

Περιεχόμενα

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ
ΕΠΙΠΕΔΩΝ BNP ΚΑΙ NT-
PROBNP ΣΕ ΔΕΙΓΜΑΤΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΔΥΣΠΝΟΙΑ
- Ο ΔΕΙΚΤΗΣ
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΠΡΟΣ
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ
ΑΠΛΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΑ ΤΕΠ:
ΠΡΟΔΡΟΜΑ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
- ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΔΕΣΗ
ΓΙΑ ΑΤΥΠΑ
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΣΤΗ
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ:
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΣΩ
CADD
- ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ
ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ:
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σ. ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ
Ε. ΚΩΝΣΤΑ
Ε. ΛΕΙΜΟΝΗ
Μ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 58 – ΙΟΥΝΙΟΣ 2026

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και μακροχρόνιας σοβαρής αναπηρίας παγκοσμίως. Σημαντικοί βιοδείκτες συνεισφέρουν στην ακριβή διάγνωση, επιβεβαίωση και ταξινόμησή τους. Σε αυτό το τεύχος μπορείτε να διαβάσετε δύο πολύ ενδιαφέρουσες εργασίες σχετικά με αυτούς τους βιοδείκτες. Η πρώτη αφορά στα επίπεδα BNP και NT-proBNP σε δείγματα ασθενών με δύσπνοια, ενώ η δεύτερη στη χρήση του δείκτη «λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα» για την αξιολόγηση της συστηματικής φλεγμονής και του στρες στον ανθρώπινο οργανισμό.

Μπορείτε ακόμη να διαβάσετε μια πολύ ενδιαφέρουσα εργασία, που αφορά στο σχεδιασμό φαρμάκων με τη βοήθεια υπολογιστή, καθώς και μία παρουσίαση περιστατικού μεσοθηλιώματος, μιάς πολύ σπάνιας μορφής καρκίνου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχηθώ σε όλους καλό καλοκαίρι, γεμάτο ξεκούραση, χαλάρωση και όμορφες στιγμές, ώστε να επιστρέψουμε όλοι με ενέργεια και ανανεωμένες δυνάμεις το φθινόπωρο.

Εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής

Μαριλένα Σταμούλη

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ BNP ΚΑΙ NT-PROBNP ΣΕ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΣΠΝΟΙΑ

Καλαφάτη Άννα, Μήτσιου Γεωργία και Ψαρίδη Λουκία

Βιοχημικό Τμήμα, Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Περίληψη

Σκοπός: Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί μια σοβαρή χρόνια πάθηση που συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως. Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) αυξάνονται σε ασθενείς με ΚΑ και χρησιμοποιούνται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση της νόσου. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται δύο βιοδείκτες, το BNP και το NT-proBNP, οι οποίοι διαφέρουν ως προς τη βιολογική σταθερότητα, τον χρόνο ημιζωής και την επίδραση κλινικών παραγόντων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση των επιπέδων BNP και NT-proBNP σε δείγματα ασθενών με δύσπνοια.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 100 ασθενείς με υποψία ΚΑ (40 άτομα ηλικίας <75 ετών και 60 άτομα ≥75 ετών). Τα δείγματα αναλύθηκαν για BNP και NT-proBNP σε αυτόματο ανοσολογικό αναλυτή ADVIA Centaur® XP (Siemens) με τα αντίστοιχα αντιδραστήρια. Τα επίπεδα κρεατινίνης προσδιορίστηκαν ενζυμικά σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή Cobas c (Roche), ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίστηκε με τον τύπο MDRD.

Αποτελέσματα: Η σύγκριση των αποτελεσμάτων αποκάλυψε γενική συμφωνία μεταξύ των δύο βιοδεικτών ως προς το σημείο αποκοπής του κατασκευαστή: 87 από τα 100 δείγματα ταξινομήθηκαν ομοιόμορφα είτε ως θετικά είτε ως αρνητικά και με τους δύο βιοδείκτες. Σε 13 δείγματα το NT-proBNP ήταν αυξημένο, ενώ το BNP παρέμεινε κάτω από το αντίστοιχο όριο. Τα περισσότερα από αυτά (9/13) αφορούσαν άτομα <75 ετών. Παράγοντες που φάνηκαν να συμβάλλουν στη διάσταση των αποτελεσμάτων ήταν η νεφρική λειτουργία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο βαθμός αιμόλυσης και ο παρατεταμένος χρόνος αναμονής πριν την ανάλυση. Η συσχέτιση μεταξύ των τιμών BNP και NT-proBNP ήταν μέτρια ($R^2 = 0.56$), όμως βελτιώθηκε σημαντικά ($R^2 = 0.86$) όταν αποκλείστηκαν άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$).

