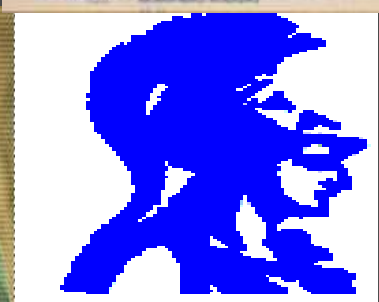


Οστεοποντίνη στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων σε ασθματικούς καπνιστές: συσχετίσεις με δείκτες φλεγμονής και αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών

Γ. Χειλάς, Σ. Λουκίδης, Κ. Κωστίκας, D. Simoes, Κ. Κοντογιάννη, Β. Δελημπούρα, Ε. Τσέλιου, Σ. Παπίρης, Μ. Αλχανάτης, Π. Μπακάκος



Επίπτωση καπνιστικής συνήθειας στο άσθμα

- Παρόμοια με το γενικό πληθυσμό

Hylkema MN et al. *Eur Respir J* 2007; 29: 438–45

	General population*		Medicaid population**	
	No Asthma	Asthma	No Asthma	Asthma
% smokers	23%	28%	37%	39%

* Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) , 2003, age < 56

** Medicaid BRFSS, 1999

Κάπνισμα + άσθμα

Οι καπνιστές ασθματικοί σε σχέση με τους μη καπνιστές ασθματικούς παρουσιάζουν:

- Συμπτώματα μεγαλύτερης βαρύτητας
- Ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας
- Συχνότερες νοσηλείες
- Αυξημένη θνητότητα

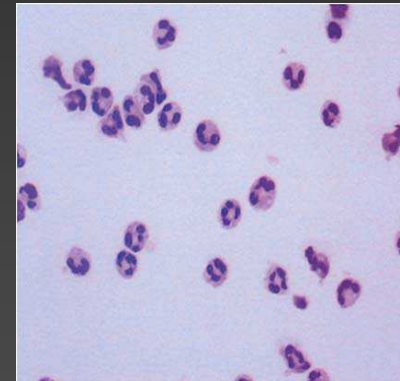
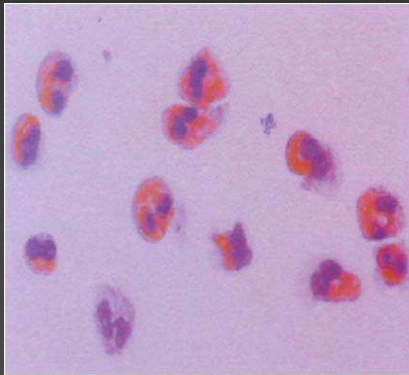
Lange P et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194–1200.

Siroux V et al. *Eur Respir J* 2000; 15: 470–7.

Κάπνισμα + άσθμα

- Διαφοροποίηση στη φλεγμονή των αεραγωγών
- ↑ ουδετερόφιλα, ↑ IL-8
- ↓ ηωσινόφιλα

Chalmers GW et al. *Chest* 2001; 120: 1917–22



Ηωσινοφιλικό πρότυπο → Ουδετεροφιλικό πρότυπο

Οστεοποντίνη (OPN)

- Φωσφορολιωμένη όξινη γλυκοπρωτεΐνη που λειτουργεί και ως ECM μόριο (extracellular matrix - εξωκυττάρια δομική πρωτεΐνη) και ως κυτταροκίνη

Kohan M et al. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1444-54.

- Επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες φαίνεται να εκφράζουν την OPN

O'Regan AW et al. *J Immunol* 1999; 162: 1024-31.

Serlin DM et al. *J Cell Biochem* 2006; 97: 519-29.

Οστεοποντίνη (OPN)

