



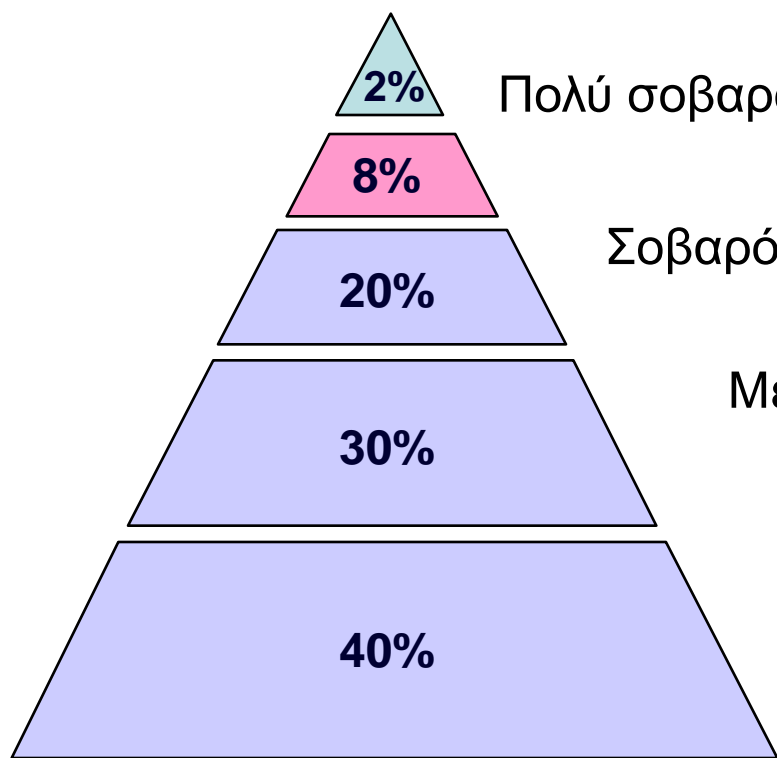
ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΣΟΒΑΡΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ

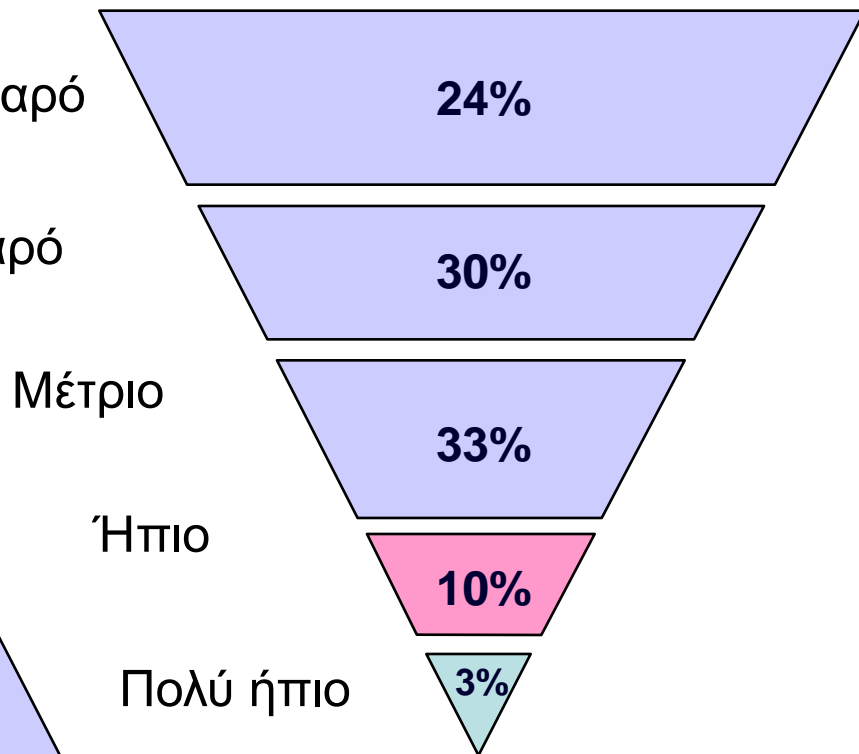
**ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΜΟΝΑΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ- Κ.Ε.Θ.
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ**

Σοβαρό – Δύσκολα ελεγχόμενο Άσθμα

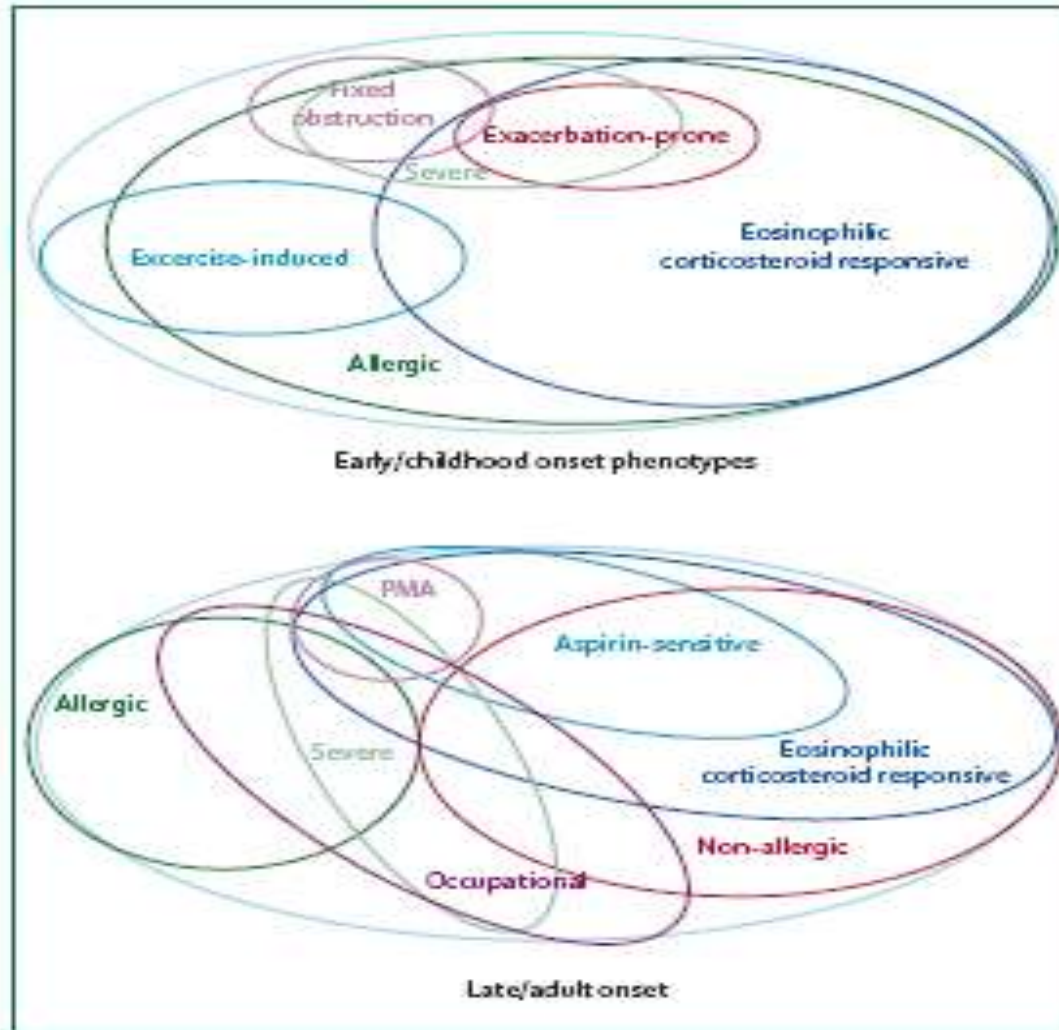


Ποσοστά ασθενών



Ποσοστά συνολικού κόστους

Φαινότυποι άσθματος



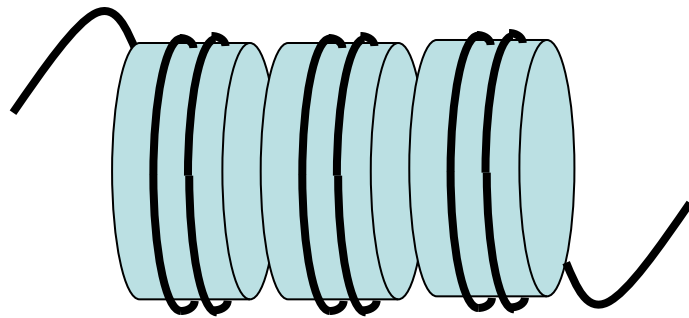
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



Η ακετυλίωση – αποακετυλίωση των ιστονών ελέγχει την μεταγραφή

Αποακετυλίωση ιστονών

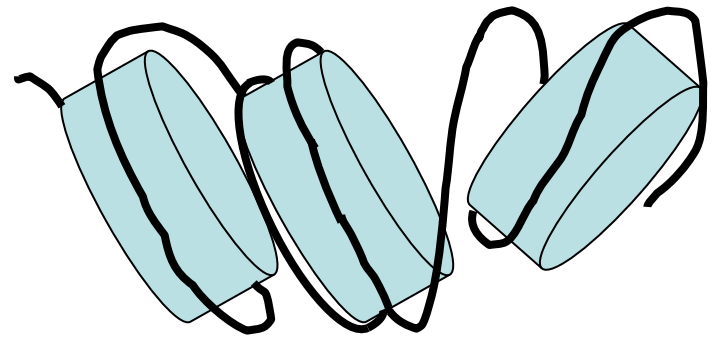
(Σίγαση γονιδίου)