Συμπεράσματα: Συνολικά, οι δύο βιοδείκτες παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα στη διάγνωση της ΚΑ. Το NT-proBNP εμφανίζεται ως πιο ευαίσθητος δείκτης, με υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία και λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η συσχέτιση των τιμών τους είναι καλή, ιδίως όταν εξαιρείται η μειωμένη νεφρική λειτουργία, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα διαφοροποίησης μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι μια σοβαρή χρόνια ασθένεια που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως (1). Τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) είναι αυξημένα σε άτομα με ΚΑ. Δύο τύποι δοκιμασίας NP (BNP και NT-proBNP) χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη για τη διάγνωση, την αξιολόγηση και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων στην ΚΑ (2). Το BNP συντίθεται ως proBNP, μια προ-ορμόνη 108 αμινοξέων, η οποία διασπάται σε ίσες αναλογίες σε BNP (βιολογικά ενεργό, 32 αμινοξέα, C-τελικό θραύσμα) και NT-proBNP (βιολογικά ανενεργό, 76 αμινοξέα, N-τελικό θραύσμα). Γενικά, το BNP και το NT-proBNP έχουν μια σειρά από ομοιότητες, ωστόσο το BNP έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής από το NT-proBNP (20 λεπτά έναντι 120 λεπτών), γεγονός που εξηγεί γιατί οι τιμές ορού NT-proBNP είναι περίπου έξι φορές υψηλότερες από τις τιμές BNP, παρόλο που και τα δύο μόρια απελευθερώνονται σε ίσες αναλογίες (3). Το NT-proBNP φαίνεται να είναι ένας πιο σταθερός βιοδείκτης, από την άλλη πλευρά επηρεάζεται περισσότερο από τη νεφρική λειτουργία από το BNP (4). Είναι ενδιαφέρον ότι ο αναστολέας του υποδοχέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης (ARNI) μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα BNP αλλά όχι τα επίπεδα NT-proBNP. Τα ARNI είναι μια νέα κατηγορία καρδιαγγειακών παραγόντων που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (5).

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η άμεση σύγκριση των επιπέδων BNP και NT-proBNP στην κλινική πράξη σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων ασθενών με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέθοδοι και Υλικά

Στη μελέτη συμμετείχε ομάδα 100 ασθενών με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας (40 ασθενείς ηλικίας <75 ετών και 60 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών). Τα δείγματα εξετάστηκαν για BNP και NT-proBNP χρησιμοποιώντας τα ανοσολογικά συστήματα ADVIA Centaur®XP (Siemens). Το σημείο αποκοπής (cut off) ορίστηκε στα 100 ng/ml για το BNP (6) και στα 125 ng/ml για άτομα ηλικίας <75 ετών και στα 450 ng/ml για άτομα ηλικίας ≥75 ετών για το NT-proBNP (7), σύμφωνα με τον κατασκευαστή.

Τα επίπεδα κρεατινίνης μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο στο σύστημα Cobas c (Roche). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο MDRD (8).

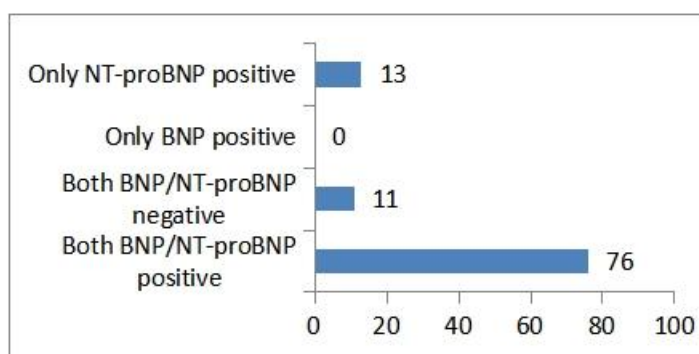
Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 100 δείγματα από 100 ασθενείς με δύσπνοια. Ο Πίνακας 1 δείχνει τα χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά δείγματος

<i>Characteristic</i>	<i>N (%)</i>
<i>Age, years (n=100)</i>	
<75	61 (61%)
≥75	39 (39%)
<i>Gender (n=100)</i>	
male	40 (40%)
female	60 (60%)
<i>Glomerular filtration rate (GFR) (n=95)</i>	
≥60mL/min/1.73 m ²	47 (49%)
<60mL/min/1.73 m ²	48 (51%)
<i>Haemolysis (n=96)</i>	
<100 mg/dL	84 (89%)
>100 mg/dL	12 (11%)

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων του BNP και του NT-proBNP αποκάλυψε μια γενική συμφωνία σχετικά με το ποια δείγματα ήταν πάνω από το σημείο αποκοπής του κατασκευαστή. Συγκεκριμένα, 87 από τα 100 δείγματα ήταν είτε κάτω είτε πάνω από το σημείο αποκοπής και με τους δύο βιοδείκτες (Σχήμα 1). Μόνο σε 13 από τα 100 δείγματα, η παρατηρούμενη τιμή ήταν πέρα από το σημείο αποκοπής μόνο για το NT-proBNP.

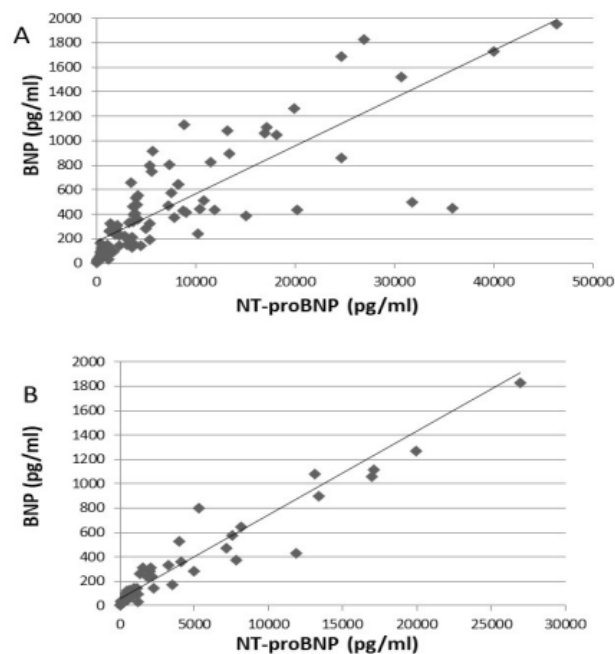


Σχήμα 1: Η σύγκριση των αποτελεσμάτων BNP και NT-proBNP αποκάλυψε μια γενική συμφωνία σχετικά με το ποια δείγματα ήταν πάνω από το σημείο αποκοπής του κατασκευαστή.

