

Qual a estimativa da prevalência dos PI*ZZ na população com DPOC?

Autor do comentário: Dra. Catarina Guimarães. MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

Ignacio Blanco, Isidro Diego, César Castañón, Patricia Bueno, Marc Miravitles

Arch Bronconeumol. 2023 Jul;59(7):427-434. doi: 10.1016/j.arbres.2023.03.016

Estima-se que a prevalência dos indivíduos com genótipo PI*ZZ na população geral seja de aproximadamente 1 em 2.000 a 1 em 5.000 pessoas. No entanto, essa taxa pode variar em diferentes populações e regiões geográficas. Quando se trata de doentes com DPOC, a prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é maior. Estudos têm mostrado que aproximadamente 1-3 % dos pacientes com DPOC são portadores do genótipo PI*ZZ.

Assim, foi realizada uma pesquisa nos sites Medline, Embase e Google Académico sobre prevalência de genótipos PI*ZZ e prevalência de DPOC. Foram selecionados estudos de 48 países, 21 na Europa, 9 na América, 5 em África, 11 na Ásia e 2 na Austrália/Nova Zelândia. Considerando os indivíduos com mais de 40 anos e aplicando um fator de penetrância genética obteve-se um total de 68.316 pessoas distribuídas da seguinte forma: 55 % na Europa; 34 % na América; 8 % na Ásia; 3 % na Austrália; e 0,4 % em África. Foi no norte da Europa que se encontrou uma prevalência mais alta de PI*ZZ entre indivíduos com DPOC, 1 para cada 395 doentes, na Europa Ocidental, Meridional e Central com 1 em 797, 944 e 1096, respectivamente. Para além da Europa, foram encontrados valores mais elevados na Nova Zelândia 1/418, Austrália 1/1267, Arábia Saudita 1/1276, Estados Unidos 1/1298, Canadá 1/1482 e Tailândia 1/1807. Prevalências mais baixas entre 1/3.000 e 1/9.000 foram encontradas no México, América do Sul, Irão e Coreia do Sul e significativamente menor na Ásia e em África onde o gene PI*Z é praticamente inexistente. Ou seja, verificou-se uma distribuição desigual de prevalência de genótipos PI*ZZ entre indivíduos com DPOC a nível mundial, com uma prevalência mais elevada no continente Europeu e com valores mais altos nas regiões nórdicas. Há vários anos que está descrito que a mutação Z é originária da Península Escandinava, tendo-se espalhado para o resto das populações europeias, e que os seus descendentes levaram para os países para onde emigraram ou colonizaram. Estes resultados são consistentes com essa teoria, mas não com a prevalência significativa de PI*ZZ encontrada na Tailândia, Arábia Saudita, Coreia do Sul ou Irão.



Apesar destes dados terem sido obtidos com as melhores evidências disponíveis, algumas podem ser tendenciosas devido às limitações inerentes a este tipo de investigação epidemiológica e os dados devem ser tratados com cautela. Portanto, alguns dos resultados devem ser considerados apenas indicativos. As amostras são heterogéneas, a maioria deles realizados na Europa e América, bem como foram realizados em diferentes períodos de tempo. Além disso, existem vieses atribuíveis aos estudos de DPOC como uma proporção desigual de mulheres e homens nas amostras estudadas, nenhuma uniformidade na idade dos indivíduos, diferentes exposições a poluentes ambientais, laborais ou domésticos, e o uso de critérios espirométricos que podem potencialmente sobrediagnosticar a DPOC em idosos e podem subdiagnosticar a DPOC em indivíduos mais jovens.

Apesar das limitações acima mencionadas, estes dados são importantes para aumentar o interesse dos profissionais de saúde de cuidados de saúde para reduzir o subdiagnóstico e incentivar a pesquisa esta doença rara. A presença de DAAT deve ser investigada em todos os doentes com DPOC e familiares consanguíneos de casos-índice, bem como em qualquer outro patologia relacionada com a DAAT.



Deficiência de alfa 1 antitripsina e função respiratória normal - garantia de ausência de inflamação?

Autor do comentário: Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Nurdan Kokturk, Nazli Khodayari, Jorge Lascano, E Leonard Riley, Mark L Brantly

Respir Res. 2023 Feb 2;24(1):40. doi: 10.1186/s12931-023-02343-3

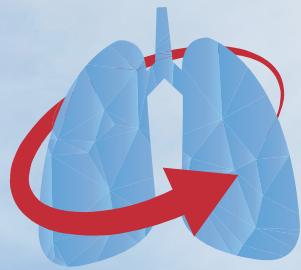
A alfa 1 antitripsina (AAT) é um inibidor das serina proteases com um papel importante na limitação da lesão tecidual mediada pelas proteases na inflamação. A AAT é uma proteína de fase aguda, cujos níveis séricos aumentam 2-4 vezes durante o processo inflamatório. Os doentes com deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) têm uma taxa de declínio de FEV1 (Δ FEV1) aumentada em 2-8 vezes em relação aos doentes com DPOC não genética. Também se verificou em estudos prévios um aumento do número de neutrófilos no trato respiratório inferior de indivíduos com DAAT e DPOC, contribuindo para a destruição parenquimatosa.