HDAC

Ακετυλίωση ιστονών

(ενεργοποίηση μεταγραφής)

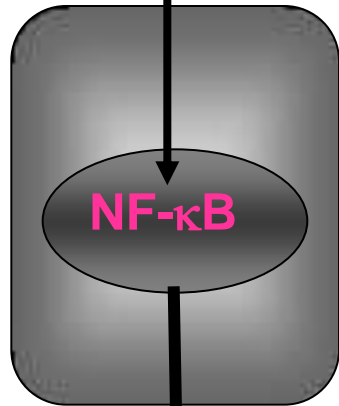


HAT

Αντίσταση στα στεροειδή

ΑΣΘΜΑ

Φλεγμονώδες ερέθισμα



Ακετυλίωση
ιστονίων

- ~~↑ IL-6~~
- ~~↑ IL-8~~
- ~~↑ TNF~~
- ~~↑ eotaxin~~

Κορτικοστεροειδή

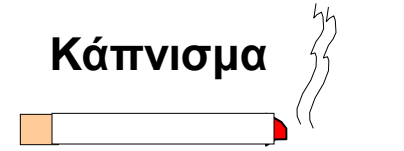


↑ HDAC2

Απόκριση
στα
στεροειδή

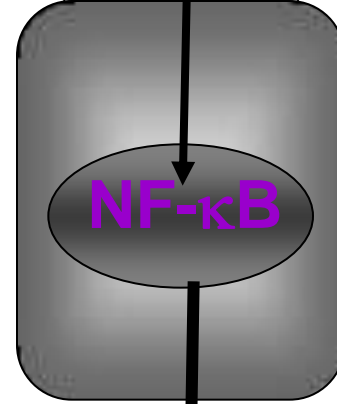
↓ ακετυλίωση ιστονών

ΧΑΠ



Οξειδωτικό στρες

Peroxynitrite



Ακετυλίωση
ιστονίων

- ↑ IL-6
- ↑ IL-8
- ↑ TNF
- ↑ MCP-1
- ↑ MIP-1a

↓ HDAC2

Αντίσταση
στα
στεροειδή

Theophylline

ΜΕΘΟΔΟΙ

13 ασθενείς με
μέτρια ή σοβαρή
ΧΑΠ



12 υγιείς μη
καπνιστές



ΜΕΘΟΔΟΙ

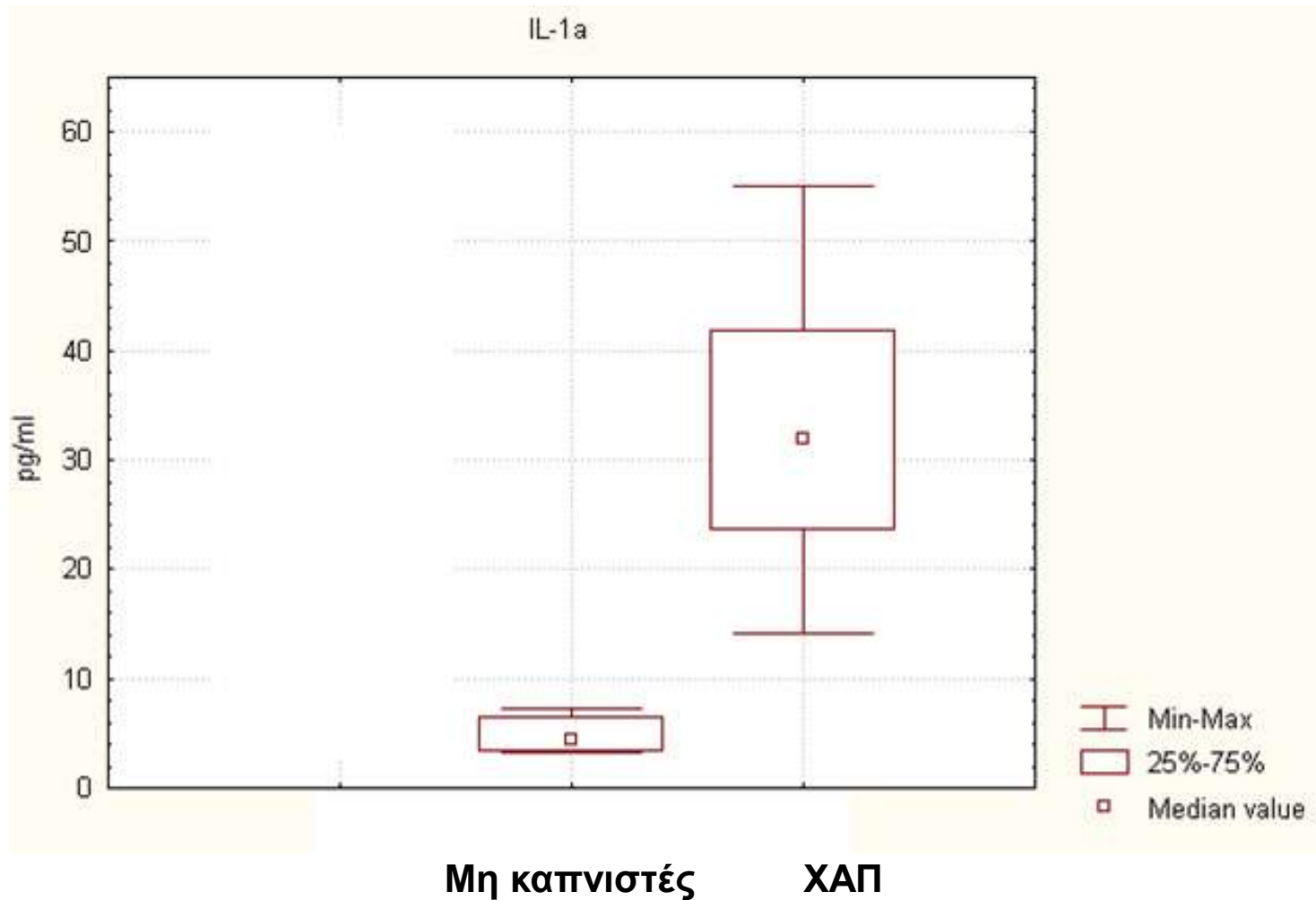
Εξετάστηκε στο υπερκείμενο πτυέλων η έκφραση 22 διαμεσολαβητών:

▪ IL-1α	▪ IL-12(p70)
▪ IL-1β	▪ IL-13
▪ IL-2	▪ IL-15
▪ IL-3	▪ eotaxin
▪ IL-4	▪ RANTES
▪ IL-5	▪ MCP-1
▪ IL-6	▪ MIP-1
▪ IL-7	▪ IP-10
▪ IL-8	▪ GM-CSF
▪ IL-10	▪ IFN-γ
▪ IL-12(p40)	▪ TNF-α

Multiplex bead array immunoanalysis

- Luminex 100 IS TM analyser (Upstate Biotechnology, Austin, TX, USA).
- Επίπεδα ανθρώπινων IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α , IP-10, GM-CSF, INF- γ , TNF- α .
- Απαιτούνται 50 μ l δείγματος.
- Αύξηση ευαισθησίας
- Το χαμηλότερο επίπεδο ανίχνευσης για όλες τις χημειοκίνες και τις κυτταροκίνες ήταν 1.9pg/ml, πλην του RANTES (>2.3pg/ml) και της INF- γ (3.5pg/ml).

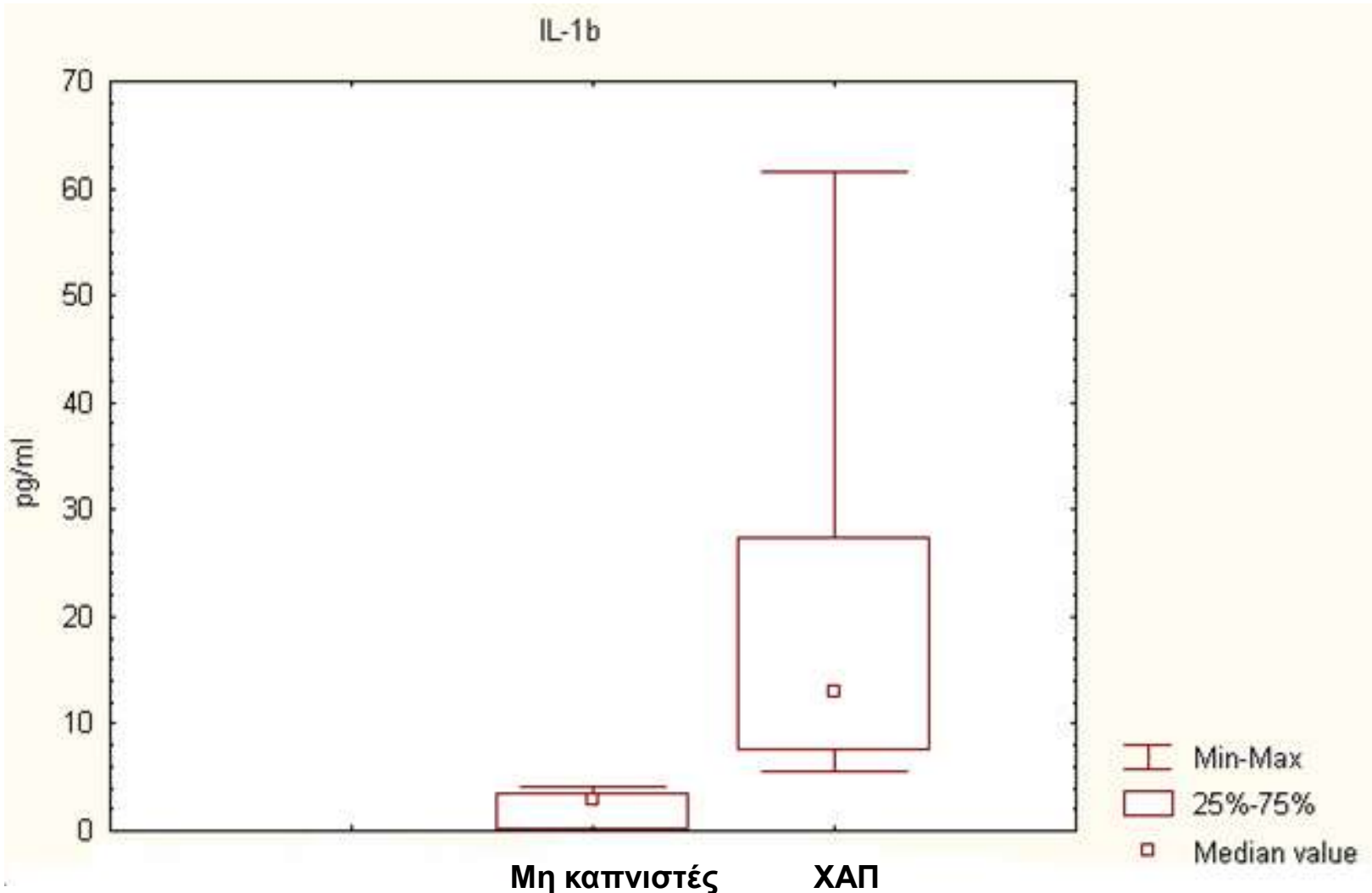
IL-1α στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



