

Protein és glikán biomarkerek szerepe a krónikus obstruktív tüdőbetegség diagnosztikájában

Szabó Miklós dr.¹ ■ Kun Renáta³ ■ Hajba László dr.²
Koncz Roland dr.¹ ■ Guttman András^{2,3} ■ Csányk Eszter dr.¹

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Semmelweis Tagkórház, Tüdőgyógyászati Osztály, Miskolc

²Pannon Egyetem, Bio-nanotechnológiai és Műszaki Kémiai Kutatóintézet,
Transzlációs Glikomika Kutatócsoport, Veszprém

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Molekuláris Medicina Doktori Iskola,
Horváth Csaba Elvlasztástudományi Laboratórium, Debrecen*

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) világszerte előkelő helyet foglal el a morbiditási és mortalitási statisztikákban. A COPD megelőzhető és kezelhető betegség, kialakulásáért döntően a dohányzás tehető felelőssé. A prevenció kulcsfontosságú, de korlátozottan kivitelezhető, így a rizikó meghatározása és a korai noninvaszív diagnosztika révén lehetne tovább csökkenteni a COPD miatti halálozást. A fejlődő diagnosztikus technikák ellenére az optimális szűrővizsgálat felfedezése még várat magára. Kellően szenzitív és specifikus biomarkerek felfedezése megfelelő eszközt adhat a klinikus kezébe a betegség korai diagnosztizálásához, a differenciáldiagnosztikához, a fenotípezáshoz és a prognózis becsléséhez. Közleményünkben a COPD vonatkozásában a közelmúltban felfedezett potenciális fehérje és glikán biomarkereket foglaljuk össze.

Orv Hetil. 2020; 161(4): 123–128.

Kulcsszavak: COPD, fehérje biomarker, glikán biomarker

The potential role of proteomic and glycomic biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease diagnostics

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is worldwide a significant representative of morbidity and mortality statistics. COPD is a preventable and treatable disease and smoking is the main risk factor of disease development. Prevention is crucial, but it has its limitations, so risk estimation and early non-invasive diagnostics are essential to decrease COPD mortality. Although diagnostic techniques are evolving, the perfect screening tool is lacking. Discovery of properly sensitive and specific biomarkers is important. They could be effective diagnostic, differential diagnostic, phenotyping and prognostic tools to clinicians. The manuscript is focusing on recently discovered potential protein and glycan biomarkers for COPD.

Keywords: COPD, protein biomarker, glycan biomarker

Szabó M, Kun R, Hajba L, Koncz R, Guttman A, Csányk E. [The potential role of proteomic and glycomic biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease diagnostics]. Orv Hetil. 2020; 161(4): 123–128.

(Beérkezett: 2019. szeptember 22.; elfogadva: 2019. október 26.)

Rövidítések

BAL = bronchoalveolaris lavage; CC16 = club (Clara) cell protein 16; CCL18 = chemokine (C-C motif) ligand 18; CE = (capillary electrophoresis) kapilláris elektroforézis; COPD =

(chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DNS = deoxiribonukleinsav; ECLIPSE = (Evaluation of COPD Longitudinally to

*A Horváth Csaba Elvlasztástudományi Laboratórium 164. közleménye.

