

αναδιμορφωση των  
αεραγωγών στο σοβαρό  
ανθιστάμενο στη  
θεραπεία άσθμα

Ν. Ροβίνα<sup>1</sup>, Π. Μπακάκος<sup>1</sup>, Ε. Δήμα<sup>1</sup>, Γ. Χειλάς<sup>2</sup>, Ε.  
Τσέλιου<sup>1</sup>, Κ. Κοντογιάννη<sup>1</sup>, Σ. Παπίρης<sup>3</sup>, Μ. Αλχανάτης<sup>1</sup>,  
Σ. Λουκίδης<sup>3</sup>

<sup>1</sup>1η Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ "Σωτηρία", Ιατρική σχολή  
Αθήνας

<sup>2</sup> Ερευνητικό εργαστήριο ΚΑΑ, ΓΝΝΘΑ "Σωτηρία"

<sup>3</sup>2η Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, "Αττικόν" Νοσοκομείο, Ιατρική  
σχολή Αθήνας

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η ιντερλευκίνη (IL)-18 φαίνεται να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία του άσθματος διαμορφώνοντας τη φλεγμονή των αεραγωγών.
- Η βρογχική υπερευαισθησία στη μεταχολίνη αναστέλλεται σε ποντίκια που στερούνται την IL-18 σε αντίθεση με τα ποντίκια 'άγριου' τύπου.
- Ποντίκια που στερούνται την IL-18 και εκτίθενται σε OVA εμφανίζουν σε μικρότερο βαθμό χαρακτηριστικά της αναδιαμόρφωσης.

Yamagata S, et al. Interleukin-18-deficient mice exhibit diminished chronic inflammation and airway remodelling in ovalbumin-induced asthma model

Clin Exp Immunol. 2008 Dec;154(3):295-304.

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η IL-18 πιθανά ενισχύει την χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και την αναδιαμόρφωσή τους μέσω της παραγωγής IFN- $\gamma$ , IL-13 και TGF- $\beta$ 1 σε μοντέλα ποντικών με άσθμα (ευαισθητοποιημένα με OVA).<sup>1</sup>
- Τα επίπεδα της IL-18 στα προκλητά πτύελα σχετίζονται με τη λειτουργικότητα των πνευμόνων (FEV1 (% pred), FVC (% pred)) και τη PD20Mch σε ασθενείς με ήπιο άσθμα. Το κάπνισμα αλλάζει τις παραπάνω σχέσεις κατά αντίστροφο τρόπο.

Rovina N, et al. IL-18 in induced sputum and airway hyperresponsiveness in mild asthmatics: effect of smoking.

Respir Med. 2009

# ΣΤΟΧΟΣ

- Μέτρηση επιπέδων IL-18 στο σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα
- Διερεύνηση της σχέση της IL-18 με την ηωσινοφιλική φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών

# Μεθοδολογία

- Μέτρηση επιπέδων IL-18 (ELISA) στα πτύελα σε:
  - Ασθενείς με ήπιο άσθμα (33 καπνιστές, 32 μη καπνιστές)
  - Ασθενείς με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα (n=32)
  - Υγιείς (17 καπνιστές, 17 μη καπνιστές).
- Η ηωσινοφιλική φλεγμονή εκτιμήθηκε με τη μέτρηση της ECP και του ποσοστού των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα και την AHR στη μεταχολίνη.
- Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών εκτιμήθηκε με τη μέτρηση IL-13 και TGF-β1 στα προκλητά πτύελα.

