



Deficiência de alfa 1 antitripsina - tudo se resume aos polímeros?

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

Alexa Núñez, Irene Belmonte, Elena Miranda, Miriam Barrecheguren, Georgina Farago, Eduardo Loeb, Mònica Pons, Francisco Rodríguez-Frías, Pablo Gabriel-Medina, Esther Rodríguez, Joan Genescà, Marc Miravittles, Cristina Esquinas

Respir Res. 2021 Sep 15;22(1):244. doi: 10.1186/s12931-021-01842-5

Os polímeros de alfa-1 antitripsina (AAT) são agregados de proteína com conformação alterada que são depositados no retículo endoplasmático dos hepatócitos, sendo esta a base fisiopatológica da doença hepática na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT). Apesar da maioria destes polímeros ficar retida nos hepatócitos, alguns conseguem ser secretados para a corrente sanguínea e outros são secretados pelos macrófagos alveolares, adquirindo actividade pro-inflamatória e quimiotática a nível pulmonar. Além disso, os polímeros provenientes dos macrófagos alveolares não possuem actividade anti-elastase, agravando o desequilíbrio proteases-antiproteases. Também se sabe que o fumo do tabaco, além de inactivar a AAT por oxidação, aumenta a concentração dos polímeros nos macrófagos alveolares, conduzindo a dano pulmonar.

Este estudo teve como objetivo determinar se existe associação entre os níveis de polímeros circulantes e a severidade das doenças pulmonar e hepática na DAAT. Os resultados evidenciaram que os doentes Pi*ZZ apresentaram os níveis de polímeros circulantes mais elevados, seguidos pelos heterozigotos Z e variantes raras. Os doentes com menores concentrações de polímeros circulantes foram os controlos (Pi*MM e Pi*MS) e doentes com o alelo S. As concentrações de polímeros circulantes foram significativamente mais altas em doentes com doença pulmonar e hepática concomitante e correlacionaram-se com as alterações da função pulmonar (avaliada por espirometria) e da rigidez hepática (medida por elastografia hepática transitória). Também se verificou que os doentes Pi*ZZ sob terapêutica de substituição com AAT apresentaram maior concentração de polímeros circulantes que os doentes não tratados, mesmo com amostras colhidas em vale, o que levanta a hipótese da presença de polímeros de AAT nas preparações terapêuticas de AAT.

Perante os resultados deste estudo, os autores propõem que a concentração de polímeros circulantes permita auxiliar na identificação dos doentes com DAAT com maior risco de desenvolver doença pulmonar e hepática, assim como providenciar melhor compreensão sobre os mecanismos da doença. No entanto, reconhecem que estudos com um número superior de doentes e com outros génotipos serão necessários para clarificar estas conclusões.