

Poderá a alfa 1 antitripsina ter um papel no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias crónicas?

Autor do comentário: Dra. Joana Leite Silva. MD, Reumatologista, Hospital de Braga.

Rui Sun, Zhiqiang Xu, Chenxi Zhu, Tao Chen, Luis E Muñoz, Lunzhi Dai, Yi Zhao

Int Immunopharmacol. 2022 Sep;110:109001. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109001

A alfa 1 antitripsina (A1AT) é uma das proteínas séricas mais prevalentes em circulação, produzida maioritariamente pelos hepatócitos. A sua principal função assenta na inibição da atividade das proteases, muitas delas envolvidas no dano e reparo tecidual. Além disso, apresenta função anti apoptótica, anti-inflamatória e anti oxidativa.

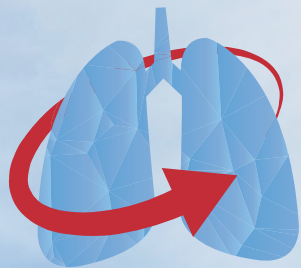
A patogénese das doenças imunomediadas é multifatorial e caracteriza-se por uma hiper-reativação do sistema imunitário, sendo comum o processo de inflamação não controlado.

Além do enfisema pulmonar e da doença pulmonar obstrutiva crónica, a deficiência de A1AT tem vindo a ser associada ao desenvolvimento de doenças reumáticas crónicas, como a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistémico (LES) e as vasculites sistémicas. O potencial terapêutico da A1AT tem, assim, vindo a ser estudado em modelos animais com aparente efeito benéfico.

A AR é uma doença articular inflamatória crónica que está frequentemente associada à presença de auto anticorpos. A sua fisiopatologia envolve a produção de citocinas inflamatórias (por ex. IL1, IL6, TNF- α) com consequente sinovite e dano articular. A A1AT interfere nestes diferentes mecanismos patológicos, envolvidos no desenvolvimento da AR.

O LES é uma doença multissistémica, em que diferentes auto anticorpos podem estar presentes, correlacionando-se com as manifestações clínicas e a gravidade da doença. A evidência clínica demonstra o papel crítico das células dendríticas e do interferão tipo I (IFN-I) na fisiopatologia da doença. As células dendríticas interligam o sistema imunitário adaptativo e inato e são a principal fonte de produção de IFN-I em resposta a imunocomplexos. O IFN-I ativa outras células a produzir BAFF, e adicionalmente células dendríticas ativadas podem induzir a diferenciação de células T. A A1AT impede a ativação de células dendríticas e reduz a libertação de citocinas pro-inflamatórias, o que poderá ter um papel no controlo da doença.

Relativamente às vasculites, a A1AT pode inibir a produção de PR3, envolvida na patogénese da granulomatose com poliangeíte, pelo que o seu défice pode estar associado a doença mais grave.



O artigo de *Sun, R. et al* pretende ilustrar o possível valor da A1AT no controlo das doenças imunomediadas. Conceptualmente e tendo em conta os mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente, a administração de A1AT, considerada segura, poderá vir a ser usada no futuro como tratamento imunomodulador. No entanto, estas doenças assumem-se como um desafio, tendo em conta a sua complexidade, pelo que serão necessários ensaios clínicos para validar a sua aplicação na prática clínica.