



Η πρωτεωμική ως εργαλείο ανίχνευσης βιοδεικτών στην ινομυαλγία: Μια συστηματική ανασκόπηση

Γκούβη Α.¹, Τσιόγκας Σ.¹, Γραμματικοπούλου Μ.¹, Γουλής Δ.², Μπόγδανος Δ.¹

1: Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
2: Μονάδα Ενδοκρινολογίας - Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Ινομυαλγία: Χρόνιος εκτεταμένος μυοσκελετικός πόνος, κόπωση, διαταραχές ύπνου, γνωσιακά προβλήματα, πολλαπλά σωματικά συμπτώματα

Διάγνωση: Κλινικά κριτήρια – δεν υπάρχει gold standard

Περιγραφές ασθενών:

- Νιώθω μόνιμα άρρωστος
- Δεν μπορώ να προβλέψω πότε θα είμαι καλά
- Δεν μπορώ να έχω κοινωνική ζωή
- Ακόμα και η πιο μικρή δουλειά αποτελεί πρόκληση

Συχνότητα στον πληθυσμό:

- Επιπολασμός: 2-3% στον γενικό πληθυσμό
- Πολύ υψηλότερος σε συγκεκριμένες ομάδες:
 - Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου 15,2%
 - Αιμοκαθαρούμενοι 6,3%
 - ΣΔ2 14,8%
 - Αδαμαντιάδη – Behçet 80%



Παθοφυσιολογία



ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ
PROTEOMICS



Central sensitization? Αυξημένη ευαισθησία στον πόνο, υψηλά επίπεδα ουσίας P στο ENY, fMRI: υψηλή δραστηριότητα σε περιοχές που σχετίζονται με τον πόνο



Φλεγμονή; IL-1 β , IL-6, TNF- α σε κάποιες μελέτες, ελάχιστα δεδομένα



Νευροενδοκρινής διαταραχή; Άξονας υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων



Διαταραχή αυτόνομου; Γενετικοί παράγοντες; Κατεχολαμινεργικά μονοπάτια;

Σκοπός της μελέτης και σχεδιασμός



Στρατηγική αναζήτησης και
βάσεις δεδομένων



Σύνθεση δεδομένων που αφορούν στο
πρωτόγραμμα ασθενών με ινομυαλγία

Μελέτες παρατήρησης

Ταυτοποίηση πρωτεϊνών σε
πλάσμα, σίελο, ΕΝΥ, ορό κι αίμα

Συσχέτιση των πρωτεϊνών με
κλίμακες πόνου και ποιότητας ζωής

Συγγραφέας, έτος, χώρα,
χρηματοδότηση, βιολογικό
υλικό αριθμός ασθενών και
μαρτύρων, φύλο, ηλικία,
κριτήρια αποκλεισμού
διαγνωστικά κριτήρια
ινομυαλγίας,
συννοσηρότητες, κλίμακες
(VAS, FIQ, tender points,
Symptom Severity Scale,
Beck depression and
anxiety index, WPI,
FACIT, PSQI, HADS),
βάση δεδομένων,
πρωτεΐνες





Αποτελέσματα:

Πρωτεΐνες	Μελέτες	Επίπεδα	Υγρά	Ρόλος
Σιδηροφυλλίνη	3	Υψηλά	Σίελος, πλάσμα	Σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη, προστασία από τοξικότητα σιδήρου. Οξειδωτικό στρες ; Fe συμπαράγοντας για σεροτονίνη
A,β,γ άλυσιο ινωδογόνου	3	-	Πλάσμα, ορός	Πολυμερίζονται σε ινική, καταρράκτης πήξης. Πολλές πρωτεΐνες πήξης και ινωδόλυσης διαταραγμένες σε ινομυαλγία
Συμπλήρωμα C4A, C1QC	3	Υψηλά	ENY, πλάσμα, ορός	Κλασικός καταρράκτης συμπληρώματος. IgM/IgG ανοσοσυμπλέγματα οδηγούν σε σύμπλεγμα λύσης μεμβράνης
Τρανσαλδολάση	2	Υψηλά	Σίελος	Μονοπάτι πεντόζης, παραγωγή NADPH. Οξειδωτικό στρες
Προφιλίνη-1	3	-	Σίελος, ορός	Πρωτεΐνη που δεσμεύει την ακτίνη, κυτταροσκελετός και επισκευή DNA
PGAM1	2	Υψηλά	Σίελος	Γλυκόλυση, anti-PGAM1 σε MS, αυτοάνοση ηπατίτιδα
A2- μακροσφαιρίνη	2	Υψηλά	Πλάσμα	Αναστολέας πρωτεάσης, ρόλος σε φλεγμονή, πήξη και αυτοανοσία
Απολιποπρωτεΐνη C3	2	Υψηλά	ENY, πλάσμα	Αθηρογόνος, ασθενείς με ινομυαλγία έχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο
Απποσφαιρίνη	2	Υψηλά	Πλάσμα	Οξείας φάσης, συνδέει αιμοσφαιρίνη, προστασία από τοξικότητα σιδήρου, οξειδωτικό στρες ;



Αποτελέσματα:

Πρωτεΐνες	Μελέτες	Επίπεδα	Υγρά	Ρόλος
Θρομβοσπονδίνη-1	2	-	Πλάσμα, ορός	Σχέση με καταρράκτη πήξης
Αμυλοειδές ορού	2	Υψηλά	Πλάσμα, ορός	Πρωτεΐνη οξείας φάσης
Καλγρανουλίνη C	2	Υψηλά	Ορός, σίελος	Χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο, S100. Πολλοί ρόλοι: κυτταροσκελετός, διαφοροποίηση κυττάρων, οξειδωτικό στρες
Καλγρανουλίνη A	2	Υψηλά	Σίελος	
Τμήματα ανοσοσφαιρινών: Ig lambda-2 chain C regions, Ig kappa chain region, Ig alpha-1 chain region	3	-	Σίελος, ορός, πλάσμα	Ανοσιακή απόκριση Αυξημένη επίπτωση ανοσοανεπάρκειας σε ασθενείς με ινομυαλγία και αντίστροφα αυξημένη επίπτωση ινομυαλγίας σε ασθενείς με πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες



Αποτελέσματα:

Χώρα: Ευρώπη (8), Ταιβάν (2)

Υγρά: ΕΝΥ (2), σίελος (2), πλάσμα (2), ορός (4),

Δείγμα: Ρευματολογικές κλινικές, σύλλογοι ασθενών με ινομυαλγία

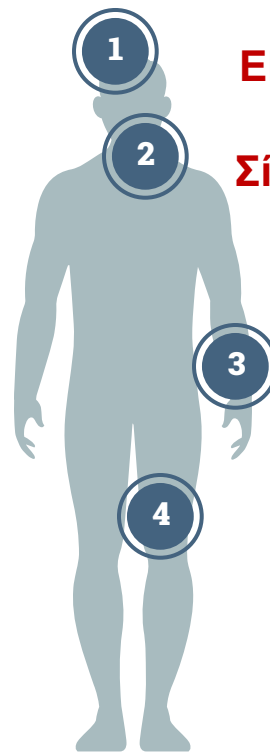
Μάρτυρες: Υγιείς μάρτυρες, μάρτυρες με πόνο (φλεγμονώδη, μη φλεγμονώδη)

Φύλο: Γυναίκες (6), μεικτό δείγμα (2), γυναίκες ασθενείς μεικτοί μάρτυρες (1), άγνωστο (1)

Φάρμακα: 5 μελέτες, TCA, SNRIs, SSRIs, βενζοδιαζεπίνες, αντιεπιληπτικά

Κλίμακες: Αυθαίρετη επιλογή από μελετητές

Πρωτεΐνες: 3328 πρωτεΐνες



ΕΝΥ: 1721 πρωτεΐνες, 12 σημαντικές

Σίελος: 480 πρωτεΐνες, 21 σημαντικές

Πλάσμα: 647 πρωτεΐνες, 43 σημαντικές

Ορός: 480 πρωτεΐνες, 47 σημαντικές





Συσχέτιση με κλίμακες; Σηματοδοτικά μονοπάτια;

•Τρανσαλδολάση και PGAM1: Όχι συσχέτιση με κλίμακες VAS, FIQ

Bazzichi, L., Ciregia, F., Giusti, L., Baldini, C., Giannaccini, G., Giacomelli, C., Sernissi, F., Bombardieri, S., & Lucacchini, A. (2009). Detection of potential markers of primary fibromyalgia syndrome in human saliva. *Proteomics. Clinical applications*, 3(11), 1296–1304

•Keratin type II: Συσχέτιση με BDI (Κατάθλιψη)

Han, C. L., Sheng, Y. C., Wang, S. Y., Chen, Y. H., & Kang, J. H. (2020). Serum proteome profiles revealed dysregulated proteins and mechanisms associated with fibromyalgia syndrome in women. *Scientific reports*, 10(1), 12347.

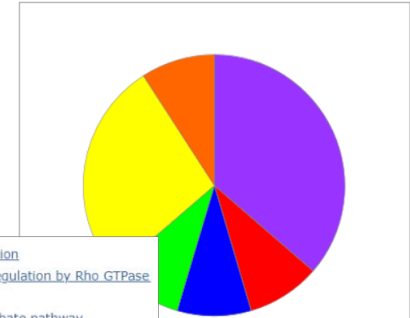
•A2 μακροσφαιρίνη και σιδηροφυλλίνη πλάσματος: συσχέτιση με μέτριο ή σοβαρό πόνο

Wåhlén, K., Ernberg, M., Kosek, E., Mannerkorpi, K., Gerdle, B., & Ghafouri, B. (2020). Significant correlation between plasma proteome profile and pain intensity, sensitivity, and psychological distress in women with fibromyalgia. *Scientific reports*, 10(1), 12508

•Ορισμένες πρωτεΐνες διαφοροποιούν την ινομυαλγία σε 2 υποομάδες: με προέχον σύμπτωμα τον πόνο και την δυσκαμψία

Hsu, W. H., Han, D. S., Ku, W. C., Chao, Y. M., Chen, C. C., & Lin, Y. L. (2022). Metabolomic and proteomic characterization of sng and pain phenotypes in fibromyalgia. *European journal of pain (London, England)*, 26(2), 445–462.