Αυτά τα δείγματα μελετήθηκαν περαιτέρω. Σύμφωνα με τα κλινικά τους αρχεία, τέσσερα από αυτά χαρακτηρίστηκαν ως «ψευδώς θετικά» χρησιμοποιώντας τον βιοδείκτη NT-proBNP. Αυτά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα προέρχονταν από άτομα ηλικίας μεταξύ 60 και 75 ετών. Επιπλέον, τρία από αυτά τα ψευδώς θετικά ήταν οριακά θετικά με το NT-proBNP (<200 ng/ml), γεγονός που υποδηλώνει ότι το όριο των 125 ng/mL είναι πιθανώς χαμηλό για αυτές τις ηλικίες. Το τέταρτο ψευδώς θετικό δείγμα (265 ng/ml) προήλθε από ασθενή με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR 23mL/min/1,73 m²), επιβεβαιώνοντας την υψηλή επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στις συγκεντρώσεις NT-proBNP.

Τα υπόλοιπα 9 από τα 13 δείγματα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα μεταξύ BNP και NT-proBNP, αποδείχθηκε ότι προέρχονταν από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, επομένως χαρακτηρίστηκαν ως «ψευδώς αρνητικά» χρησιμοποιώντας BNP. Αυτή η ομάδα εννέα ψευδώς αρνητικών δειγμάτων BNP περιλάμβανε δύο δείγματα με υψηλή αιμόλυση, ένα δείγμα με παρατεταμένο χρόνο αναμονής πριν από την εξέταση, τρία από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και ένα από ασθενή με υψηλό BMI (>30).

Μια μελέτη της συσχέτισης των τιμών των δύο βιοδεικτών, αποκάλυψε ότι υπάρχει γενικά μια μέτρια συσχέτιση μεταξύ των τιμών τους ($R^2=0,56$) (Σχήμα 2Α), η οποία αυξάνεται σημαντικά όταν εξαιρούνται άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία (GFR <60 mL/min/1,73 m²) ($R^2=0,86$) (Σχήμα 2Β).



Σχήμα 2: Συσχέτιση των συγκεντρώσεων BNP με NT-proBNP σε όλα τα δείγματα μελέτης (Α) και σε δείγματα με επαρκή νεφρική λειτουργία (GFR >60 mL/min/1,73 m²) (Β)

Συμπεράσματα

Σε γενικές γραμμές, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, και οι δύο βιοδείκτες (BNP/NT-proBNP) έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα, με τον δεύτερο να είναι ένας πιο ευαίσθητος βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας (HF), καθώς έχει υψηλότερη αρνητική προγνωστική αξία (NPV) και δίνει λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Ο NT-proBNP είναι λιγότερο ευαίσθητος σε προαναλυτικούς παράγοντες, όπως ο βαθμός αιμόλυσης και ο παρατεταμένος χρόνος αναμονής πριν από την εξέταση. Επιπλέον, μπορεί να είναι ένας πιο κατάλληλος βιοδείκτης για ασθενείς με υψηλό BMI και HFpEF. Από την άλλη πλευρά, τα ελαφρώς θετικά αποτελέσματα του NT-proBNP θα πρέπει να επανεξεταστούν σε περιπτώσεις ατόμων >60 ετών και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

Η συσχέτιση των τιμών αυτών των δύο βιοδεικτών είναι γενικά καλή, ειδικά όταν αποκλείεται η μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Bozkurt, B. et al. HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics An Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. J. Card. Fail. 31, 66–116 (2025).
2. Tsutsui, H. et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. Eur. J. Heart Fail. 25, 616–631 (2023).
3. Weber, M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 92, 843–849 (2005).
4. Srisawasdi, P., Vanavanan, S., Charoenpanichkit, C. & Kroll, M. H. The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio. Am. J. Clin. Pathol. 133, 14–23 (2010).
5. Yamamoto, K. & Rakugi, H. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Comprehensive review and implications in hypertension treatment. Hypertens. Res. 44, 1239–1250 (2021).
6. SIEMENS. ADVIA Centaur® CP Immunoassay System. BNP. 10629927_EN Rev. 17, 2022-08
7. SIEMENS. ADVIA Centaur® CP Immunoassay System. NT-proBNP. 10998230_EL Rev. 07, 2022-10
8. Andrew S. Levey, MD. MDRD GFR Equation. <https://www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-gfr-equation#creator-insights> (2025)

Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΠΡΟΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΑΠΛΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΑ ΤΕΠ: ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κωνσταντίνα Τσιώνη¹, Ευτυχία Νικολακοπούλου², Αγγελική Καρυώτη¹, Θωμάς Κοτούλας¹, Αικατερίνη Καραντάνη¹, Μαριάνθη Ίσσα¹, Δημήτριος Κομίλης³, Ελένη Βαγδατλή¹

