



Valor diagnóstico da expressão de α -enolase e dos níveis séricos de autoanticorpos contra α -enolase no câncer de pulmão

Lihong Zhang^{1,a}, Hongbin Wang^{1,b}, Xuejun Dong^{1,c}

1. Department of Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital at Zhejiang University, Shaoxing, China.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7825-8106>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-2130-8704>
- c. <http://orcid.org/0000-0003-3641-3045>

Recebido: 28 agosto 2016.

Aprovado: 10 julho 2017.

Trabalho realizado no Department of Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital at Zhejiang University, Shaoxing, China.

RESUMO

Objetivo: Investigar o valor diagnóstico da α -enolase (ENO1) e dos níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 no câncer de pulmão. **Métodos:** Marcação imunohistoquímica e ELISA foram realizados para detectar a expressão de ENO1 no tecido pulmonar e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1, respectivamente.

Resultados: A expressão de ENO1 foi maior nos tecidos de câncer de pulmão que nos tecidos de doença pulmonar benigna ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os diversos grupos de classificação patológica quanto à proporção de amostras de câncer de pulmão que expressaram ENO1. A proporção de amostras que expressaram ENO1 foi maior nos pacientes com câncer de pulmão nos estágios I/II que naqueles com câncer de pulmão nos estágios III/IV ($\chi^2 = 5,445$; $p = 0,018$). Não houve relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e idade, sexo ou histórico de tabagismo. Os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos grupos doença pulmonar benigna e controle ($p < 0,001$). As diferenças entre os grupos de classificação patológica não foram estatisticamente significativas. Os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram também significativamente maiores nos pacientes com câncer de pulmão nos estágios I/II que naqueles com câncer de pulmão nos estágios III/IV ($p < 0,01$). Nos pacientes com câncer de pulmão, não houve relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo. A curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra ENO1 apresentou área sob a curva = 0,806. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que há relação entre níveis elevados de ENO1 e o estágio clínico do câncer de pulmão e que a expressão de ENO1 e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 têm valor diagnóstico no câncer de pulmão.

Descritores: Fosfopiruvato hidratase/análise; Ensaio de imunoadsorção enzimática; Imuno-histoquímica; Neoplasias pulmonares.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tumores malignos mais comuns. A morbidade e mortalidade do câncer de pulmão são muito altas; portanto, um diagnóstico precoce e preciso é fundamental para aumentar a eficácia do tratamento.⁽¹⁾ No entanto, o câncer de pulmão em estágio inicial é muito insidioso, e a doença progride rapidamente. Atualmente, não há um método ou indicador eficaz para o diagnóstico de câncer de pulmão em estágio inicial. Em mais de 70% dos pacientes com câncer de pulmão, o momento ideal para o início do tratamento já passou quando a doença é confirmada. Portanto, a identificação de marcadores para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão tem importante valor clínico. Um dos três subtipos de enolase é a α -enolase (ENO1). Os pesquisadores já detectaram níveis elevados de proteína ENO1 em tecidos tumorais e sangue periférico em pacientes com câncer de pulmão,⁽²⁾ o que sugere que a ENO1 poderia ser usada como marcador de câncer de pulmão. No entanto, ainda é preciso esclarecer o mecanismo subjacente aos efeitos da ENO1 na ocorrência e desenvolvimento do câncer de

pulmão, bem como a expressão de ENO1 e os níveis de autoanticorpos contra ENO1 para o diagnóstico de câncer de pulmão. O objetivo do presente estudo foi investigar o valor diagnóstico da expressão de ENO1 e dos níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 no câncer de pulmão, a fim de determinar se existe a possibilidade de usá-los como marcadores de câncer de pulmão.

MÉTODOS

No presente estudo, foram colhidas amostras de tecido e sangue de pacientes não tratados com suspeita de câncer de pulmão. Inicialmente determinamos a expressão de ENO1 em tecidos tumorais e os níveis séricos de autoanticorpos contra ENO1 em pacientes com câncer de pulmão de modo emparelhado e analisamos a correlação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão tecidual de ENO1.

