

Βιοχημικοί δείκτες παρακολούθησης της ΧΑΠ

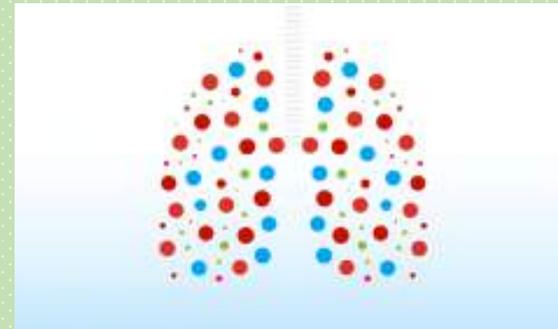
Κεχαγιά Μαρία

Ιατρός Βιοπαθολόγος- Μικροβιολόγος



Βιοχημικοί δείκτες- Βιοδείκτες

- Ποικίλες εφαρμογές
- Ποικίλες ερευνητικές μεθοδολογίες



Βιοδείκτες

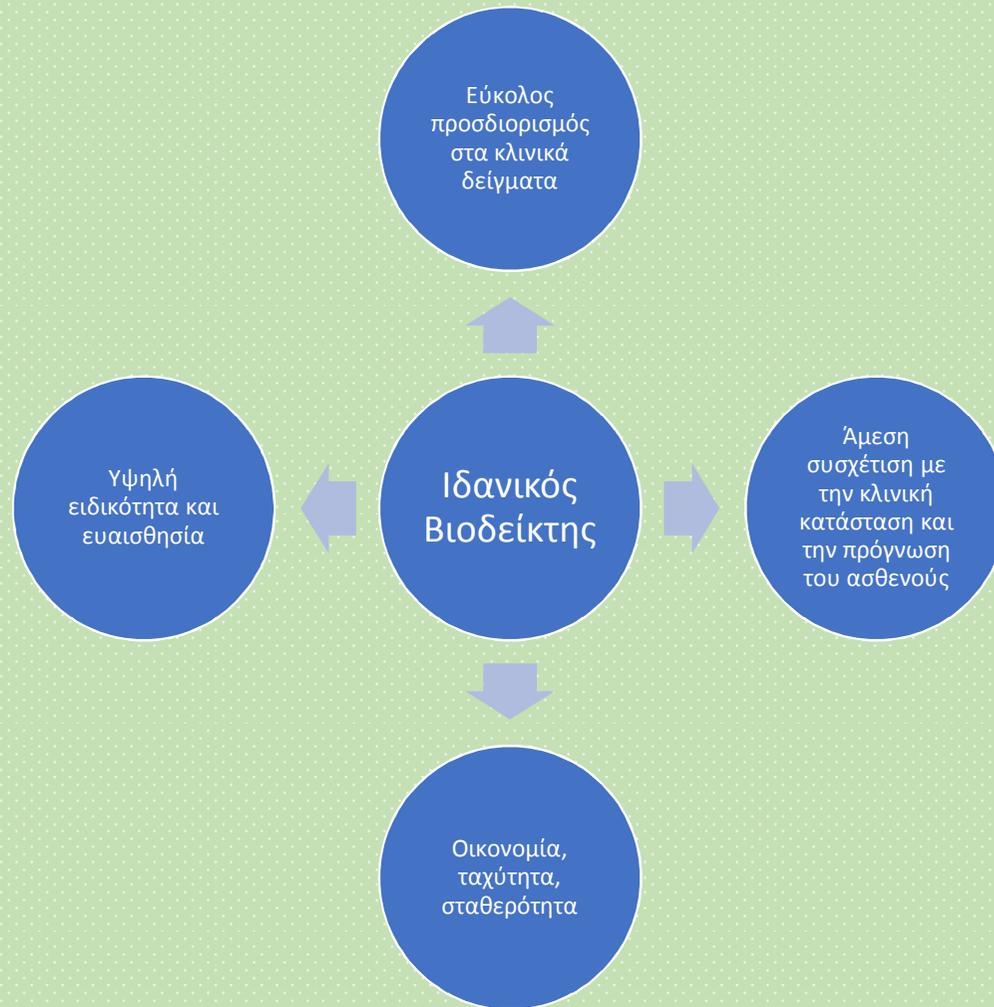
- ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

- Αυξημένη ερευνητική δραστηριότητα στην ορολογία  αυξημένη ασάφεια
- 2001 WHO: "... ουσία, δομή ή διαδικασία ή που δύναται να προσδιορισθεί στον οργανισμό και η οποία επηρεάζει ή προβλέπει τη επίπτωση νόσου ή έκβασης αυτής..."
- 2001 Biomarker Definition Group National Institutes of Health: "...χαρακτηριστικό, το οποίο να μπορεί ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΑ να μετρηθεί και να αξιολογηθεί, ενδεικτικό φυσιολογικών ή παθολογικών βιολογικών διεργασιών ή ανταπόκρισης σε φαρμακολογική θεραπεία"

- Κλινικό καταληκτικό σημείο (clinical end point): χαρακτηριστικό το οποίο εκφράζει την κλινική κατάσταση του ασθενούς.” A clinical end-point represents a characteristic or variable that reflects how a patient feels, functions or survives”
- Υποκατάστατο καταληκτικό σημείο (surrogate endpoint): έχει ως στόχο να υποκαταστήσει το κλινικό καταληκτικό σημείο και δεν μπορεί να γίνει αντιληπτό από τον ασθενή ως θετική ή αρνητική επίδραση.

- Σαφής βιολογική βάση η οποία να αιτολογεί την ερευνητική διαδικασία
- Επικύρωση (Validation)
- Ισχυρές ενδείξεις της ειδικότητας, της ευαισθησίας και της ακρίβειας με την οποία οι βιοδείκτες αντανακλούν τη βιολογική διαδικασία για τον προσδιορισμό της οποίας έχουν προταθεί
- Μελέτες αξιόπιστες: αναπαραγωγιμότητα αποτελεσμάτων
- Μελέτες αποτελεσματικές: “Efficiency considers, in a roughly quantitative way, the amount of effort and amount of return involved in addressing a series of questions in the process of development.”

- Ευρύτητα κλινικών εφαρμογών των βιοδεικτών δυσχεραίνει την ερευνητική μεθοδολογία
- Διαγνωστική εφαρμογή: cross sectional studies(διασκοπικές μελέτες)
- Προγνωστική εφαρμογή: longitudinal design (διαχρονικές μελέτες)
- Φάσεις μελετών, κατευθυντήριες οδηγίες, σχεδιασμός της μελέτης
- Sullivan Pepe M, Etzioni R, Feng Z, Potter JD, Thompson ML, Thornquist M, et al. **Phases of biomarker development for early detection of cancer**. J Natl Cancer Inst 2001;93(14): προτείνονται για μελέτη μοριακών βιοδεικτών κακοηθείας αλλά έχουν υιοθετηθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες που δραστηριοποιούνται στην μελέτη βιοδεικτών



Βιοδείκτες και ΧΑΠ

ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ;

Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful?

R.A. Stockley Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful?. Int. J. COPD. 2014; 9: 163–177

- **Επιδημιολογία της ΧΑΠ:**

- αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως αλλά αναμένεται να καταλάβει την τρίτη θέση έως το 2020. Για το λόγο αυτό η ΧΑΠ έχει αναγνωριστεί ως τομέας προτεραιότητας για χρηματοδότηση και ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών

- **FEV1:**

- Οι στόχοι της αξιολόγησης της ΧΑΠ είναι ο καθορισμός του βαθμού της απόφραξης, του αντικτύπου της νόσου στην κατάσταση υγείας του ασθενούς και του κινδύνου εμφάνισης παροξύνσεων, νοσηλειών ή θανάτου με απώτερο στόχο την ανάπτυξη κατάλληλων φαρμακευτικών θεραπειών. Το σημαντικότερο εργαλείο αυτή τη στιγμή είναι η σπιρομέτρηση η οποία διαθέτει επαναληψιμότητα και αντικειμενικότητα στον προσδιορισμό της απόφραξης, ενώ παράλληλα είναι μη επεμβατική και εύκολα προσβάσιμη. Εντούτοις, η FEV1 αν και σημαντική παράμετρος πρόβλεψης κλινικής έκβασης σε επίπεδο πληθυσμού, δεν διαθέτει ικανή ακρίβεια σε ατομικό επίπεδο και δεν μπορεί από μόνη της να καθορίσει τις θεραπευτικές επιλογές
- Θεωρείται ιδιαίτερα ανεπαρκής στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας θεραπειών που στοχεύουν στην αναχαίτηση της εξέλιξης της νόσου και στη μείωση των συνοσηροτήτων

- **Ετερογένεια της ΧΑΠ:**

- δίδεται έμφαση στην αναγνώριση και καθορισμό των επιμέρους κλινικών φαινοτύπων
- δεν έχουν ακόμα επιτευχθεί αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές που να επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών

- **Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις:**

- Σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας
- Αναγκαία η έγκαιρη αναγνώρισή τους και η πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν την εμφάνισή τους

