

Investigação de Marcadores Lisossômicos e Metabólicos na Vasculite Associada à Deficiência de ADA2

LG da Silva¹²; MR Botton¹; LAL da Silva¹; M Riegel²; R Giugliani²; GD IOP¹; FO Poswar²
01. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil
02. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

INTRODUÇÃO

A deficiência de adenosina desaminase tipo 2 (DADA2) é uma doença monogênica que se manifesta frequentemente como vasculite autoinflamatória. A busca por biomarcadores específicos para monitoramento é um desafio clínico. Hipóteses recentes sugerem que a ADA2 funciona como DNase lisossômica, aproximando sua fisiopatologia de outras doenças do metabolismo de ácidos nucleicos, como a Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), na qual se observa elevação da lisofosfatidilcolina C26:0 (C26:0 LPC). A quitotriosidase (ChT), enzima liberada por macrófagos ativados, é marcador conhecido de doenças de depósito lisossômico, mas sua aplicação em DADA2 permanece pouco explorada (figura 1).

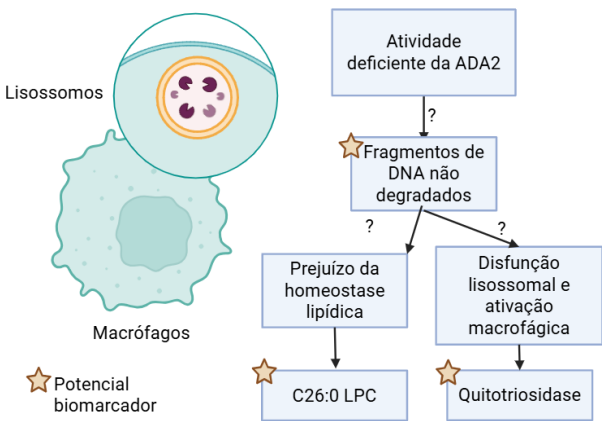


Figura. 1. C26:0 LPC e ChT como potenciais biomarcadores

OBJETIVO

Avaliar os níveis da C26:0 LPC e da quitotriosidase (ChT) em uma coorte de pacientes com DADA2 e fenótipo vasculítico.

METODOLOGIA

Foram coletadas amostras sanguíneas (DBS) de três pacientes com diagnóstico confirmado de DADA2, todas com fenótipo vasculítico em tratamento com anti-TNF (etanercepte) e resolução sintomática parcial. As taxas de C26:0-LPC foram quantificadas por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem, junto com adenosina (Ado) e desoxiadenosina (dAdo). A atividade da ChT foi determinada por substrato fluorescente. Análises realizadas em duplicata. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Os valores dos biomarcadores avaliados foram estimadas dentro da faixa de normalidade. Os dados da análise encontram-se na Tabela 01:

	Amostra 01	Amostra 02	Amostra 03	Referência
Ado	0.24	0.28	0.21	<3.42 µmol/L
dAdo	0.01	0.01	0.01	<0.03 µmol/L
C26:0LPC	0.22	0.25	0.32	<0.78 µmol/L
ChT	21.1	24.4	20.1	7.0 - 89.9 nmol/h/mL

Ado: adenosina
dAdo: desoxiadenosina
C26:0 LPC: C26:0 lisofosfatidilcolina
ChT: quitotriosidase

CONCLUSÃO

Os valores de C26:0 LPC e ChT não suportam seu uso como biomarcadores para identificação ou monitoramento de pacientes com fenótipo vasculítico de DADA2 em tratamento. Futuros estudos devem focar na avaliação de biomarcadores que reflitam mais diretamente a presumida atividade de DNase lisossomal da proteína ADA2.

REFERÊNCIAS

- Greiner-Tollersrud OK, et al. ADA2 is a lysosomal deoxyadenosine deaminase acting on DNA involved in regulating TLR9- mediated immune sensing of DNA. Cell Rep [Internet]. 2024 Nov;43(11):114899.
- Armangue T, et al. Neonatal detection of Aicardi Goutières Syndrome by increased C26:0 lysophosphatidylcholine and interferon signature on newborn screening blood spots. Mol Genet Metab [Internet]. 2017 Nov;122(3):134-9.
- Wajner A, et al. Biochemical characterization of chitotriosidase enzyme: comparison between normal individuals and patients with Gaucher and with Niemann-Pick diseases. Clin Biochem. 2004 Oct;37(10):893-7.
- Civallero G, et al. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. Clin Chim Acta [Internet]. 2006 Oct;372(1-2):98-102

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPERGS e ao FIPE-HCPA pelo apoio financeiro para a execução desta pesquisa.