Espécimes de tecido patológico

Entre janeiro de 2012 e maio de 2013, foram colhidas em nosso hospital 132 amostras de tecido patológico de

Endereço para correspondência:

Lihong Zhang. Clinical Laboratory Center, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Shaoxing City, Zhejiang Province, China.

Tel.: 15167506621. E-mail: whb0575@163.com

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de *Medicine and Health Project of Zhejiang Province (2016KYB302)* e *Medicine Health Platform Project of Zhejiang Province (2017RC030)*.

132 pacientes com suspeita de câncer de pulmão. O diagnóstico patológico confirmou que havia 72 casos de câncer de pulmão e 60 casos de doenças pulmonares benignas (inflamação crônica, doença pulmonar bolhosa, pseudotumor inflamatório, hiperplasia atípica e fibroma). Como a radioterapia e quimioterapia paliativa são os principais tipos de tratamento para pacientes com câncer de pulmão avançado, havia apenas 21 pacientes (29,2%) com diagnóstico confirmado de câncer de pulmão nos estágios III e IV (Tabela 1).

Espécimes de soro

Foram colhidos 141 espécimes de soro de 72 pacientes com câncer de pulmão e 69 pacientes com doenças pulmonares benignas. Além disso, foram usadas como controle 70 amostras de soro de indivíduos saudáveis submetidos a exame físico durante o estudo (Tabela 1).

Coleta e armazenamento de amostras

Os espécimes de tecido foram fixados em solução de formalina neutra a 10%, incluídos em parafina, cortados em seções de 4 μ m e armazenados a 4°C. Amostras de sangue periférico (3 ml) foram colhidas e centrifugadas a 3.500 rpm durante 5 min, e amostras de soro foram colhidas, divididas em alíquotas e armazenadas a -20°C.

Reagentes

Os reagentes usados foram o anticorpo monoclonal anti-ENO1 de coelho (Abcam Biotechnology Co. Ltd.,

Cambridge, Reino Unido), um kit de reagentes de imuno-histoquímica (Maixin, Fuzhou, China) e um kit de reagentes de ELISA de anticorpos contra ENO1 (HuaAn, Hangzhou, China).

Detecção de ENO1 tecidual

A imuno-histoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase foi realizada de acordo com o manual de instruções do fabricante. Para a interpretação dos resultados, cinco campos aleatórios de cada seção foram selecionados e examinados com um microscópio de alta potência; foram contadas 100 células tumorais por campo. As células foram consideradas positivas quando a ENO1 localizava-se no citoplasma, membrana celular ou núcleo em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. As amostras cuja proporção de células positivas foi $\geq 5\%$ foram consideradas positivas, ao passo que aquelas cuja proporção de células positivas foi $< 5\%$ foram consideradas negativas.⁽³⁾

Detecção de anticorpo sérico contra ENO1

O ELISA foi realizado em conformidade com o manual de instruções do fabricante. A concentração de padrões fornecidos pelo kit de reagentes e os valores de densidade óptica detectados foram usados para traçar uma curva-padrão. Os valores de densidade óptica das amostras foram introduzidos na equação para calcular a concentração das amostras e calibrar as diferenças entre as placas.

Tabela 1. Dados clínicos dos espécimes.

Parâmetro	Espécimes de tecido		Espécimes de soro	
	Grupo			
	Câncer de pulmão (n = 72)	Doença pulmonar benigna (n = 60)	Câncer de pulmão (n = 72)	Doença pulmonar benigna (n = 69)
Sexo				
Masculino	46	35	46	40
Feminino	26	25	26	29
Idade, anos				
Mediana	64	58	64	58
Intervalo interquartil	37-82	28-85	37-82	26-87
Histórico de tabagismo				
Sim	38		38	
Não	34		34	
Tipo patológico				
Adenocarcinoma pulmonar	38		38	
Carcinoma pulmonar de células escamosas	24		24	
Carcinoma de pequenas células do pulmão	4		4	
Carcinoma broncoalveolar	4		4	
Carcinoma de pequenas células do pulmão + adenocarcinoma	1		1	
Carcinoma de pequenas células do pulmão + carcinoma de células escamosas	1		1	
Estágio clínico				
I/II	51		51	
III/IV	21		21	