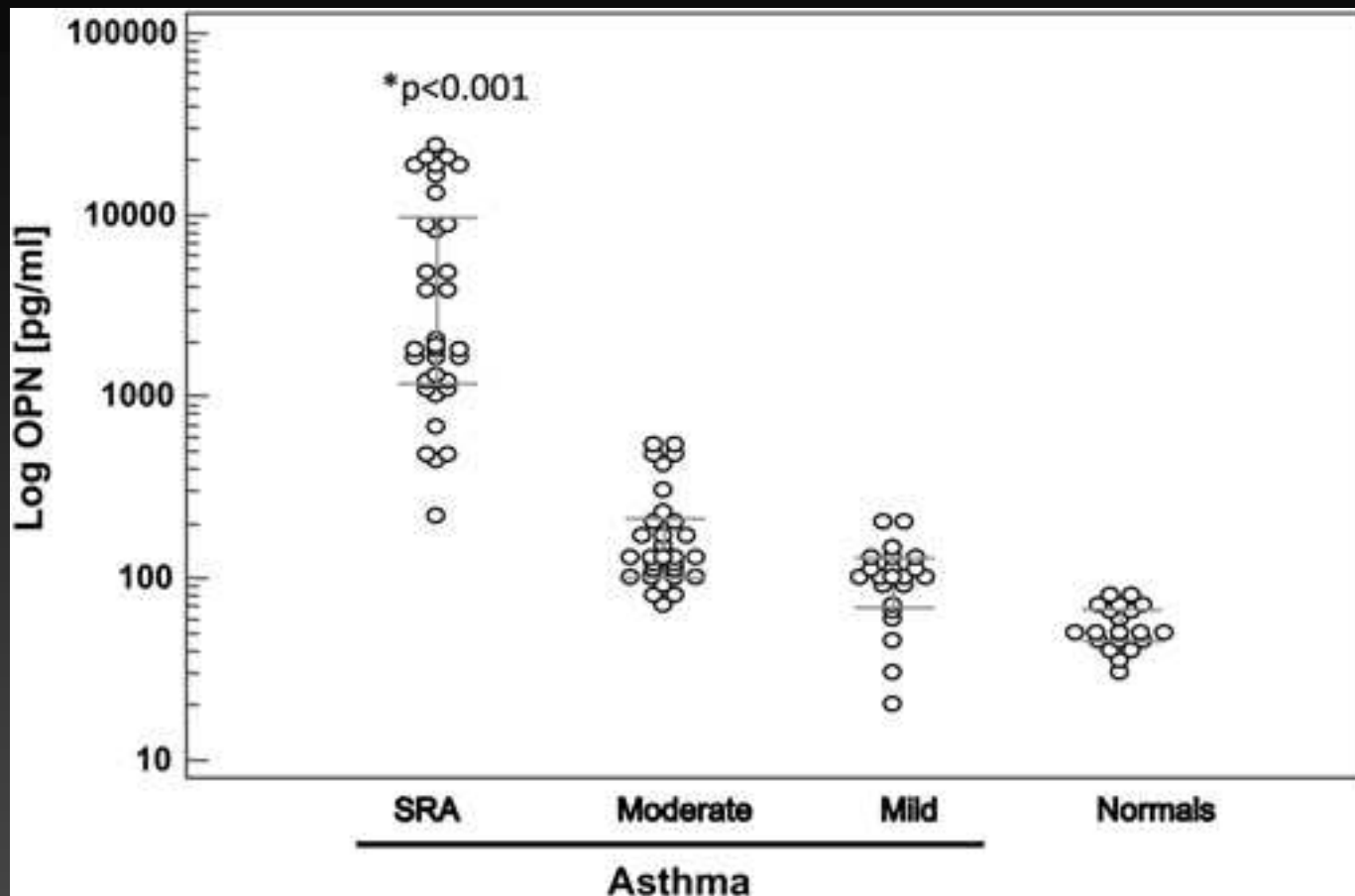
- Η OPN έχει συσχετιστεί με φλεγμονή και ίνωση

Chaulet H et al. *Circ Res* 2001; 89: 772-8.

Ogata T et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 341-7.

- Τα επίπεδα της είναι ↑ σε προκλητά πτύελα ασθματικών και σχετίζονται με την υποκείμενη βαρύτητα καθώς και με παράγοντες που εκφράζουν φλεγμονή και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών

Delimpoura V et al. *Thorax* 2010; 65: 782-86.



Conclusions The results indicate that OPN levels are higher in SRA than in less severe forms of the disease. Moreover, OPN is associated with mediators involved in both the inflammatory and remodelling process such as TGF- β 1, IL-13 and cysteinyl leukotrienes only in SRA.

Delimpoura V et al. *Thorax* 2010; 65: 782-86.