Identify Predictive Surrogate Endpoints) a COPD-kongituidinális elemzése a helyettesítő prediktív végpontok azonosításához; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; FEV₁ = (forced expiratory volume in 1 second) erőltetett kilégzési 1. másodperctérfogat; GOLD = (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a COPD ellen küzdő globális kezdeményezés; IL = interleukin; LC = (liquid chromatography) folyadékkromatográfia; LDCT = (low-dose CT) alacsony dózisu CT; LIF = (laser induced fluorescence) lézer által indukált fluoreszcencia; LHS = (Lung Health Study) tüdőegészségügyi tanulmány; MALDI-QIT-TOF = (matrix-assisted laser desorption/ionization quadrupole ion trap time-of-flight) mátrixszisztált lézerdeszorpciós/ionizációs kvadrupól-ioncsapdás tömegspektrometria; MFAP4 = mikrofibrillum-asszociált protein-4; miRNS = mikro-RNS; MS = (mass spectrometry) tömegspektrometria; PARC = (pulmonary and activation-regulated chemokine) pulmonális és aktivációs szabályzott kemokin; PIS = (Prednisolone Intervention Study) prednizolonintervenciós vizsgálat; PRG4 = proteoglikán-4; PTX3 = pentraxin-3; RNS = ribonukleinsav; sICAM1 = (soluble intercellular adhesion molecule-1) oldható intercelluláris adhéziós molekula-1; SPD = (surfactant protein D) felületaktív D-fehérje; sRAGE = (soluble receptor for advanced glycation end products) az előrehaladott glikációs végtermékek szolubilis receptora; TGFβ = (transforming growth factor beta) a béta növekedési faktor átalakítása; YKL40 = (chitinase-3-like protein) kitináz-3-szerű fehérje; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A krónikus obstruktív tüdőbetegség

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) az egyik vezető ok a mortalitási és morbiditási statisztikákban világszerte. Jelenleg a 3–5. helyen áll. A WHO előrejelzése alapján a megelőzhető betegségek sorában 2020-ra a 12. helyről az 5. helyre fog előlépni és a 3. leggyakoribb halálok lesz a világon [1]; Magyarországon is széles társadalmi réteget érint. 2018-ban a COPD magyarországi prevalenciája 193 553 fő volt, ami a jéghegy csúcsát jelenti, és csak az ismert legsúlyosabb panaszos betegeket foglalja magában [2]. A becsült COPD-s betegszám hazánkban 500 000 fő körül lehet.

A COPD heterogén, progresszív légúti megbetegedés, melyet a nem teljesen reverzibilis légúti obstrukció jellemez. A klinikai képet a fokozott légúti váladékképződés és a tüdőszövet pusztulásának változó aránya alakítja ki. A COPD kialakulásáért döntően a dohányzás, a légszennyezés és a népesség öregedése felelős [3]. A belégtett káros anyagok oxidatív stresszhez, krónikus gyulladáshoz, mucociliaris diszfunkcióhoz és a bronchoalveolaris őssejtek aktivációjához vezetnek. A COPD kórlefolyása során a tüdőben irreverzibilis károsodások alakulnak ki. A leginkább veszélyeztetett betegek a gyakran exacerbáló. Az exacerbációk gyakorisága korrelál a halálzási kockázattal [4].

A COPD diagnózisa a jellegzetes klinikai tünetek, a rizikófaktorok megléte, valamint a spirometriával mérhe-

tő erőltetett kilégzési 1. másodperctérfogat (FEV₁) és a forszírozott vitálkapacitás hányadosának 0,7 alatti értéke alapján mondható ki. A légzésfunkciós diagnosztikának több korlátja is ismert. Az egyszerű diagnosztika ellenére a legtöbb COPD-s beteget általában a betegség késői fázisában diagnosztizáljuk, amikor a COPD már előrehaladott állapotban van, és a tüdőben irreverzibilis strukturális változások következtek be. Az utánkövetéses vizsgálatok eredményei alapján a tüdőfunkció vesztese a betegség korai stádiumában a legnagyobb ütemű és mértékű, így a megfelelő kezelésnek ebben a stádiumban lenne kiemelt jelentősége [5]. Továbbá a légzésfunkciós vizsgálat nem ad információt a beteg exacerbatiós kockázatáról és a jövőben bekövetkező funkcióvesztés várható üteméről [6]. A dohányosok 30–50%-ánál alakul ki COPD, és a COPD-seknek is csak a 85–90%-a dohányos, így feltételezhető genetikai faktorok szerepe is a kórkép patogenezisében [7].

Bár a dohányzás megelőzése és a dohányzás elhagyása lenne a leghatékonyabb beavatkozás a morbiditás és mortalitás visszaszorítására, úgy tűnik, ez a betegek többségénél nehézségekbe ütközik. A biomarkerek – a tünetmentes dohányos COPD-sek korai stádiumban való kiemelése, a COPD-altípusok elkülönítése és az exacerbatiós kockázat meghatározása révén – olyan segítséget nyújthatnának számunkra, mely által a kiemelt betegek komplex ellátásával javíthatnánk életminőségüket, életkilátásaikat és hosszú távon a morbiditási és a COPD-vel kapcsolatos mortalitási statisztikákat is [6].