Este estudo visou determinar as características do trato respiratório inferior de indivíduos com DAAT com função pulmonar preservada em relação a controlos saudáveis, através da realização de lavado broncoalveolar e biopsias brônquicas. Também foi avaliada a função pulmonar trimestralmente, considerando-se o FEV1 pós-broncodilatador para cálculo da Δ FEV1.

Em relação aos resultados, verificou-se que os indivíduos com DAAT apresentaram no fluido de revestimento epitelial contagens de neutrófilos 3 vezes superiores, níveis de proteases 2 vezes superiores, e níveis de IL-8, IL-6 e IL-1 β e leucotrienos B4 de 2-4 vezes superiores. Os níveis da elastase neutrofílica apresentaram uma correlação positiva com os níveis de IL-8 e neutrófilos no fluido de revestimento epitelial em indivíduos com DAAT. Estes dados sugerem que em fases precoces, apesar da ausência de clínica, a inflamação precoce das vias aéreas contribui para a deterioração pulmonar. Também se verificou uma duplicação do número de linfócitos, macrófagos, neutrófilos e mastócitos no fluido de revestimento epitelial em indivíduos DAAT. Esta presença precoce e anormal de células inflamatórias contribui para a perpetuação do processo inflamatório e pode justificar a hiperresponsividade e lesão pulmonar progressiva na DAAT.

A medição do FEV1 trimestralmente durante um ano permitiu observar que, nos indivíduos com DAAT, a Δ FEV1 foi independente da idade e correlacionou-se com os níveis de elastase neutrofílica e de neutrófilos. Esta correlação entre o aumento dos neutrófilos no trato respiratório inferior com a Δ FEV1 sugere um papel da inflamação persistente previamente ao atingimento da função respiratória.

Os autores apontam algumas limitações ao estudo tais como o tamanho da amostra (22 indivíduos com DAAT e 14 controlos), inclusão apenas de indivíduos com função pulmonar normal, assim como de ex-fumadores no estudo. Seria importante verificar estes resultados em coortes maiores de DAAT em diferentes estádios de doença e de função respiratória. A confirmação destes dados poderá levantar a questão sobre o papel da terapêutica de reposição com AAT e de outras terapêuticas anti-inflamatórias no atraso da progressão da doença por DAAT.



Tratamento endoscópico de redução de volume pulmonar em doentes alfa1-antitripsina - chegou a hora?

Autor do comentário: Dr. Rui Rolo. MD, Pneumologista, Hospital de Braga.

Stephanie Everaerts, Jorine E Hartman, Marlies Van Dijk, T David Koster, Dirk-Jan Slebos, Karin Klooster

Respiration. 2023;102(2):134-142. doi: 10.1159/000528182.

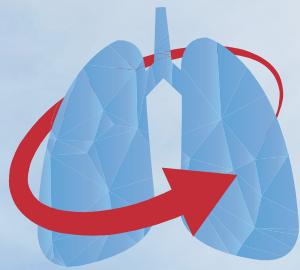
O tratamento padrão de doentes com DPOC e défice de A1AT é semelhante à restante população com DPOC, incluindo a cessação tabágica, terapêutica inalatória, reabilitação pulmonar e, em alguns casos, transplante pulmonar. A administração intravenosa de A1AT demonstrou reduzir o declínio da densidade pulmonar na tomografia computadorizada (TC), mas não melhora significativamente a função pulmonar ou a qualidade de vida.

O tratamento endoscópico de redução de volume pulmonar, usando válvulas endobrônquicas unidireccionais (EBV), surgiu como tratamento eficaz em doentes seleccionados com enfisema pulmonar. Este procedimento tem como objectivo reduzir a hiperinsuflação pulmonar, levando a melhoria no volume de gás intratorácico, capacidade de exercício e qualidade de vida. No entanto, doentes com enfisema e défice de A1AT foram excluídos da maioria dos ensaios clínicos que investigaram esta modalidade terapêutica, devido a características do enfisema e a maus resultados históricos da cirurgia de redução de volume pulmonar nestes doentes.

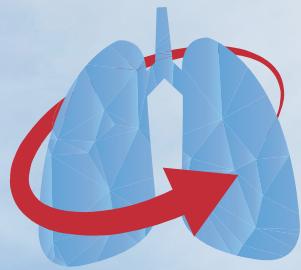
Abordando este problema, foi realizado um estudo retrospectivo (Everaerts S et al; Respiration 2023) para analisar os resultados do tratamento com EBV em pacientes com enfisema relacionado com défice de A1AT. Este estudo incluiu 53 pacientes que foram submetidos a tratamento endoscópico de redução de volume pulmonar usando EBVs entre 2013 e 2021. Foram formados dois grupos baseados nos níveis séricos de A1AT: um grupo de doentes com níveis muito baixos de A1AT (< 60 mg/dL) ou fenótipo ZZ confirmado e outro grupo com défice de A1AT ligeiro ou moderado (> 60 mg/dL).