# Χαρακτηριστικά ομάδων

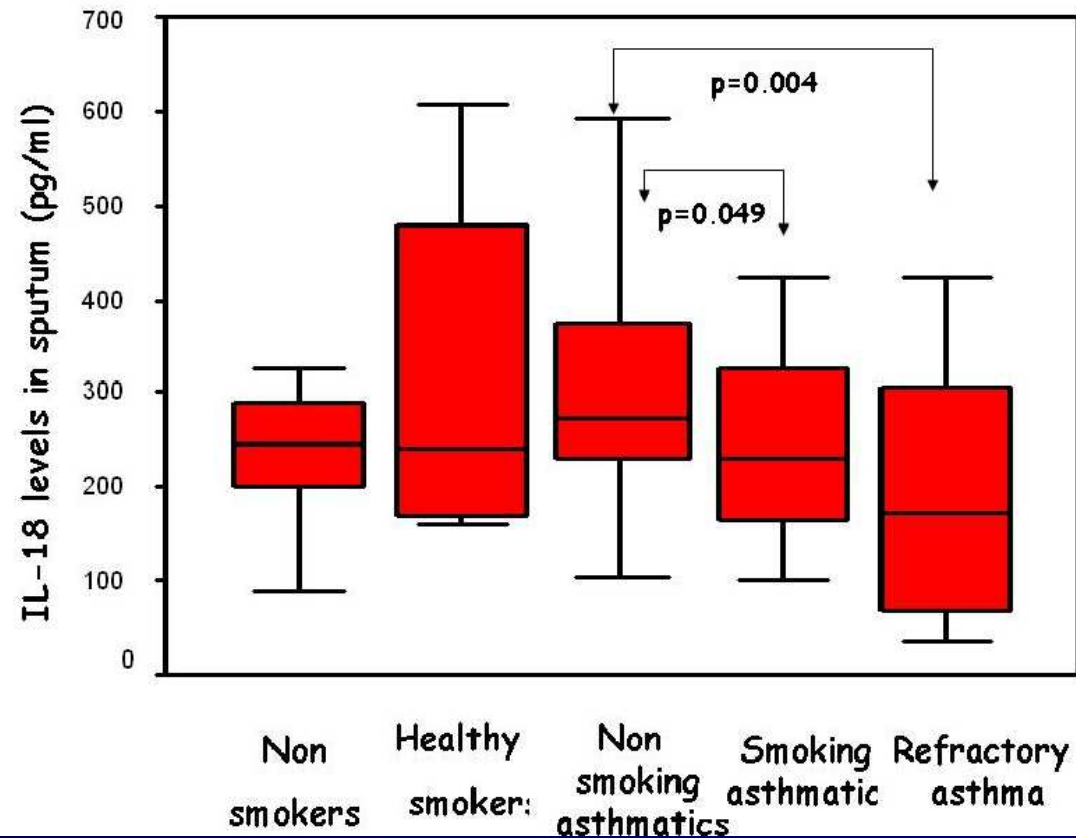
Ομάδες	Υγιείς μη καπνιστές (n=17)	Υγιείς καπνιστές (n=17)	Μη καπνιστές με άσθμα (n=32)	Καπνιστές με άσθμα (n=33)	Σοβαρό άσθμα μη καπνιστές (n=27)	Σοβαρό άσθμα καπνιστές (n=5)
Ηλικία (έτη)	41,5 ± 3,5	33±1,9	44±2,2	49,4±1,8	52±16	51,2±5
Κάπνισμα (py)	0	44±4,6	0	37,4±4,6	0	42,2±4,5
FEV <sub>1</sub> (pred %)	104,7±3,1	102,7±2,3	90,5±3,5	82±3,5*#	66±5,3*#†‡	65±1,5*#†‡
FVC (pred %)	106,8±2,4	108,3±5,7	98±3,3	95±3,1	87±5,7*#	85±6*#
FEV <sub>1</sub> /FVC	83,0±1,5	80,6±1,2	78,6±1,5	72,3±2,1* #	63±2,3*#†‡	61±2,3*#†‡
PD <sub>20</sub> meth (+/-)			533±345 (13/4)	513±322 (11/6)	538±312 (15/12)	512±299 (4/5)

