, aunque su diana específica es la elastasa del neutrófilo, que es capaz de digerir la elastina, las membranas basales y otros componentes de la matriz extracelular. Aparte de su capacidad antiproteasa, la A1AT neutraliza las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B-4 y la interleucina-8; modula la adhesión de la elastasa del neutrófilo al receptor de membrana fosfatidilserina del neutrófilo, proceso inicial necesario para la apoptosis. La A1AT posee 9 radicales de metionina lo que le da capacidad antioxidante. Por último la A1AT es capaz de enlentecer la infectividad y replicación de virus y bacterias.

En el reciente finalizado año 2006 se ha publicado en el AJRCCM¹⁵ un trabajo en el que se pretende demostrar, además del efecto antielastolítico de la A1AT, un efecto preventivo del enfisema a través de la inhibición de la apoptosis de las células alveolares. Con AA1T humana recombinante por vía parenteral o vehiculizada por ade-

novirus e instilada en traquea, tanto en ratas como ratones, se ha conseguido un bloqueo de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG). Estos efectos antiapoptóticos son similares pero por distintas vías: disminución de la cantidad de caspasa-3 activa en paredes alveolares de ratas a las que se les había administrado A1AT intravenosa y bloqueo de los VEGFR de ratones a los que se había instilado A1AT a nivel traqueal. De estos estudios se desprende que este efecto antiapoptótico puede ir asociado a un efecto antioxidativo directo (actividad catalasa a nivel intratraqueal) y una inhibición de la respuesta proinflamatoria. Estas propiedades le dan un papel preponderante a enfermedades que como el enfisema se caracterizan por inflamación, estrés oxidativo y apoptosis.

Los estudios farmacodinámicos establecieron el tiempo de semivida en 4,4 días, por lo que inicialmente la pauta recomendada era de 60 mg/kg/semana. Posteriormente Hubbar et al demuestran actividad antielastasa en LBA protectora durante gran parte del tiempo, administrando la dosis total cada 4 semanas.

Debido a la naturaleza del enfisema se precisarían un número muy elevado de pacientes y un tiempo de seguimiento muy prolongado para poder realizar un ensayo clínico controlado que evaluara su eficacia, con unos costes imposibles de afrontar. No obstante existe una evidencia científica, que ha permitido autorizar su empleo, a las autoridades sanitarias de varios países.

1- Seersholm.1997: prospectivo, controlado, no aleatorizado (Dinamarca - Alemania). 295 pacientes Pi ZZ; 97 daneses no tratados y 198 alemanes tratados con 60 mg de A1AT/kg/semana. El deterioro del FEV1 75 vs 53 ml/año, básicamente en los pacientes con función pulmonar moderadamente reducida. Ambos grupos eran comparables en cuanto a tabaquismo, edad, sexo, función pulmonar¹⁶.

2- Wencker.1998: prospectivo, no controlado, no aleatorizado. Se comparan 443 pacientes Pi ZZ (89%) y Pi SZ (7%) tratados con 60 mg/kg/semana, con los datos históricos. Edad media 47 años, 66% varones. El deterioro en la función pulmonar fue significativamente menor en el grupo tratado comparando con los datos históricos: FEV1 de 64 ml/año vs 101 ml/año en un estudio sueco y 111 ml/año en un estudio americano. El estudio inicialmente se diseñó para investigar la viabilidad y toxicidad de la terapia sustitutiva a largo plazo¹⁷.

3- DAAT- Registry Study Group. EEUU. 1998: prospectivo, no controlado, no aleatorizado. Se compara función pulmonar y mortalidad de 227 pacientes tratados con 650 no tratados, fenotipo Pi no conocido, niveles de A1AT inferiores a 11 mM, con FEV1 medio del 49% y 55% varones. La mortalidad descendió en los pacientes

tratados; el deterioro de la función pulmonar fue significativamente menor en el grupo con función pulmonar moderadamente disminuida (FEV1 de 35-49% T): FEV1 66 ml/año vs 93 ml/año. No existe información de hábito tabáquico, la terapia varió entre semanal, bisemanal, mensual, y la terapia sustitutiva fue a criterio médico¹⁸.

4- Dirksen.1999: prospectivo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico. Se compara el tratamiento con 250 mg de A1AT cada 4 semanas, y albúmina 650 mg/kg de peso corporal, en 56 ex fumadores Pi ZZ, con 47 años de media, 51% varones y FEV1 medio del 48%. En los dos objetivos principales: deterioro del FEV1 y la pérdida de tejido pulmonar estimada a partir de cambios de densidad pulmonar, obtenidos por T.C., no hubo diferencias significativas, pero con una tendencia clara: pérdida de tejido pulmonar 2,6 gr//año con albúmina y 1,5 g//año con A1AT ($p=0.07$) que podría tener significación con mayor número de pacientes (130), sin olvidar que al ser regímenes mensuales, los pacientes estaban varios días del mes por debajo de los niveles protectores. El seguimiento por T.C. ha sido la herramienta a utilizar en estudios posteriores¹⁹.