¹Βιοπαθολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

²Βιοπαθολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

³Τμήμα Μηχανικών Περιβάλλοντος, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Ξάνθη

Περίληψη: Ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) υπολογίζεται διαιρώντας τον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων με τον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων από μια απλή γενική αίματος. Αντικατοπτρίζει τη δυναμική σχέση ανάμεσα στη φυσική και την επίκτητη ανοσία, τη συστηματική φλεγμονή και το στρες του οργανισμού. Στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM), ο NLR αυξάνεται με δυο μηχανισμούς. Τα ουδετερόφιλα παίζουν θεμελιώδη ρόλο στον σχηματισμό και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης, τα ουδετερόφιλα αυξάνονται άμεσα ως απάντηση στην ιστική νέκρωση και στη φλεγμονή, ενώ τα λεμφοκύτταρα μειώνονται ως απάντηση στην κορτιζόλη που εκκρίνεται λόγω του αιμοδυναμικού στρες. Στη σύγκριση που έγινε ανάμεσα σε ασθενείς με OEM κατά την εισαγωγή τους και σε υγιείς μάρτυρες βρέθηκε ότι οι ασθενείς με OEM είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές NLR συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε επίσης, θετική συσχέτιση μεταξύ NLR και β-Νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), δηλαδή, όσο πιο σοβαρή η αιμοδυναμική αστάθεια που αντικατοπτρίζει το BNP, τόσο εντονότερη η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο δείκτης NLR είναι οικονομικός και μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες και ταχύτατα στο OEM, ειδικά σε απομακρυσμένες περιοχές, όπου δεν είναι διαθέσιμοι ειδικοί βιοδείκτες. Ωστόσο, είναι μη ειδικός δείκτης καθώς επηρεάζεται από λοιμώξεις, φλεγμονές, χρόνια νοσήματα, κακοήθειες και στρες, και η χρήση του στο OEM συνιστάται συνδυαστικά μαζί με τους καθιερωμένους δείκτες.

Λέξεις κλειδιά: NLR, BNP, β-Νατριουρητικό πεπτίδιο, Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, OEM, STEMI, NSTEMI

1. Εισαγωγή:

1.1 Ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)

Υπάρχουν πολλοί δείκτες που περιλαμβάνουν τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα, αλλά και άλλες παραμέτρους της Γενικής Αίματος ή αλλιώς του αιμοδιαγράμματος (ΓΑ). Ο λόγος ουδετεροφίλων-μονοκυττάρων (NMR), ο λόγος αιμοπεταλίων-λεμφοκυττάρων (PLR), ο λόγος λεμφοκυττάρων-μονοκυττάρων (LMR) και ο λόγος ουδετεροφίλων-λεμφοκυττάρων (NLR), αποτελούν δείκτες φλεγμονής και χρησιμεύουν για την πρόγνωση σε λοιμώξεις και φλεγμονώδη νοσήματα. Λόγω του χαμηλού κόστους της ΓΑ και της σημαντικής πληροφορίας που μπορεί να δώσουν αυτοί οι δείκτες σε επείγουσες καταστάσεις είναι απαραίτητη η διερεύνηση του ρόλου τους.

Ο λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα, Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) φαίνεται πως είναι μια πολλά υποσχόμενη αιματολογική παράμετρος που αφορά στη συστηματική φλεγμονή και το στρες. Για τον υπολογισμό του, το μόνο που χρειάζεται είναι η ΓΑ που διενεργείται σε αιματολογικό αναλυτή. Υπολογίζεται διαιρώντας τον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων με τον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων. Η χρησιμότητα του δείκτη προέκυψε σταδιακά μέσα από την καθημερινή κλινική πρακτική και μετά το 2000 άρχισε να μελετάται συστηματικά. Παρατηρήθηκε ότι στις λοιμώξεις, στη φλεγμονή, αλλά και στο στρες, αυξάνονται τα ουδετερόφιλα και μειώνονται τα λεμφοκύτταρα ως απάντηση στην ορμόνη του στρες, την κορτιζόλη. Ο NLR αντικατοπτρίζει τη δυναμική σχέση μεταξύ της φυσικής ανοσίας που επάγουν τα ουδετερόφιλα και της επίκτητης ανοσίας που επάγουν τα λεμφοκύτταρα στο πλαίσιο διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων. Στους ενήλικες, οι τιμές αναφοράς για τον NLR είναι 1,0-2,0. Τιμές NLR μεγαλύτερες από 3,0 και μικρότερες από 0,7 είναι παθολογικές. Ωστόσο, υπάρχει μια γκριζα ζώνη στην περιοχή τιμών 2,0-3,0 που μπορεί να χρησιμεύσει ως προειδοποίηση για νοσήματα όπως καρκίνος, λοίμωξη, φλεγμονή και αθηροσκλήρωση.¹ Ο δείκτης είναι χρήσιμος στη διάκριση των μικροβιακών λοιμώξεων από τις ιογενείς και στην εκτίμηση της βαρύτητας της σήψης. Όσο πιο αυξημένες οι τιμές NLR, τόσο δυσμενέστερη η πρόγνωση.²

Μεταanalύσεις σε μεγάλο αριθμό ασθενών έδειξαν ότι ο NLR υπερτερεί των λοιπών δεικτών που υπολογίζονται από τη ΓΑ και συσχετίζεται με μικρότερη συνολική επιβίωση σε κακοήθειες και με αυξημένη θνησιμότητα σε καρδιαγγειακές παθήσεις.³

1.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί: NLR, φλεγμονή, αθηροσκλήρωση και ανοσοθρόμβωση.