# Ποσοστό κυττάρων στα προκλητά πτύελα

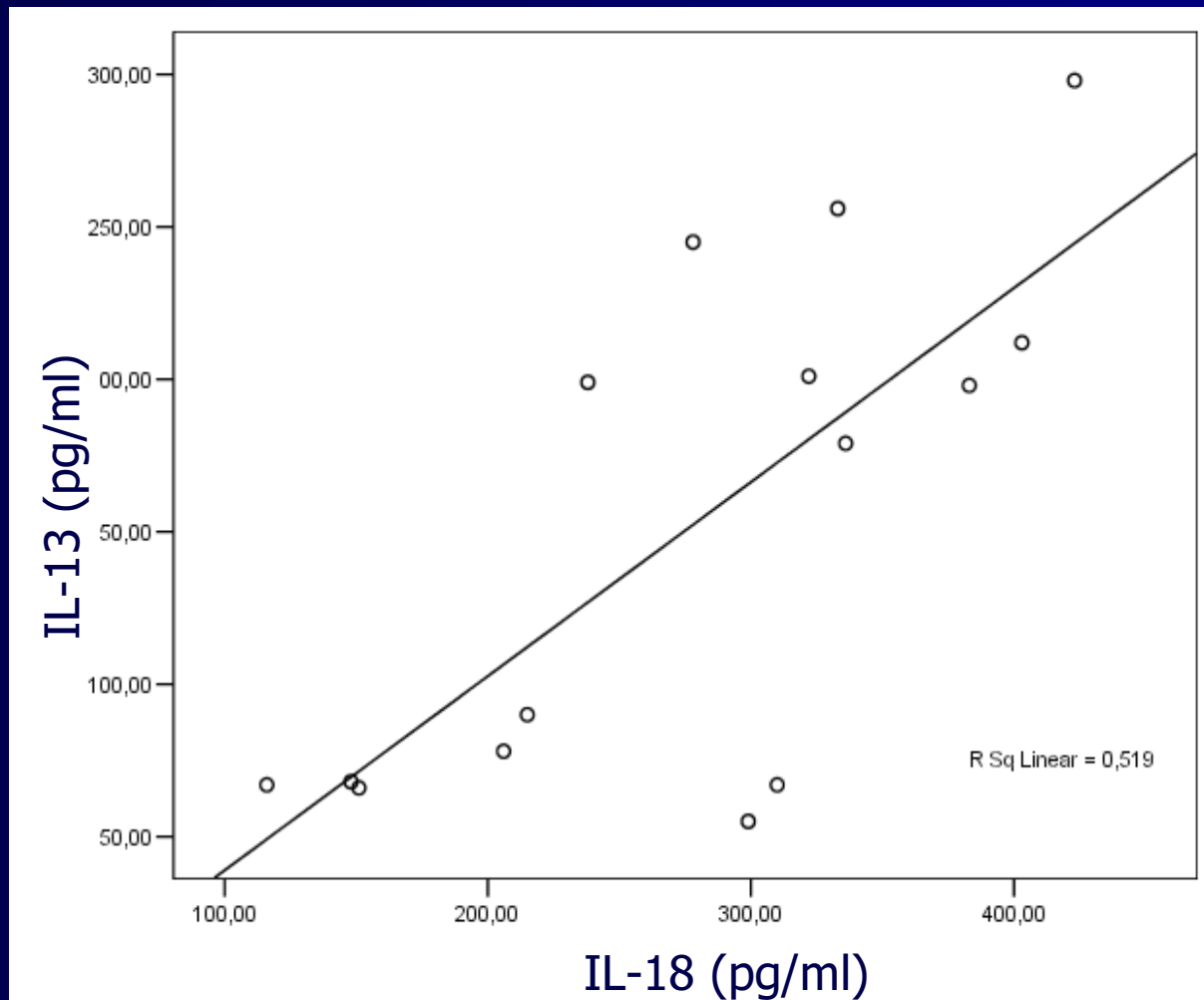
Ομάδες	Υγιείς μη καπνιστές (n=17)	Υγιείς καπνιστές (n=17)	Μη καπνιστές με άσθμα (n=32)	Καπνιστές με άσθμα (n=33)	Σοβαρό άσθμα μη καπνιστές (n=27)	Σοβαρό άσθμα καπνιστές (n=5)
Μακροφάγα %	56±4.5	53±4	59±6.8	47±4.7	43±4	42±4.1*§
Ουδετερόφιλα %	40±4.5	45±3.8	33±6.4	50±4.6	38±7.7¶	37±3.4
Λεμφοκύτταρα %	0.6±0.4	0.3±0.1	0.5±0.1	1.1±0.5	2.2±0.5*	2.1±0.6*¶
Ηωσινόφιλα %	1.1±0.3	0.7±0.3	9.4±3	3.8±1.1	17.5±3.9**#	18.2±4.2**#¶

Οι τιμές είναι εκφρασμένες ως μέση τιμή ± SE; \*p < 0.05 έναντι μη καπνιστών; \*\*p < 0.05 έναντι καπνιστών, § p < 0.05 έναντι μη καπνιστών με άσθμα, ¶ p < 0.05 έναντι καπνιστών με άσθμα