Os resultados mostraram que o tratamento com EBV foi bem-sucedido em ambos os grupos, com uma redução-alvo de volume pulmonar maior do que a diferença mínima clinicamente importante (563 ml após 6 semanas), alcançada na maioria dos pacientes (90 %). Melhorias significativas foram observadas na função pulmonar, capacidade de exercício e qualidade de vida em ambos os grupos. O tratamento foi geralmente seguro, com uma baixa incidência de complicações, nomeadamente pneumotórax.

Estes achados sugerem que o tratamento com EBV pode ser uma opção viável para doentes com



enfisema relacionado com défice de A1AT, incluindo aqueles com doença mais ligeira. Apesar de serem doentes mais jovens e mais severamente afetados por enfisema, são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos e não elegíveis para o tratamento com EBV. Assim, este estudo destaca a importância de considerar esta modalidade terapêutica em doentes com défice de A1AT, suportando a sua inclusão em ensaios clínicos, de forma construir evidência mais robusta no futuro.



Visão Global da Terapia Genética nas Doenças Respiratórias, com foco na DAAT.

Autor do comentário: Dr. Orlando Rodrigues. MD, Genética Médica, CHUC.

Gerry McLachlan, Eric W F W Alton, A Christopher Boyd, Nora K Clarke, Jane C Davies, Deborah R Gill, Uta Griesenbach, Jack W Hickmott, Stephen C Hyde, Kamran M Miah, Claudia Juarez Molina

Hum Gene Ther. 2022 Sep;33(17-18):893-912. doi: 10.1089/hum.2022.172.

As doenças respiratórias são uma das principais causas de morte global, com números crescentes desde a década de 90. O entendimento limitado da sua etiologia, explica o baixo sucesso terapêutico.

Avanços na área da Genética Molecular, permitiram identificar genes associados a doenças monogênicas, como a Fibrose Quística (FQ) e o Défice de Alfa-1 Antitripsina (DAAT). Os primeiros passos da terapia genética seguiram a descoberta das bases moleculares da FQ perfilando-a como um dos principais alvos desta abordagem. Contudo, desde essa década nenhuma das abordagens provou ser eficaz, sobretudo, pelo seu perfil de segurança.

Pelas suas características, o pulmão prometia ser um órgão de eleição para a terapia genética dada a possibilidade de administração tópica. Contudo, a complexa estrutura e fisiologia, aliadas às barreiras físicas que envolvem o pulmão, constituem barreiras e desafios importantes.

Relativamente à terapia genética, existem várias abordagens e formas de modelar e manipular o código genético. Este artigo foca-se na adição e na edição genética. Estas são duas abordagens que de forma diferente perseguem o objetivo de melhorar o arsenal terapêutico nas doenças respiratórias.

A adição genética consiste na tentativa de incorporação, no código genético das células do doente, de uma sequência de nucleótidos correspondente ao gene que não produz a devida substância originando doença. A edição genética consiste em "reparar", "inserir" ou "apagar" sequências de nucleótidos pré-existente, existindo várias técnicas que permitem estas abordagens. Desta forma as células conseguiram produzir a substância em falta, levando ao normal funcionamento celular.

Na adição genética, utilizam-se vectores virais (associados a adenovírus, lentivírus, entre outros) ou não virais/ nanopartículas. Na edição genética, inicialmente surgiram as ZFNs (zinc finger nucleases) e TALENs (transcription activator-like effector nucleases) mas a grande inovação foi a criação da CRISPR (clustered regulatory interspaced short palindromic repeats) associada ao sistema Cas9 ou derivados.



Atualmente, existem várias abordagens em desenvolvimento para a terapia genética da DAAT. A adição genética com vetores de lentivírus e herpes vírus simplex demonstram expressão sustentada de AAT no pulmão, e a sua administração na cavidade intrapleural mostrou resultados promissores. Por outro lado, os vectores de adenovírus não demonstraram resultados suficientemente promissores para ensaios clínicos de larga escala.

A edição genética, recorrendo à CRISPR tem mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos. Esta tecnologia consiste na correção de variantes patogénicas, assegurando cópias funcionais do gene *SERPINA1* no genoma dos doentes, existindo ensaios clínicos a decorrer.

Existem vantagens e desafios em cada uma destas tecnologias, sendo necessária investigação adicional para determinar eficácia e segurança em estudos clínicos de larga escala.

No domínio da terapia genética, a FQ é sem dúvida a patologia com mais investimento, no entanto patologias como os défices de surfactantes, a proteinose alveolar pulmonar e a fibrose idiopática pulmonar também são cobertas neste artigo, além da imunoprofilaxia mediada por vectores virais no pulmão.

Existem avanços significativos na terapia genética para doenças respiratórias onde existem alvos bem definidos. As tecnologias de adição e edição genética têm potencial, mas ainda enfrentam desafios de eficiência e segurança, particularmente no direcionamento e entrega nas células alvo. Para doenças não genéticas, os avanços na genómica e na sequenciação *single-cell* permitem um melhor entendimento das vias envolvidas em doença e com isso o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficientes. A evolução científica, irá permitir que a terapia genética seja aplicada clinicamente no contexto das doenças respiratórias.