ΣΚΟΠΟΣ

- Η αξιολόγηση των επιπέδων της OPN στο υπερδιήθημα των προκλητών πτυέλων ασθενών με άσθμα, η διερεύνηση του πιθανού ρόλου της καπνιστικής συνήθειας καθώς και οι πιθανές συσχετίσεις με φλεγμονώδεις μεσολαβητές και κύτταρα που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη διεργασία και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών

Υλικό μελέτης

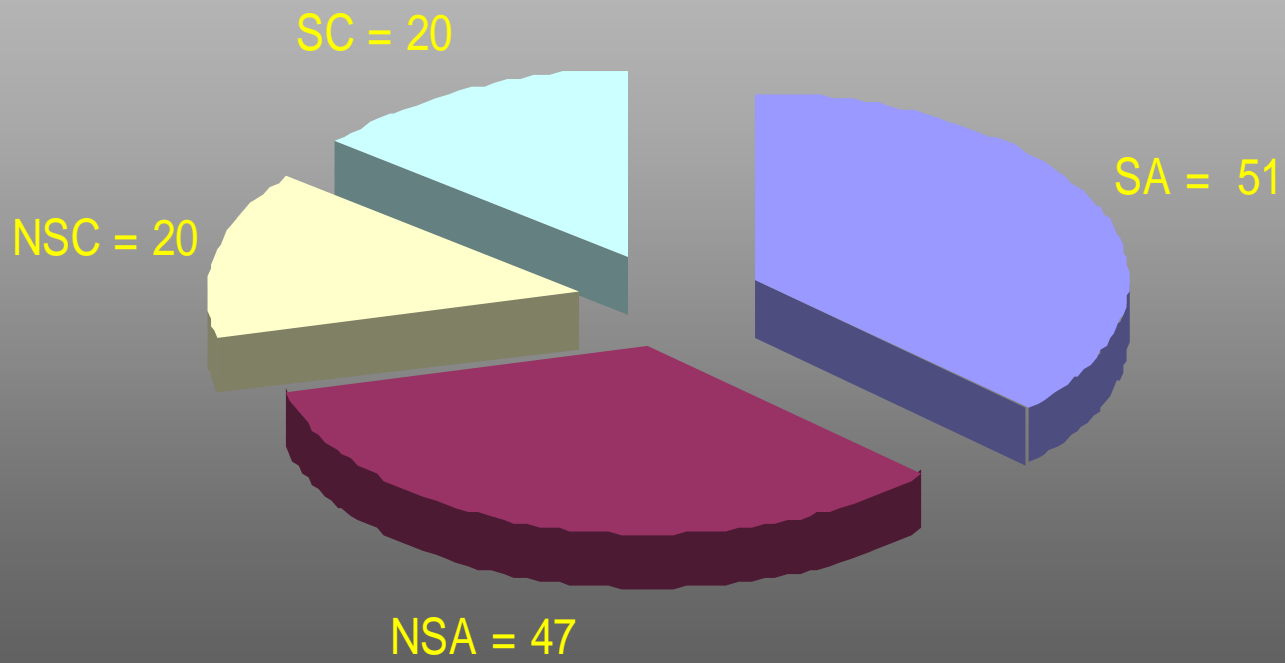


Table 1 : Subjects characteristics

Variables	NSA n=51	SA n=47	Non-smoking Normals n=20	Smoking Normals n=20	P value
Age	56 [42-63]	50 [40-55]	52±10	55±9	0.825
Gender F/M	29/22	26/21	11/9	12/8	0.650
Atopy	30/51	27/20	0	0	0.655
Pack years	0	44±20	0	39±18	0.300
Duration of the disease [years]	36 [29-42]	31 [25-37]	N/A	N/A	0.121
BMI Kg/m ²	25[24-28.]	27 [25-30]	26±4	27±4	0.320
FeNO ppb	19 (14-25)	12 (10-16)	12 (10-13)	8±2	0.003 [†]
BHR [PD15] mg	0.16 [0.1-0.23]	0.16 [0.08-0.32]	>2	>2	0.451
FEV ₁ % pred	86 [78-98]	84 (75-96)	94[85-98]	95 [83-97]	0.010*
PB FEV ₁ % pred	94 [82-104]	95 (84-110)	95 [88-99]	94 [82-98]	0.270
FVC % pred	97 [91-108]	97[87-107]	96±10	95±10	0.155
FEV ₁ /FVC %	74±9	72±8	87±6	88±8	0.010*
DLCO % pred	89 [83-93]	76[70-90]	95±6	88±7	0.005*
FRC % pred	89[84-99]	100[90-102]	89±12	85±7	0.001*
Treatment regimens					
ICS [number]	51	47	0	0	
LABA	43	39	0	0	
CS per os	0	0	0	0	
LTRA	16	0/13	0	0	

