

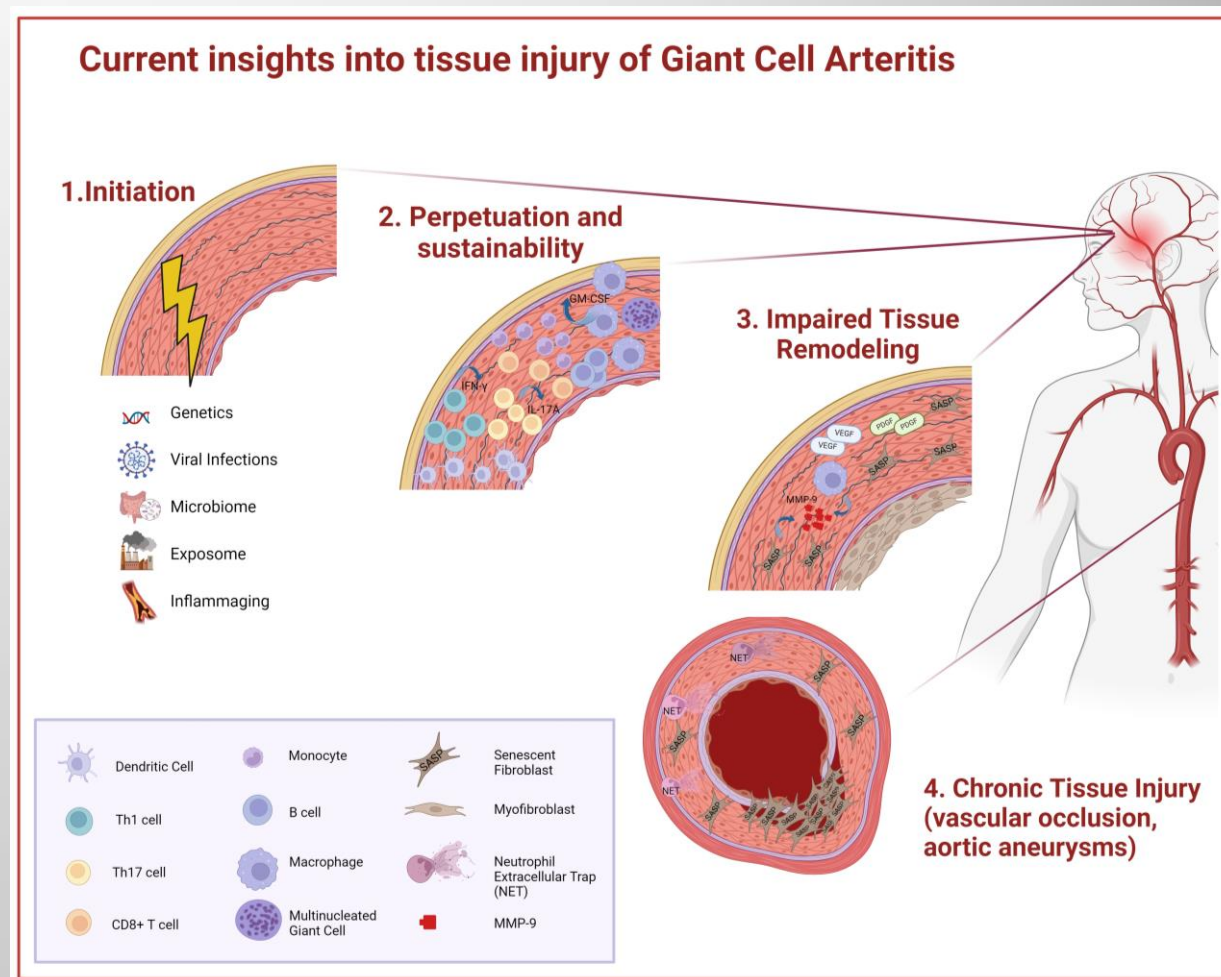
Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ 18F-FDG PET/CT ΣΤΗΝ ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΕΡΓΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΝΕΡΓΩΝ ΦΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ, ΑΛΛΑ ΟΧΙ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ: ΠΡΩΙΜΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Παλαμηδάς Δ.Α.¹, Καλυκάκης Γ.^{2,3}, Μπενάκη Δ.⁴, Χατζής Λ.^{1,5}, Αργυροπούλου Ο.¹, Πάλλα Π.¹, Κόλλια Α.³, Καφούρης Π.³, Μεταξάς Μ.³, Γουλές Α.¹, Μικρός Ε.⁴, Καμπάς Κ.⁶, Αναγνωστόπουλος Κ.³, Τζιούφας Α.Γ.^{1,5}

1. Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2. Τμήμα Πληροφορικής, Ιόνιο Πανεπιστήμιο
3. Τμήμα PET-CT, Κέντρο Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής & Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
4. Τμήμα Φαρμακευτικής Χημείας, Φαρμακευτική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
5. Εργαστήριο Ανοσολογίας, Κέντρο Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής & Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών
6. Εργαστήριο Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Ανοσολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

Εισαγωγή

Η Γιγαντοκυτταρική Αρτηρίτιδα (GCA) μπορεί να επηρεάσει τις κροταφικές αρτηρίες (cranial-GCA) ή να παρουσιαστεί ως συστηματική ασθένεια που εκτείνεται στα μεγάλα αγγεία (LVV). Μέθοδοι απεικόνισης που περιλαμβάνουν την 18 F-FDG PET/CT χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της LVV. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα που διηθούν τον αγγειακό ιστό, είναι ο κύριος, αλλά όχι ο μοναδικός κυτταρικός τύπος που συμβάλλει στην ένταση του σήματος της FDG-PET/CT, μέσω της αυξημένης γλυκόλυσης.



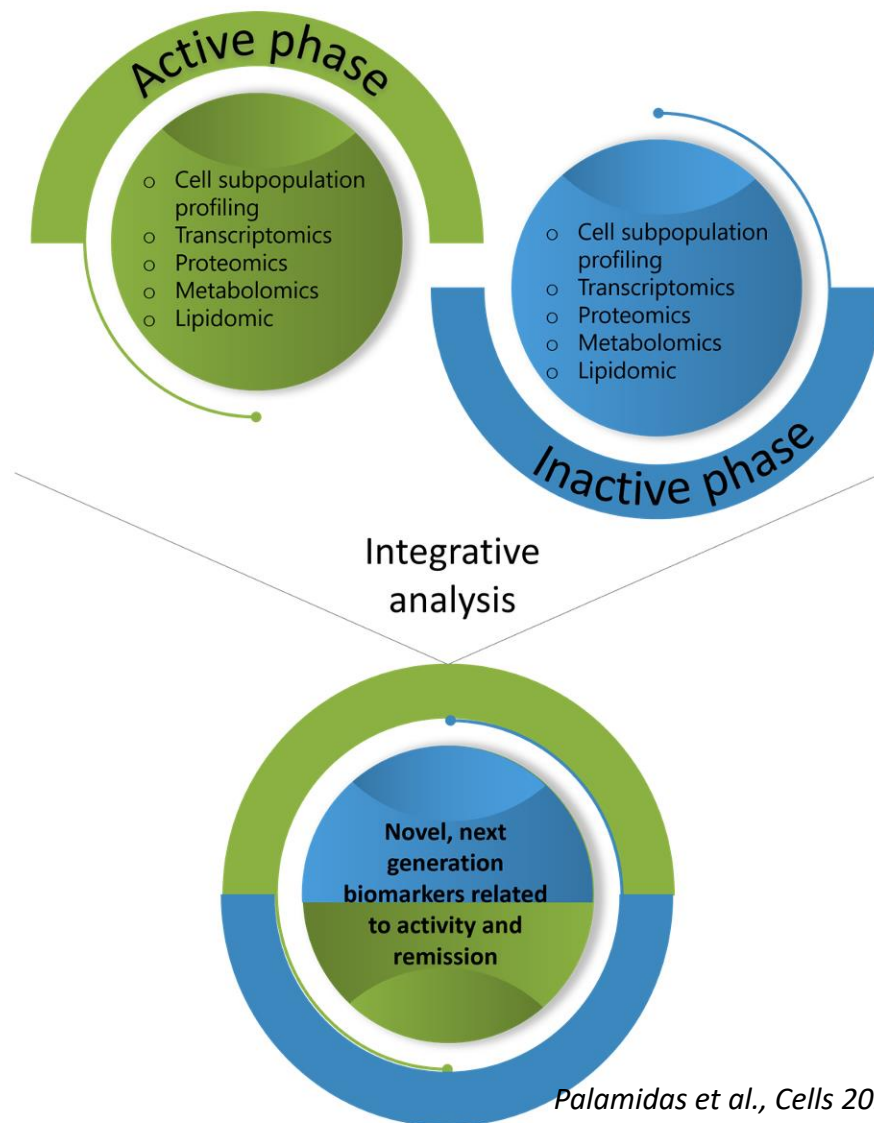
Σκοπός της μελέτης

- Συσχέτιση της Ενεργότητας - Ανεργότητας της νόσου με διαλυτούς διαμεσολαβητές της φλεγμονής
- ✓ Ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων
- ✓ Ανάλυση φλεγμονωδών κυτταροκινών σχετιζόμενων με μακροφάγα στο περιφερικό αίμα
- ✓ Μεταβολομική ανάλυση στο περιφερικό αίμα



Δημιουργία νέων εργαλείων
διαστρωμάτωσης των ασθενών με ΓΑ

Μελέτη της νόσου σε 2 φάσεις και ενσωμάτωση πολλαπλών βιολογικών δεδομένων με σκοπό την ανάπτυξη Νέας Γενιάς Βιοδεικτών



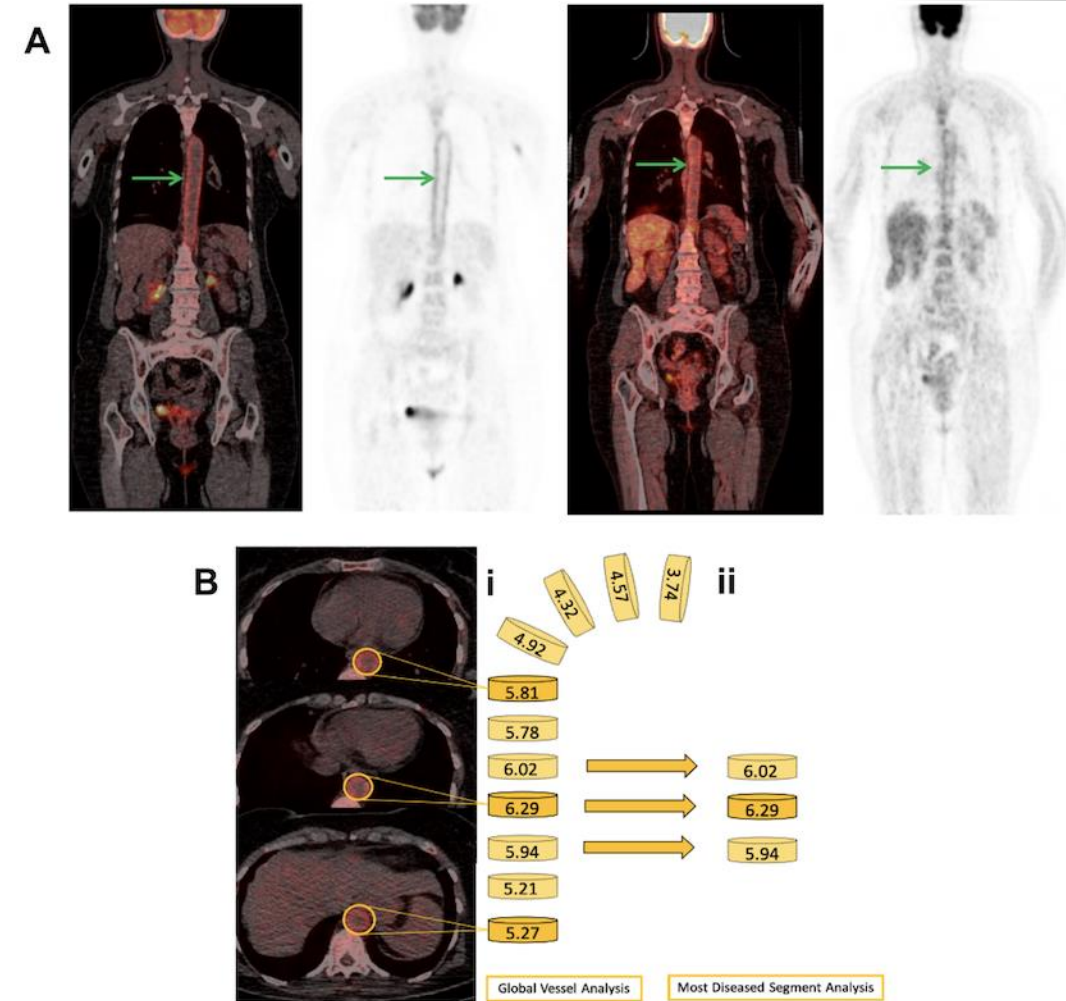
Ασθενείς

- 13 Ασθενείς με Αγγειίτιδα μεγάλων αγγείων (LV-GCA)
- 14 Ασθενείς με Κροταφική αγγειίτιδα (cranial-GCA)
- 14 Ασθενείς με Ρευματική Πολυμυαλγία (PMR)