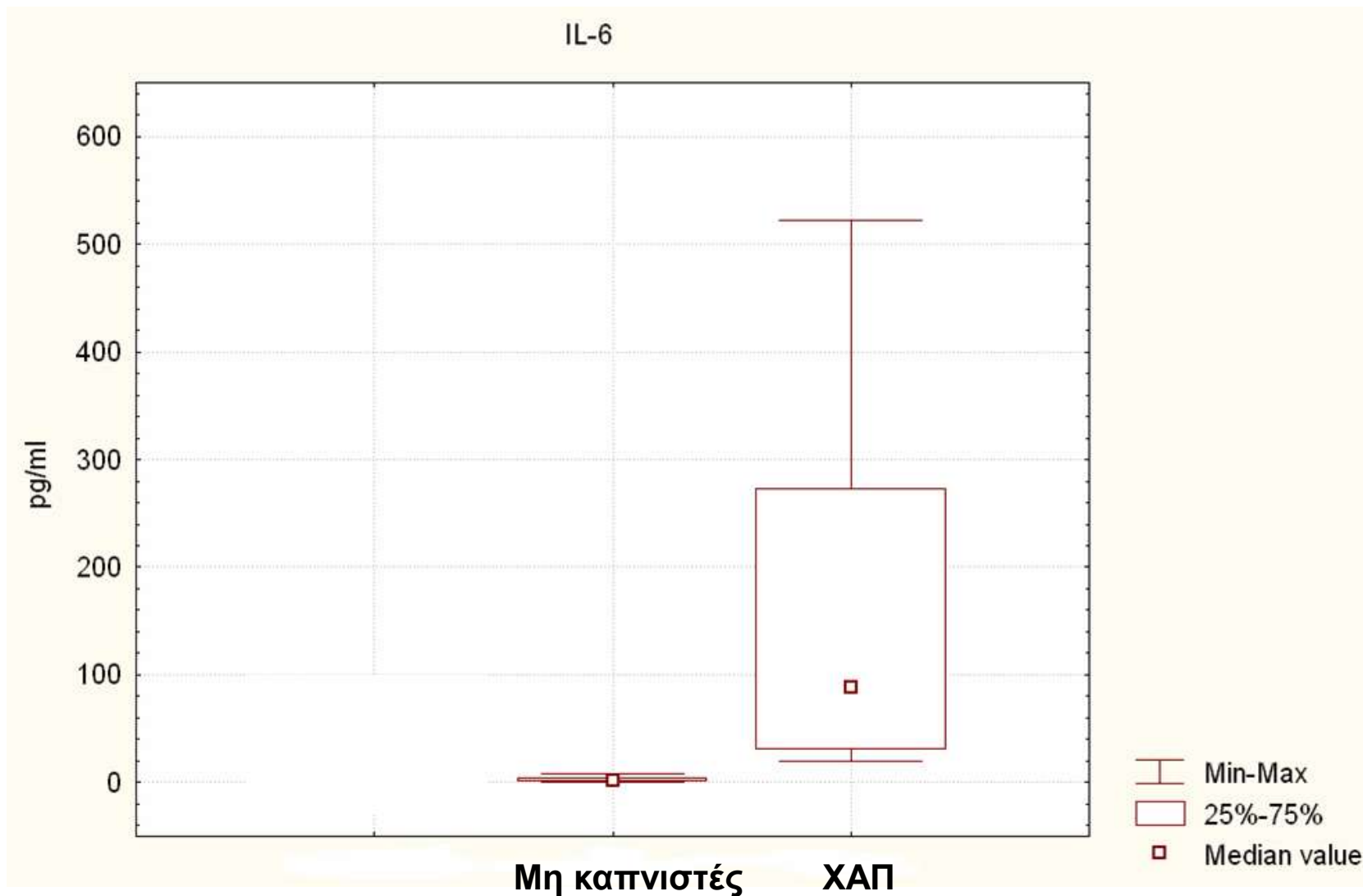
Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.000$

Katsaounou ATS 2007

IL-1β στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



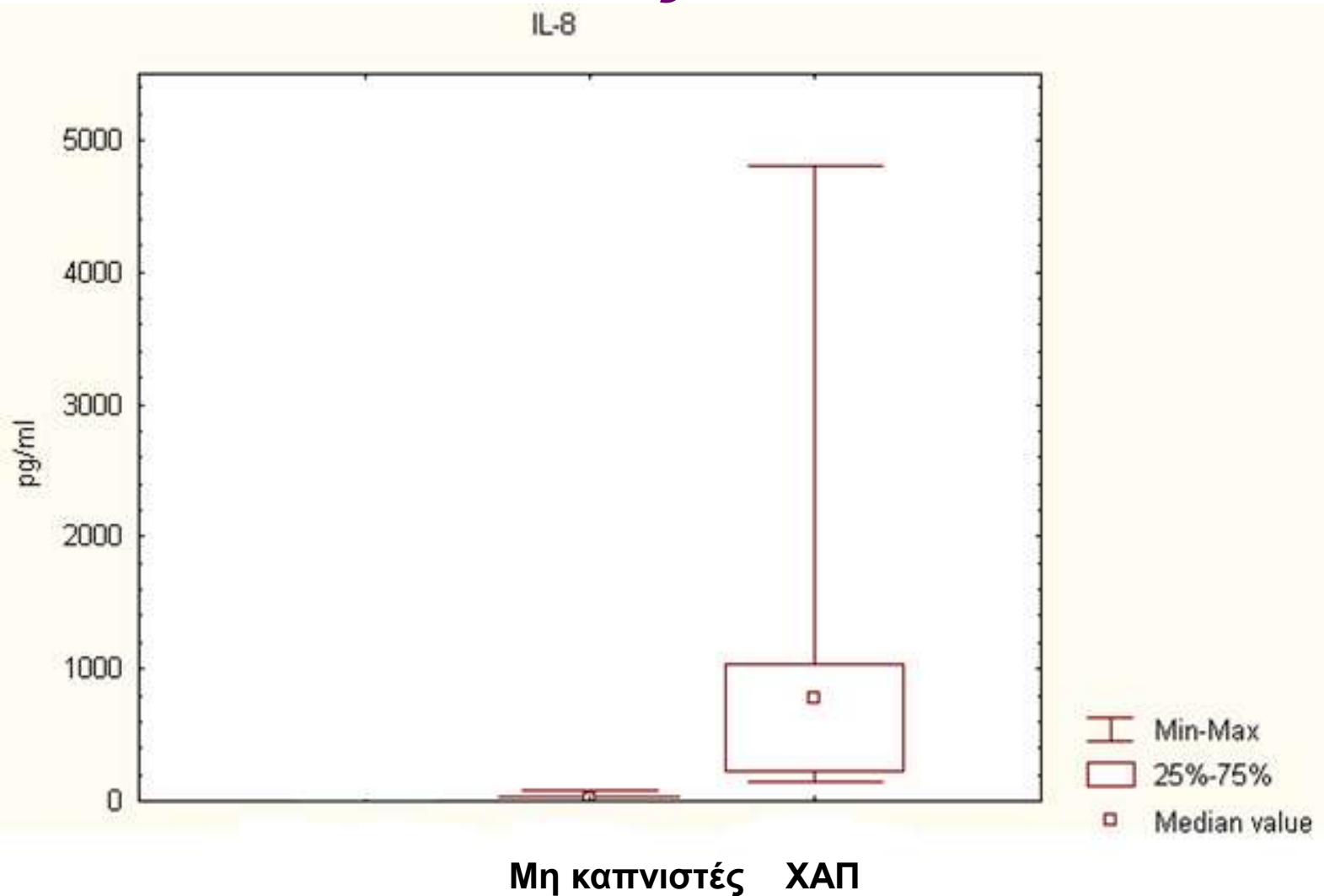
IL-6 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.000$