Métodos estatísticos

Os dados foram processados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 19.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) para análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas em forma de frequência absoluta e relativa, ao passo que as variáveis contínuas foram apresentadas em forma de mediana e intervalo interquartil. O teste U de Mann-Whitney não paramétrico foi usado para determinar as diferenças entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para determinar as diferenças entre três grupos. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar proporções. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Nas amostras de tecido de câncer de pulmão, houve expressão de ENO1 principalmente no citoplasma e, às vezes, na membrana celular ou no núcleo. Os sinais positivos aparecem em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. Não houve expressão de ENO1 na maioria das amostras do grupo doença pulmonar benigna (Figura 1). O presente estudo analisou amostras de tecido tumoral de 72 pacientes com câncer de pulmão. Os pacientes foram agrupados por tipo patológico, estágio clínico, idade, sexo e histórico de tabagismo. As comparações das diferenças de expressão em cada grupo foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado (Tabela 2). A Tabela 2 mostra que a expressão de ENO1 foi significativamente maior no grupo câncer de pulmão (50,0%) que no grupo doença pulmonar benigna (10,0%), sendo que a diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 24,137$; $p < 0,001$). No entanto, não houve diferença significativa entre os

grupos de pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer quanto à expressão de ENO1 ($p > 0,05$), o que sugere que não houve relação entre a expressão de ENO1 nos tecidos de câncer de pulmão e os tipos patológicos. Além disso, a proporção de amostras positivas para ENO1 foi maior no grupo de pacientes nos estágios I e II que no de pacientes nos estágios III e IV. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,445$; $p = 0,018$), o que sugere que houve relação entre a expressão de ENO1 nos tecidos de câncer de pulmão e o estágio clínico da doença. No entanto, não houve relação entre a expressão de ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo ($p > 0,05$).

Os dados referentes aos níveis séricos de anticorpos contra ENO1 nos três grupos estudados apresentaram distribuição assimétrica. A mediana (intervalo interquartil) foi usada para representar esses níveis, e o teste U de Mann-Whitney não paramétrico e o teste de Kruskal-Wallis foram usados para comparar as diferenças entre os grupos (Tabela 3).

A Tabela 3 mostra que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos grupos controle e doença pulmonar benigna, sendo que as diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores no grupo doença pulmonar benigna que no grupo controle ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes com carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e outros tipos de câncer quanto aos níveis de anticorpos contra ENO1 ($p > 0,05$), o que sugeriu que não houve relação entre