Φάσεις της νόσου που μελετώνται →

- ✓ Κατά τη διάγνωση – προτού την έναρξη θεραπείας
- ✓ Κατά την ύφεση - 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας

- Διενέργεια ^{18}F -FDG PET/CT στις 2 φάσεις της νόσου στους LV-GCA ασθενείς και υπολογισμός ειδικών μετρήσεων (PETVAS, TBR κ.α.)
- Συλλογή ορού περιφερικού αίματος στις 2 χρονικές στιγμές για περαιτέρω αναλύσεις



Εικόνα 1: **A)** Ασθενής που υποβλήθηκε σε FDG-PET/CT έδειξε αυξημένη πρόσληψη FDG στην κατιούσα θωρακική αορτή (πράσινα βέλη) κατά τη διάγνωση (αριστερό πάνελ, $TBR: 6,08$), σε σύγκριση με την ύφεση της νόσου (δεξί πάνελ, $TBR: 2,39$). **B)** Αναπαράσταση υπολογισμού των *i.* TBR_{GLOBAL} και *ii.* TBR_{MDS} .

Μέθοδοι

- **Cytometric Bead Array** → Ποσοτικοποίηση πολλαπλών κυτταροκινών στο ίδιο δείγμα ορού αίματος με βάση την κυτταρομετρία ροής
- **13 φλεγμονώδη μόρια σχετιζόμενα με μακροφάγα** → Arginase, IFN- γ , IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-1RA, IL-1 β , IL-23, IL-4, IL-6, IP-10, TARC, TNF- α

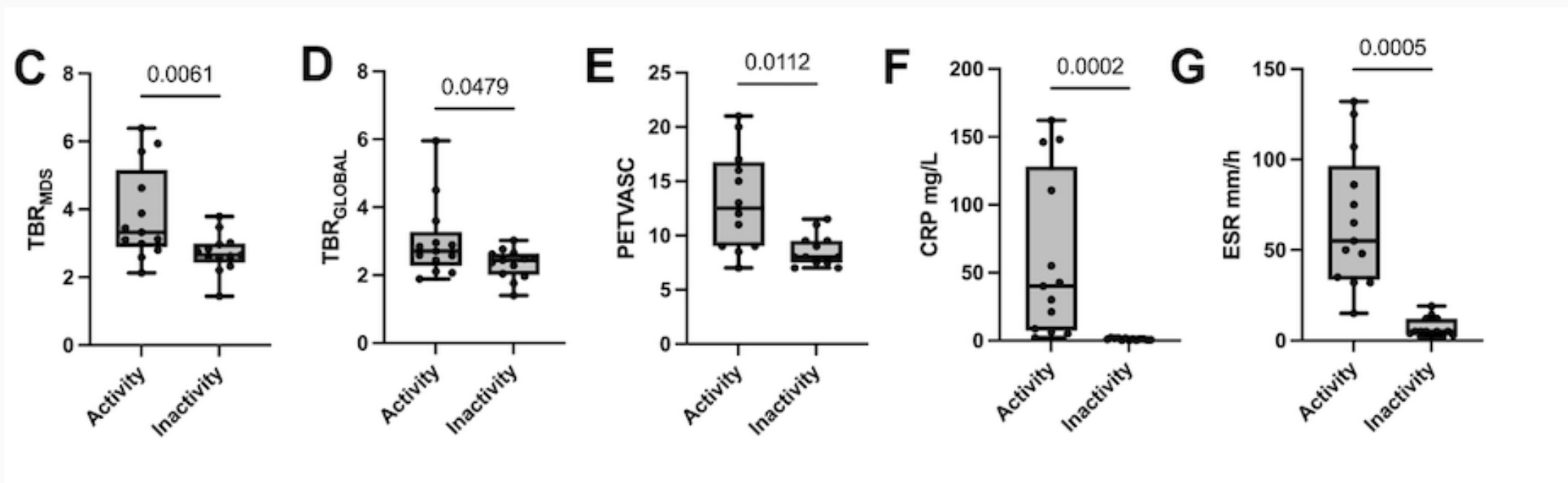
Μεταβολομική ανάλυση ορού αίματος με 1H-NMR → Ενσωμάτωση ήδη δημοσιευμένων μεταβολομικών δεδομένων [Iliou et al. *Rheumatology (Oxford)*, 2023]

