

Continuamos à procura do melhor biomarcador para o enfisema pulmonar

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

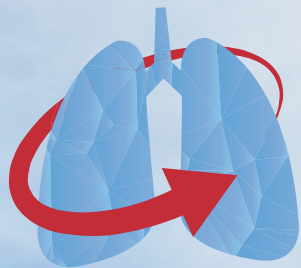
K.A. Serban, K.A. Pratte, C. Strange, R.A. Sandhaus, A.M. Turner, T. Beiko, D.A. Spittle, L. Maier, N. Hamzeh, E.K. Silverman, B.D. Hobbs, C.P. Hersh, D.L. DeMeo, M.H. Cho, and R.P. Bowler

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).

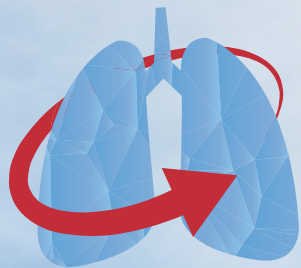


Nos doentes PiZZ sem terapêutica de reposição e com enfisema precoce foi identificada a proteína CDK₂AP₁, e a sua relação positiva com o PD15 poderá sugerir que nestes indivíduos este pode ser um biomarcador de evolução da doença. Também a betacelulina (BTC) mostrou uma associação positiva com o PD15 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.



Risco de cancro na deficiência de alfa 1 antitripsina

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

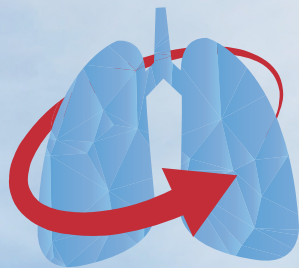
Adriana-Maria Hiller, Magnus Ekström, Eeva Piitulainen, Anne Lindberg, Eva Rönmark, Hanan Tanash

Eur Respir J. 2022 Oct 27;60(4):2103200. doi: 10.1183/13993003.03200-2021

Os indivíduos com deficiência de alfa 1 antitripsina, fenótipo PiZZ, têm um risco aumentado de desenvolver neoplasia hepática. O risco de neoplasias não hepáticas não está esclarecido nestes indivíduos, tendo sido propostos mecanismos possíveis para o desenvolvimento de neoplasias, nomeadamente que o excesso de elastases neutrofílicas não neutralizadas por uma baixa concentração de alfa 1 antitripsina possa induzir dano tecidual e neoplasia.

Este estudo teve como objetivo avaliar o risco relativo e os fatores de risco para neoplasia numa coorte de indivíduos PiZZ do Registo Sueco de Deficiência de Alfa 1 Antitripsina (DAAT) comparado com uma amostra da população geral com hábitos tabágicos conhecidos, assim como avaliar a sobrevida após o diagnóstico. O tempo de follow-up foi de 17 anos para toda a população do estudo, sendo menor nos PiZZ. A incidência de neoplasia hepática e não hepática por cada 1000 pessoas/ano foi de 1,6 e 8,5, respetivamente, para os indivíduos PiZZ e de 0,1 e 6,6 para a população controlo, respetivamente. A incidência de neoplasia foi superior no grupo PiZZ, mesmo após ajuste para fatores de risco à data de inclusão (idade, sexo, hábitos tabágicos e doença hepática). Na análise dos fatores de risco em cada grupo, a idade foi o único fator de risco independente identificado para o desenvolvimento de qualquer tipo de neoplasia nos PiZZ. No grupo controlo, a idade e a presença de hábitos tabágicos presentes ou passados foram fatores de risco independentes para desenvolvimento de qualquer tipo de neoplasia. A sobrevida mediana estimada após o diagnóstico de qualquer tipo de neoplasia foi significativamente inferior nos indivíduos PiZZ com comparação com o grupo controlo ($p=0,003$). No caso das neoplasias hepáticas, a sobrevida após diagnóstico foi semelhante em ambos os grupos. Também não se observou diferença estatisticamente significativa na sobrevida após o diagnóstico de neoplasias não hepáticas entre grupos.

Pela análise do estudo parece que os indivíduos com DAAT e PiZZ poderão ter um risco acrescido de neoplasia em relação à população geral, no entanto os autores ressaltam a necessidade de mais estudos que permitam esclarecer o papel da DAAT na patogénese do cancro. Este estudo também nos alerta para a importância do diagnóstico precoce e da monitorização de indivíduos com DAAT de forma a identificar precocemente as neoplasias e reduzir as suas consequências.



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.