- **Θεραπευτικοί στόχοι:**

- Βελτίωση ροής αέρα
- Συμπτωματική ανακούφιση
- Πρόληψη παροξύνσεων
- Τροποποίηση πορείας νόσου
- Τροποποίηση δομής του πνεύμονα
- Αντιμετώπιση εξωπνευμονικών εκδηλώσεων

Βιοδείκτες και ΧΑΠ

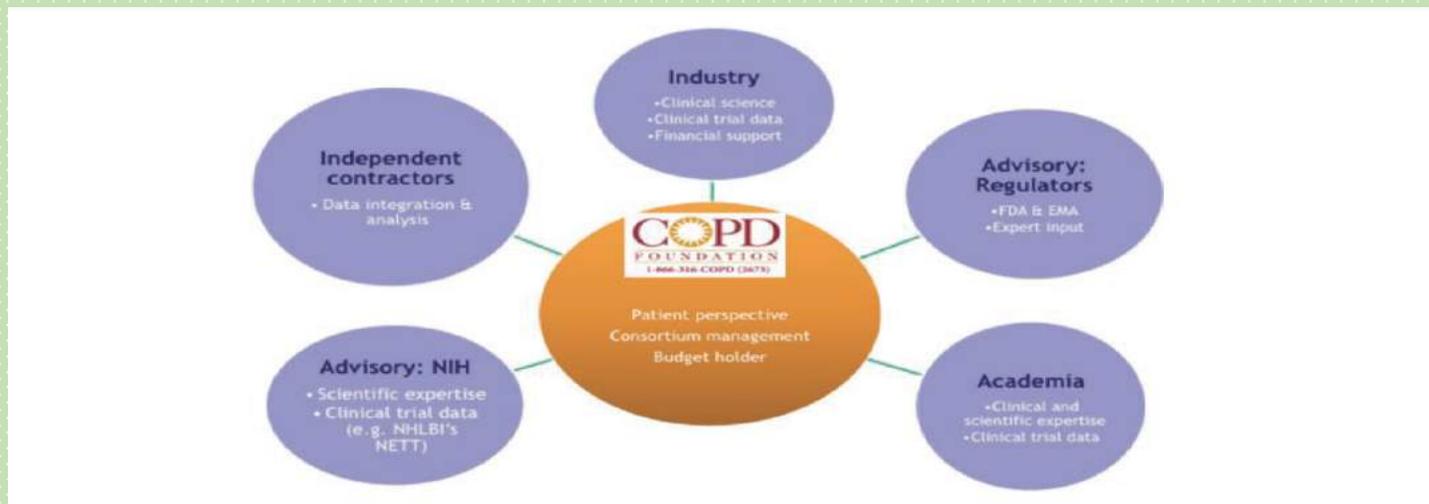
- ΣΗΜΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ...

- 2009: προτείνονται κριτήρια επιλογής βιοδεικτών προς αξιολόγηση, από τους Sin and Vestbo

TABLE 1. PROPOSED CRITERIA FOR DEVELOPING NOVEL BIOMARKERS OR OTHER SURROGATE MARKERS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

1. Is there a strong biological plausibility in terms of its role in the pathogenesis of disease?
 2. Is there a strong, consistent and independent association between the biomarker and chronic obstructive pulmonary disease?
 3. Is there a strong, independent association between the biomarker and hard clinical outcomes such as mortality and hospitalization?
 4. Is there evidence from randomized controlled trials that the biomarker is modifiable by interventions?
 5. Is there evidence from randomized controlled trials that changes in the biomarker status result in changes in an important (and accepted) clinical outcome (e.g. mortality, exacerbation, rate of decline in FEV₁, health status)?
-

- COPD Biomarkers Qualification Workshop
- COPD Biomarker Qualification Consortium (FDA- EMA- COPD Foundation- Heart, Lung and Blood Institute- Φαρμακοβιομηχανία)



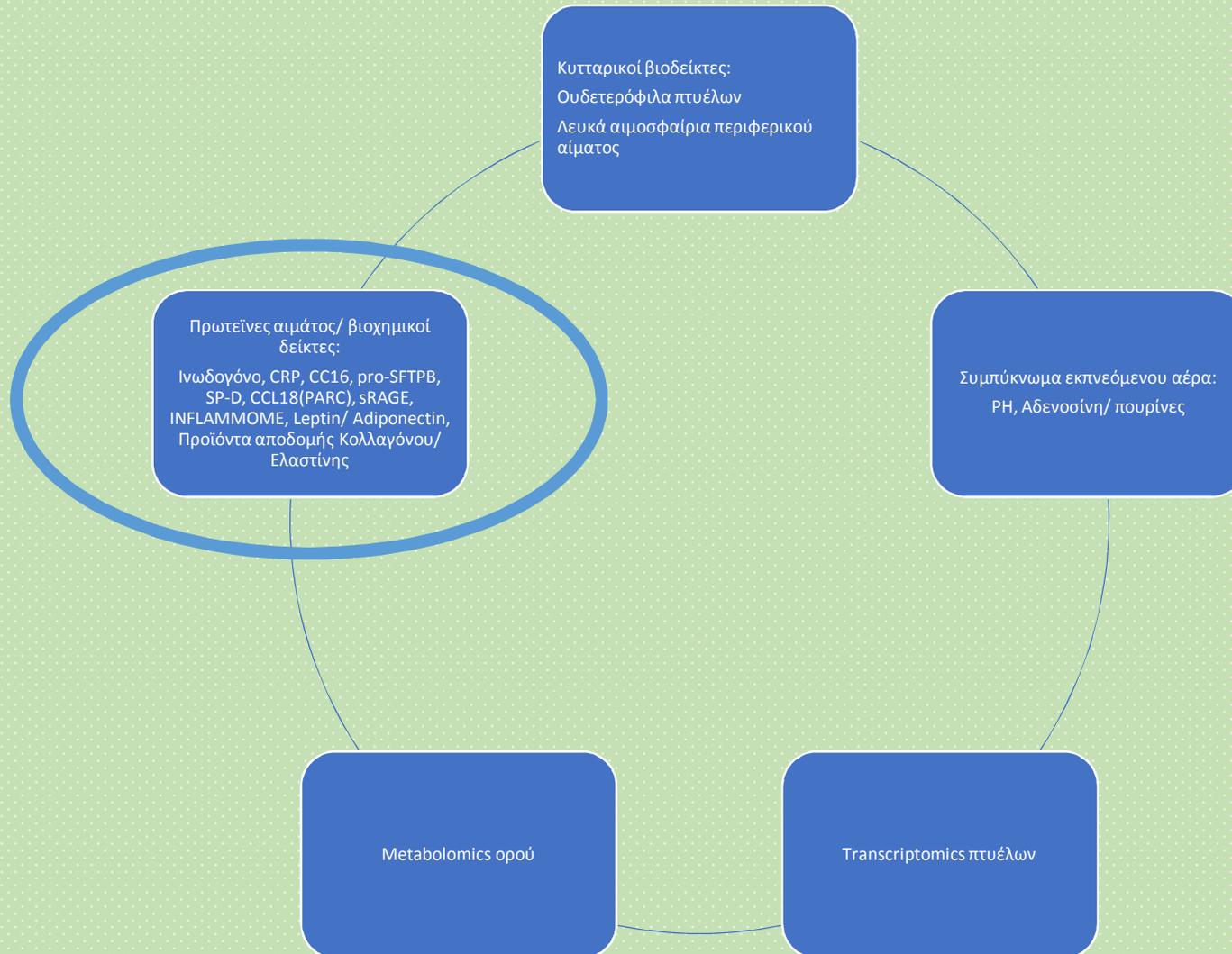
Πηγή: Casaburi R, Celli B, Crapo J, et al. The COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC). *COPD*. 2013;10(3):367-377.

- Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE): 12 χώρες, 2.164 ασθενείς, >50 δημοσιεύσεις



Στόχοι:

- Καθορισμός υποκατηγοριών ΧΑΠ
- Αναγνώριση προβλεπτικών παραμέτρων για την εξέλιξη της νόσου στις υποκατηγορίες της ΧΑΠ
- Διερεύνηση βιοδεικτών που συσχετίζονται με τις υποκατηγορίες της ΧΑΠ
- Ανακάλυψη νέων, προγνωστικών, βιοδεικτών και γενετικών παραγόντων που συσχετίζονται με τις υποκατηγορίες της ΧΑΠ



CRP

- Μη ειδικός δείκτης φλεγμονής
- Επίπεδα αντιστρόφως ανάλογα με αναπνευστική λειτουργία
- Συσχέτιση με σταδιοποίηση κατά GOLD
- Ευαίσθητος δείκτης μικροβιακής λοίμωξης
- Συσχέτιση με πιθανότητα εισαγωγής σε ΜΕΘ, ανάγκη διασωλήνωσης/ μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης, καρδιακή ανεπάρκεια, θνησιμότητα
- Υψηλά επίπεδα σε σταθερή νόσο συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικών νοσηλειών/ θανάτου

- BODE International Multicenter Study
- ECLIPSE
- Copenhagen city Heart study
- NHANES III

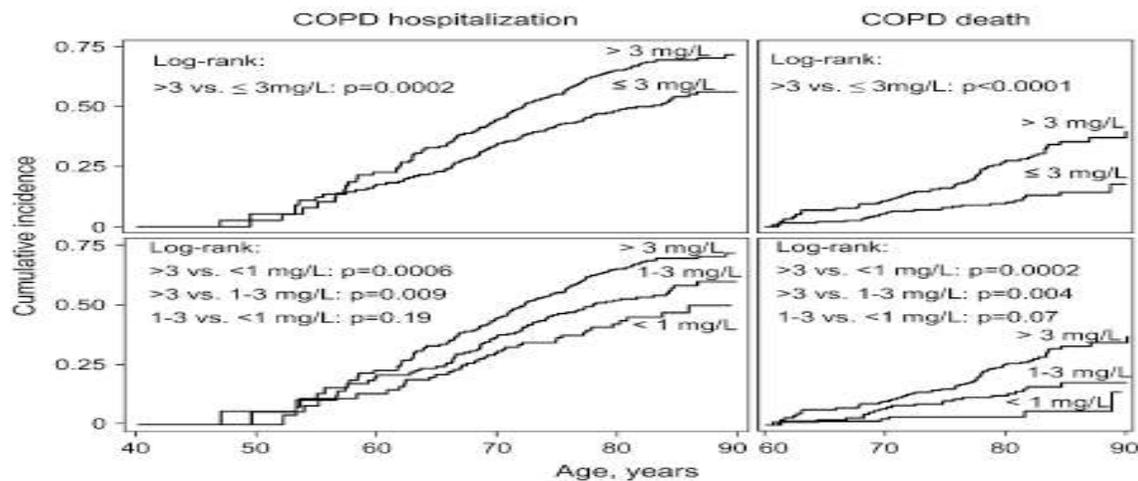


Figure 1. Cumulative incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) events according to baseline serum C-reactive protein (CRP) levels. Cumulative incidences of COPD hospitalization and death were increased in individuals with baseline CRP > 3 mg/L versus those with baseline CRP ≤ 3 mg/L.

Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250–255

- Μετά-ανάλυση(2017) : συσχέτιση με υψηλά ποσοστά όψιμης θνησιμότητας



REVIEW
COPD

C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis

Giovanni Leuzzi¹, Carlotta Galeone², Francesca Taverna³, Paola Suatoni¹, Daniele Morelli⁴ and Ugo Pastorino¹

Affiliations: ¹Thoracic Surgery Unit, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milan, Italy. ²Dept of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy. ³Immunohematology and Transfusion Medicine Service, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milan, Italy. ⁴Dept of Pathology and Laboratory Medicine, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milan, Italy.

- Εντούτοις....

- Ασθενείς συσχετισμοί
- Διακύμανση επιπέδων
- Αδυναμία διαχωρισμού σταθερής νόσου από παρόξυνση ➡ CRP+ Μείζον σύμπτωμα+ Amyloid A ορού: πιο υποσχόμενος συνδυασμός

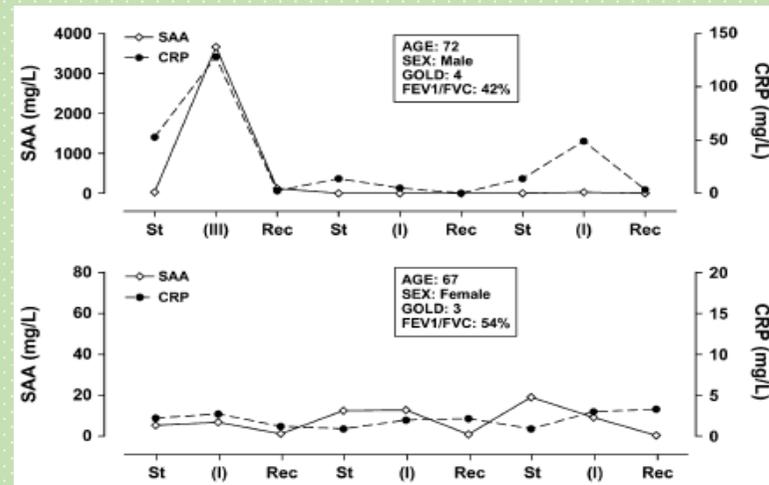
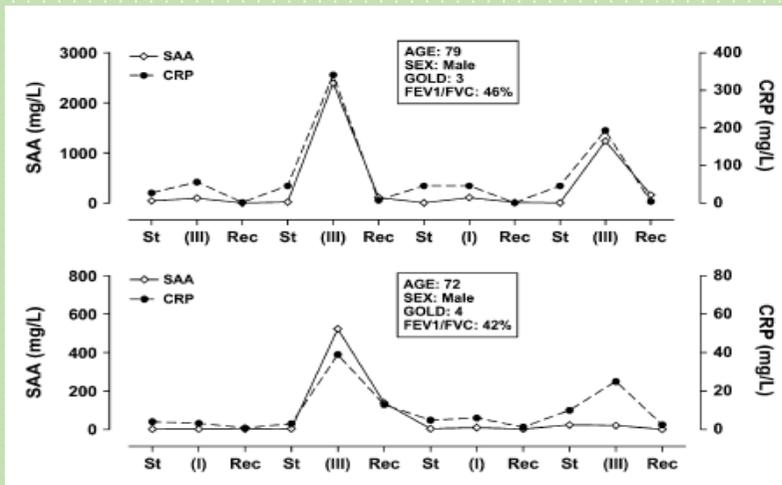


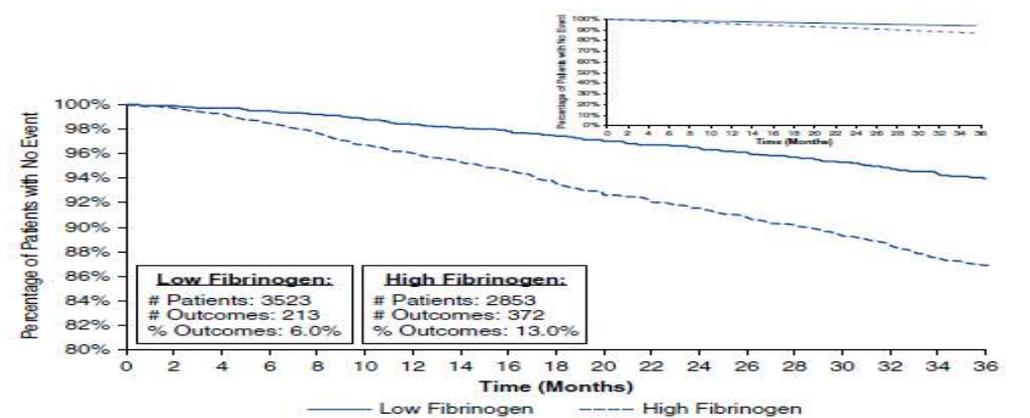
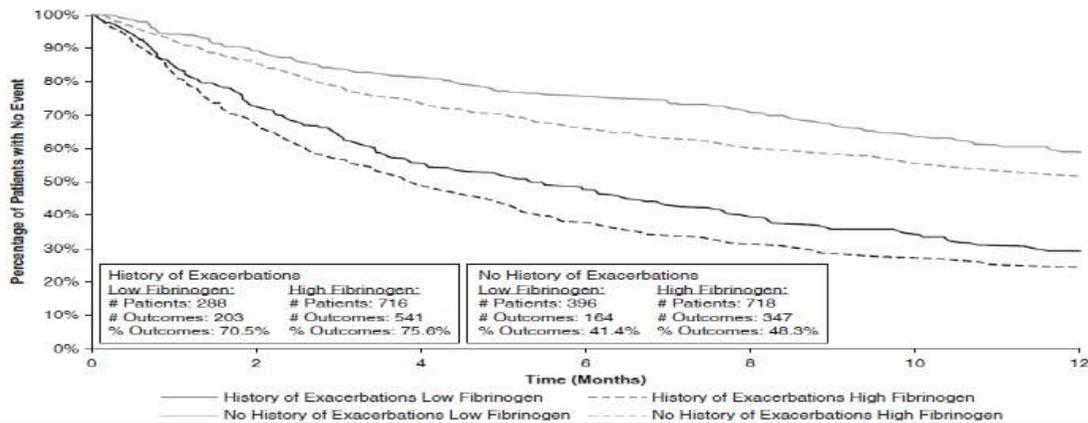
Figure 7. Individual behavior of associated with serum amyloid A (SAA) versus C-reactive protein (CRP) in patients experiencing recurrent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). The graph shows four patient profiles selected randomly from a subgroup of patients in GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) class 3–4 experiencing multiple AECOPD during the longitudinal study. Note that, whereas SAA and CRP are broadly concordant, they are dissociated in some events. Rec = recovery; St = stable; Roman numerals (I–III) in parentheses denote severity grade.

Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:269–78.