Λιπίδια: 18 σήματα λιπιδίων [CH₃- (χοληστερόλη), CH₃- (κυρίως HDL), CH₂- (λιπαρά οξέα), N-ακετυλογλυκοπρωτεΐνες (NCH₃-)GlycA/B κ.α.]

Μεταβολίτες: 3-Υδροξυβουτυρικό οξύ, Αλανίνη, Οξικό οξύ, Γλουταμίνη, Ακετόνη, Ιστιδίνη, Ισολευκίνη, Χολίνη, Κιτρικό οξύ, Λευκίνη, Κρεατίνη, Λυσίνη, Κρεατινίνη, Φαινυλαλανίνη, Τυροσίνη, Διμεθυλοσουλφόνη, Βαλίνη, Γλυκίνη, Γαλακτικό οξύ, Μυρμηκικό οξύ.

Αποτελέσματα (1)

- Οι ειδικές απεικονιστικές μετρήσεις και οι δείκτες φλεγμονής μειώνονται σημαντικά από την Ενεργό στην Ανενεργό φάση της νόσου

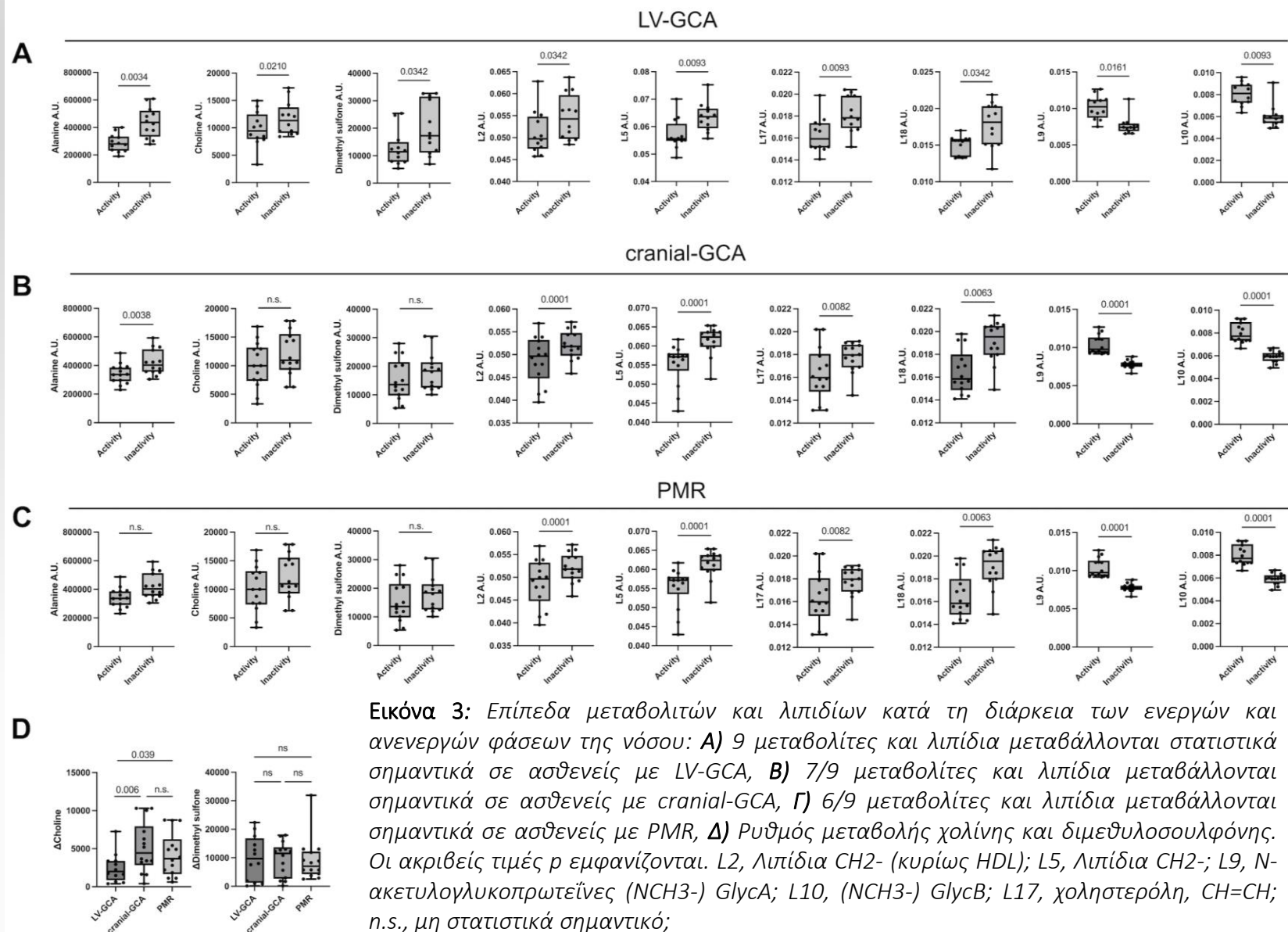


Εικόνα 2: Οι τιμές των: **A)** TBR_{MDS} , **B)** TBR_{GLOBAL} και **Γ)** $PETVASC$ κατά την ενεργό και ανενεργό νόσο [3,4].

Αποτελέσματα (2)

- Τα επίπεδα κυτταροκινών δεν μεταβάλλονται σημαντικά στην ομάδα των LV-GCA ασθενών μεταξύ των 2 φάσεων της νόσου
- Τα επίπεδα 3 μεταβολιτών και 6 τάξεων λιπιδίων μεταβάλλονται σημαντικά από την ενεργό προς την ανενεργό φάση της νόσου

Αποτελέσματα (2)



Εικόνα 3: Επίπεδα μεταβολιτών και λιπιδίων κατά τη διάρκεια των ενεργών και ανενεργών φάσεων της νόσου: **A)** 9 μεταβολίτες και λιπίδια μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά σε ασθενείς με LV-GCA, **B)** 7/9 μεταβολίτες και λιπίδια μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενείς με cranial-GCA, **Γ)** 6/9 μεταβολίτες και λιπίδια μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενείς με PMR, **Δ)** Ρυθμός μεταβολής χολίνης και διμεθυλοσουλφόνης. Οι ακριβείς τιμές *p* εμφανίζονται. L2, Λιπίδια CH₂- (κυρίως HDL); L5, Λιπίδια CH₂-; L9, N-ακετυλογλυκοπρωτεΐνες (NCH₃-) GlycA; L10, (NCH₃-) GlycB; L17, χοληστερόλη, CH=CH; n.s., μη στατιστικά σημαντικό;

✓ Η χολίνη και η διμεθυλοσουλφόνη μεταβάλλονται από την ενεργό στην ανενεργό νόσο αποκλειστικά στην ομάδα των LV-GCA σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (B-Γ).