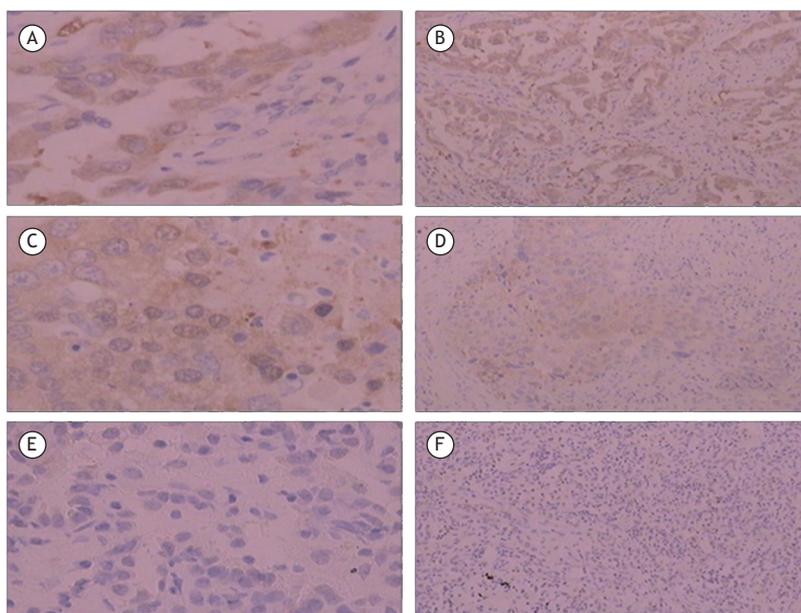


Figura 1. Fotomicrografias mostrando a expressão de α -enolase (ENO1) em amostras de tecido pulmonar (imunohistoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase). Os sinais positivos aparecem em forma de grânulos amarelos ou amarelos acastanhados. Em A e B, amostras de tecido de adenocarcinoma com expressão positiva de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente). Em C e D, amostras de tecido de carcinoma de células escamosas com expressão positiva de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente). Em E e F, amostras de tecido de pseudotumor inflamatório pulmonar com expressão negativa de ENO1 (aumento: 400 \times e 100 \times , respectivamente).

os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores nos pacientes nos estágios I e II que nos pacientes nos estágios III e IV ($p < 0,01$), o que sugere uma possível relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o estágio clínico do câncer de pulmão. No entanto, não houve relação entre os níveis de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo ou histórico de tabagismo ($p > 0,05$).

Foram analisadas as diferenças em níveis séricos de anticorpos contra ENO1 entre pacientes com expressão

positiva ou negativa de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão (Tabela 4). Os resultados demonstraram que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores nos pacientes com câncer de pulmão que apresentaram expressão positiva de ENO1 que naqueles que apresentaram expressão negativa de ENO1 ($p = 0,019$). Portanto, existe uma correlação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão de ENO1 em amostras de tecido.

Foi traçada a curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra

Tabela 2. Expressão de α -enolase em amostras de tecido patológico.

Grupo	n	Resultado			χ^2	p
		Positivo	Negativo	Positivo, %		
Amostra de tecido de doença benigna	60	6	54	10,0	24,137	< 0,001
Amostra de tecido de câncer de pulmão	72	36	36	50,0		
Tipo patológico						
Adenocarcinoma	38	20	18	52,6		
Carcinoma de células escamosas	24	12	12	50,0		
Outros tipos	10	4	6	40,0		
Estágio clínico						
I/II	51	30	21	58,8	5,445	0,018
III/IV	21	6	15	28,6		
Idade, anos						
> 60	50	27	23	54,0	1,047	0,443
≤ 60	22	9	13	40,9		
Sexo						
Masculino	46	21	25	45,7	0,963	0,462
Feminino	26	15	11	57,7		
Histórico de tabagismo						
Sim	38	23	15	60,5	3,567	0,098
Não	34	13	21	38,2		

Tabela 3. Comparação dos níveis séricos de anticorpos contra α -enolase nos três grupos estudados.

Grupo	n	Anticorpo contra α -enolase, ng/ml ^a	p
Controle	70	16,5 (10,3-19,6)	< 0,001
Doença pulmonar benigna	69	17,5 (15,0-21,3)	
Câncer de pulmão	72	22,8 (19,9-25,1)	
Tipo patológico			
Carcinoma de células escamosas	24	22,8 (20,7-27,2)	0,571
Adenocarcinoma	38	23,5 (20,0-25,0)	
Outros tipos	10	21,2 (18,0 -24,7)	
Estágio clínico			
I/II	51	24,2 (20,5-27,3)	0,006
III/IV	21	21,3 (17,5-22,8)	
Idade, anos			
> 60	50	22,9 (20,7-25,0)	0,456
≤ 60	22	22,3 (17,5-29,2)	
Sexo			
Masculino	46	22,9 (20,0-27,3)	0,376
Feminino	26	22,4 (19,6-24,5)	
Histórico de tabagismo			
Sim	38	22,9 (19,8-27,7)	0,573
Não	34	22,7 (19,9-24,7)	

^aValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

ENO1, e a área sob a curva foi de 0,806. O valor máximo do índice de Youden (0,533) foi selecionado como o melhor ponto de corte (19,62 ng/ml) para triagem. Os resultados mostraram que a sensibilidade e especificidade diagnóstica do teste foram de 80,6% e 72,7%, respectivamente (Figura 2).