- CRPM CRP degraded by MMPs: Τοπική χρόνια φλεγμονή

Ινωδογόνο

- Συσχέτιση με:
 - Συμπτώματα
 - Ανοχή στην άσκηση
 - Συχνότητα παροξύνσεων
 - Δείκτη BODE
 - Θνησιμότητα
- Επίπεδα >350mg/dL: αυξημένος κίνδυνος παροξύνσεων και δυσμενούς έκβασης



- Αξιόλογη σταθερότητα επιπέδων σε σταθερή νόσο

Dickens *et al. Respiratory Research* 2011, **12**:146
<http://respiratory-research.com/content/12/1/146>



RESEARCH

Open Access

COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort

Jennifer A Dickens^{1†}, Bruce E Miller^{2†}, Lisa D Edwards³, Edwin K Silverman⁴, David A Lomas^{1*†} and Ruth Tal-Singer^{2†}, for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators

- Πιθανός ρόλος σε μελέτες σταδίου II και III

PHARMACODYNAMICS

An Oral Inhibitor of p38 MAP Kinase Reduces Plasma Fibrinogen in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

David A. Lomas, PhD, FRCP, David A. Lipson, MD, Bruce E. Miller, PhD, Lisa Willits, MSc, Oliver Keene, MA, MSc, Helen Barnacle, BSc, Neil C. Barnes, FRCP, and Ruth Tal-Singer, PhD, on behalf of the Losmapimod Study Investigators

The aims were to determine the effect of an oral inhibitor of the signaling mediator p38 mitogen-activated protein kinase (GW656553, losmapimod) on sputum neutrophils, pulmonary function, and blood biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Three hundred and two individuals with GOLD stage II COPD were randomized to oral losmapimod 7.5 mg twice daily, inhaled salmeterol/fluticasone propionate 50 µg/500 µg combination (SFC), or placebo in a 12-week, randomized, double-blind, double-dummy study (MK102426/NCT00642148). Neither losmapimod nor SFC had an effect on the primary end point of sputum neutrophils. Losmapimod was well tolerated and reduced plasma fibrinogen by 11% (-0.4 g/L, ratio of effect of losmapimod/

placebo 0.89; 95% confidence interval, 0.83-0.96; $P = .002$) with nonsignificant reductions in interleukin-6, interleukin-8, and C-reactive protein. There was evidence of improvement in hyperinflation with losmapimod compared with placebo (overall $P = .02$). Inhaled SFC significantly improved lung function and reduced serum CG-16 (ratio of effect of SFC/placebo 0.87; 95% confidence interval, 0.82-0.93; $P < .001$). It was concluded that oral losmapimod significantly reduced plasma fibrinogen in patients with COPD.

Keywords: Biomarkers; fibrinogen; losmapimod; Serotide
Journal of Clinical Pharmacology, 2012;52:416-424
© 2012 The Author(s)

- Σύμφωνα με το CBQC:
 - Είναι υποσχόμενος δείκτης πρόγνωσης και εκτίμησης συστηματικής φλεγμονής ασθενών με ΧΑΠ
 - Προτάθηκε ως “εργαλείο” επιλογής κατάλληλου πληθυσμού σε κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν τις παροξύνσεις/ θνησιμότητα ως end points
 - Losmapimod in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Stratified by Fibrinogen. (EVOLUTION). ClinicalTrials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541852?term=fibrinogen+COPD&rank=1>
 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Roflumilast on Endothelial Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (REVASC). ClinicalTrials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01595750&rank=1>
 - Investigation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy of Oral Danirixin in Symptomatic COPD Subjects With Mild to Moderate Airflow Limitation at Risk for Exacerbations. ClinicalTrials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130193?term=danirixin&rank=1>

ΕΚΚΡΕΜΟΥΝ

FDAnews Drug Daily Bulletin

Pharmaceuticals / Research and Development

FDA Issues Guidance on Plasma Fibrinogen as Biomarker in COPD Trials

July 13, 2015

www.fdanews.com/07-07-15-plasmafibrinogen.pdf



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

1 30 March 2017
2 EMA/474186/2016
3 Product Development Scientific Support Department
4

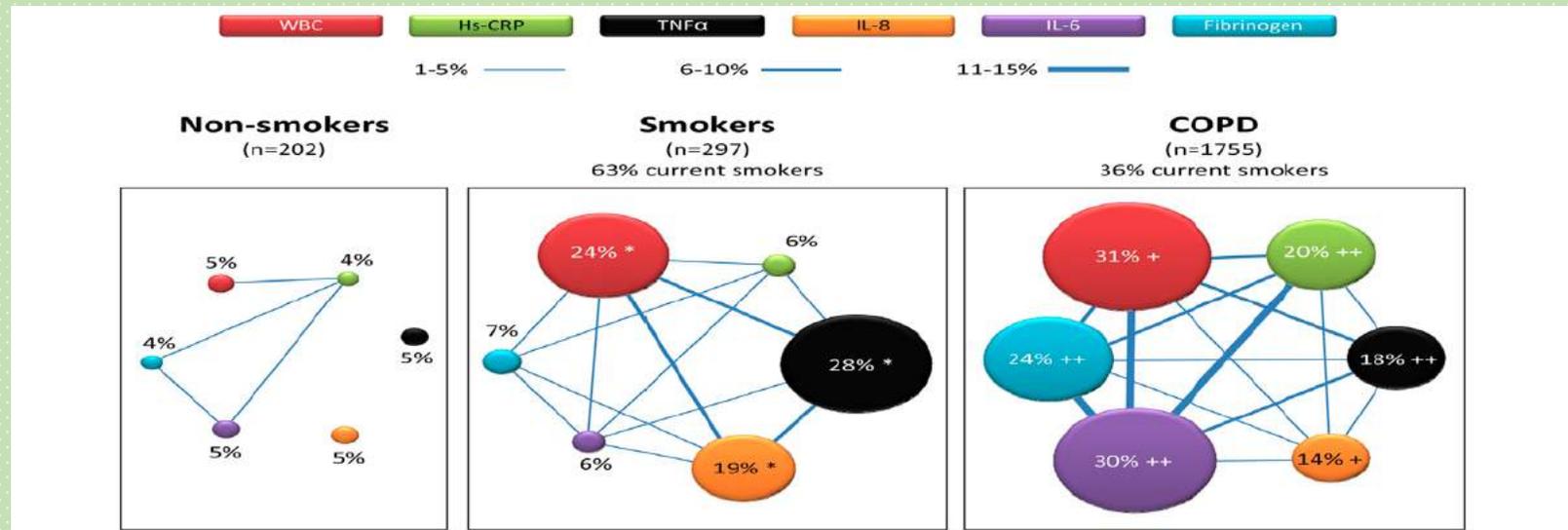
5 **Draft qualification opinion on plasma fibrinogen as a**
6 **prognostic biomarker (drug development tool) for all-**
7 **cause mortality and COPD exacerbations in COPD**
8 **subjects**
9

Qualification Opinion

The evidence from these observational data supports the role of plasma fibrinogen as a prognostic biomarker in COPD. However, the strength of the association is quite modest and confounded by other factors. Furthermore, the pooling of data from several studies which used different fibrinogen assays, the retrospective sourcing of key data and the associated validation issues outlined above pose limitations in terms of interpreting the data and in terms of recommending a specific threshold for use in clinical practice.

“inflammome”

- ECLIPSE: επιλογή ενός συνδυασμού βιοδεικτών → αναγνώριση ενός μοτίβου συστηματικής φλεγμονής
- Inflammome = WBCs + CRP + FIBRINOGEN + TNFα + IL6 + IL8
 - Διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και μαρτύρων
 - Συσχέτιση με δυσμενή έκβαση ασθενών



Pneumoproteins

SP-D

- Η παρουσία του στην κυκλοφορία εκφράζει τη διαρροή από το κυψελιδικό επιθήλιο
- Συσχέτιση με παροξύνσεις
- Ανταπόκριση σε αγωγή με κορτικοστεροειδή
- Σταθερότητα επιπέδων

CC16

- Ελάττωση έκφρασης ανάλογη της έκτασης της βλάβης
- Συσχέτιση με έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας (FEV1), εμφύσημα, κατάθλιψη
- Σταθερότητα επιπέδων