Πολλοί μηχανισμοί που συσχετίζονται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν περιγραφεί αναλυτικά και αφορούν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και της αθηροθρόμβωσης. Η αθηροσκλήρωση ξεκινά και εξελίσσεται ως αποτέλεσμα φλεγμονής. Τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στη διαδικασία

σχηματισμού και ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, για παράδειγμα οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-12 και IL-18, επιταχύνουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, όπως και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και ο Monocyte-Colony Stimulating Factor (M-CSF). Ωστόσο, κατά κύριο λόγο, τα ουδετερόφιλα είναι αυτά που διεισδύουν στην αθηρωματική πλάκα των στεφανιαίων αγγείων και συγκεντρώνονται στο τοίχωμα τους προωθώντας την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν υπεροξειδάση και παράγοντες που οδηγούν σε βλάβη των ιστών, όπως η αλκαλική φωσφατάση.⁴ Η φλεγμονή (Inflammation) που προκαλείται στην περιοχή εξαιτίας της ανοσολογικής αντίδρασης από την παρουσία των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων προάγει τη ρήξη της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας, οδηγώντας σε θρόμβωση (ανοσοθρόμβωση - immunothrombosis). Αν η θρόμβωση συμβεί στην καρδιά, δηλαδή, στα στεφανιαία αγγεία, τότε οδηγεί σε Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM) τύπου 1.⁵

1.3 Κλινική αξία

Σε σύγκριση με άλλους δείκτες φλεγμονής, ο NLR είναι ο πιο εύκολα υπολογίσιμος και περιγράφει την συνολική κατάσταση φλεγμονής του οργανισμού. Έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση των καρδιαγγειακών παθήσεων,⁶ των λοιμώξεων,⁷ των συμπαγών όγκων⁸ και άλλων ασθενειών.

1.4 Κλασσικοί βιοδείκτες και NLR στο Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Το **Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (OEM)** είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, παγκοσμίως και περιλαμβάνει το ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), δηλαδή, το OEM με ανάσπαση του ST και το non-STEMI (NSTEMI), δηλαδή, το OEM χωρίς ανάσπαση του ST. Το OEM ορίζεται παθοφυσιολογικά ως νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας. Η καρδιακή τροπονίνη I (cTnI) και η καρδιακή τροπονίνη T (cTnT) είναι συστατικά του συσταλτικού μηχανισμού των μυοκαρδιακών κυττάρων και εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στην καρδιά. Είναι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται τόσο για την επιβεβαίωση, όσο και για τον αποκλεισμό της μυοκαρδιακής βλάβης και συνεπώς για την διάγνωση OEM. Πολλές συννοσηρότητες αυξάνουν τις τιμές της τροπονίνης (cTn), αλλά και τις τιμές της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn). Επιπρόσθετα, η cTn μόνη της δεν δίνει πληροφορίες για τον τύπο του OEM.⁹

Ένας κλασικός δείκτης φλεγμονής που έχει αποδείξει την αξία του στο OEM είναι η hsCRP. Περιγράφει την φλεγμονώδη διαδικασία που συσχετίζεται με την αθηροσκλήρωση. Ωστόσο, είναι μη ειδικός δείκτης, δεν

συσχετίζεται με την μυοκαρδιακή νέκρωση και αυξάνεται μετά από το πρώτο 24ωρο του OEM. Κατά συνέπεια, δεν χρησιμεύει στον έλεγχο ρουτίνας στο OEM στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).¹⁰

Το β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) είναι ο πιο πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για συστηματική χρήση, συμπληρωματικά μαζί με την τροπονίνη-Ι. Έχει καθιερωθεί ο ρόλος του ως βιοδείκτη για τη διάγνωση και τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Ο ρόλος του στο OEM είναι κυρίως, προγνωστικός και αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου για την εμφάνιση ΚΑ και στην πρόγνωση της θνησιμότητας.¹¹ Ο συνδυασμός τροπονίνης και β-νατριουρητικού πεπτιδίου παρέχει πρόσθετες πληροφορίες και αυξάνει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία των εργαστηριακών εξετάσεων στο OEM.¹² Η αξία του στο OEM μελετάται εκτενώς, τα τελευταία χρόνια.

Ο δείκτης NLR είναι και αυτός μη ειδικός δείκτης φλεγμονής. Εκτός από την αύξησή του με βάση τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ανοσοθρόμβωσης που ήδη αναφέρθηκε πιθανότατα αυξάνεται και με δεύτερο μηχανισμό. Στο OEM, τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούνται άμεσα λόγω ιστικής νέκρωσης και φλεγμονής, ενώ τα λεμφοκύτταρα μειώνονται λόγω της κορτιζόλης αφού πρόκειται για μια σοβαρή κατάσταση στρες. Τα δεδομένα σχετικά με τον δείκτη NLR και την χρησιμότητά του στο OEM ακόμη ερευνώνται.

2. Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστεί η ΓΑ, να υπολογιστεί ο λόγος NLR και να αξιολογηθεί σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με OEM κατά την εισαγωγή τους και να συγκριθεί με τον λόγο NLR ομάδας ελέγχου. Σκοπός ήταν επίσης, η συσχέτιση του NLR με τον βιοδείκτη BNP στην ομάδα των ασθενών με OEM.

3. Υλικό

Μελετήθηκαν 244 ασθενείς που εξετάστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και στη συνέχεια χρειάστηκε να εισαχθούν σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Οι 199 διαγνώστηκαν με OEM που κατατάχθηκε ως STEMI ή NSTEMI, είχαν διάμεση ηλικία τα 65 έτη (εύρος 42-92) και αποτέλεσαν την Ομάδα Α. Οι 45 ήταν υγιείς μάρτυρες με διάμεση ηλικία 47 έτη (εύρος 19-75) και αποτέλεσαν την Ομάδα Β. Άτομα με αιματολογικές κακοήθειες, φλεγμονώδεις νόσους, λοιμώξεις, σήψη, συμπαγείς όγκους ή καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής, καθώς και γυναίκες σε κύηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Για να συμπεριληφθεί κανείς στη μελέτη το μόνο που χρειαζόταν ήταν η αρχική ΓΑ.

4. Μέθοδοι

Η αιμοληψία έγινε σε σωληνάρια αιμοληψίας κενού, Vacutainer plain με αντιπηκτικό K3 EDTA της BD. Η ΓΑ προσδιορίστηκε στον αναλυτή *UniCell DXH 800* της Beckmann Coulter που χρησιμοποιείται στο κεντρικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Το BNP προσδιορίστηκε σε πλάσμα μετά από φυγοκέντριση του φιαλιδίου K3 EDTA της ΓΑ. Ο προσδιορισμός έγινε με ενισχυμένη χημειοφωταύγεια (chemiluminescence, CMIA) στο σύστημα ανοσολογικού αναλυτή *UniCell DXI 800* της Beckmann Coulter.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS® v.29. Λόγω μη κανονικότητας των δεδομένων επιλέχθηκε η μη παραμετρική δοκιμή Mann-Whitney U, η οποία συνέκρινε τις διαμέσους των τιμών NLR των 2 ομάδων. Επιπρόσθετα, υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης κατατάξεων Spearman (ρ) των δεικτών NLR και BNP. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$.

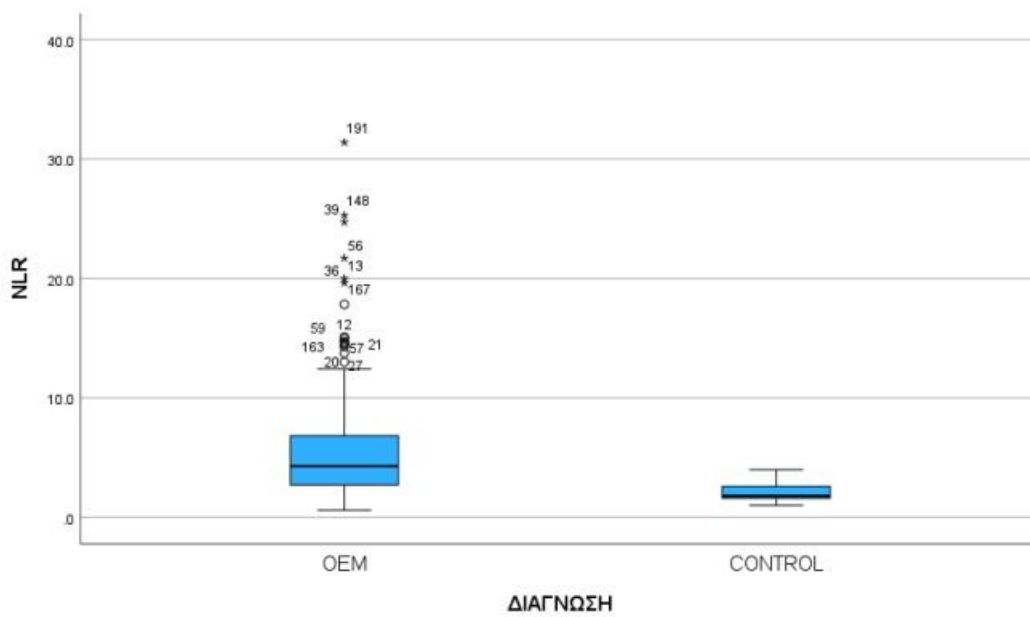
5. Αποτελέσματα

Η διάμεση τιμή NLR της ομάδας Α ήταν 4,3 και το εύρος τιμών της το 0,6-31,4. Στην Ομάδα Β, η διάμεση τιμή NLR ήταν 1,8 με εύρος 1,0-4,0 (Πίνακας 1). Το NLR της ομάδας Α ήταν σημαντικά υψηλότερο από το NLR της ομάδας Β ($p<0,001$) (Εικόνα 1). Ο Spearman συντελεστής συσχέτισης μεταξύ NLR και BNP ήταν $\rho=0,23$ ($p<0,05$) που υποδηλώνει μία θετική σημαντική συσχέτιση των δύο δεικτών (Εικόνα 2).