DISCUSSÃO

A enolase é uma enzima metabólica importante na via da glicólise. Há três subtipos nas células de mamíferos: ENO1, β -enolase (ENO3) e γ -enolase (ENO2). A ENO1 está amplamente distribuída em diversos tecidos do corpo humano, ao passo que a expressão de ENO2 e ENO3 é específica. A ENO2 é também chamada de enolase neuroespecífica e está distribuída principalmente em neurônios e tecidos neuroendócrinos. A ENO3 é também chamada de enolase musculoespecífica e está presente principalmente em tecidos musculares. A ENO1 localiza-se principalmente no citoplasma. Durante a glicólise, a ENO1 converte 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato. Nos últimos anos, descobriu-se que, além da glicólise, a ENO1 tem várias funções biológicas. A relação entre ENO1 e tumores malignos tem recebido atenção crescente, e a ENO1 tem funções bidirecionais na ocorrência e desenvolvimento de tumores.⁽⁴⁾ A ENO1 localizada no núcleo também é chamada de *c-myc promoter-binding protein 1* (proteína 1 de ligação do promotor *c-myc*) e inibe a transcrição de *c-myc* para inibir o crescimento tumoral.⁽⁵⁾ A ENO1 localizada na superfície da célula pode ser usada como receptor de plasminogênio estável ativado e desempenha um papel na invasão e metástase de células tumorais. A ENO1 também fortalece a capacidade de infiltração de monócitos e macrófagos e pode participar da formação de tumores por meio do controle da expressão da oncoproteína *c-myc* através da via de sinalização de Notch.^(6,7)

No presente estudo, a imuno-histoquímica pelo método da estreptavidina-peroxidase foi usada para determinar a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e de doença pulmonar benigna. Os resultados mostraram que a proporção de tecidos de câncer de pulmão com expressão de ENO1 (50%) foi significativamente maior que a de tecidos de doença pulmonar benigna (10%), o que está de acordo com um estudo anterior.⁽⁴⁾ As diferenças na expressão de ENO1 entre os grupos de pacientes com diferentes tipos de câncer não foram estatisticamente significativas, o que sugere que não houve relação entre a expressão de ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. No entanto, no presente estudo, o adenocarcinoma correspondeu a 52,8% dos casos, ao passo que o carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer

de pulmão corresponderam a apenas 33,3% e 13,9% dos casos, respectivamente. Portanto, essa conclusão deve ser validada com um número maior de amostras de outros tipos patológicos, tais como carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células do pulmão. A proporção de expressão positiva de ENO1 foi maior em pacientes nos estágios I e II (58,8%) que em pacientes nos estágios III e IV (28,6%). É possível que a ENO1 desempenhe papéis diferentes em diferentes estágios do crescimento tumoral e que possua um papel mais ativo nos processos de metabolismo energético em um estágio inicial; no entanto, o mecanismo específico de ação ainda não está claro. Cheng et al.⁽³⁾ estudaram a expressão de ENO1 em tecidos de câncer nasofaríngeo e mostraram que a proporção de amostras com expressão positiva de ENO1 apresentava uma tendência decrescente com o aumento do estágio clínico do câncer nasofaríngeo. Outros pesquisadores também observaram que a proporção de amostras com expressão positiva de ENO1 foi maior nos estágios iniciais do câncer de cólon que em estágios avançados.⁽³⁾ Esses resultados são coerentes com os resultados de nosso estudo. No entanto, todos os participantes do presente estudo haviam sido submetidos a cirurgia de câncer de pulmão; assim, a proporção de pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado foi menor: pacientes nos estágios III e IV corresponderam a apenas 29,2%. Portanto, essa conclusão deve ser validada por meio de estudos com um número maior de amostras e métodos de detecção melhores. Analisamos também a relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão e alguns fatores de risco de câncer de pulmão, tais como idade, sexo e histórico de tabagismo. Os resultados mostraram que não houve relação entre a expressão de ENO1 em tecidos de câncer de pulmão