Κατσαουνου ATS 2007

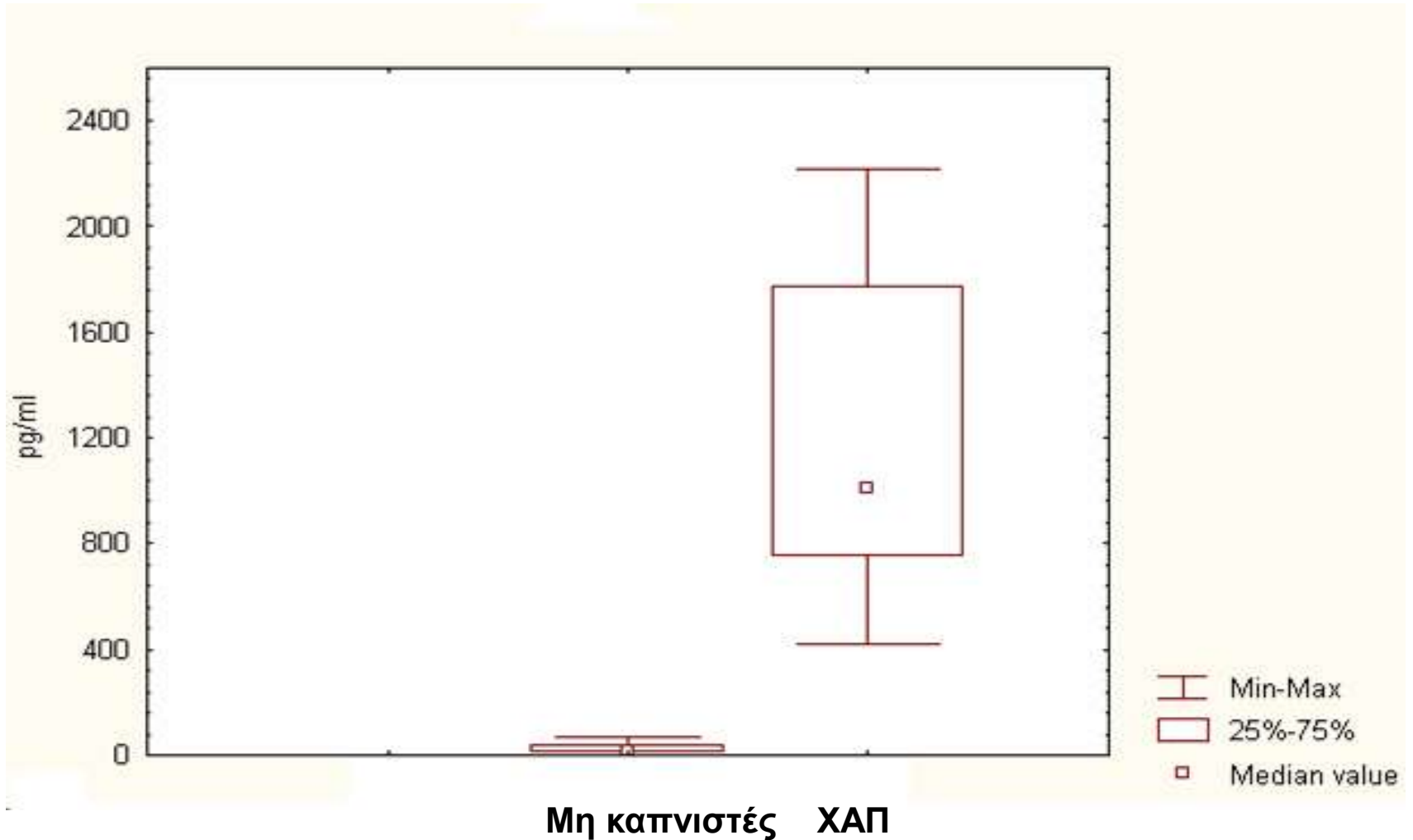
IL-8 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.008$

Katsaounou ATS 2007

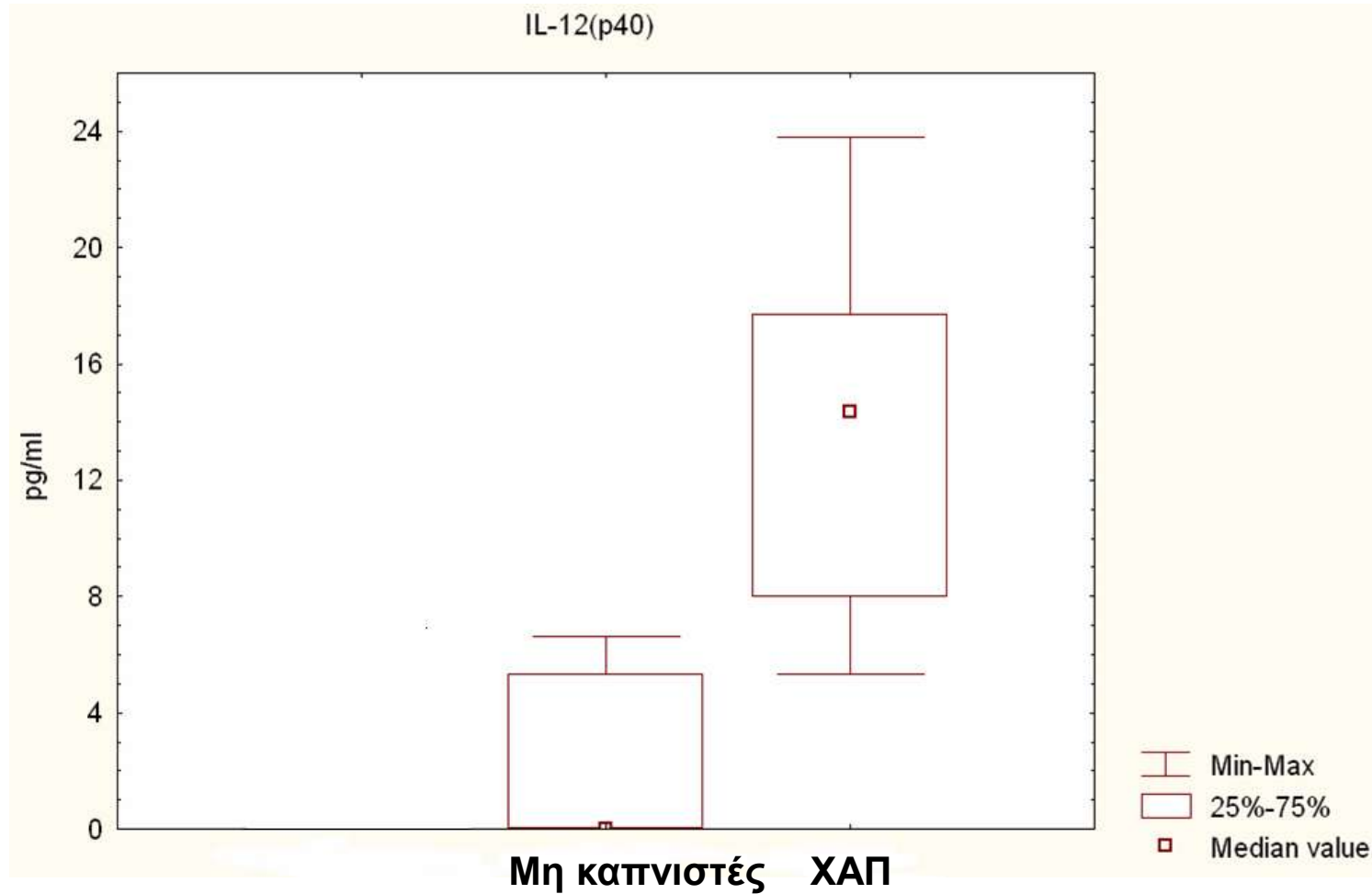
IP-10 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.000$

