



Unique and shared systemic biomarkers for emphysema in Alpha-1 Antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease

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, R P Bowler

EBioMedicine. 2022 Oct;84:104262. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104262. Epub 2022 Sep 22.

Autora del comentario: Dra. Cruz González. Hospital Clínico Valencia

La deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD), la causa genética más común de enfisema, presenta una gran heterogeneidad fenotípica en los sujetos afectados. El objetivo de este trabajo es identificar biomarcadores plasmáticos de la AATD únicos y compartidos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que puedan explicar la heterogeneidad fenotípica de la AATD.

Para ello se analizó el plasma o suero de 5.924 sujetos de cuatro cohortes de AATD y EPOC en la plataforma SomaScan V4.0. Mediante regresión lineal multivariable, metaanálisis de efectos aleatorios de varianza inversa y regresión del Operador de Selección (LASSO), se comprobó la asociación entre 4.720 proteínas individuales o combinadas en un score de proteínas con el enfisema medido por la densidad pulmonar del percentil 15 (PD15) o la capacidad de difusión (DLCO) en distintos genotipos de AATD (Pi*ZZ, Pi*SZ, Pi*MZ) y sujetos con EPOC no AATD, PiMM. La precisión del AAT SOMAmer para identificar la AATD se comprobó mediante el análisis de las curvas ROC.

En los sujetos con AATD PiZZ, 2 proteínas se asociaron con PD15 y 98 proteínas con DLCO. De ellas, 68 se asociaron también con la DLCO en la EPOC y se enriquecieron para tres vías de componentes celulares: factor de crecimiento similar a la insulina, gota lipídica y complejo de miosina. Los sujetos con AATD PiMZ compartían proteínas asociadas a la DLCO similares a las de los sujetos con EPOC. El score de proteínas de enfisema incluyó 262 SOMAmers y predijo enfisema en sujetos con AATD y EPOC. El nivel de SOMAmer AAT < 7,99 unidades de fluorescencia relativa (RFU) tuvo una sensibilidad y especificidad del 100% para identificar Pi*ZZ, pero fue menor para otros genotipos de AATD.

La principal aportación de este trabajo radica en que utilizando SomaScan, se identifican biomarcadores plasmáticos únicos y compartidos entre sujetos con AATD y EPOC y generamos un score de proteínas que se asocia fuertemente con el enfisema en EPOC y AATD. Además, descubren biomarcadores únicos asociados con DLCO y enfisema en PiZZ AATD.