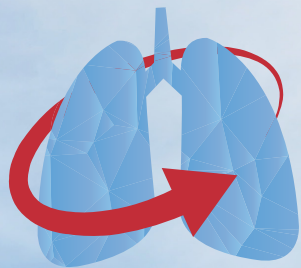
A patogénese das doenças imunomediadas é multifatorial e caracteriza-se por uma hiper-reativação do sistema imunitário, sendo comum o processo de inflamação não controlado.

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.

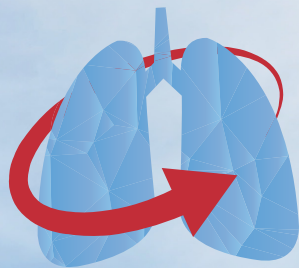
A AR é uma doença articular inflamatória crónica que está frequentemente associada à presença de auto anticorpos. A sua fisiopatologia envolve a produção de citocinas inflamatórias (por ex. IL1, IL6, TNF- α) com consequente sinovite e dano articular. A A1AT interfere nestes diferentes mecanismos patológicos, 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.



Fazirsiran - RNA de interferência poderá ser o primeiro fármaco aprovado para a doença hepática relacionada com défice de alfa-1-antitripsina.

Autor do comentário: Dr. Luís Maia. MD, Gastreenterologista, Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo António .

Pavel Strnad, Mattias Mandorfer, Gourab Choudhury, William Griffiths, Christian Trautwein, Rohit Loomba, Thomas Schluep, Ting Chang, Min Yi, Bruce D. Given, James C. Hamilton, Javier San Martin, and Jeffery H. Teckman.

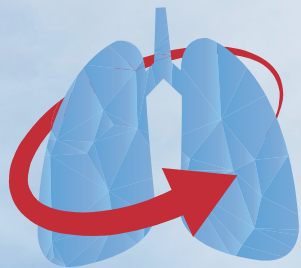
N Engl J Med 2022; 387:514-524 DOI: 10.1056/NEJMoa2205416

A doença hepática é a segunda causa de morte nos doentes com défice de alfa-1-antitripsina (DAAT), sendo mais frequente nos doentes PiZZ, em quem o risco de cirrose ao longo da vida pode chegar aos 40%. A causa da doença hepática é a retenção da proteína mutante (Z-AAT) no fígado, onde provoca lesão hepatocelular, inflamação e fibrose progressiva.

Atualmente não existem tratamentos aprovados para a doença hepática relacionada com DAAT, sendo o controlo de cofatores e o transplante hepático os melhores cuidados a oferecer. Surgiu recentemente a hipótese de a terapêutica de reposição com AAT ter um efeito positivo no fenótipo hepático dos doentes PiZZ, sendo necessária a sua confirmação com mais estudos.

O presente estudo, um ensaio multicêntrico de fase 2, pretendeu estudar o efeito na concentração hepática de Z-AAT de um RNA de interferência (Fazirsiran) que provoca simultaneamente a degradação da AAT e do RNA mensageiro da Z-AAT, reduzindo a sua síntese nos hepatócitos, em 16 indivíduos PiZZ. O fármaco foi administrado por via subcutânea segundo um esquema de administração às 0 e 4 semanas e depois a cada 12 semanas. As coortes 1 (4 doentes, 200mg) e 1b (4 doentes, 100mg) foram seguidas por 24 semanas e a coorte 2 (200mg, 8 doentes) por 48 semanas. Os doentes apresentavam fibrose ligeira a avançada (F1-F3) e foram excluídos doentes com FEV1 <65% na ausência de terapêutica de reposição e FEV1 <45% em doentes sob reposição. No total, 6 doentes do ensaio estavam sob terapêutica de reposição.

Todos os doentes apresentaram redução na concentração hepática de Z-AAT (mediana -83%) e redução dos glóbulos PAS+ nas biopsias, sendo que a maioria dos doentes apresentou também melhoria da inflamação hepática na biopsia e nos marcadores séricos (AST/ALT). Ocorreu regressão da fibrose em 7 dos 12 doentes sob 200mg, mas em nenhum dos doentes sob 100mg. Também relevante foi a ausência de mortes, descontinuação ou interrupção do fármaco ao longo do estudo, com os efeitos laterais graves reportados (4, todos moderados) provavelmente não relacionados com o fármaco.



PORTUGAL
DAATNEWS
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Dado que o fármaco reduz a concentração sérica da AAT, temia-se que pudesse agravar a função pulmonar ou o enfisema. No entanto, tal não se verificou, com os doentes a apresentarem estabilidade no FEV1 e DLCO ao longo do ensaio.

Confirmando-se estes dados no ensaio multicêntrico de fase 3 a decorrer será um importante avanço no tratamento da doença hepática no doente com DAAT.