Katsaounou ATS 2007

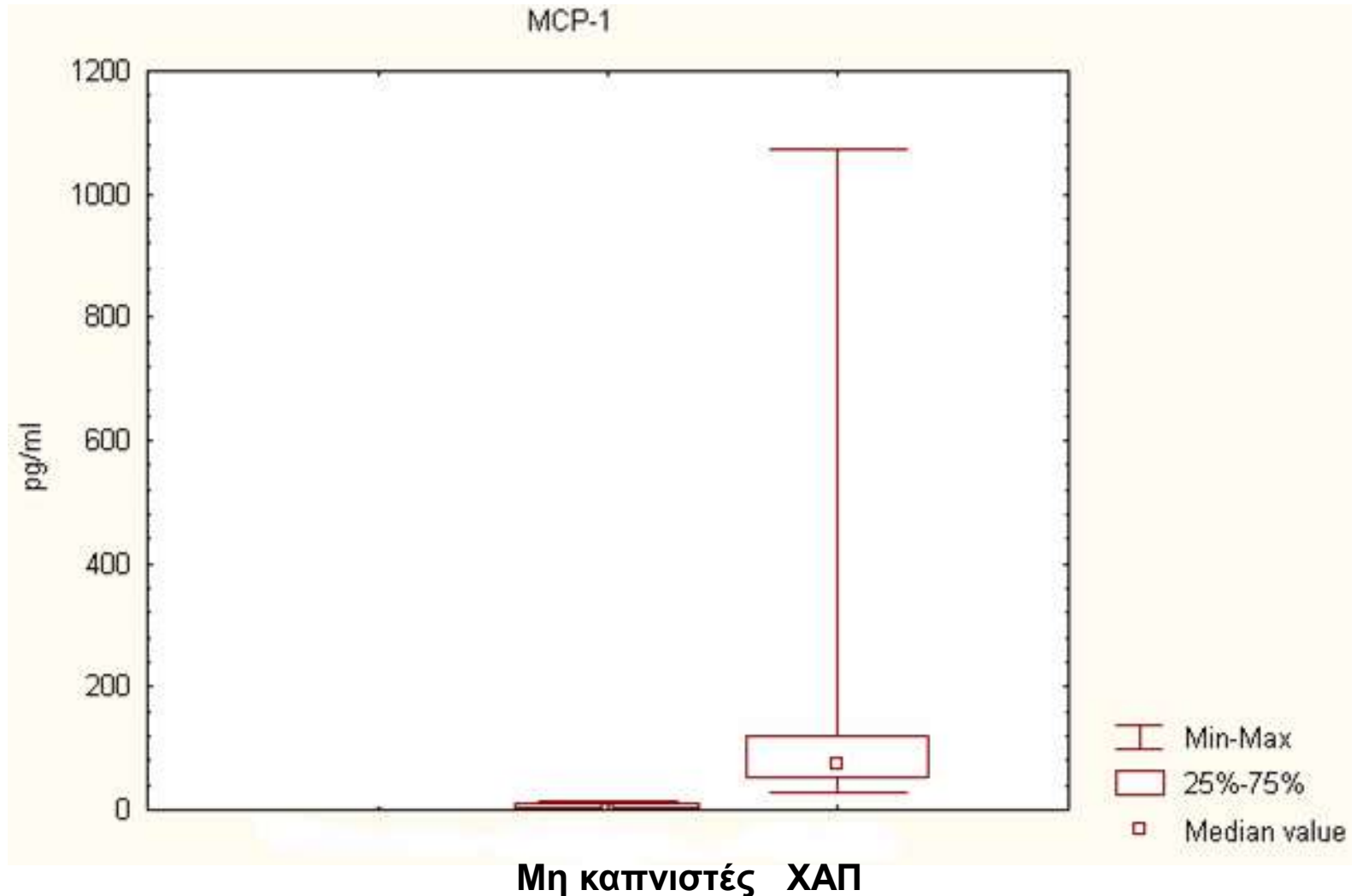
IL-12 (p40) στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.000$

Κατσαουνου ATS 2007

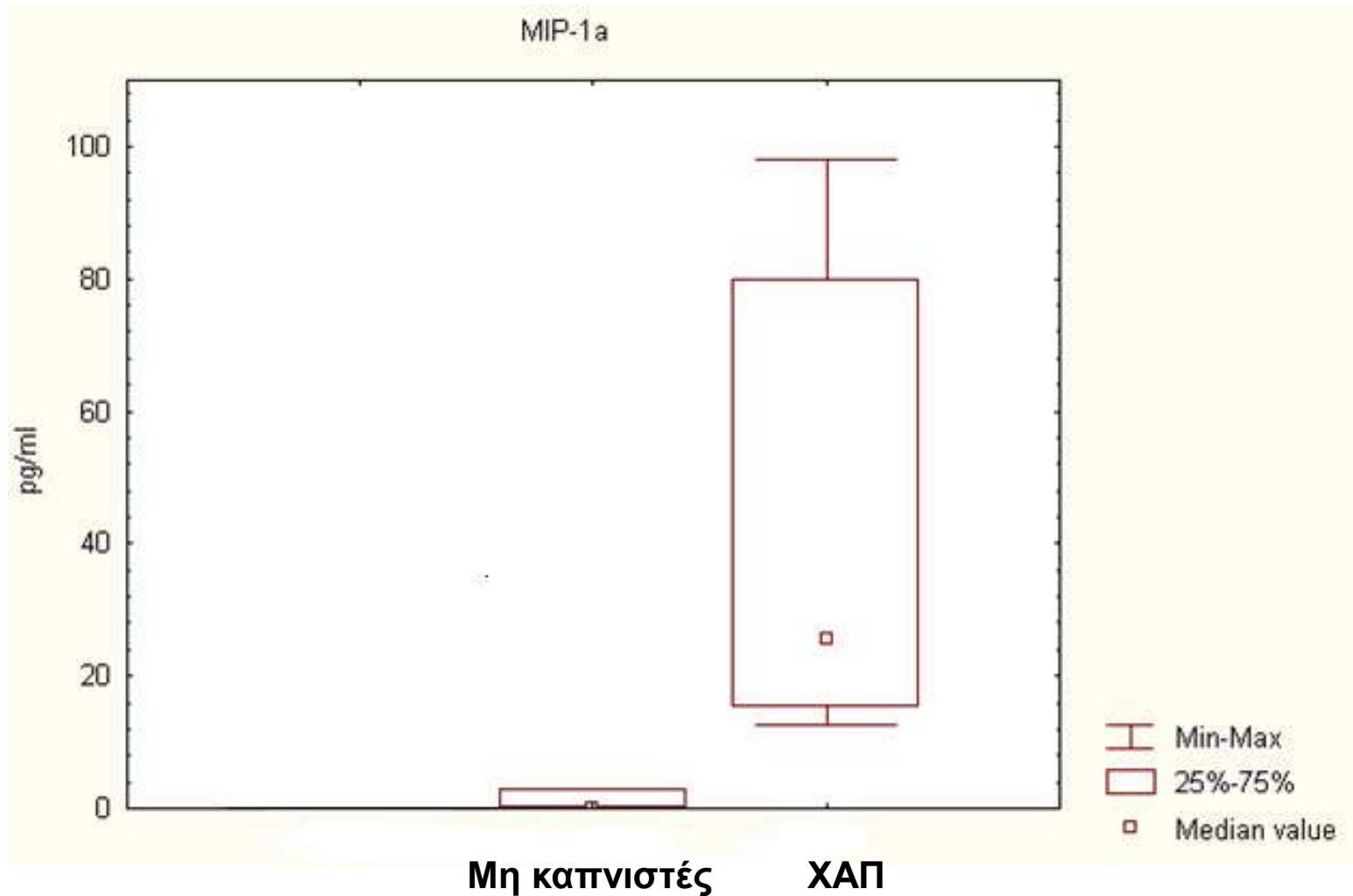
MCP-1 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.000$

Katsaounou ATS 2007

MIP-1a στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς μη καπνιστές και σε ΧΑΠ



Μη καπνιστές vs ΧΑΠ, $p=0.0$

Katsaounou ATS 2007

ΜΕΘΟΔΟΙ

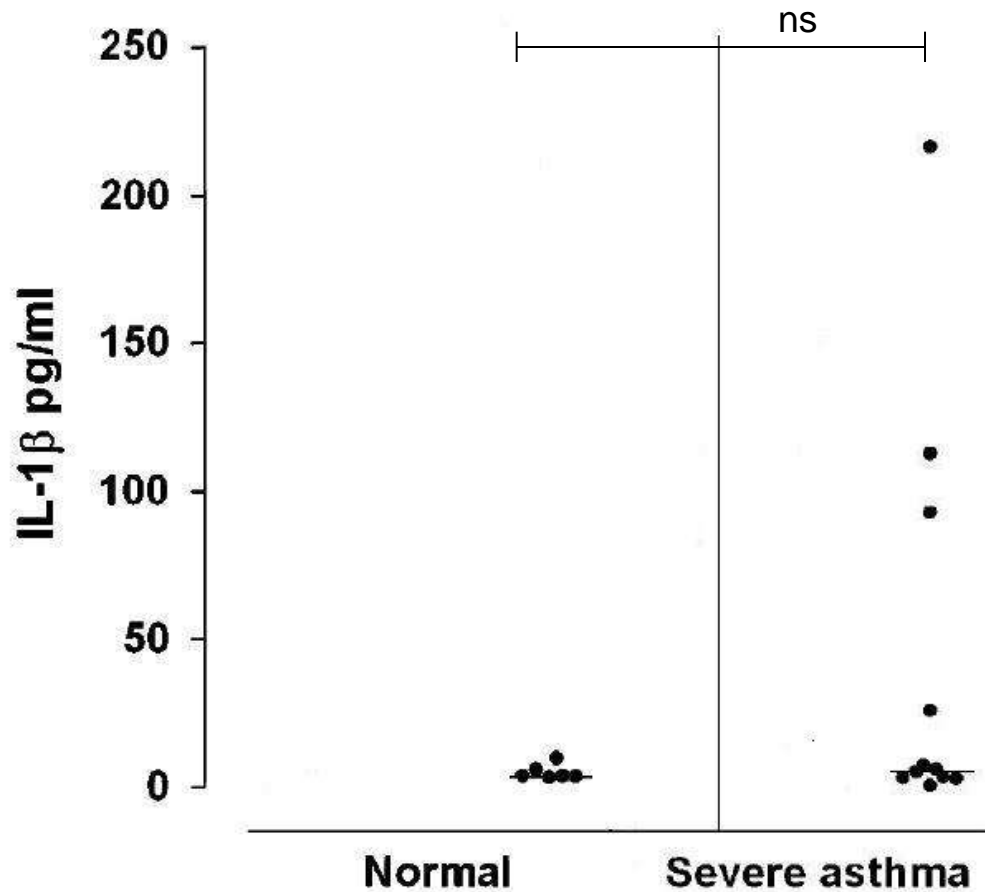
11 ασθενείς με
σοβαρό μη
αλλεργικό άσθμα
(IgE < 150 IU/ml)



