



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# SCUBE1 – Um novo biomarcador associado a ativação plaquetária e aterotrombose



## SCUBE 1: A novel biomarker related to platelet activation and atherothrombosis

Luís Bronze <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Forças Armadas, Polo de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Mestrado Integrado de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>c</sup> Linha de Saúde, Centro de Investigação Naval (CINAV), Marinha Portuguesa, Lisboa, Portugal

“Antes de mais perdoem-me que fale sentado, mas a verdade é que se me levantar corro o risco de cair de medo”

GABRIEL GARCIA MÁRQUEZ<sup>1</sup>

O artigo *The role of SCUBE1 in the development of late stent thrombosis presenting with ST-elevation myocardial infarction*, agora publicado na Revista Portuguesa de Cardiologia<sup>2</sup>, remete-nos para o mundo maior dos biomarcadores e da medicina translacional, que motivam grande parte da investigação em aterotrombose nos últimos anos. Na verdade, desde que em 1999 Russell Ross<sup>3</sup> publicou um importante trabalho sobre a etiologia inflamatória da aterosclerose, abriu-se uma “Caixa de Pandora” que procura escolher, dentro da complexidade biológica dos processos finos da fisiopatologia aterosclerótica, moléculas, diretamente ou indiretamente, relacionadas com os mecanismos ateroscleróticos em causa, desde a sua génese inflamatória até ao evento trombótico final. Contudo, nenhuma molécula representa completamente todo um processo, o

que significa que cada biomarcador tem uma capacidade limitada para traduzir a realidade<sup>4</sup>. Esse princípio deve estar presente na nossa mente e na nossa prática.

O trabalho em causa pretende apresentar os resultados de um novo biomarcador, associável a trombose tardia de *stents*, em doentes com enfarte do miocárdio com elevação ST (EMCST). Nesse sentido, procura responder a duas questões importantes: em primeiro lugar, a importância da avaliação precoce da trombose de *stent*, uma complicação relativamente rara, mas grave, que já foi amplamente estudada<sup>5-7</sup>, especialmente nas diferenças entre o uso de *bare metal stents* (BMS), por oposição aos inovadores *drug eluting stents* (DES)<sup>8,9</sup> – estes últimos revestidos farmacologicamente e, em teoria, menos predispostos a reestenose intra-*stent*, mesmo em doentes com importantes fatores predisponentes como a diabetes *mellitus*<sup>10</sup>; em segundo lugar, a valorização de biomarcadores associados à ativação de plaquetas como mediadores fundamentais da progressão aterotrombótica. Na verdade existe evidência crescente do papel das plaquetas no processo aterosclerótico, como atores presentes desde o início inflamatório do ateroma, ligando-se a leucócitos e a células endoteliais, até à ativação plaquetária propriamente dita, por rotura ou erosão da placa, iniciando-se a trombose coronária<sup>11</sup>. A comprovar a

DOI do artigo original:

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.07.015>

Correio eletrónico: [luis.bronze@gmail.com](mailto:luis.bronze@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.04.004>

0870-2551/© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

importância da atividade plaquetária, existe um conjunto já vasto de biomarcadores influentes nesse processo, genericamente divididos entre moléculas em circulação e moléculas expressas na membrana plaquetária. Esses biomarcadores têm sido especialmente estudados em contexto isquémico agudo<sup>12</sup>.

Os autores valorizam aquela última questão através do potencial de uma nova molécula de adesão plaquetária, cujo complexo nome é suficiente para afastar a maioria dos cardiologistas menos relacionados com os achados mais recentes em investigação básica: trata-se da molécula *Signal Peptide-Cub-Egf domain-containing protein 1* (SCUBE1)<sup>13</sup>. Esta proteína é a molécula fundadora de uma classe associada à membrana celular, conhecida como a família SCUBE. Trata-se de uma nova família de péptidos segregados e proteínas do complemento [C1r/C1s, Uegf, BMP-1 (CUB),] bem fator de crescimento epidérmico ou *epidermal growth factor – (EGF) – like domains*, que foram identificadas em células humanas endoteliais e em plaquetas<sup>14</sup>. Essas proteínas são normalmente armazenadas nos grânulos alfa das plaquetas, mas sofrem translocação para a superfície da plaqueta a partir da ativação pela trombina<sup>14</sup>. São também incorporadas no trombo em crescimento<sup>12,14</sup>.

Assim, a SCUBE1 foi proposta como uma nova molécula de adesão plaqueta-endotélio, visto que os seus valores séricos estão elevados em situações aterotrombóticas, tais como as síndromes coronárias agudas e o acidente vascular cerebral trombótico dos grandes vasos<sup>12</sup>. A molécula em estudo promove, ainda, a interação plaqueta-plaqueta e suporta a adesão plaqueta-matriz subendotelial<sup>13</sup>. Por outro lado, demonstrou-se a deposição de SCUBE1 na matriz subendotelial de lesões ateroscleróticas avançadas<sup>14</sup>. Admite-se mesmo que a inibição/bloqueio de SCUBE1 possa vir a constituir uma nova estratégia antitrombótica<sup>15</sup>. Em conclusão, a já extensa evidência em relação a este novo biomarcador pode permitir a sua valorização em contexto diagnóstico de trombose vascular arterial, em vasos de médio e grande calibre<sup>16,17</sup>, como marcador isquémico nas síndromes coronárias agudas<sup>18</sup> ou, até mesmo, como um novo alvo terapêutico.