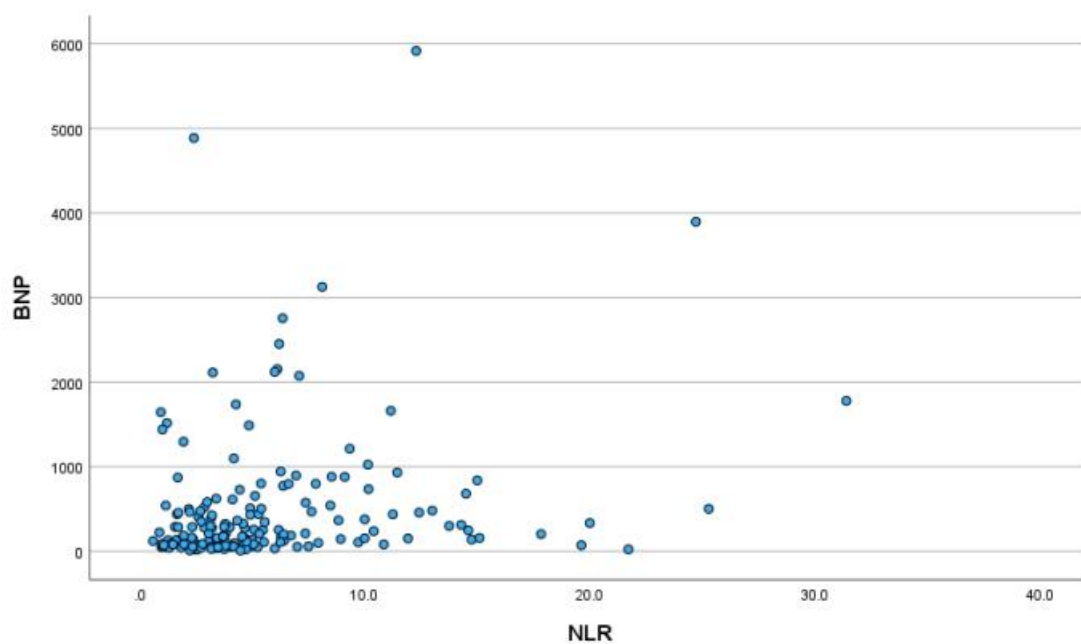
Πίνακας 1. Περιγραφική στατιστική

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
n	199	45
Ηλικία, διάμεση τιμή (έτη)	65 (42-92)	47 (19-75)
NLR, διάμεση τιμή	4,3 ^A (0,6-31,4)	1,8 ^B (1,0-4,0)

A, B: διαφορετικά γράμματα υποδηλώνουν στατιστική διαφορά σε $\alpha=0,05$.



Εικόνα 1. Βοχplot για τον λόγο NLR στις Ομάδες Α (ΟΕΜ) και Β (Υγιείς μάρτυρες)



Εικόνα 2. Scatter plot, διάγραμμα διασποράς, Spearman's correlation coefficient, ρ

6. Συζήτηση

Ο υπολογισμός του NLR είναι μια εξαιρετικά απλή διαδικασία. Προσδιορίζεται διαιρώντας τον απόλυτο αριθμό των ουδετερόφιλων με τον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων από τη ΓΑ. Συνδυάζει μικρό κόστος και σημαντική κλινική πληροφορία σε μικρό χρονικό διάστημα, τόσο όσο χρειάζεται για την επίδοση του αποτελέσματος της ΓΑ. Αντανakλά τη γενική κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του εξεταζόμενου και περιγράφει την ισορροπία μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας, την ισορροπία μεταξύ φλεγμονής και ανοσιακής απάντησης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο NLR μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για ορισμένες ασθένειες με φλεγμονώδη παθοφυσιολογία.

Έχουν γίνει μελέτες που αφορούν στον NLR και τους υπόλοιπους δείκτες που υπολογίζονται από την ΓΑ, όπως οι NMR, PLR και LMR διότι είναι πολύ σημαντικό να απαντηθεί το ερώτημα, ποιος είναι καλύτερος από αυτούς τους δείκτες. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη, όπου συμμετείχαν 2618 ασθενείς με OEM, εκ των οποίων 1289 με NSTEMI και 1329 με STEMI υπολογίστηκαν ο NLR, ο NMR, ο PLR και ο LMR. Βρέθηκε ότι ο NLR συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα του OEM, ενώ είχε καλύτερη προγνωστική αξία συγκριτικά με τους λοιπούς δείκτες για την πρόγνωση της έκβασης, κυρίως σε ασθενείς με NSTEMI.¹³ Ο δείκτης PLR αντικατοπτρίζει την πρωτοπαθή αιμόσταση, τη θρόμβωση και την φλεγμονή. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με OEM, όπου μελετήθηκε μαζί με τον NLR, μόνο ο NLR συσχετίστηκε με την θνησιμότητα και βρέθηκε ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για κακή πρόγνωση και όχι ο PLR.