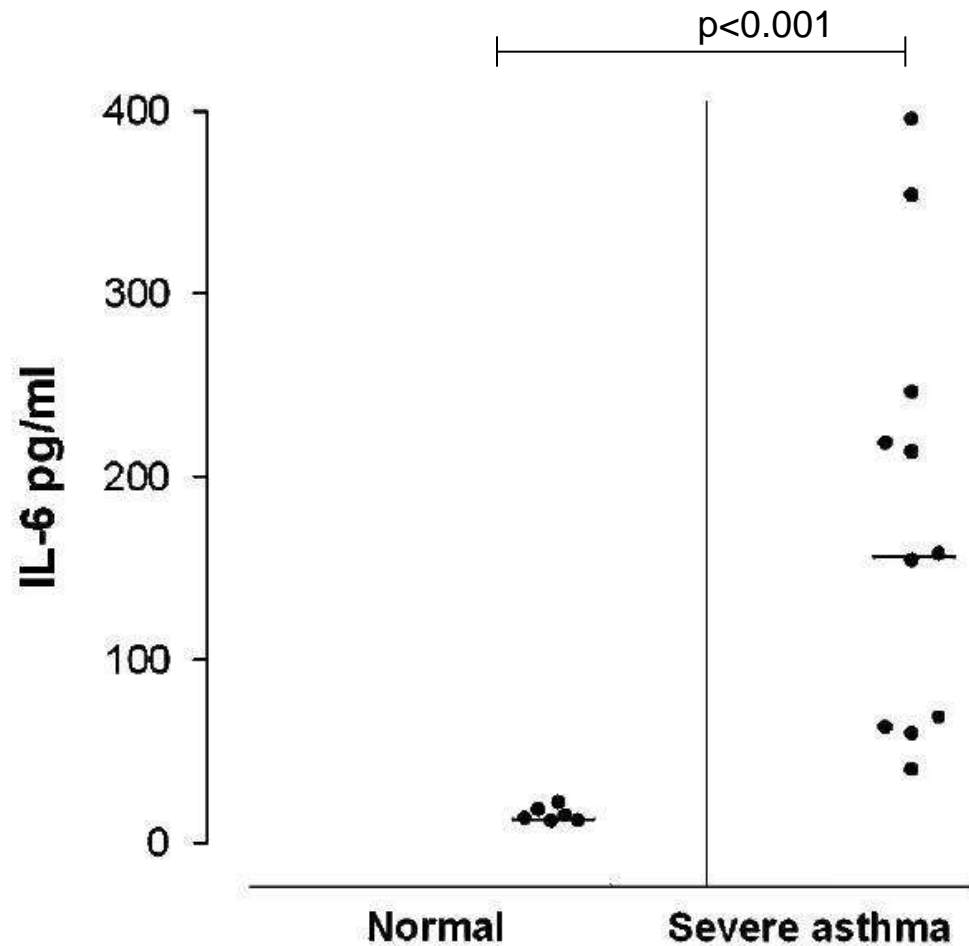
6 υγιείς μη καπνιστές



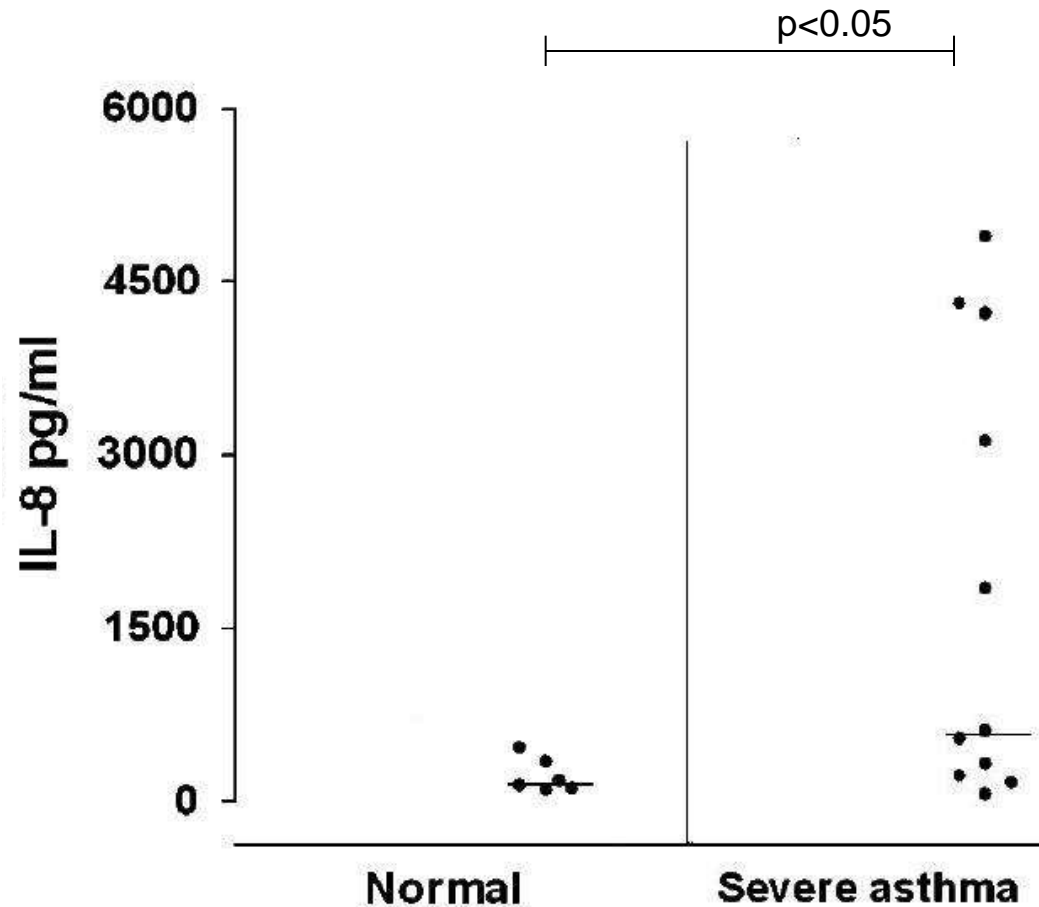
IL-1β στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



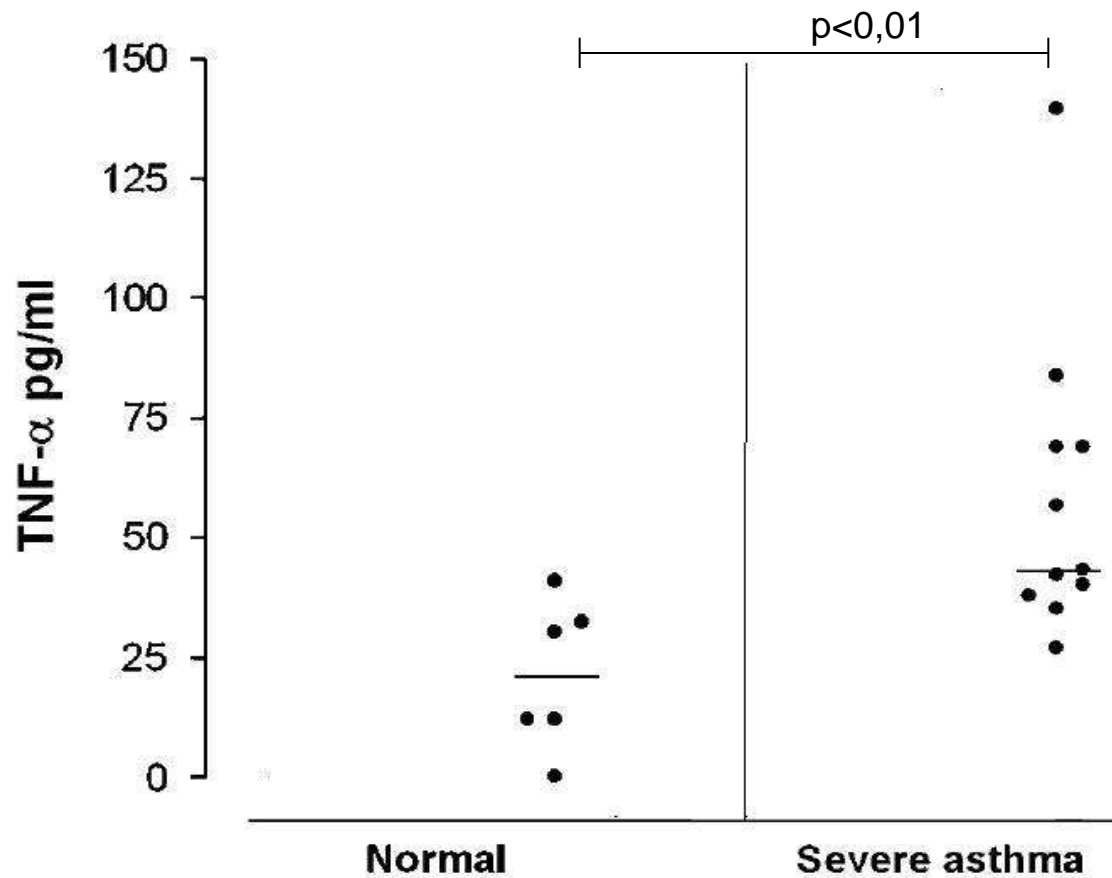
IL-6 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