A tüdőbetegségekre jellemző proteomikai biomarkerek kimutatására a megbetegített tüdőszövet vagy testi folyadékok egyaránt jól alkalmazhatók. A vérből és bronchoalveolaris lavage-ból (BAL) történő biomarker-meghatározásokról számottevő irodalom áll rendelkezésre [8–10]. A vérplazma esetében azonban nélkülözhetetlen a főbb plazmaalkotó fehérjék eltávolítása, hogy az akár nagyságrendekkel kisebb mennyiségben jelen lévő, kórjelző fehérjék kimutathatók legyenek [11]. A biomarker-kutatásban napjainkban is a legelterjedtebb forrás a vér, mivel minimálinvazív módon nyerhető, és jó eséllyel tartalmazhat a COPD patogenezisében szerepet játszó lipideket, proteineket a kapcsolódó glikánokkal, DNS-t, RNS-t és miRNS-t [12].

A COPD fehérje biomarkerei

A fehérjék a szervezetünkben lejátszódó számtalan életani folyamathoz nélkülözhetetlenek. A fehérjeexpressziós mintázat változásai markerként szolgálhatnak a fiziológiás és patológiai folyamatok elkülönítésében, a folyamatok követésében, és indikátorai lehetnek a gyógyszeres kezelésekre mutatott válaszoknak. Korszerű proteomikai szűrővizsgálatok kifejlesztésével lehetővé válhatna a tüdőrák és a COPD korai diagnosztikája és a betegségek lefolyásának követése. A prognosztikus markerek segítik a betegség felfedezését, és információt szolgáltatnak a betegség várható kórlefolását illetően.

A prediktív markerek a bizonyos kezelésekre várhatóan mutatott terápiás választ segítenek megbecsülni, ezáltal segítve a klinikust a terápiás döntések meghozatalában [13]. Jelen közleményünkben a prognosztikus biomarkereket taglaljuk.

A COPD közelmúltban felfedezett fehérje biomarkerei

A plazmafibrinogén az eddig talán legstabilabbnak és legreprodukálhatóbbnak tartott prognosztikus biomarker COPD-ben. Szintje több nagy betegszámú, nemzetközi vizsgálatban szignifikáns összefüggést mutatott a betegség meglétével, a légzésfunkciós károsodás mértékével, a tünetekkel, az exacerbatiós rátával és a mortalitással. Nem mutatott azonban összefüggést a légzésfunkció romlásának ütemével [14–16].

A sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end products) biomarkerként való alkalmazhatóságát két nagy kohorszvizsgálatban (TESRA, ECLIPSE) is elemezték. A különböző stádiumú COPD-s betegek és a dohányzó, illetve nem dohányzó kontrollok szérumban a sRAGE szintjét ELISA-val határozták meg. A sRAGE szignifikánsan alacsonyabb volt COPD-s betegekben (1351,1–6627,3 pg/ml), mint a dohányzó (1736,6–6675,1 pg/ml) és a nem dohányzó (1797,3–6639,7 pg/ml) kontrollokban, és korrelált a betegség stádiumával. Az LDCT segítségével megállapított emphysema annál súlyosabb volt, minél alacsonyabb volt a sRAGE szérumszintje [17].

A 'club (Clara) cell protein 16' (CC16) elsősorban a tüdőben termelődik, és a szérumban is mérhető koncentrációban van jelen. *Park és mtsai* a Lung Health Study vizsgálatban 4724, enyhe és közepesen súlyos légúti obstrukcióval bíró COPD-s beteg szérumban határozták meg ELISA-módszerrel a CC16 szintjét 9 éven át. Azt találták, hogy a CC16 alacsonyabb koncentrációja és a gyorsabb FEV₁-vesztés között fordított korreláció áll fenn, aminek alapján a CC16 COPD-ben a gyors funkcióvesztők azonosításának alkalmas biomarkere lehet [18].