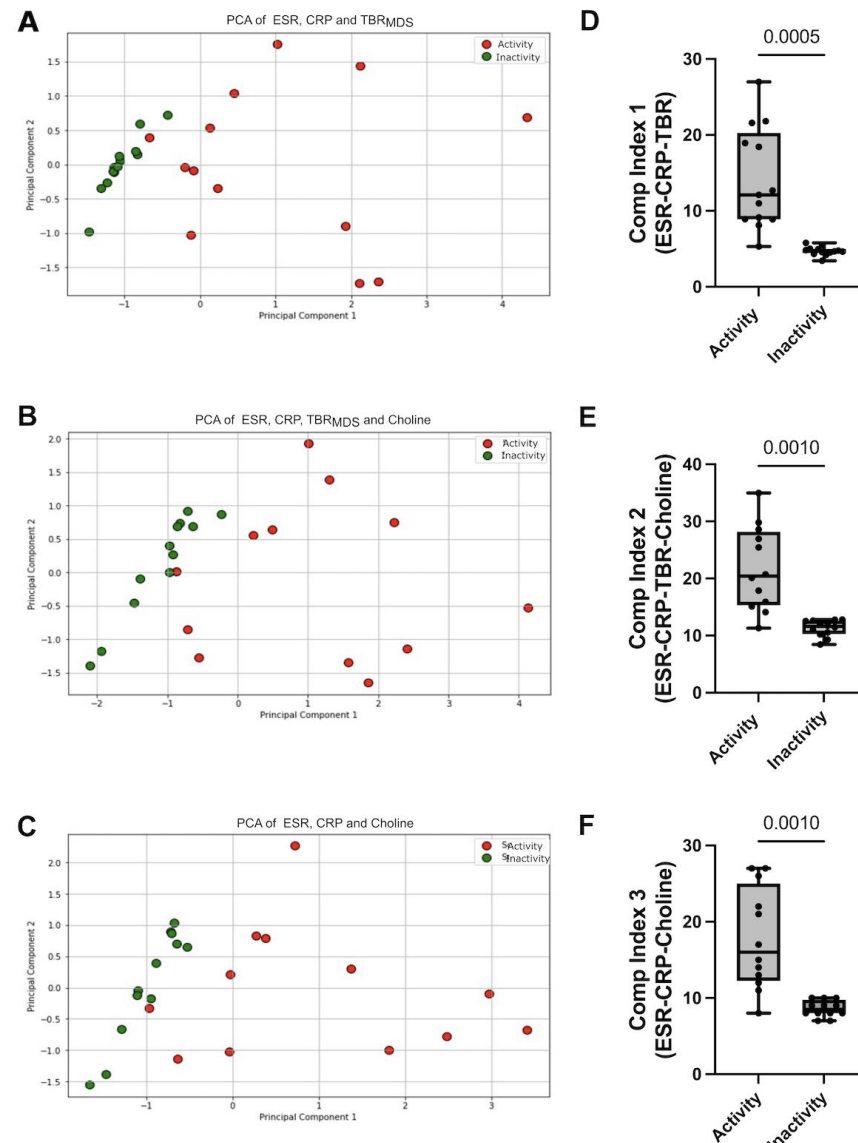
✓ Η μεταβολή της χολίνης, ωστόσο, φαίνεται να είναι αποκλειστικά στην ομάδα LV-GCA (Δ).

✓ Επομένως, από όλους τους φλεγμονώδης διαμεσολαβητές που μελετήθηκαν επιλέχθηκε η χολίνη για την παραγωγή σύνθετων δεικτών ενεργότητας της νόσου.

Αποτελέσματα (3)

- Πραγματοποιήθηκε ανάλυση PCA με σκοπό τη δημιουργία σύνθετων δεικτών ενεργότητας της νόσου συνδυάζοντας:
 - ✓ Απεικονιστικές παραμέτρους (TBR_{MDS})
 - ✓ Βιοδείκτες ορού (Χολίνη)
 - ✓ Δείκτες φλεγμονής (ESR, CRP)

Και οι 3 σύνθετοι δείκτες που προτείνονται μπορούν να διαχωρίσουν ικανοποιητικά τις 2 φάσεις της νόσου σε σύγκριση με τον λόγο TBR_{MDS} μόνο



Εικόνα 4: Α) Σύνθετος Δείκτης 1 με χρήση ESR, CRP, TBR_{MDS} , Β) Σύνθετος Δείκτης 2 με χρήση ESR, CRP, TBR_{MDS} και χολίνης, και Γ) Σύνθετος Δείκτης 3 με χρήση ESR, CRP, και χολίνης. Η οριζόντια γραμμή στα πλαίσια αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή. Οι ακριβείς τιμές p εμφανίζονται στα διαγράμματα.

Συμπεράσματα

- ✓ Η μελέτη των συστηματικών αγγειϊδων με το μοντέλο συλλογής δεδομένων σε 2 φάσεις της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική
- ✓ Η ενσωμάτωση πολλαπλών βιολογικών δεδομένων δύναται να αλλάξει την ανάπτυξη βιοδεικτών στα αυτοάνοσα νοσήματα
- ✓ Η ενσωμάτωση βιολογικών, απεικονιστικών και κλινικών δεδομένων κρίνεται απαραίτητη στην ανάδειξη νέων, ευαίσθητων δεικτών ενεργότητας της νόσου
- ✓ Η ανάδειξη νέων βιοδεικτών σχετιζόμενων με απεικονιστικά δεδομένα PET/CT δύναται να εντοπίσει νέα μόρια-υποψήφια ως ειδικά ραδιοφάρμακα

Η παρούσα μελέτη τονίζει τη σημασία των παραπάνω με τα συγκεκριμένα πρώιμα αποτελέσματα