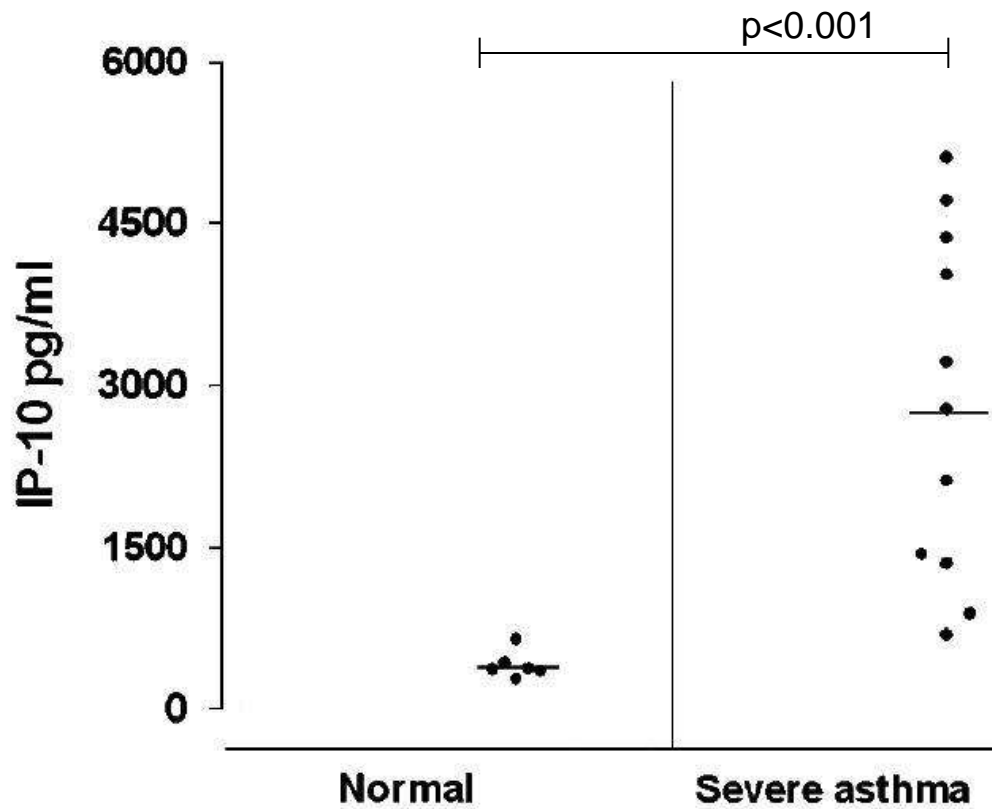
IL-8 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



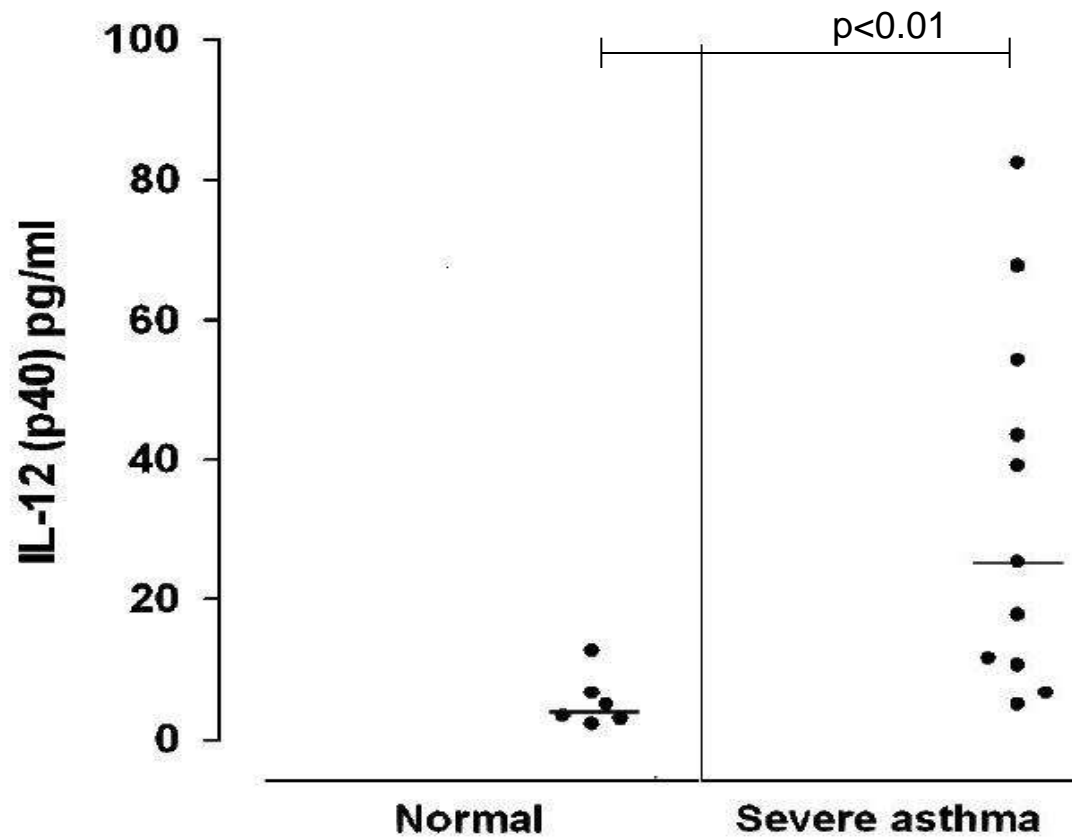
TNF- α στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



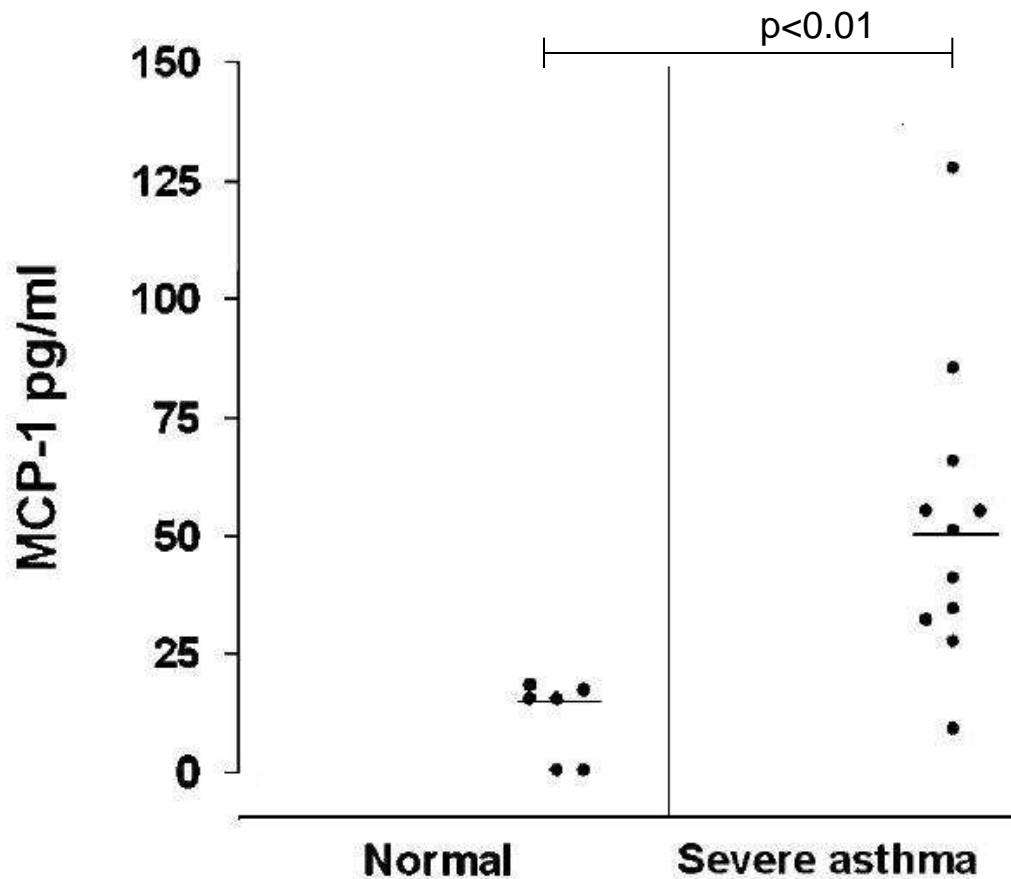
IP-10 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