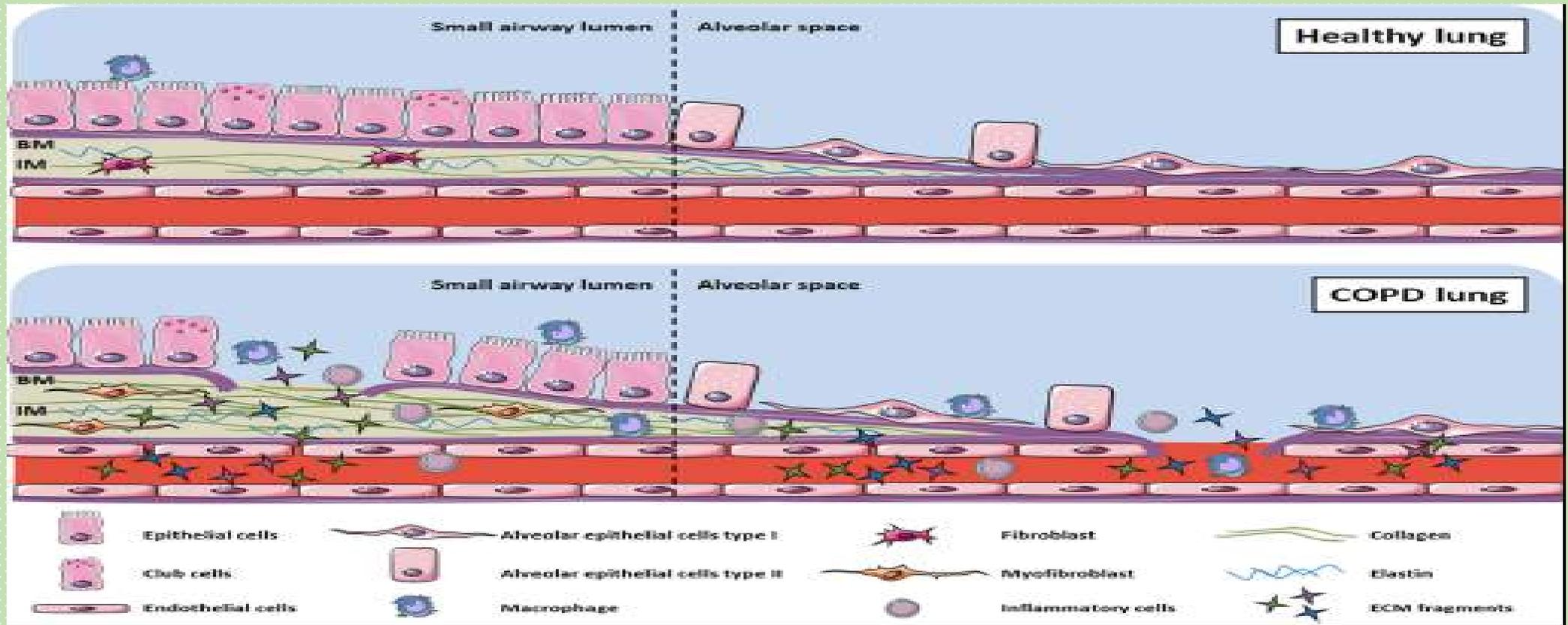
PARC/CCL18

- Συσχέτιση με κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θνησιμότητα, FEV1
- Ανταπόκριση σε αγωγή με κορτικοστεροειδή
- Διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και μαρτύρων

Pro-sFTPb

- Η αύξηση των επιπέδων προβλέπει την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας
- sRAGE
- Ελάττωση επιπέδων συσχετίζεται με τη βαρύτητα του εμφυσήματος

Προϊόντα αποδομής-αναδιαμόρφωσης κολλαγόνου/ ελαστίνης



Πηγή: Sand JM, Leeming DJ, Byrjalsen I, Bihlet AR, Lange P, Tal-Singer R, Miller BE, Karsdal MA, Vestbo J. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD - results from the ECLIPSE study. *Respir Res.* 2016; 17(1):125

- C4M

- C1M

- C3A

- C3M

- C6M

- Pro-C6 (C5 domain)

- ELM7

- EL-NE

- BGM

→ Αναδιαμόρφωση Βασικής Μembrάνης

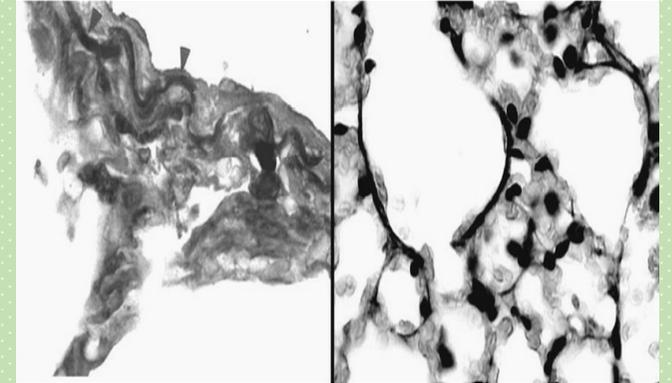
Αναδιαμόρφωση Διάμεσου Ιστού

- Αυξημένα επίπεδα: συσχέτιση με θνησιμότητα

- Ελαττωμένα επίπεδα: συσχέτιση με εμφύσημα?!!!

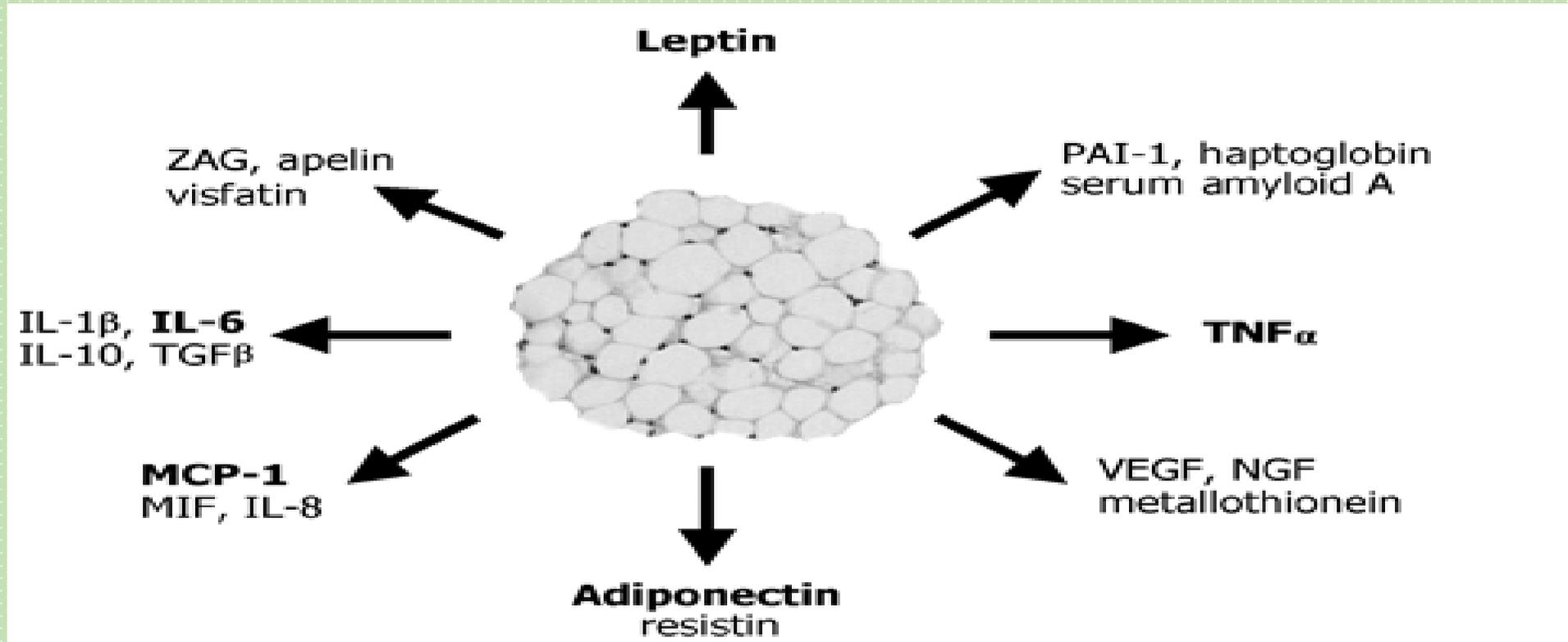
- Desmosine/Isodesmosine (DI)

- Προσδιορισμός σε πλάσμα, ούρα, πτύελα
- Συσχέτιση με βαρύτητα και ενεργότητα της ΧΑΠ