Foi nessa convicção que os autores avançaram no estudo clínico, que agora apresentam. Metodologicamente, o texto é sujeito a crítica, uma vez que os autores recrutaram uma população de 40 doentes com trombose de *stent* documentada, admitidos por EMCST. Contudo, a população de controlo é substancialmente superior, incluindo doentes com EMCST (n = 100), mas sem trombose de *stent* e doentes não agudos, aquando da sua avaliação cardiovascular (n = 50) – somando uma população controlo heterogénea de 150 doentes. A pequena amostra constitui uma limitação claramente reconhecida pelos autores, que poderá ser resolvida em estudos posteriores, por exemplo, através de um estudo multicêntrico. Outra limitação reconhecida é a de que, na população em estudo, não são apresentados dados sobre os *stents* em causa (BMS versus DES?). Essa informação daria maior consistência ao trabalho apresentado. Ainda nos métodos, a análise estatística não parece prejudicada pela heterogeneidade do grupo controlo, uma vez que são sempre comparados três grupos, respeitando assim a natureza dos grupos estudados.

A discussão coloca o leitor na perspetiva da importância da ativação plaquetária no contexto isquémico agudo coronário e, bem assim, noutros leitos vasculares, como o acidente vascular isquémico<sup>16</sup>. Estão corretos os autores, uma vez que a importância dos marcadores de adesividade plaquetária já havia sido demonstrada pelo importante *CD 40 Ligando* (CD 40 L), cuja elevação está associada a doença coronária instável<sup>19</sup>. A esse conhecimento, Bolayır *et al.* pretendem acrescentar que o seu trabalho provou a relação entre o trombose tardia de *stent* e o nível sérico de SCUBE1, reconhecendo, tal como referido atrás, as limitações do estudo apresentado (pequena amostra e ausência de informação quanto ao tipo de *stent*).

Pela nossa parte, admitimos que se trata de mais um trabalho, com algumas limitações, mas na direção certa. Sugerimos aos autores, no sentido que Gabriel Garcia Márquez, um escritor reconhecido pela sua humildade, afirma na citação acima, que será melhor avançar com cuidado. Isto é, em relação ao SCUBE1 no «grande oceano dos biomarcadores de doença aterotrombótica», é melhor «falar sentado», pois podemos ficar perdidos, se nos afirmamos demasiado... Acreditamos, portanto, que muito ainda está por saber até que essa promissora molécula possa atingir o patamar clínico.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Bibliografia

- García Márquez G. *Yo no vengo a decir un discurso*. 1ª. ed. New York: Vintage Español; 2010.
- Bolayır H, Kıvrak T, Güneş H, et al. The role of SCUBE1 in the development of late stent thrombosis presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:375–81.
- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54:24–38.
- Cardona L, Simas A, Lousinha A, et al. Very late coronary stent thrombosis after discontinuation of antiplatelet therapy. *Rev Port Cardiol*. 2011;30:333–9.
- Seabra Gomes R, de Araujo Gonçalves P, Campante Teles R, et al. Late results (>10 years) of intracoronary beta brachytherapy for diffuse in-stent restenosis. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:609–16.
- Vieira MS, Luz A, Anjo D, et al. Triple, simultaneous, very late coronary stent thrombosis. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:247–52.
- Barros V, Pereira M, Araujo C, et al. Use of drug-eluting versus bare-metal stents after an acute coronary syndrome in Portugal: the EURHOBOP study. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:449–56.
- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36:3320–31.
- Ruiz-Garcia J, Teles R, Rumoroso JR, et al. Comparison between diabetic and non-diabetic patients after successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in the drug-eluting stent era. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:263–70.
- Lindemann S, Kramer B, Seizer P, et al. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:203–11.

12. Ferroni P, Riondino S, Vazzana N, et al. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2012;108:1109–23.
13. Tu CF, Yan YT, Wu SY, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein. SCUBE1. *J Biol Chem.* 2008;283:12478–88.
14. Tu CF, Su YH, Huang YN, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research.* 2006;71:486–95.
15. Wu MY, Lin YC, Liao WJ, et al. Inhibition of the plasma SCUBE1, a novel platelet adhesive protein, protects mice against thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1390–8.
16. Turkmen S, Eryigit U, Karaca Y, et al. Diagnostic value of plasma signal peptide-Cub-Egf domain-containing protein-1 (SCUBE-1) in an experimental model of acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med.* 2015;33:262–5.
17. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2173–80.
18. Heesch C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104–11.
19. Peacock WF. Will SCUBE1 solve the ischemia marker deficit? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2181–3.