

Continuamos à procura do melhor biomarcador para o enfisema pulmonar

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

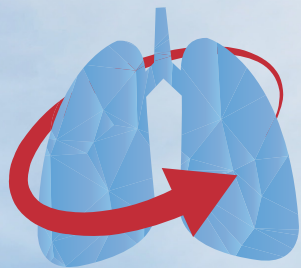
K.A. Serban, K.A. Pratte, C. Strange, R.A. Sandhaus, A.M. Turner, T. Beiko, D.A. Spittle, L. Maier, N. Hamzeh, E.K. Silverman, B.D. Hobbs, C.P. Hersh, D.L. DeMeo, M.H. Cho, and R.P. Bowler

eBioMedicine. 2022 Oct; 84: 104262. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104262

Os doentes com deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) são muito heterogéneos no que diz respeito à progressão para o enfisema pulmonar. Estudos para avaliação do enfisema usaram o FEV1, a DLCO e a tomografia computadorizada (PD15) para tentar quantificar o enfisema pulmonar mas, habitualmente, as alterações destes parâmetros clínicos surgem numa fase já avançada da doença. Assim, é importante caracterizar quais os indivíduos com risco aumentado de desenvolvimento de enfisema. Acredita-se que diferentes proteomas sejam determinantes como modificadores de doença e possam assim ajudar a explicar a variabilidade que existe no enfisema pulmonar.

Ultimamente têm-se desenvolvido abordagens proteómicas que permitem avaliar centenas de proteínas numa única amostra de sangue. Neste estudo foi usado o SomaScan® V4.0, uma plataforma que usa 4.979 aptâmeros para se ligarem à moléculas-alvo específicas e permite uma análise de 4.776 proteínas. Esta plataforma também identifica os genótipos clinicamente mais significativos (PiZZ, PiSZ e PiMZ) pela intensidade de fluorescência relativa e não pelo valor absoluto de AAT. Foi então aplicada a plataforma SomaScan® em 4 coortes independentes, 1 população de DPOC (COPD Gene, N=5.607) e 3 populações com DAAT [*The Genomic Research in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Sarcoidosis (GRADS*, N=133), QUANTitative Chest Computed Tomography UnMasking Emphysema Progression in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (QUANTUM-1, N=38), e Birmingham Alpha-1 Antitrypsin registry (*Birmingham*, N=146)]. O objetivo era identificar novos biomarcadores que se relacionassem com a função e com o enfisema pulmonar.

Foi testada a associação entre 4.720 proteínas e a presença de enfisema pulmonar quantificada por tomografia computadorizada (PD15), o FEV1 e a DLCO nos diferentes genótipos de doentes com DAAT e nos doentes com DPOC sem DAAT. De uma forma geral, a combinação de 262 proteínas explicou melhor a variabilidade do PD15 do que da DLCO. Neste estudo a maioria dos biomarcadores identificados nas coortes de DAAT foram dirigidos ao enfisema (DLCO e PD15) enquanto que na coorte de DPOC havia mais biomarcadores associados à limitação do fluxo aéreo (FEV1 e FEV1/FVC).



Nos doentes PiZZ sem terapêutica de reposição e com enfisema precoce foi identificada a proteína CDK₂AP₁, e a sua relação positiva com o PD15 poderá sugerir que nestes indivíduos este pode ser um biomarcador de evolução da doença. Também a betacelulina (BTC) mostrou uma associação positiva com o PD15 nestes doentes. Anteriormente já tinha sido associada a proteína c-reativa (PCR) e a proteína de ligação aos ácidos gordos (FABP₄) ao enfisema pulmonar quando aplicado o *Myriad Discovery MAP*[®] panel no estudo QUANTUM-1 e este estudo veio confirmar isto. Verificou-se que a FABP₄ apresentava uma associação mais forte com a função pulmonar, sugerindo assim que possa ser um biomarcador promissor na gravidade da DAAT. Os resultados deste estudo são importantes tendo em conta que existe um numero significativo de doente PiZZ não fumadores e com enfisema significativo. A identificação do enfisema pode ser o aspeto mais importante da prevenção da doença porque estes doentes com enfisema precoce podem estar mais propensos a progredir.

Nos doentes com DAAT em terapêutica de reposição foram identificadas 2 proteínas, endotelina-2 e SCP₂D₁, sugerindo que estas proteínas podem ser usadas como biomarcadores de progressão da doença ou de resposta à terapêutica.

Com estes resultados, esta plataforma SomaScan para além de estratificar a gravidade dos doentes com DAAT ajuda a identificar os doentes com doença precoce. No entanto ainda fica por estudar se estes mesmo biomarcadores são uteis para avaliar a progressão do enfisema e da obstrução do fluxo aéreo. Uma limitação importante é o facto do SomaScan não identificar moléculas pequenas como a desmosina, um produto de degradação da elastina já usada como biomarcador em outros estudos. Para além disto nenhuma das coortes inclui um numero relevante de doentes com genótipos raros, eram sobretudo doentes PiZZ.

Um paradigma está a começar a mudar, para além dos parâmetros clínicos já anteriormente estudados, novos biomarcadores estão a surgir e parecem ser promissores na avaliação destes doentes.