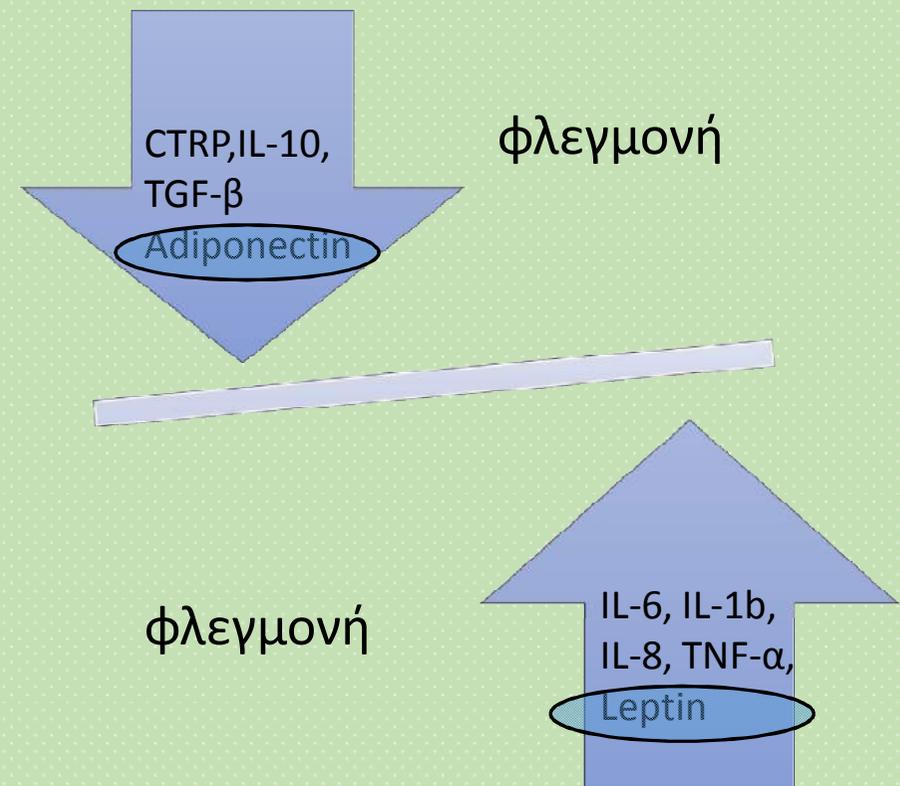
- Αποβολή στα ούρα: μη καπνιστές < πρώην καπνιστές < σταθερή ΧΑΠ < επεισόδια παρόξυνσης < ανεπάρκεια α1- Αντιθρυψίνης
- Αυξημένο ποσοστό ελευθέρων DI στα ούρα
- Ανταπόκριση σε θεραπεία με αντιχολινεργικά

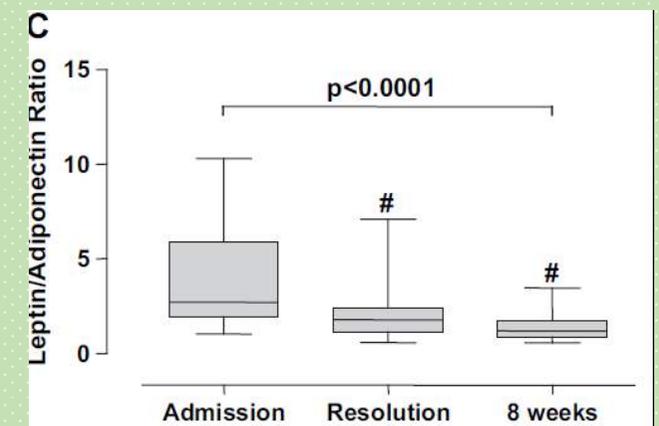
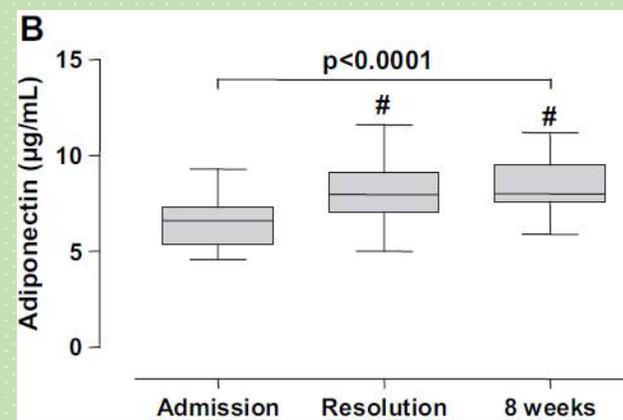
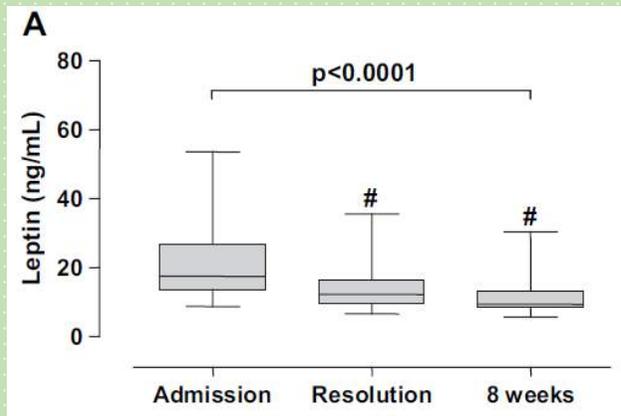
Αδιποκίνες



Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines – energy regulation from the human perspective. J Nutr (2006) 136(7 Suppl):1935S–9S

- Αυξημένα επίπεδα Adiponectin σε ασθενείς με ΧΑΠ
- Συσχέτιση επιπέδων Adiponectin με αυξημένη θνησιμότητα
- Θετική συσχέτιση CRP με Leptin, αρνητική με Adiponectin
- Διαφορά επιπέδων Leptin μεταξύ ανδρών/γυναικών
- Σημαντικότερη συσχέτιση Leptin με CRP σε γυναίκες





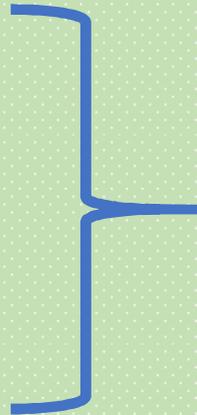
Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Gourgoulialis KI, Roussos C, Koulouris NG, Loukides S. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med.* 2010;104:40–46.

- Αυξημένα επίπεδα Leptin και Leptin/ Adiponectin σε παροξύνσεις
- Αυξημένα επίπεδα Adiponectin κατά την αποδρομή των επεισοδίων παρόξυνσης
- Ενδείξεις:
 - Συσχέτισης Adiponectin με εμφύσημα (αιτιολογική ή προστατευτική σχέση;)
 - Συσχέτισης Leptin με εξέλιξη εμφυσημάτος

VEGF

- Διαμεσολαβητής αγγειογένεσης και αγγειακής διαπερατότητας
- Αντιαποπρωτική δράση
- Πνεύμονας: υψηλότερο επίπεδο έκφρασης

- Κυψελιδικό επιθήλιο
- Επιθήλιο αεραγωγών
- Λεία μυϊκά κύτταρα βρόγχων
- Λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων
- Μακροφάγα



Αγγειακό ενδοθήλιο

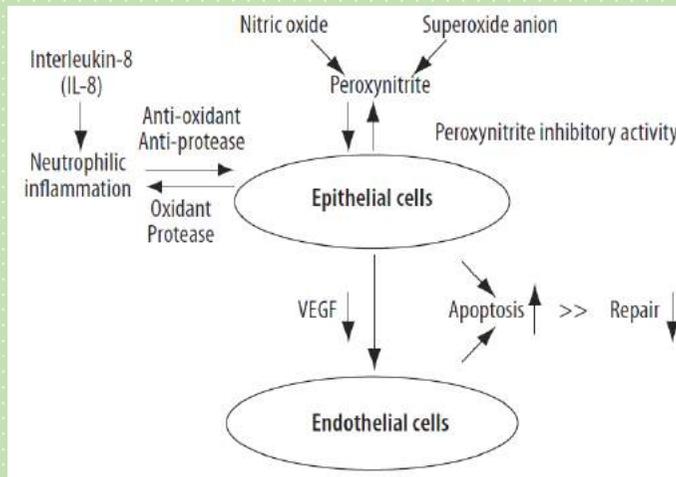
- IL-1α, IL-6, TGF-β, ΥΠΟΞΙΑ: διέγερση παραγωγής
- HIF-1: μεταγραφή VEGF-mRNA
- Οξειδωτικό stress???:

Οξειδωτικό stress: μειωμένη έκφραση VEGF και υποδοχέων

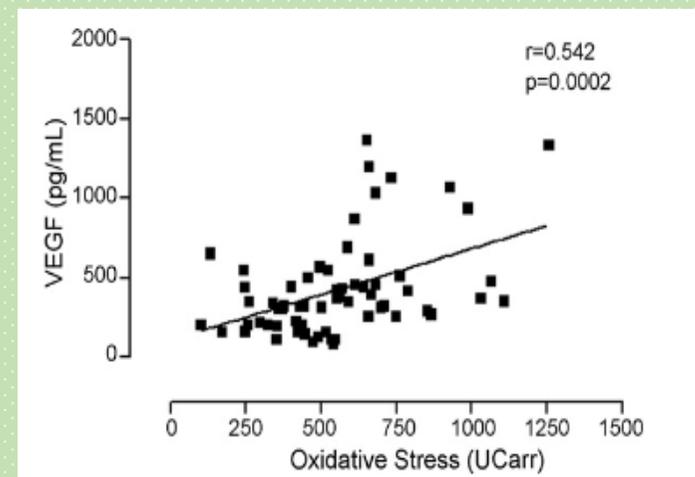


Αναστολή έκφρασης υποδοχέων VEGF: ενίσχυση οξειδωτικού stress

Οξειδωτικό stress: επαγωγή αγγειογένεσης → Αυξημένη έκφραση VEGF



Kanazawa H. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit.* 2007;13(11):RA189-195.