PANTHER Pathway
Total # Genes: 18 Total # pathway hits: 11



- [Blood coagulation](#)
- [Cytoskeletal regulation by Rho GTPase](#)
- [Glycolysis](#)
- [Pentose phosphate pathway](#)
- [Plasminogen activating cascade](#)
- [p53 pathway](#)

Μονοπάτια που συμμετέχουν οι πρωτεΐνες

First author	Selection		Comparability		Proteomics			Total score	
	Case definition	Cases representativeness	Controls selection	Controls representativeness	Age-controlled	Sex-controlled	Methodologic reporting, preparation, spectrometric analysis		Human database identification
Bazzichi [39]	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Ciregia [38]	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Fineaschi [37]	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Han [46]	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Hsu [45]	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Khoonsari [42]	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Khoonsari [43]	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Ramirez-Tejero [40]	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Ruggiero [43]	*	*	*	*	*	*	*	*	5
Wåhlén [44]	*	*	*	*	*	*	*	*	9

Ποιότητα των μελετών



Συμπεράσματα

- Μεταβολισμός σιδήρου και ινομυαλγία; Σίδηρος συμπράγοντας σε παραγωγή σεροτονίνης, εξηγεί συμπτώματα κατάθλιψης και κόπωση;
- Απομονώθηκαν πολλαπλές πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον καταρράκτη της πήξης, του συμπληρώματος, τη φλεγμονή, τον μεταβολισμό του σιδήρου και κυρίως το οξειδωτικό στρες.
- Η ινομυαλγία φαίνεται συσχετίζεται κυρίως με το οξειδωτικό στρες, καθώς πολλές πρωτεΐνες που προστατεύουν τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες ήταν απορυθμισμένες.
- Περιορισμοί: Φλεγμονή λόγω συγχυτικών παραγόντων; Παχυσαρκία; Φάρμακα αναφέρονται μόνο από 5 συγγραφείς: Μπορεί να τροποποιήσουν τα αποτελέσματα πρωτεωμικών μελετών λόγω μεταβολών στην βιοδιαθεσιμότητα, οι πρωτεΐνες συνδέονται με φάρμακα



Βιβλιογραφία

- Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 3;172(5):ITC33–48.
- Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med.* 2011 Nov 1;43(7):495–502.
- Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis.* 28(1):928–31.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160–72.
- Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc).* 2017 Nov 22;149(10):441–8.
- Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017 Sep;37(9):1527–39.
- Marques AP, Santo A de S do E, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356–63.
- Ting T v, Barnett K, Lynch-Jordan A, Whitacre C, Henrickson M, Kashikar-Zuck S. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr.* 2016 Feb;169:181-7.e1.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019 Jun;20(6):611–28.
- Khoo T, Hill CL, Hoon E, Whittle S. Patient Perspectives of Disease Activity, Medications and Substance Use in People with Fibromyalgia. *Open Access Rheumatol.* 2022;14:87–95.
- Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998 Jun;315(6):367–76.
- Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul 15;59(7):961–7.
- Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2125–33.
- Cánovas R, León I, Roldán MD, Astur R, Cimadevilla JM. Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Oct;48(10):1273–8.
- Coppieters I, Ickmans K, Cagnie B, Nijs J, de Pauw R, Noten S, et al. Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2015;18(3):E389-401.
- Bell T, Trost Z, Buelow MT, Clay O, Younger J, Moore D, et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018 Sep;40(7):698–714.
- Løge-Hagen JS, Sæle A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AI. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019 Feb 15;245:1098–105.
- Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, Bixho I, Arnold LM, Edwards RR, et al. The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):166–74.
- Staud R. Autonomic dysfunction in fibromyalgia syndrome: postural orthostatic tachycardia. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Dec;10(6):463–6.
- Penn IW, Chuang E, Chuang TY, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between migraine and fibromyalgia: retrospective cohort analyses of two populations. *BMJ Open.* 2019 Apr 8;9(4):e026581.
- Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol.* 2014 Apr;20(3):146–50.
- Scolnik M, Vasta B, Hart DJ, Shipley JA, McHugh NJ, Pauling JD. Symptoms of Raynaud’s phenomenon (RP) in fibromyalgia syndrome are similar to those reported in primary RP despite differences in objective assessment of digital microvascular function and morphology. *Rheumatol Int.* 2016 Oct;36(10):1371–7.
- Watson NF, Buchwald D, Goldberg J, Noonan C, Ellenbogen RG. Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep;60(9):2839–44.
- Goldenberg DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia. *Am J Med.* 2009 Dec;122(12):S14–21.
- WOLFE F, CLAUW DJ, FITZCHARLES MA, GOLDENBERG DL, HÄUSER W, KATZ RS, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1113–22.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):319–29.
- Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, et al. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): An Evidence-Based and Multidimensional Approach to Classifying Chronic Pain Conditions. *J Pain.* 2014 Mar;15(3):241–9.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019 Jun;20(6):611–28.