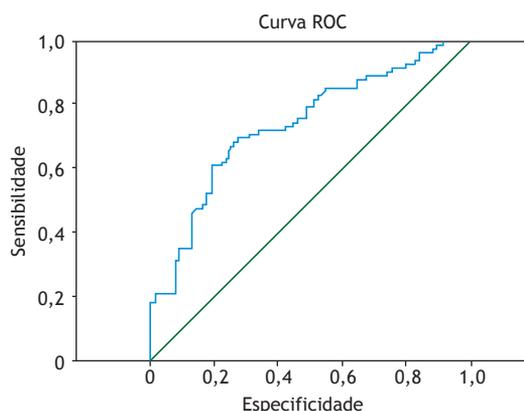


Figura 2. Curva ROC mostrando a sensibilidade e especificidade dos níveis séricos de anticorpos contra α -enolase para o diagnóstico de câncer de pulmão.

Tabela 4. Correlação entre a expressão de α -enolase e os níveis séricos de anticorpos contra α -enolase no grupo câncer de pulmão.

Expressão de α -enolase	n	Anticorpo contra α -enolase, ng/ml ^a	p
Positiva	36	24,1 (21,3-33,3)	0,019
Negativa	36	21,7 (18,9-24,6)	

^aValores expressos em forma de mediana (intervalo interquartil).

e essas características clínicas, o que está de acordo com o estudo de Hsiao et al.⁽⁸⁾

Usamos ELISA para detectar os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 em pacientes com câncer de pulmão, em pacientes com doença pulmonar benigna e em indivíduos saudáveis (controles). Os resultados mostraram que os níveis de anticorpos contra ENO1 foram significativamente maiores no grupo câncer de pulmão que nos dois outros grupos. Além disso, os níveis de anticorpos contra ENO1 foram maiores no grupo doença pulmonar benigna que no grupo controle, possivelmente em virtude do aumento dos níveis de anticorpos contra ENO1 em pacientes com doenças como inflamação crônica.⁽⁹⁾ As comparações emparelhadas entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e os subtipos patológicos nos grupos de pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e outros tipos de câncer de pulmão mostraram que os níveis de anticorpos contra ENO1 não foram significativamente diferentes entre esses grupos, o que sugere que não houve relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e o tipo patológico de câncer de pulmão. No entanto, esses níveis foram maiores nos tecidos de pacientes com câncer de pulmão nos estágios I e II que nos de pacientes com câncer de pulmão nos estágios III e IV, o que sugere que os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 podem estar relacionados com o estágio clínico do câncer de pulmão. É possível que isso ocorra em virtude do estágio inicial do desenvolvimento tumoral, no qual a função de vigilância imunológica do corpo ativa a destruição de células tumorais específica de antígenos a fim de induzir respostas imunes que produzam elevados títulos de autoanticorpos. À medida que o tumor progride, as células tumorais e as células imunes do hospedeiro interagem no microambiente tumoral para estabelecer uma rede imunossupressora, incluindo a transdução de sinais inibitórios e a produção de células imunossupressoras para inibir as células tumorais, resultando em redução dos níveis de autoanticorpos.

⁽⁹⁾ Estudamos também a relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e idade, sexo e histórico de tabagismo. Os resultados mostraram que não houve relação entre os níveis de anticorpos contra ENO1 e esses fatores de risco de câncer de pulmão. Além disso, a análise da relação entre os níveis séricos de anticorpos contra ENO1 e a expressão de ENO1 revelou uma correlação positiva entre eles. Portanto, a quantificação de anticorpos séricos contra ENO1, que é um método simples, eficiente e minimamente invasivo, pode ser de grande importância clínica no diagnóstico de câncer de pulmão.