Katsabeki-Katsafli A, Kerenidi T, Kostikas K, Dalaveris E, Kiriopoulos TS, Gogou E, Papaioannou AI, Gourgoulanis KI. Serum vascular endothelial growth factor is related to systemic oxidative stress in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2008 ;60(2):271-6.

Disease	VEGF levels
ALI/ARDS	Elevated plasma VEGF levels. Reduced VEGF levels in the epithelial lining fluid.
Asthma	Increased VEGF levels in induced sputum. Increased VEGF levels in BAL fluid. Increased VEGF-positive cells in bronchial biopsies.
COPD	Increased VEGF expression in bronchial, bronchiolar and alveolar epithelium; bronchiolar macrophages; airway and vascular smooth muscle cells of bronchiolar and alveolar regions. Increased VEGF concentrations in induced sputum in chronic bronchitis. Reduced VEGF concentrations in induced sputum in emphysema.
Obstructive sleep apnea	Increased serum and plasma VEGF levels.
Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Plasma VEGF concentrations did not differ between patients with IPF and controls. Depressed BAL fluid VEGF concentrations.
Tuberculosis	Increased circulating VEGF levels in patients with active pulmonary tuberculosis compared to healthy controls and patients with old tuberculosis.
Pleural fluid	Higher VEGF levels in pleural effusions associated with malignancies compared to benign effusions. Higher VEGF levels in empyemas compared to uncomplicated parapneumonic effusions.
Lung cancer	Higher VEGF levels in tuberculous pleural effusions compared to transudates. Increased serum VEGF levels.

Πηγή: Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulialis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? Respir Res. 2006;7:128.

- Εμφύσημα: αγγειακή ατροφία κυψελίδων: Θετική συσχέτιση με FEV1
- Χρόνια βρογχίτιδα: αυξημένο βρογχικό αγγειακό δίκτυο: Αρνητική συσχέτιση με FEV1
- Συσχέτιση με βαθμό αγγειακής αναδιαμόρφωσης στην αποκρινόμενη σε άσκηση πνευμονική υπέρταση
- Προστατευτική δράση;;
- Αίτιο ή αποτέλεσμα;;

Φετουΐνη-A

- Γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος ως απάντηση στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών
- Πρωτεΐνη οξείας φάσης
- Αποτρέπει την επασβέστωση των αγγείων
- Συνδέεται με τους υποδοχείς ινσουλίνης και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αντιφλεγμονώδη δράση

COPD JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

COPD, 10:28–34, 2013

ISSN: 1541-2555 print / 1541-2563 online

Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.

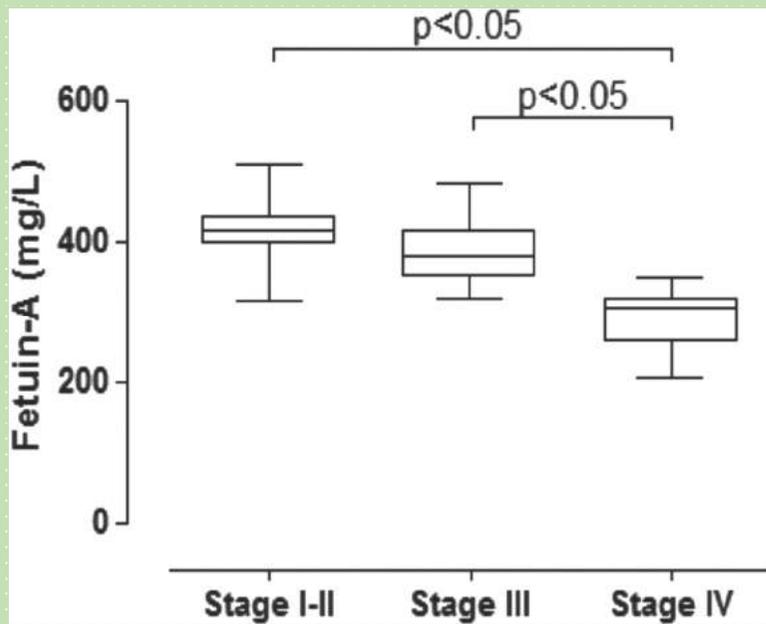
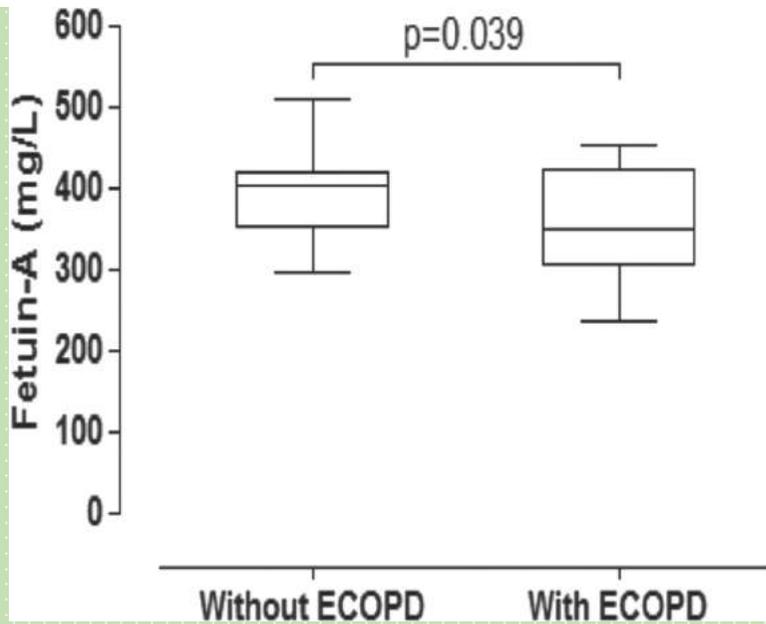
DOI: 10.3109/15412555.2012.727922

informa
healthcare

ORIGINAL RESEARCH

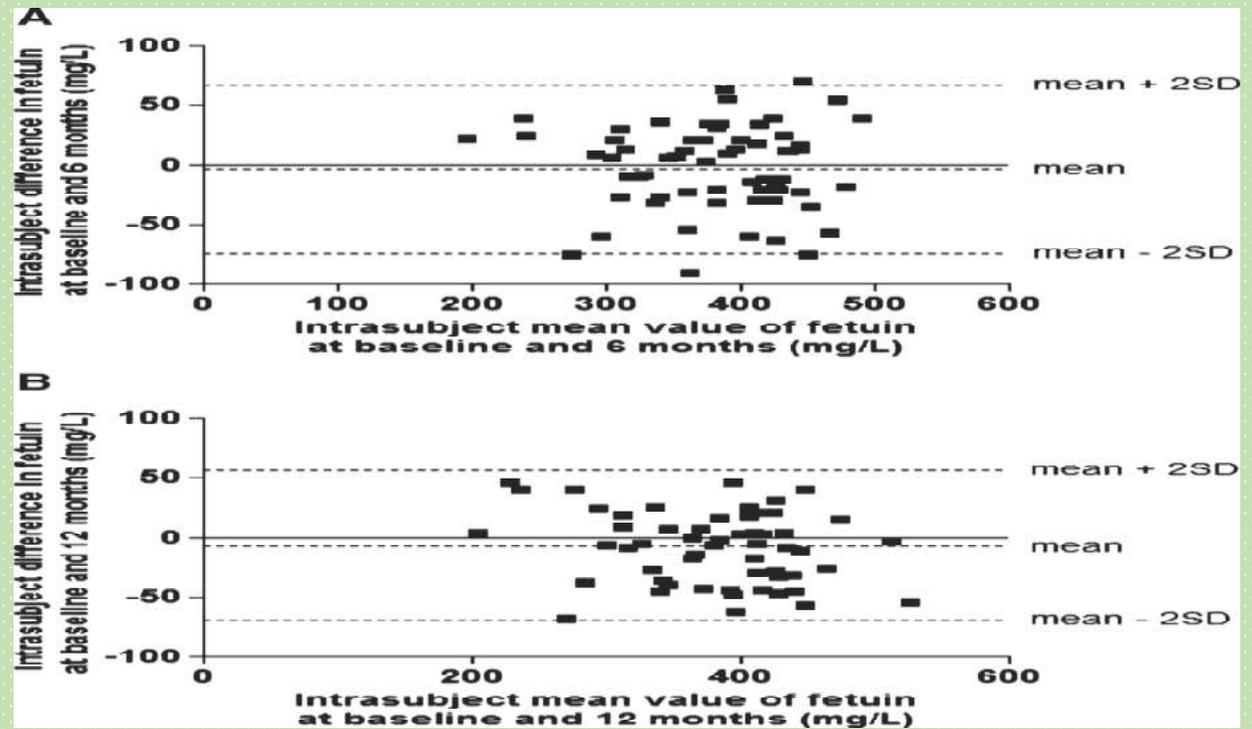
Fetuin-A is Associated with Disease Severity and Exacerbation Frequency in Patients with COPD

Markos Minas,¹ Parthena Mystridou,¹ Panagiotis Georgoulas,² Spyros Pournaras,³ Konstantinos Kostikas,¹ and Konstantinos I. Gourgoulianis¹



Φαίνεται πως:

- αποτελεί έναν επαναλήψιμο βιολογικό δείκτη για τους ασθενείς με ΧΑΠ
- σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και συσχετίζεται με κλινικά σημαντικές παραμέτρους
- Αποτελεί βιολογικό δείκτη για την πρόγνωση και εκτίμηση των παροξύνσεων ΧΑΠ



von Willebrand factor

- Πολυμερής γλυκοπρωτεΐνη, συντίθεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μεγακαρυοκύτταρα
- προσδένεται στον υποδοχέα GPIba των αιμοπεταλίων προάγοντας τη προσκόλληση και συσώρευση των αιμοπεταλίων
- Σχηματίζει μη ομοιοπολικό σύμπλοκο με τον FVIII: προστασία από πρωτεολυτική αποικοδόμηση
- Αυξημένος ενδοθηλιακός ρυθμός απελευθέρωσης σε ενδοθηλιακή βλάβη
- Αυξημένες τιμές στο πλάσμα θεωρούνται ενδεικτικές ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας
- Πρωτεΐνη οξείας φάσης



US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

vwf copd



Search

Create RSS Create alert Advanced

Help

Article types

Clinical Trial

Review

Customize ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

PubMed Commons

Reader comments

Trending articles

Format: Summary Sort by: Best Match Per page: 20

Send to Filters: [Manage Filters](#)

See Gene information for **copd vwf**

copd in [Homo sapiens \(2\)](#) [Chlamydophila pneumoniae CWL029](#) [Bombyx mori](#) [All 17 Gene records](#)

vwf in [Homo sapiens \(2\)](#) [Mus musculus](#) [Rattus norvegicus](#) [All 199 Gene records](#)

See also: [50 tests for VWF in the Genetic Testing Registry](#)

Find related data

Database:

Find items

Search results

Items: 15

Search details

vwf[All Fields] AND ("pulmonary disease, chronic

- Συσχέτιση με ενεργό κάπνισμα (3 τσιγάρα/30 min)
- Σημαντικά αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ΧΑΠ, έναντι υγιών καπνιστών
- Σημαντικά αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με παρόξυνση έναντι ασθενών με σταθερή ΧΑΠ
- Συσχέτιση με κατηγοριοποίηση κατά mMRC
- Συσχέτιση με ινωδογόνο

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ VON WILLEBRAND ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

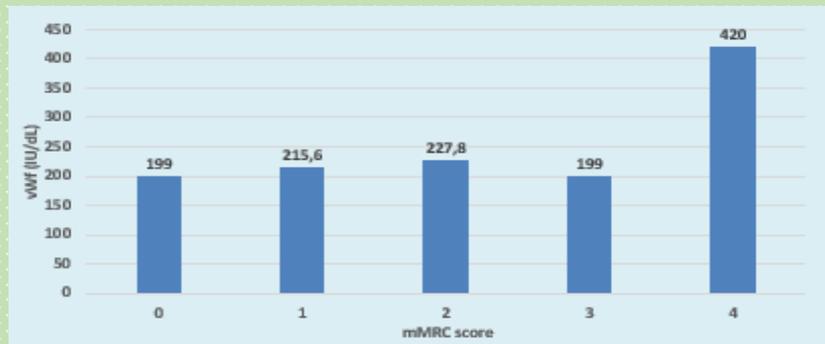
Κεχαγιά Μαρία¹, Γκρινοιούκ Χριστίνα², Πιαντέ Ανδριαννή², Κανελλοπούλου Μαρία³ Παπασωτηρίου Ιωάννης⁴, Καραγιαννίδης Ναπολέων², Φιλαδιτάκη Βασιλική², Κερενίδη Θεοδώρα¹, Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος¹

¹ Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

² Β' Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα

³ Βιοπαθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα

⁴ Βιοχημικό Τμήμα Γενικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο "Η Αγία Σοφία", Αθήνα

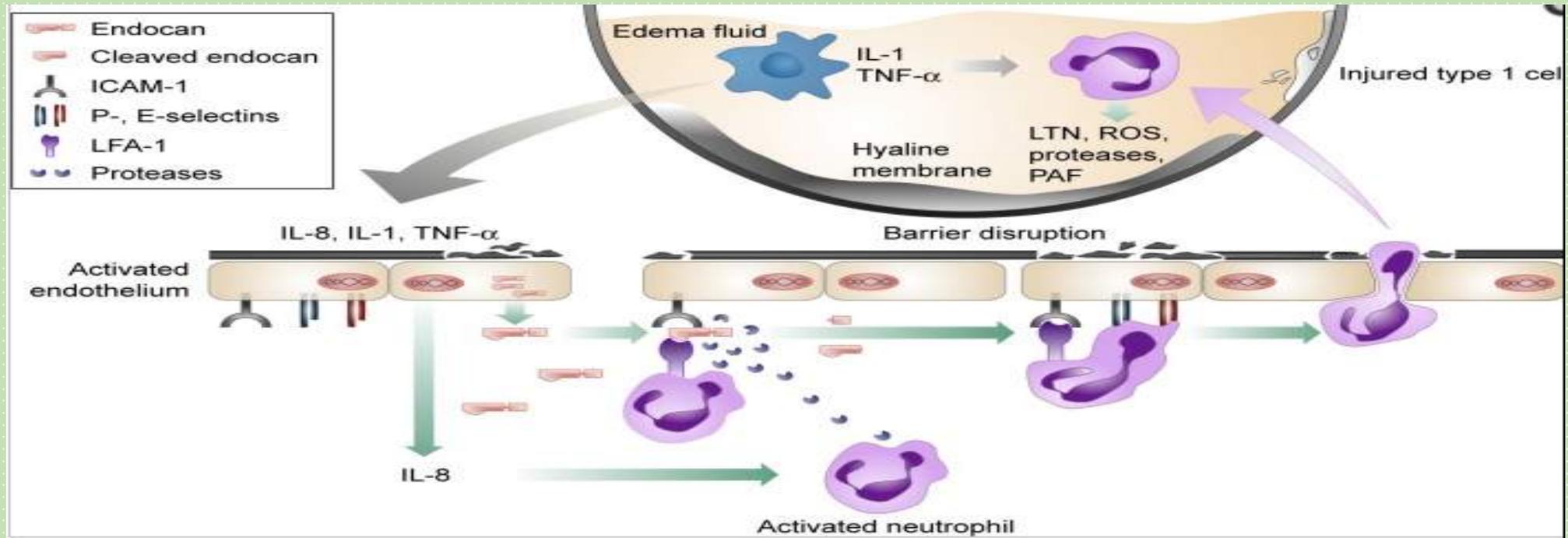


φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης παρόξυνσης της ΧΑΠ με πιθανή προγνωστική αξία για την έκβαση των ασθενών

Ενδοκάνη

- Μέχρι πρότινος γνωστή ως Endothelial cell Specific Molecule 1
- Σταθερή έκφραση στα πνευμονικά και νεφρικά ενδοθηλιακά κύτταρα
- Η έκφρασή της αυξάνει ταχέως στα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση σε προφλεγμονώδη και προαγγειογενετικά ερεθίσματα
- Υπερεκφράζεται σε κακοήθειες, σηπτικά σύνδρομα και ποικίλες φλεγμονώδεις διεργασίες και θεωρείται ως ένας νέος πολλά υποσχόμενος δείκτης τόσο ενδοθηλιακής ενεργοποίησης/δυσλειτουργίας, όσο και καρκινικής δραστηριότητας

- Μέσω πρόσδεσης στη λευκοκυτταρική ιντεγκρίνη LFA-1 παρεμποδίζει τη σύνδεσή της με το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης ICAM-1



Η ΕΝΔΟΚΑΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Κεχαγιά Μαρία¹, Γκρινιούκ Χριστίνα², Μιχαλακάκου Κέλλυ³, Πιαντέ Ανδριαννή², Παπασωτηρίου Ιωάννης³, Κανελλοπούλου Μαρία⁴,
Καραγιαννίδης Ναπολέων², Φιλαδιτάκη Βασιλική², Κερενίδη Θεοδώρα¹, Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος¹

¹Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

²Β' Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα

³Βιοχημικό Τμήμα Γενικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο "Η Αγία Σοφία", Αθήνα

⁴Βιοπαθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα

- Αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με παρόξυνση έναντι ασθενών με σταθερή ΧΑΠ
- Σημαντική συσχέτιση με αριθμό επεισοδίων παρόξυνσης και νοσηλειών

Biomarkers in COPD: the search continues!

Mannino DM. Biomarkers in COPD: The Search Continues! Eur Respir J. 2015;45(4):872–874.

Biomarker Development in COPD: Moving from P-Values to Products to Impact Patient Care

Hollander Z, DeMarco ML, Sadatsafavi M, McManus BM, Ng RT, Sin DD, Biomarker Development in COPD: Moving from P-Values to Products to Impact Patient Care. CHEST(2016)

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!!