A CCL18 (chemokine [C-C motif] ligand 18), vagy más néven PARC (pulmonary and activation-regulated chemokine) elsősorban a tüdő monocytáiban és dendritikus sejteiben termelődő fehérje. Az ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), az LHS (Lung Health Study) és a PIS (Prednisolone Intervention Study) vizsgálatok eredményei alapján a CCL18 szérumszintje ELISA-val mérve szignifikánsan magasabb volt COPD-s betegekben, mint a dohányos vagy a nem dohányzó kontrollcsoportban (105 vs. 81 vs. 80 ng/ml; p<0,0001). A CCL18 továbbá összefüggést mutatott a COPD-s betegek klinikai és a funkcionális paramétereivel és a mortalitással [19].

A 'chitinase-3-like' protein (YKL40) egy 40 kDa méretű, szekretált glikoprotein, melyet makrofágok, chond-

rocyták és vascularis simaizomsejtek egyaránt termelnek. Szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban, a remodelingben és a subepithelialis fibrosisban. *Lai és mtsai* ELISA-val szignifikánsan magasabb YKL40-szintet mértek a COPD-s betegek szérumban, mint az egészséges kontrollokéban, illetve az még emelkedettebb volt a COPD akut exacerbatiójában. Ugyanezt észlelték tüdőszövetben immunhisztokémiával történő kvantitatív mérés során. Eredményeik megerősítik, hogy az YKL40 protein fontos szerepet játszhat a COPD patogenezisében, a légúti gyulladásban és a remodelingben, így alkalmas COPD-biomarker lehet [20].

A szérum-fetuin-A egy transzportfehérje, melynek gyulladást gátló szerepe is van. *Minas és mtsai* ELISA-val szignifikánsan alacsonyabb szérum-fetuin-A-szintet mértek COPD-s betegekben, mint a dohányos kontrollpopulációban. GOLD IV. stádiumú COPD-ben a szintje alacsonyabb volt, mint a korábbi stádiumokban. A fetuin-A szintje exacerbatióban alacsonyabb volt, mint stabil állapotban, illetve szintje fordított arányban állt az első exacerbatióig eltelt idővel. Az eredmények alapján a fetuin-A COPD-markerként alkalmasnak tűnik az exacerbatiós kockázat felmérésére is [21].

A mikrofilibrillum-asszociált protein-4 (MFAP4) egy extracelluláris mátrixfehérje, mely az elasztikus rost képződésében és a sejtadhézióban játszik szerepet. Az interalveolaris septumokban és a pulmonalis artériák elasztikus laminájában egyaránt jelen van. *Johansson és mtsai* AlphaLISA immunoassay segítségével igazolták COPD-s betegek szérumból, hogy a MFAP4 szérumszintje a COPD súlyosságával korrelál, és az exacerbatio során megemelkedik, így biomarkerként alkalmazható lehet [22].

A szérum 'surfactant protein D' (SPD) nagyméretű, összetett, tüdőspecifikus glikoprotein-molekula, melyet nagyrészt a tüdő 2-es típusú epithelialis sejtjei és a Clara-sejtek termelnek. Az SPD a keringésbe bejutva a szérumból is kimutatható. *Ju és mtsai* ELISA-val mérték az SPD szérumszintjét stabil és exacerbáló COPD-s, valamint kontrollbetegeknél. Vizsgálatukban az SPD szintje már az exacerbatio korai fázisában megemelkedett, illetve stabil COPD-s betegekben a betegség súlyosságával mutatott pozitív korrelációt. Eredményeik alapján az SPD a COPD exacerbatiójának és súlyosságának alkalmas biomarkere lehet [23].

Az IL33 citokin az IL1-család tagja, melyet többek között a bronchialis epithelsejtek és a vérben keringő lymphocyták is termelnek. *Xia és mtsai* ELISA-val az IL33 és szolúbilis receptorának emelkedett szérumszintjét mérték COPD-s betegekben a kontrollokéhoz viszonyítva [24].