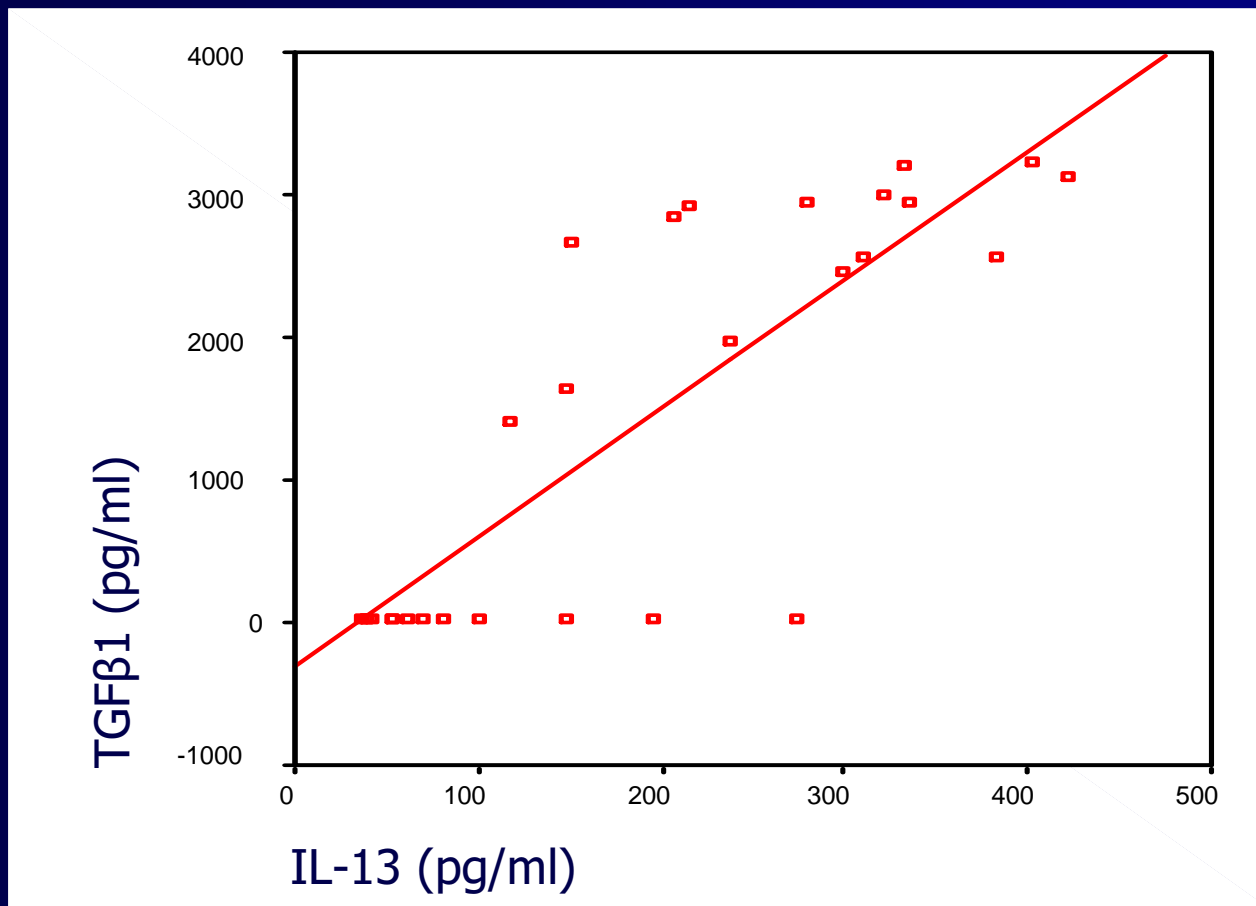
# Επίπεδα της IL-18 στα προκλητά πτύελα



# Συσχέτιση των επιπέδων της IL-18 και IL-13 στο σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα



# Συσχέτιση των επιπέδων της IL-18 και TGFβ1 στο σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα



## Αποτελέσματα

- Χαμηλότερα επίπεδα IL-18 στα προκλητά πτύελα σθενών με σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα και στους καπνιστές με άσθμα συγκριτικά με τους μη καπνιστές ασθενείς με άσθμα ( $p=0.004$  and  $p=0.049$ , αντίστοιχα).
- Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ IL-18, ECP, ηωσινόφιλων και AHR στους ασθενείς με σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα.
- Συσχετίσεις στους ασθενείς με ήπιο άσθμα, καπνιστές και μη
  - $r=-0.636$ ,  $p=0.026$  για τη PD20meth και  $r=-0.495$ ,  $p=0.043$  για FEV1 % pred, στους μη καπνιστές με άσθμα
  - $r=0.765$ ,  $p=0.006$  για τη PD20meth και  $r=0.768$ ,  $p=0.001$  για FEV1 % pred, στους καπνιστές με άσθμα
- Συσχέτιση των επιπέδων της IL-18 με τα επίπεδα IL-13 και (TGF)-b1 στα προκλητά πτύελα.

# Συμπεράσματα

- Η IL-18 συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών προκαλώντας χρόνια φλεγμονή στο σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα.
- Η IL-18 συμμετέχει στην χρόνια φλεγμονή πλθανά μέσω ενός μονοπατιού ανεξάρτητου από τα ηωσινόφιλα.
- Η σχέση της IL-18 με την IL-13 και το TGF-β1 υποδεικνύει τη συμμετοχή της στη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση.