

# Nähern wir uns dem „Cholesterin“ für chronische Atemwegserkrankungen?

David M. Mannino, Jean Wright

<https://doi.org/10.1164/rccm.202407-1480ED> PubMed: 39265184

Dieser Artikel ist offen zugänglich und wird unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives License 4.0 vertrieben.

In den letzten 60 Jahren haben die Vereinigten Staaten einen dramatischen Rückgang der Sterblichkeit im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen erlebt. Die Gründe für diese Verbesserung sind vielfältig und reichen von verbesserten Präventionsstrategien bis hin zu besseren Therapien. Ein erheblicher Teil des Rückgangs der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit wurde darauf zurückgeführt, den etablierten Risikofaktor des Zigarettenrauchens zu verringern, Hochrisikopersonen zu identifizieren, indem routinemäßig der Blutdruck überprüft wird und ein umsetzbarer Biomarker in Cholesterin (und anderen Lipiden) ist, der das Ziel für Therapien und andere Interventionen war.

Die Abnahmen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen-bedingten Mortalität wurden bei chronischen Erkrankungen der unteren Atemwege, wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), nicht wiederholt. Obwohl die abnehmende Raucherprävalenz die Krankheitslast beeinträchtigt hat, bleibt ein großer Teil der Menschen mit COPD nicht diagnostiziert. Dies hängt zu einem großen Teil mit Empfehlungen gegen die Verwendung von Spirometrie zur Untersuchung von COPD bei asymptomatischen Menschen und dem Fehlen eines Biomarkers zusammen, der eine frühe Krankheit erkennen könnte, bevor signifikante Lungenschäden aufgetreten sind. Bemühungen, in den früheren Stadien der COPD und anderer chronischer Atemwegserkrankungen einzugreifen, würden von einem Biomarker profitieren, der dem Cholesterin ähnelt, was den Ansatz für frühe Herz-Kreislauf-Erkrankungen geändert hat.

Die Veröffentlichung von Liu und Kollegen in dieser Ausgabe des *Journals* zeigt ein gewisses Versprechen bei der Suche nach dem Cholesterinäquivalent für COPD. In diesem Projekt untersuchten sie einen spezifischen Phänotyp COPD – diejenigen mit beschleunigtem Verlust der Lungenfunktion über 25 Jahre – 132 von 2.470 Teilnehmern der CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Studie. Bei dem 25-jährigen Besuch wurde eine proteomische Analyse an gesammeltem Blut durchgeführt, das in der Lage war, die Population in Quartilen basierend auf ihren proteomischen Risikowerten zu zertreten (ob sie den Rückgang beschleunigt hatten oder nicht). Diese gleichen Quartilen wurden dann auf die COPDGen (Genetische Epidemiologie der COPD) und UK Biobank-Studien angewendet und zeigten, dass höhere Risikowerte eine höhere Gesamtmortalität, eine höhere Gesamtmortalität, eine Atemsterblichkeit, COPD und Atemwegsverschärfen waren, mit Beweisen einer Dosisreaktion. Selbst bei Personen ohne Atemwegserkrankungen am Ausgangswert, da sie im höchsten Quartil des Risikos eine höhere Gesamtmortalität, die Atemsterblichkeit und die Atemwegsverschleierungen vorhersagten).

In der aktuellen Arbeit hatten etwas mehr als 5% der untersuchten Kohorte den Rückgang der Lungenfunktion im Jahr um 25 Jahre beschleunigt, als Blut für die Proteomanalyse entnommen wurde. In 30 Jahren des CARDIA-Follow-ups verloren diese Teilnehmer etwas mehr als 1% ihres prognostizierten FEV<sub>1</sub> jährlich, mehr als sechsmal mehr als der jährliche Verlust von 0,15% FEV<sub>1</sub> in der anderen Gruppe. Interessanterweise waren fast die Hälfte der beschleunigten Rückgangsgruppe nie Raucher, mit einem ähnlichen Zusammenhang zwischen dem proteomischen Risikowert und dem jährlichen Lungenverlust bei nie-, ehemaligen und aktuellen Rauchern, was die Notwendigkeit hervorhebt, COPD bei Nie-Rauchern zu betrachten. Wichtig ist, dass, wenn der Proteom-Score auf die COPDGen-Kohorte angewendet wurde, im höchsten Risiko-Quartil mit einem schnelleren Rückgang der Lungenfunktion über 5 Jahre im Vergleich zum niedrigsten Risiko-Quartil verbunden war.