A C-reaktív protein (CRP) a szisztémás gyulladás egyik biomarkere, melyet nagyrészt a májsejtek termelnek szöveti sérülés és gyulladásos folyamatok során. A CRP-t több klinikai vizsgálatban is a COPD-exacerbatio egyik alkalmazható markerének találták [25].

A CRP mellett az IL6, az IL8 és a tumornekrózisfaktor- α esetében is találtak hasonló összefüggést. Ezek azonban a szisztémás gyulladás mediátoraként ugyancsak nem specifikusak COPD-re, ezért stabil COPD-ben a szerepük ellentmondásos [26].

Silva és mtsai nem dohányzó, stabil COPD-s betegekben összefüggést találtak a szérumban CRP-szint és a légzésfunkciós vizsgálatban mért erőltetett kilégzési vitálkapacitás értéke között [27].

A pentraxin-3 (PTX3) a pentraxin-szupercsalád tagja. Gyulladásos szignálok hatására nagy mennyiségben termelődik mononukleáris fagocitákban, dendritikus sejtekben, fibroblastokban és endothelialis sejtekben. Fontos szerepe van a komplementaktivációban és a patogén felismerésben.

Kurt és mtsai eredményei alapján az ELISA-módszerrel meghatározott plazma-PTX3-szint szignifikánsan emelkedett COPD-s betegekben (1,65 [0,32–12,72] ng/ml) a kontrollkéhez viszonyítva (1,05 [0,43–3,26] ng/ml; $p = 0,005$). Ez alapján a PTX3-nak a COPD-diagnosztikában lehet biomarkeri szerepe [28].

A fentiekben már tárgyalt SPD és CRP mellett *El-Deek és mtsai* a 'soluble intercellular adhesion molecule-1' (sICAM1) szérumszintjét is vizsgálták ELISA-módszerrel COPD-sekben és kontrollokban. Arra a következtetésre jutottak, hogy mindhárom fehérje szérumszintje szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb COPD-ben a kontrollkéhez viszonyítva, illetve rosszabb légzésfunkciós stádiumban (GOLD III., IV.) szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb értékeket mértek, mint korai stádiumban (GOLD I., II.) [29].

A proteoglikán-4 (PRG4) *Lee és mtsai* kis betegszámú vizsgálata alapján bírhat biomarkeri szereppel COPD-ben. Eredményeik alapján a PRG4 ELISA-módszerrel meghatározott szérumkoncentrációja szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt a COPD-s csoportban, mint a kontrollpopulációban, illetve szignifikáns összefüggés mutatkozott a COPD-s betegek szérumban PRG4-szintje, valamint a légzésbeszűkülés (FEV_1 -csökkenés) mértéke, éves progressziója és az exacerbatiós kockázat között [30].

A D-dimer az endogén fibrinolitikus aktivitás következményeként képződik, mely összefüggésben áll a gyulladásos folyamatokkal. *Zhang és mtsai* egészséges stabil és exacerbáló COPD-s betegekben, valamint egészséges kontrollokban határozták meg a D-dimer szintjét ELISA-módszerrel. A D-dimer mediánja – 2839 $\mu\text{g/l}$ (2078–4389 $\mu\text{g/l}$) – szignifikánsan magasabb volt ($P < 0,001$) az exacerbáló COPD-s, mint a stabil COPD-s betegekben (1799 $\mu\text{g/l}$ [1205–2196 $\mu\text{g/l}$]). A kontrollokban a D-dimer mediánja szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb (433 $\mu\text{g/l}$ [369–456 $\mu\text{g/l}$]) volt. A D-dimer korrelációt mutatott a COPD súlyosságának ($FEV_1\%$) mértékével [31].