Μέθοδοι

- Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής
- Δοκιμασία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στη μεταχολίνη
- Πρόκληση πτυέλων με σκοπό τον προσδιορισμό του φλεγμονώδους προτύπου και μέτρηση στο υπερδιήθημα των επιπέδων: OPN, VEGF, TGF-β1, CysLTs, IL-13, ECP και IL-8 (ELISA)

ΝΕΦΕΛΟΠΟΙΗΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ



VORTEX



BENCH ROCKER (3-D SHAKER)



ΨΥΧΟΦΥΓΟΚΕΝΤΡΟΣ



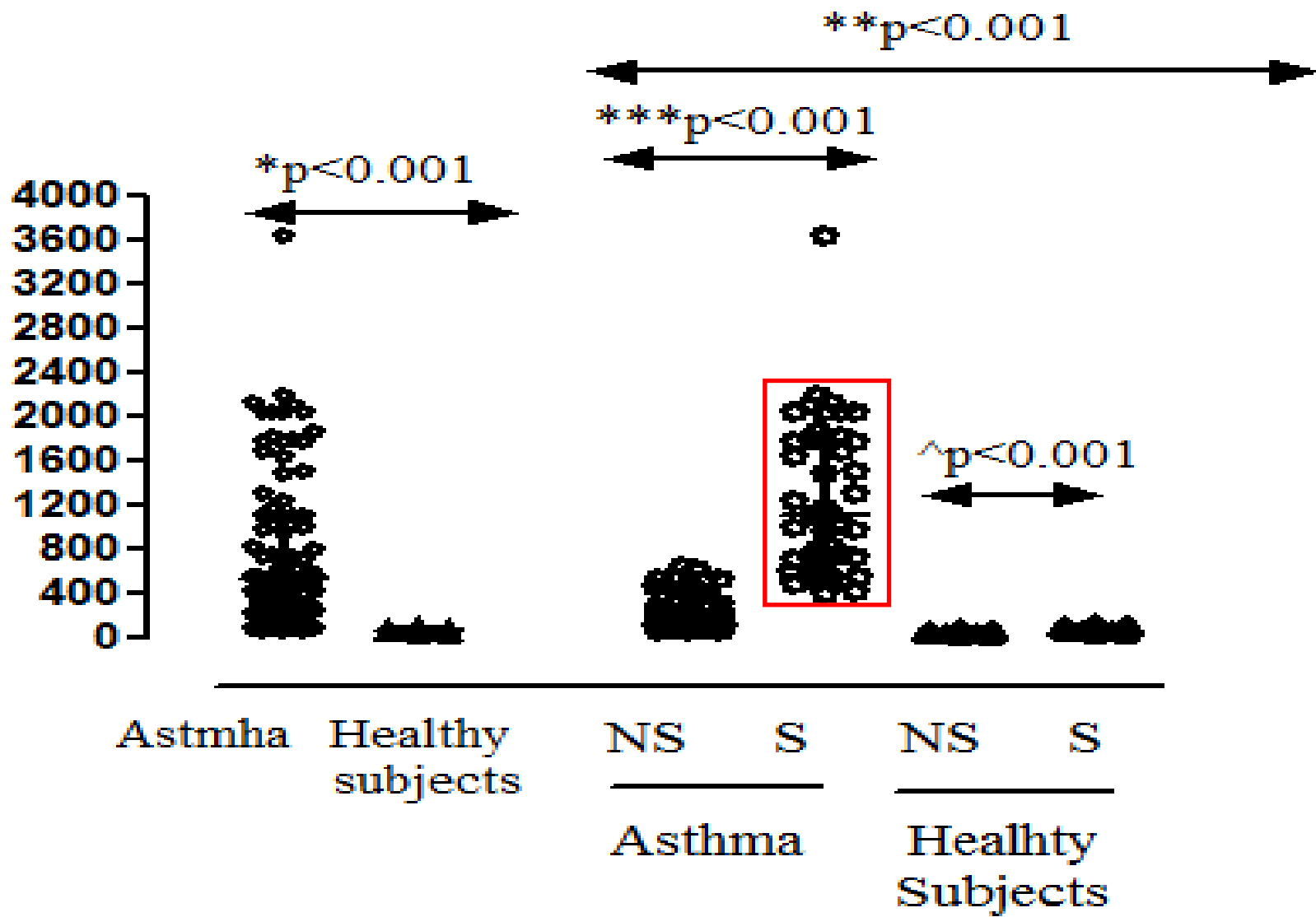
Αποτελέσματα

- Τα επίπεδα της OPN (pg/ml) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους καπνιστές ασθματικούς (SA) σε σχέση με τους μη καπνιστές ασθματικούς (NSA), αλλά και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (καπνιστές και μη)