5- Gottlieb.2000: descriptivo. 60 mg/kg/semana. Se medía la desmosina urinaria. No se observó reducción de la excreción urinaria en los tratados²⁰.

6- Lieberman .2000: observacional. Distintas dosis. Se midieron las infecciones respiratorias: 3 a 5 antes del tratamiento 0 a 1 después de él²¹.

7- Stockley 2002: descriptivo. Dosis semanales. Se midieron marcadores de inflamación en esputo. El tratamiento reduce el LTB4 de forma significativa y la IL-8 sin alcanzar significación²².

Criterios de tratamiento sustitutivo

1- Mayores de 18 años. 2- DAAT con cifras inferiores al 35% de la normalidad. 3- Fenotipo Pi ZZ o variantes raras deficitarias. 4- No fumadores al menos los 6 últimos meses. 5- Enfisema pulmonar demostrado por clínica y FEV1/ FVC < 70% y FEV1 < 80%. 6- Casos no índice con pérdida acelerada de función pulmonar. 7- Descartar déficit de IGA. 8- Dispuestos a recibir tratamiento en el hospital de día.

Pautas de tratamiento sustitutivo recomendadas

1-120 mg/kg/14 días. 2-180 mg/kg/21 días. 3-60 mg/kg/7 días. 4-50 mg/kg/7 días.

Seguridad

La administración IV de la A1AT ha demostrado ser segura. Desde las primeras experiencias no se han

demostrado reacciones agudas, ni reacciones secundarias a sobrecarga de proteína tras la administración a largo plazo de dosis a intervalos mensuales. El registro americano, con la mayor base de datos, evidencia un 0.02 de efectos adversos por paciente y mes, siendo cefalea, vértigo, náuseas los más frecuentes no encontrándose ningún caso de transmisión de hepatitis A,B,C,delta, ni VIH ni enfermedad mediada por priones.

Otras terapias (inhibidores de proteasas)

1- Aerosol. La aplicación de A1AT por vía aerosólica está siendo investigada desde hace años²³, comprobándose su concentración y actividad antielastasa en el tracto respiratorio inferior²⁴. Por A1AT radioactiva se ha podido comprobar que la A1AT se deposita mejor periféricamente en los enfisemas leves que en los avanzados.

Entre las últimas aportaciones figuran las experiencias comunicadas en los últimos congresos de ATS y ERS. Brantly: 11 pacientes Pi ZZ tratados con 250 mg de A1AT aerosolizada durante 8 semanas, aumentaban siete veces el valor basal en el tracto respiratorio inferior. Tservistas: con un nebulizador de flujo electrónico administra A1AT y consigue medir actividad específica que era del 90 al 94% del valor pre nebulización evidenciando que el 61,9 % de la dosis administrada se deposita en los pulmones.

Lo más decepcionante de esta vía de administración, que evitaría el uso de la vía intravenosa y la pequeña dosis que llega a los pulmones (2%) , es su coste elevado y su inestabilidad que obliga a prepararla minutos antes de su administración.

2- A1AT recombinante. Genes de A1AT humana han sido transferidos a embriones de ovejas, consiguiéndose en la leche de estos animales. Un importante número de formas de A1AT han sido desarrolladas para conseguir un recombinante inhibidor de leucoproteasa secretoria.

3- Antielastasas sintéticas, de bajo peso molecular, están siendo evaluadas, pero su eficacia clínica y seguridad no han sido reportadas: AZD8092 en modelos animales consigue disminuir los niveles de desmosina y TNF-alfa en lavado pulmonar de los enfisemas inducidos por tabaco.

Teniendo en cuenta que además de la neutrófilo elastasa existen otros enzimas proteolíticos, como las metaloproteasas, una penúltima diana terapéutica en el tratamiento de la EPOC.

4- Terapia génica. Han sido utilizados vectores de distinto tipo: virus (retrovirus, adenovirus ...) y vectores no

víricos: Linfocitos, fibroblastos, hepatocitos y células epiteliales respiratorias.

Reparadores del daño alveolar

En la EPOC acontece destrucción proteolítica del parénquima con pérdida de los soportes alveolares sobre los bronquiolos terminales y la pérdida del retroceso elástico, siendo todo ello el mecanismo más importante de la obstrucción de la vía aérea. En estos últimos años la investigación ha ido dirigida a fármacos que puedan estimular el nuevo crecimiento de los alvéolos. En 1997 con *all-trans-retinoic acid* (ATRA) se regenera el daño alveolar inducido por elastasas en pulmones de ratas²⁵. Similares efectos fueron obtenidos con 9-cis-retinoic acid²⁶.

Otros estudios experimentales han demostrado que los retinoides disminuyen la degradación de los fibroblastos en tejidos de la matriz extracelular.

En el ser humano se ha realizado un estudio, publicado en AJRCCM, en el se emplea ATRA en 20 pacientes con enfisema grave, 16 hombres y 4 mujeres, fumadores, dos con DAAT, estudio randomizado, doble-ciego, placebo-controlado. Los pacientes fueron tratados con ATRA 50 mg/m/día 3 meses o placebo, seguidos de 3 meses de fase cruzada. Los autores concluyen en que no se evidencian cambios fisiológicos ni en T.C., siendo bien tolerado, con escasos efectos colaterales²⁷.