Napjainkban a tömegspektrometria-alapú 'Shotgun Proteomics' vizsgálatok egyre népszerűbbek a biomarker-kutatásban. Ennek segítségével egyes kórképekben a proteomban bekövetkező változások sokkal széle-

sebb körben vizsgálhatók. Ezt a módszert alkalmazva vizsgálták *Merali és mtsai* COPD-s és egészséges kontrollok szérumait. A leggyakoribb szérumban lévő proteinek immundepletálását követően 1D-gélelektroforézis-szeparáció és LC-tandem tömegspektrometriás frakcionálás történt. 31 proteint azonosítottak, melyek eltérően expresszálódtak a két csoportban. Ezek közül négy, kis koncentrációban előforduló fehérjében (GRP78, szolubilis CD163, IL1AP and MSPT9) szignifikáns eltérés volt kimutatható, melyek a betegség súlyosságával is korreláltak [32].

A COPD közelmúltban felfedezett glikán biomarkerei

Az élő sejtek felszínét nagyszámú és igen változatos glikánstruktúrák borítják, amelyek különböző betegségek során specifikusan módosulhatnak. Számos tudományos közlemény által megerősített tény, hogy daganatos és gyulladásos folyamatokban – mint a tüdőrák, a prosztatarák, a COPD vagy a tüdőgyulladás – jellegzetes változások következnek be a glikán-bioszintézisben, számos eltérést okozva a sejtfelszíni és a vérben keringő glikoproteinek ko- és poszttranszlációs módosulásában. Ezek közé sorolható többek közt a csonkolt szénhidrátláncok megjelenése, az N-glikánokon található elágazások számának növekedése, a magas szialilációs és fukozilációs index. A glikozilációs állapot a sejtfelszíni és plazmafehérjék számos tulajdonságát (élettartam, receptorfunkció) befolyásolhatja, illetve az adott betegségre jellemző, szabálytalan glikozilációs mintázat megjelenéséhez vezethet. A glikozilációs mintázatban bekövetkező jellegzetes változások használhatók adott betegségek diagnosztizálása során [33]. A COPD-ben észlelt glikozilációs módosulások egyes receptormolekulák működésében változást okozhatnak. Ilyen lehet például a TGF β - (transforming growth factor beta) receptorhoz kapcsolt proteázaktivitás upregulációja. Környezeti faktorok – mint a cigarettafüst, a légszennyezés és bakteriális vagy vírusos infekciók – ugyancsak hatással lehetnek a glikoziltranszferázok működésére, amivel megváltoztathatják a glikoproteinek N-glikán-csoportjait [34]. A tüdőben termelt SPD N-glikozilációja COPD-ben eltér az egészségeseknél észleltől, és az exacerbatio is befolyásolja a mintázatát [35]. *Ito és mtsai* az SPD N-glikozilációját vizsgálták COPD-ben mátrixasszisztált lézeresztorpció/ionizációs kvadrupól-ioncsapdás tömegspektrometria (MALDI-QIT-TOF) módszerével. Az SPD N-glikánjainak centrális fukozilációja szignifikánsan magasabb volt dohányos COPD-sekben, mint dohányos nem COPD-sekben. Az emphysema mértéke arányos volt a centrális fukoziláció mértékével, ami arra utalhat, hogy az SPD centrális fukozilációja összefüggésben állhat az emphysema kialakulásával, és alkalmas prognosztikus marker lehet a COPD kialakulási hajlamának megítélésére [36].

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a COPD közelmúltban felfedezett legfontosabb fehérje és glikán biomarkereit.

1. táblázat | A COPD közelmúltban felfedezett legfontosabb fehérje és glikán biomarkerei

A COPD fehérje biomarkerei	A minta típusa	Az alkalmazott mérési módszer	Szintje a kontrollhoz viszonyítva	Referencia
Fibrinogén	Plazma	ELISA	↑	[14–16]
sRAGE	Szérum	ELISA	↓	[17]
CC16	Szérum	ELISA	↓	[18]
CCL18	Szérum	ELISA	↑	[19]
YKL40	Szérum, FFPÁ-tüdőszövet	ELISA, immunhisztokémia	↑	[20]
Fetuin-A	Szérum	ELISA	↓	[21]
Microfibrillar-associated protein 4	Szérum, FFPÁ-tüdőszövet	AlphaLISA, immunhisztokémia	↑	[22]
Serum surfactant protein D (SPD)	Szérum	ELISA	↓	[23]
IL33	Szérum, FFPÁ-tüdőszövet	ELISA, immunhisztokémia	↑	[24]
C-reactív protein	Szérum	ELISA	↑	[27]
C-reactív protein (CRP) és interleukin-8 (IL8)	Szérum	Immunturbidometria, ELISA	↑	[26]
Pentraxin-3	Plazma	ELISA	↑	[28]
SPD, sICAM1, hsCRP	Szérum	ELISA	↑	[29]
Proteoglikán-4, CRP	Szérum	MS, ELISA	↑	[30]
D-dimer protein fragmentum	Szérum	Sysmex CA-7000	↑	[31]

A COPD glikán biomarkere				
Az SPD N-glikán centrális fukozilációja	Plazma	MALDI-QIT-TOF	↑	[36]

CC16 = club (Clara) cell protein 16; CCL18 = chemokine (C-C motif) ligand 18; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FFPÁ = formalinfixált-paraffinba ágyazott; hsCRP = magas szenzitivitású C-reactív protein; IL33 = interleukin-33; MALDI-QIT-TOF = mátrixasszisztált lézersedzorpációs/ionizációs kvadrupól-ioncsapdás tömegspektrometria; MS = tömegspektrometria; sICAM1 = soluble intercellular adhesion molecule-1; SPD = serum surfactant protein D; sRAGE = soluble receptor for advanced glycation end products; YKL40 = kitináz-3-szerű fehérje

Következtetés

A COPD világszerte a vezető halálokok között van. Fő rizikófaktor a dohányzás, így a primer prevenció ámbár kézenfekvő, de sajnos csak korlátozottan megvalósítható. A rizikó meghatározása, a korai noninvazív diagnosztika és az időben elkezdett terápia révén lehetne tovább csökkenteni a COPD miatti halálozást. A betegek légzési kapacitásuk jelentős részét a korai stádiumban veszítik el. A betegség a korai stádiumban gyakran tünetmentes, ami miatt az érintetteknek többnyire csupán előrehaladott stádiumban diagnosztizálják. Ekkor már csak szűrés terápiai eredmények érhetők el. Az eltérő fenotípusok különböző terápiai megközelítést igényelnek. A COPD korai felfedezésében és fenotipizálásában noninvazív szűrővizsgálatként kellően szenzitív és specifikus molekuláris markerek felfedezése jelenthetne új reményt. A biomarker-kutatás előtérbe kerülésének köszönhetően számos protein és glikán marker ismert már COPD-ben, de a napi klinikai gyakorlatban is alkalmazható diagnosztikus markereknek még híján vagyunk.

Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K116263, NN127062,

2018-2.1.17-TET-KR-2018-00010) és a BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017. számú projekt anyagi támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. M.: Adatok gyűjtése és feldolgozása, a közlemény megírása, végleges korrektúra. Kun R., Koncz R.: Adatok gyűjtése és feldolgozása. H. L.: Irodalomkutatás, táblázat készítése, a közlemény megírása. G. A., Cs. E.: A téma kijelölése, elvi tanácsadás, a közlemény javítása, kiegészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease among adults – United States, 2011. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61: 938–943.
- [2] Böszörményi NGy. COPD. [COPD.] *Korányi Bull.* 2019; 1: 24–31. [Hungarian]
- [3] Braido F, Bagnasco D, Scichilone N, et al. Biomarkers in obstructive respiratory diseases: an update. *Panminerva Med.* 2012; 54: 119–127.
- [4] Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the ‘stroke of the lungs’? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1579–1586.