Foi traçada a curva ROC do diagnóstico de câncer de pulmão baseado nos níveis de anticorpos contra ENO1, e o valor máximo do índice de Youden foi usado como o melhor ponto de corte para triagem. Os resultados mostraram que a sensibilidade do método para o diagnóstico de câncer de pulmão foi de 80,6%, e sua especificidade foi de 72,7%. Vários estudos confirmaram que marcadores tumorais como CYFRA21-1, ENO2, CEA e SCC desempenham um papel importante no diagnóstico de câncer de pulmão.^(10,11) No entanto, esses marcadores geralmente têm baixa sensibilidade, e sua frequência positiva varia muito em diferentes tipos patológicos de câncer de pulmão, o que pode resultar em diagnósticos errôneos e não ser conducente ao diagnóstico precoce de câncer de pulmão.^(10,11) O autoanticorpo ENO1 apresenta título mais estável no sangue periférico de pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial, o que indica seu valor para o diagnóstico precoce de câncer de pulmão.

Em suma, nossos dados fornecem evidências de que a ENO1 tem um valor importante no diagnóstico de câncer de pulmão e pode ser usada como marcador de câncer de pulmão. A quantificação do anticorpo sérico contra ENO1 tem como vantagens a facilidade de coleta de amostras e a invasão mínima, e parece ter grande valor no diagnóstico precoce de câncer de pulmão. Novos estudos devem ser realizados para confirmar nossa conclusão.

REFERÊNCIAS

- Blanco-Prieto S, Vázquez-Iglesias L, Rodríguez-Girondo M, Barcia-Castro L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, et al. Serum calprotectin, CD26 and EGF to establish a panel for the diagnosis of lung cancer. *PLoS One*. 2015;10(5): e0127318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127318>
- Zhang Y, Li M, Liu Y, Han NJ, Zhang KT, Xiao T, et al. ENO1 protein levels in the tumor tissues and circulating plasma samples of non-small cell lung cancer patients [Article in Chinese]. *Chinese J Lung Cancer*. 2011;13:1089-93.
- Cheng C, Long X, Li X, Xie M, Guo M. The expressions of alpha-enolase in the nasopharyngeal cancer tissue [Article in Chinese]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011;25(12):554-6.
- Fu QF, Liu Y, Fan Y, Hua SN, Qu HY, Dong SW, et al. Alpha-enolase promotes cell glycolysis, growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through FAK-mediated PI3K/AKT pathway. *J Hematol Oncol*. 2015;8:22. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0117-5>
- Hsu KW, Hsieh RH, Lee YH, Chao CH, Wu KJ, Tseng MJ, et al. The activated Notch1 receptor cooperates with alpha-enolase and MBP-1 in modulating c-myc activity. *Mol Cell Biol*. 2008;28(15):4829-42. <https://doi.org/10.1128/MCB.00175-08>
- Hsiao KC, Shih NY, Fang HL, Huang TS, Kuo CC, Chu PY, et al. Surface α -enolase promotes extracellular matrix degradation and tumor metastasis and represents a new therapeutic target. *PLoS One*. 2013;8(7):e69354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069354>
- Zhou X, Zhang Y, Han N, Guo SP, Xiao T, Cheng SJ, et al. α -enolase (ENO1) inhibits epithelial-mesenchymal transition in the A549 cell line by suppressing ERK1/2 phosphorylation [Article in Chinese]. *Chinese J Lung Cancer*. 2013;16:221-226.
- Hsiao KC, Shih NY, Chu PY, Hung YM, Liao JY, Chou SW, et al. Anti- α -enolase is a prognostic marker in postoperative lung cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 6(33):35073-86.
- Shih NY, Lai HL, Chang GC, Lin HC, Wu YC, Liu JM, et al. Anti-alpha-enolase autoantibodies are down-regulated in advanced cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(7):663-9. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq028>
- Zhao X, Wang M. Clinical utility of serum tumor markers in lung cancer. *Chinese J Lung Cancer* [Article in Chinese]. 2011;14:286-291.
- Bastavisy AE, Azzouny ME, Mohammed G, Allah AA, Behiry E. Serum cytokeratin 19 fragment in advanced lung cancer: could we eventually have a serum tumor marker. *Ecancermedalscience* 2014;8:394.