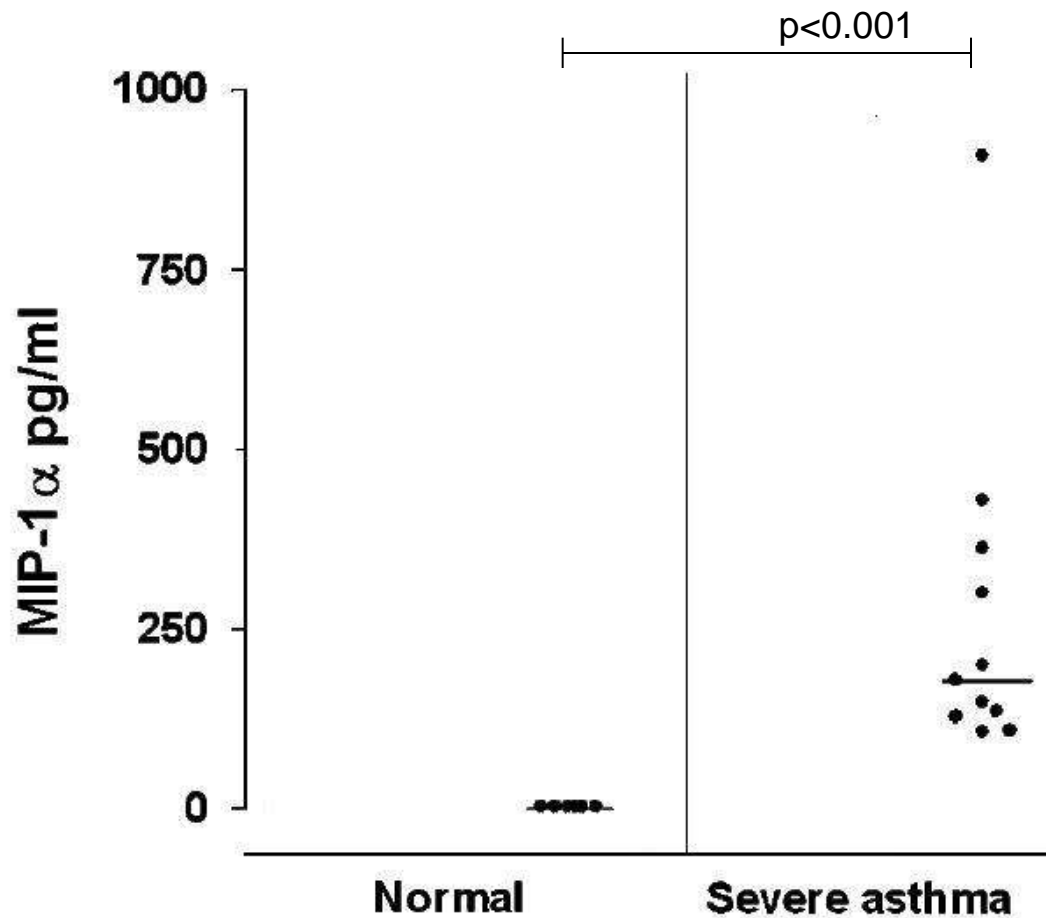
IL-12 (p40) στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



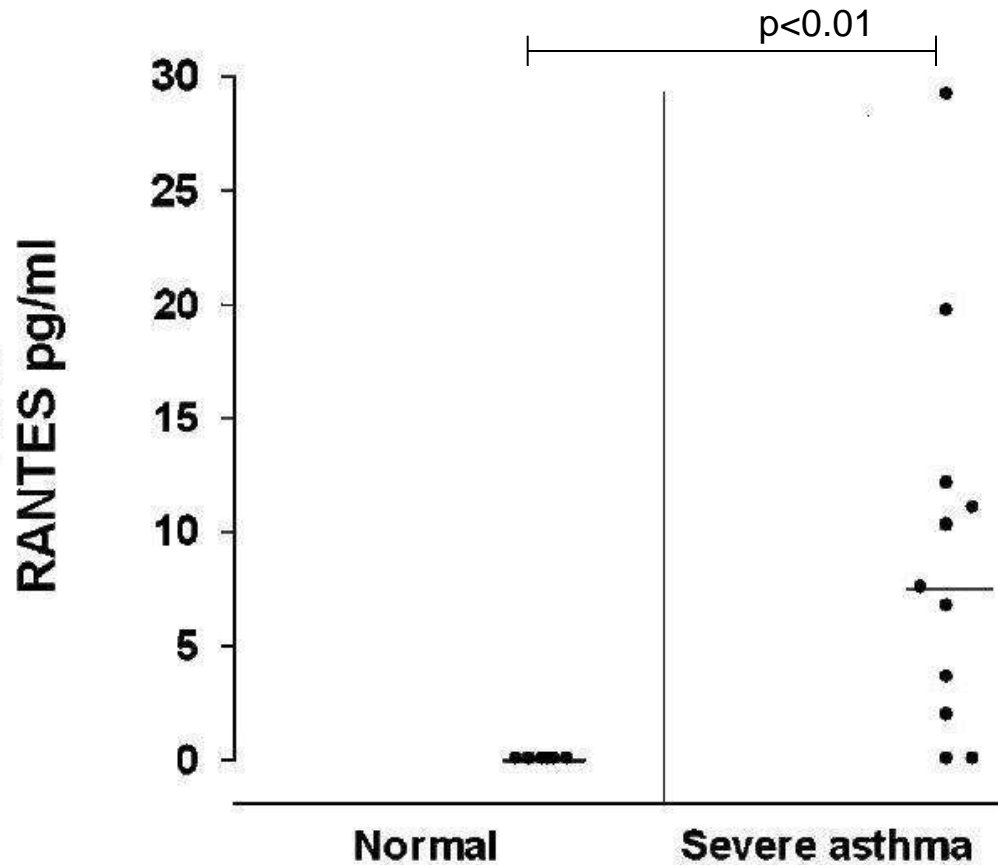
MCP-1 στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



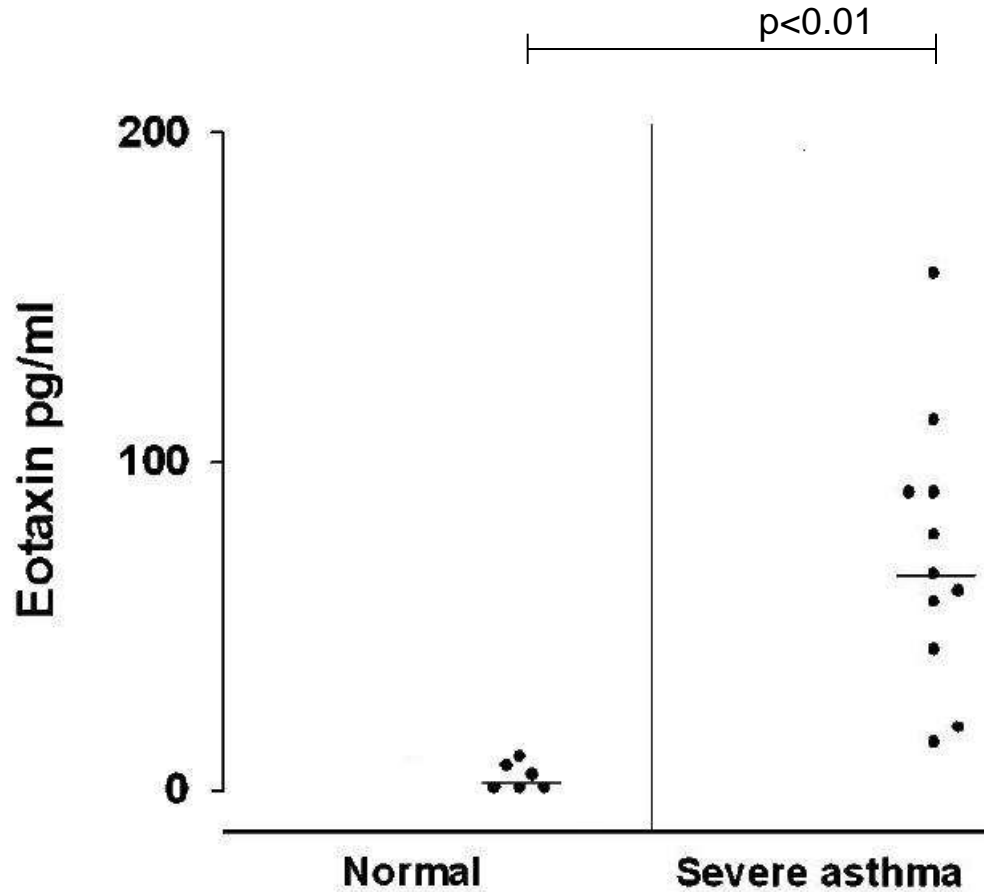
MIP-1α στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



RANTES στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



Εοταξίνη στα υπερκείμενα πτυέλων σε υγιείς και σε σοβαρό άσθμα



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η βασική έκφραση των:

IL-6, IL-8, IL-12(p40), IP-10, MCP-1, MIP-1α

αυξήθηκε ($p < 0.05$) στα υπερκείμενα των πτυέλων

τόσο στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα

όσο και στους ασθενείς με ΧΑΠ

σε σύγκριση με υγιείς μη καπνιστές

Αυτό παρατηρήθηκε περισσότερο σε: IL-8 και IP-10

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η βασική έκφραση των:
eotaxin και RANTES
αυξήθηκε στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα

Η βασική έκφραση της:
IL-1β
δεν αυξήθηκε στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η εικόνα των διαμεσολαβητών στα πτύελα από ασθενείς με σοβαρό μη αλλεργικό άσθμα υποδηλώνει τη συμμετοχή TH1, ουδετεροφίλων και μακροφάγων (εικόνα που μοιάζει με τη ΧΑΠ)
- Η ανίχνευση συγκεκριμένων χημειοκινών και κυτταροκινών στα πτύελα ασθενών με σοβαρό άσθμα και ΧΑΠ μπορεί οδηγήσουν στην επιλογή στοχευμένης θεραπείας.



ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Στο αλλεργικό σοβαρό άσθμα έχει βρεθεί κάποια στοχευμένη θεραπεία (αντι-IgE).

Στο μη αλλεργικό σοβαρό άσθμα δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, με εξαίρεση την antiTNF θεραπεία που έχει δοκιμαστεί σε λίγες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Μελλοντικός στόχος είναι η στοχευμένη θεραπεία ανάλογα με το φαινότυπο του σοβαρού άσθματος.

Στόχος της μελέτης είναι να εκτιμηθεί αν η μη ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή συσχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα HDAC

I HAVE ASTHMA BUT
ASTHMA DOESN'T HAVE