- [5] Tantucci C, Modena D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 95–99.
- [6] Csányi E, Takács L. The role of biomarkers in COPD pathogenesis. [A biomarkerek szerepe a COPD patogenezisében.] *Tüdőgyógyászat* 2007; 12: 3–11. [Hungarian]
- [7] Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148: 971–985.
- [8] Csányi E, Rühl R, Scholtz B, et al. Lipid metabolite levels of prostaglandin D2 and eicosapentaenoic acid recovered from bronchoalveolar lavage fluid correlate with lung function of chronic obstructive pulmonary disease patients and controls. *Electrophoresis* 2009; 30: 1228–1234.
- [9] Poliska S, Csányi E, Szántó A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease-specific gene expression signatures of alveolar macrophages as well as peripheral blood monocytes overlap and correlate with lung function. *Respiration* 2011; 81: 499–510.
- [10] Csányi E, Olivova P, Takács L. Monoclonal antibody proteomics: discovery and pre-validation of COPD biomarkers in a single step. *Electrophoresis* 2007; 28: 4401–4406.
- [11] Indovina P, Marcelli E, Maranta P, et al. Lung cancer proteomics: recent advances in biomarker discovery. *Int J Proteomics* 2011; 2011: 726869.
- [12] Zamay TN, Zamay GS, Kolovskaya OS, et al. Current and prospective protein biomarkers of lung cancer. *Cancers* 2017; 9: 155.
- [13] Nalejska E, Mączyńska E, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers: tools in personalized oncology. *Mol Diagn Ther.* 2014; 18: 273–284.
- [14] Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008; 31: 869–873.
- [15] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013; 68: 670–676.
- [16] Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD. *J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2015; 2: 23–34.
- [17] Cheng DT, Kim DK, Cockayne DA, et al. Systemic soluble receptor for advanced glycation endproducts is a biomarker of emphysema and associated with AGER genetic variants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 948–957.
- [18] Park HY, Churg A, Wright JL, et al. Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1413–1419.
- [19] Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 1187–1192.
- [20] Lai T, Wu D, Chen M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling. *Respir Res.* 2016; 17: 31.
- [21] Minas M, Mystridou P, Georgoulas P, et al. Fetuin-A is associated with disease severity and exacerbation frequency in patients with COPD. *COPD* 2013; 10: 28–34.
- [22] Johansson SL, Roberts NB, Schlosser A, et al. Microfibrillar-associated protein 4: a potential biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2014; 108: 1336–1344.
- [23] Ju CR, Liu W, Chen RC. Serum surfactant protein D: biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers* 2012; 32: 281–287.
- [24] Xia J, Zhao J, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 308: L619–L627.
- [25] Chen YW, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158843.
- [26] Jaswal S, Saini V, Kaur J, et al. Evaluation of circulating protein biomarkers of inflammation in COPD. *J Med Sci Clin Res.* 2017; 05: 20202–20206.
- [27] Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1719–1725.
- [28] Kurt OK, Tosun M, Kurt EB, et al. Pentraxin 3 as a novel biomarker of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2015; 38: 89–93.
- [29] El-Deek SE, Makhlof HA, Saleem TH, et al. Surfactant protein D, soluble intercellular adhesion molecule-1 and high-sensitivity C-reactive protein as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Princ Pract.* 2013; 22: 469–474.
- [30] Lee KY, Chuang HC, Chen TT, et al. Proteoglycan 4 is a diagnostic biomarker for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1999–2007.
- [31] Zhang M, Zhang J, Zhang Q, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD. *Clin Chim Acta* 2016; 455: 55–59.
- [32] Merali S, Barrero CA, Bowler RP, et al. Analysis of the plasma proteome in COPD: novel low abundance proteins reflect the severity of lung remodeling. *COPD* 2014; 11: 177–189.
- [33] Kovács Z, Simon Á, Szabó Z, et al. Capillary electrophoresis analysis of N-glycosylation changes of serum paraproteins in multiple myeloma. *Electrophoresis* 2017; 38: 2115–2123.
- [34] Gao C, Taniguchi N. Glycans and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: Suzuki T, Ohtsubo K, Taniguchi N. (eds.) *Sugar chains*. Springer Japan, Tokyo, 2015, pp. 259–266.
- [35] Angata T, Fujinawa R, Kurimoto A, et al. Integrated approach toward the discovery of glyco-biomarkers of inflammation-related diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1253: 159–169.
- [36] Ito E, Oka R, Ishii T, et al. Fucosylated surfactant protein-D is a biomarker candidate for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *J Proteomics* 2015; 127: 386–394.

(Szabó Miklós dr.,
Miskolc, Csabai kapu 9–11., 3529
e-mail: szabo.dr.miklos@gmail.com)