Table 2: Inflammatory variables

Variables	NSA n=51	SA n=47	Non smoking Normals n=20	Smoking normals n=20	P value
Cells × 10 ⁶ /ml	1.9 [0.8-3.5]	2.1 [1.3-3.4]	0.8 [0.6-1.1]	1 [0.6-1.3]	0.001*
Eosinophils %	3 [2-5]	4[3-8]	0.5 [0-1]	0.2 [0-1]	0.010*
Neutrophils%	28 [20-40]	44 [35-56]	23 [17-25]	31 [24-47]	<0.001*
Macrophages %	68 [57-73]	50 [38-61]	64 [56-70]	64 [49-74]	0.005*
Lymphocytes%	1 [0-3]	1 [0-2]	0.25 [0-1]	0.4 [0-1]	0.320
OPN [pg/ml]	210 [120-404]	1120 [706-1785]	50 [42-70]	102 [77-110]	<0.001*
VEGF [pg/ml]	643 [480-855]	721 [504-950]	210 [202-223]	224 [198-243]	0.030*
TGF-β1 [pg/ml]	1654 [1234-1998]	1854 [989-2400]	850 [645-1005]	788 [690-980]	0.040*
ECP [pg/ml] ×10 ²	1060 [700-1700]	1200 [800-1900]	334 [221-487]	321 [213-450]	0.020*
IL-8 [pg/ml]	1540 [1230-1910]	5098 [4000-6200]	432 [314-556]	870 [750-1380]	<0.001*
CystLts [pg/ml]	345[213- 509]	503 [400-731]	93 [75-121]	109 [96-130]	<0.001*
IL-13 [pg/ml]	80[64-98]	156[98-211]	34 [33-38]	49[42-63]	<0.001*

OPN in sputum supernatant pg/ml



Αποτελέσματα

- **Regression analysis:** Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της OPN με → ουδετερόφιλα των πτυέλων, IL-8, IL-13 and TGF-β1
- Η πιο σημαντική συσχέτιση της OPN ήταν αυτή με τον TGF-β1
- Οι συσχετίσεις αυτές παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα των καπνιστών ασθματικών
- Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της OPN και των λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνοής ή της δοκιμασίας βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στη μεταχολίνη σε όλες τις ομάδες της μελέτης

Table 3: Regression analysis between OPN, inflammatory cells, mediators and PFTs in patients with SA.

Variables	Beta standardized coefficient [95% CI]	Adjusted R ²	p value
Total cells ×10 ⁶ /ml	0.08 [-41, 117]	0.05	0.335
Eosinophils %	-0.12 [-94, 50]	0.08	0.544
Neutrophils%	0.62[-6, 70]	0.30	0.045
Macrophages %	0.35 [-23, 57]	-0.007	0.397
Lymphocytes %	0.15 [-25, 182]	-0.002	0.397
IL-8 [pg/ml]	0.28 [0.006, 0.23]	0.31	0.039
ECP [pg/ml]	0.20 [-0.3, 1.4]	0.007	0.216
CystLts [pg/ml]	-0.20 [-38,13]	0.009	0.290
IL-13 [pg/ml]	0.3 [-0.4, 5.3]	0.40	0.040
TGF-β1 [pg/ml]	0.5 [0.17, 0.7]	0.58	0.002
VEGF [pg/ml]	0.25 [-8, 36]	0.003	0.219
FEV1 % pred	-0.20[-214, 43]	-0.005	0.321
FEV1/FVC % pred	0.26 [-9, 36]	-0.006	0.223
FRC % pred	-0.13 [-84, 40]	0.004	0.445
DLCO % pred	0.17 [-7, 39]	-0.05	0.163

Συμπεράσματα

- Τα επίπεδα της OPN επηρεάζονται από την καπνιστική συνήθεια στο άσθμα
- Οι συσχετίσεις της OPN με τα ουδετερόφιλα των προκλητών πτυέλων αλλά και με τον TGF- β 1, IL-13 και IL-8 μόνο στους καπνιστές ασθματικούς, υποδεικνύουν πιθανό ρόλο της στην φλεγμονώδη διεργασία και στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθματικών

Σας ευχαριστώ πολύ