Estos mismos autores publican en Chest²⁸ al año siguiente que en estos pacientes el ATRA modula el balance metaloproteinasa- 9/metaloproteinasa- 1.

El estudio FORTE (Feasibility of Retinoic Acid Treatment in Emphysema) promovido por el NIHA, fue publicado en Chest en noviembre 2006, se incluyeron 148 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada-grave, con enfisema predominante, definido por DLCO (37,1+ 12.0 % P) y densidad m. CT (38,5+ 12.8% de v.<- 910 unidades Hounsfield, randomizados en uno de 4 regímenes: altas dosis de ATRA, bajas dosis de ATRA, 13-cAR y placebo durante 6 meses y cruzados a los 3 meses. Las variables medidas: función respiratoria, T.C., calidad de vida, marcadores de inflamación, farmacocinética. Los autores concluyen en la no existencia de beneficios clínicos tras la administración de retinoides, pero en base a los distintos modelos de enfisema humano y a los cambios obtenidos (en relación con dosis y tiempo) con ATRA en distintos parámetros de TC y DLCO, sugieren la necesidad de futuras investigaciones²⁹.

En la actualidad dos centros hospitalarios españoles formamos parte de un estudio con retinoides, que se

encuentra en su fase de finalización de inclusión de enfermos multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego placebo-controlado de pacientes con DAAT, fenotipo Pi ZZ, con enfisema pulmonar por T.C., con FEV1 menor del 60 %, DLCO menor del 70%. Se pretende llegar a los 250 pacientes y las variables: CT, DLCO, QOL. Esperamos resultados.

Bibliografía

1. Laurell CB, Ericsson S. The electrophoretic alpha 1 globulin pattern of serum in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Invest* 1963; 15: 132-40.
2. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
3. Blanco I, Fernandez-Buadillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodriguez Menendez C. Pi S and Pi Z alpha 1 – antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin* 123: 761-765; 2004.
4. Foulds J, Birke M, Steimbereg M, Williams JM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9: 39-53.
5. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *News treatments for COPD. Thorax* 2003; 58: 803-8.
6. Burge PS, Carverley PM, Jones PW, Spenser S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
7. Johnson M, Rennard S. Alternative Mechanisms for Long-Acting Beta 2-Adrenergic Agonists in COPD. *Chest*, Jul 2001; 120: 258-70.
8. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000. 117: 63S-6S.
9. Szanfranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 361: 449-56.
10. Yokomizo T, Kato K, Terawaki K, Izumi T, Shimizu T. A second leukotriene B (4) receptor, BLT2. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. *J Exp Med* 2000; 192: 421-32.
11. Edelson J, Compton CH, Nieman R, Robinson CB, Amit O, Bagchi I. Cilomilast (Ariflo) a potent, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces exacerbations in COPD patients: results of a 6 month trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A771.
12. Barberá JA. Bases para una nueva aproximación terapéutica de la hipertensión pulmonar asociada a EPOC. *Pulmón* 2003; 3: 44-55.
13. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT. et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1055-62.
14. Crystal RG, Brantly ML, Hubbar RC, Curiek DT, Status DJ, Colmes MD. The alpha 1-antitrypsin gene and its mutations. *Clinical consequences and strategies for therapy. Chest* 1989; 95: 196-208.
15. Petrache I, Fijalkowska I, Zhen L, Medler T, et al. A novel antiapoptotic role for alpha-1-antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 173: 1222-1228.
16. Seersholm N, Wenker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency?. *Eur Respir J* 1997; 10: 2260-2263.
17. Wenker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. *Eur Respir J* 1998; 11: 428-433.
18. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49-59.
19. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468-1472.
20. Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, Allegra L, Cantey-Kiser JM, Grassi C, et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2069-2072.
21. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480-5.
22. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 1494-8.
23. Hubbar RC, Brantly ML, Sellers SE, et al. Anti-neutrophil elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha-1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha-1-antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989; 111: 206.
24. Hubbar RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung* 1990; 168 Suppl: 565.
25. Massaro G, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997; 3: 675-677.
26. Belloni PN, Garvin L, Mao CP, Bailey-Healy I, Leaffer D. Effects of all-trans-retinoic acid in promoting alveolar repair. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 1): 235S-241S.
27. Mao JT, Goldim JG, Dermand J, Ibrahim G, Brown MS, Emerik A, McNitt-Gray MF, Gjertson DW, Estrada F, Tashkin DP, et al. A pilot study of all-trans-retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 718-723.
28. Mao JT, Tashkin DP, Belloni PN, Bailehealy I, Baratelli F, Roth MD. All-trans-retinoic acid modulates the balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with emphysema. *Chest* 2003; 124 (5): 1724-1732.
29. Roth MD, Conté JE, Mao JT, FORTE Study Investigators. Feasibility of retinoids for the treatment of emphysema study. *Chest* 2006; 130: 1334-1345.