Proteomische Ansätze wurden auf andere pathologische respiratorische Prozesse wie quantitative interstitielle Anomalien und Emphysem oder D I<sub>CO</sub> angewendet. Die frühere Studie identifizierte 144 proteomische Biomarker und 49 angereicherte Wege, die mit quantitativen interstitiellen Anomalien assoziiert sind, darunter auch neuartige Biomarker sowie solche, die zuvor mit Lungenverletzungen, Entzündungen, Lungenfibrose, COPD und Lungenkrebs in Verbindung gebracht wurden. Die letztere Studie identifizierte zwei Proteine, BTC (Betacellulin)

und CDK2AP1 (Cyclin Dependent Kinase-2-assoziiertes Protein -1), die mit Emphysem bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel assoziiert waren. Darüber hinaus waren 68 Proteine mit  $DI_{CO}$  bei COPD-Patienten assoziiert und für drei zelluläre Komponentenpfade angereichert: Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor, Lipidtropfen und Myosin-Komplex. In der aktuellen Studie wurden 32 Proteine identifiziert, wobei Pfade im Zusammenhang mit Fibrose, Entzündungen und Immunität eine wichtige Rolle bei der Risikozahl spielten.

Eine der Einschränkungen in der Liu- und Kollegen-Zeitarbeit ist, dass die proteomische Bewertung im Jahr 25 in der CARDIA-Studie durchgeführt wurde, nachdem der beschleunigte Rückgang der Lungenfunktion bereits eingetreten war. So weiß man wirklich nicht, ob eines der Proteinsignale, die durch den Rückgang der Lungenfunktion verursacht wurden oder verursacht wurden. Obwohl die Feststellung, dass der Rückgang der Lungenfunktion mit dieser Metrik in der COPD-Gene-Kohorte repliziert wurde, ist es möglich, dass der Rückgang der Lungenfunktion in dieser Gruppe bereits in der Gruppe mit dem höchsten Risiko aufgetreten ist.

Erringt uns dieser Ansatz der Suche nach einem Cholesterinspiegel für COPD und andere chronische Erkrankungen der unteren Atemwege? Wir denken das. Die COPD Foundation, die 2024 (12 Jahre alt war) feierte, hat sich verpflichtet, das Leben von Patienten mit COPD zu verbessern, Krankheiten in ihren frühen Stadien zu finden, Lungenfunktionsmessungen als metrische Gesundheit zu verwenden und sich in Richtung einer Heilung für COPD zu bewegen. Fortschritte in der Medizintechnik haben die Gesundheitsversorgung und die Ergebnisse in anderen Szenarien verbessert, die vor 20 Jahren nicht für möglich gehalten worden wären, wie schnelle molekulare diagnostische Tests für Virusinfektionen, die in ambulanten Umgebungen durchgeführt werden können. Dennoch bleiben einige Herausforderungen bestehen. Am wichtigsten ist der Nachweis, dass Risikoprofile für den schnellen Rückgang der Lungenfunktion und andere Ergebnisse (wie die Entwicklung von Emphysem, Entwicklung von interstitiellen Anomalien und Abnahmen in  $DI_{CO}$ ) mit Intervention geändert werden können. Genau wie Interventionen für frühe Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf Biomarker wie Cholesterin und Lipide zielen, glauben wir, dass Interventionen für frühe Atemwegserkrankungen nicht aktuelle COPD- oder interstitielle Lungenerkrankungstherapien wären, sondern eher auf kritische Entzündungs- oder Immunwege. Die Identifizierung dieser Wege und Ziele ist entscheidend für unsere Bemühungen, „frühe“ COPD und andere chronische Atemwegserkrankungen zu finden und zu behandeln.

Bei diesem Text handelt es sich um eine unlicenzierte Übersetzung für unsere Lesenden.

SELBSTHILFE