Όσον αφορά στον NLR, αρχικά, οι μελέτες ήταν στραμμένες στις λοιμώξεις και έδειξαν ότι αυξημένος NLR συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση ασθενών με λοιμώξεις, με αυξημένο κίνδυνο μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ είχε συσχετιστεί και με την πρόγνωση σε ορισμένες μορφές καρκίνου. Ωστόσο, στην πορεία ο NLR βρέθηκε ότι ως δείκτης φλεγμονής ήταν χρήσιμος στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με OEM. Επειδή τα ουδετερόφιλα έχουν ισχυρές χημειοτακτικές και φαγοκυτταρικές ιδιότητες, αυξάνει ο πληθυσμός τους στην περιοχή αμέσως μετά το OEM μαζί με τα λοιπά μακροφάγα. Μάλιστα, τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα κύτταρα που ανταποκρίνονται σε αυτό το ερέθισμα και ο νεκρωτικός ιστός του μυοκαρδίου μετά το OEM φαγοκυτταρώνεται από αυτά. Επίσης, τα ουδετερόφιλα παίζουν ρόλο στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η συγκέντρωση ουδετερόφιλων μπορεί να προάγει τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και τελικά, τη ρήξη της. Τα ουδετερόφιλα ξεκινούν την απόπτωση, συμμετέχουν στο σχηματισμό συγκεντρώσεων λιπιδίων και προωθούν το σχηματισμό της αρχικής λεπτής αθηρωματικής πλάκας που ονομάζεται thin-cap fibroatheroma (TCFA). Τα ουδετερόφιλα που βρίσκονται στην περιοχή απελευθερώνουν εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων, τα λεγόμενα Neutrophil Extracellular Traps (NETs), πρωτεάσες και κολλαγενάσες με αποτέλεσμα η TCFA να σπάει εύκολα και να προκαλεί το OEM. Το OEM που προκαλείται από ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας ορίζεται ως OEM τύπου 1.⁵ Μέσα στις πρώτες

24 ώρες από το OEM, μεγάλος αριθμός Damage-Related Molecular Patterns (DAMPs) που παράγεται από τα νεκρωτικά κύτταρα του μυοκαρδίου, συνδέεται με τους υποδοχείς της οικογένειας TLR (Toll-Like Receptors) στην επιφάνεια των ουδετερόφιλων, προκαλεί σημαντική αύξηση των προφλεγμονωδών ουδετερόφιλων σε ποσοστό 98% και την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας φλεγμονωδών κυτταροκινών και ριζών οξυγόνου, Reactive Oxygen Species (ROS) που προάγουν τη βλάβη του μυοκαρδίου στην περιοχή του OEM. Δημιουργείται έτσι, ένας φαύλος κύκλος που οδηγεί σε συνεχή αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων και μυοκαρδιακή βλάβη. Από την άλλη πλευρά, λόγω του στρες του OEM ενεργοποιείται το νευροενδοκρινικό σύστημα του οργανισμού (heart-brain axis), αυξάνονται οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη στον οργανισμό. Η κορτιζόλη προάγει την απόπτωση των λεμφοκυττάρων και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση τους με αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού τους στο περιφερικό αίμα.¹⁴ Άρα, όσο πιο κοντά στο επεισόδιο γίνονται οι μετρήσεις, τόσο καλύτερα αποτυπώνεται η κατάσταση στρες του οργανισμού εξαιτίας του OEM. Όσο μεγαλύτερη η βλάβη, τόσο μεγαλύτερο το στρες και όσο μεγαλύτερο το στρες, τόσο μεγαλύτερη η ενεργοποίηση του άξονα καρδιάς-εγκεφάλου (heart-brain axis) και τόσο χαμηλότερα τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων. Οι μηχανισμοί που συνδέονται με τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα στο OEM οδηγούν σε αυξημένες τιμές NLR. Όπως αποτυπώνεται από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, ο αριθμός των ουδετερόφιλων αντιπροσωπεύει τη φλεγμονή και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων αντιπροσωπεύει την κατάσταση στρες του οργανισμού μετά το OEM. Συμπερασματικά, ο δείκτης NLR μπορεί να αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τον βαθμό της φλεγμονής και του στρες στο OEM.

Διεθνείς μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη NLR και το OEM. Σε μια μετα-ανάλυση 37 μελετών ασθενών με OEM, STEMI και NSTEMI, αυξημένες τιμές NLR συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και αυξημένη θνησιμότητα. Ο NLR είχε προγνωστική αξία και συνδέθηκε με κακή έκβαση στο OEM.¹⁵ Σε μελέτη 782 ασθενών με OEM βρέθηκε ότι ο NLR κατά την εισαγωγή ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα κατά τη νοσηλεία στο νοσοκομείο και την επίπτωση νεφρικής βλάβης και μάλιστα, όσο πιο αυξημένος ο NLR, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα κακής έκβασης και νεφρικής βλάβης.¹⁶ Σε μελέτη 412 ασθενών με OEM, ο λόγος NLR ήταν προγνωστικός παράγοντας της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της θνησιμότητας.¹⁷

Σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη έδειξαν ότι οι ασθενείς με OEM είχαν αυξημένο NLR σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο NLR επηρεάζεται από την παρουσία λοίμωξης ή φλεγμονής, οπότε από τη μελέτη είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς με λοίμωξη και χρόνια ή φλεγμονώδη νοσήματα ώστε να αντικατοπτρίζεται μόνο η κατάσταση του οργανισμού που οφειλόταν στο OEM.

Ο NLR φαίνεται ότι μπορεί να είναι χρήσιμος και στην παρακολούθηση της πορείας της υπό μελέτη νόσου. Για να γίνει αυτό είναι απαραίτητες σειριακές μετρήσεις. Η μεταβολή του NLR στην πορεία δίνει πληροφορίες ως προς το αν η φλεγμονή επιμένει ή υποχωρεί και αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα θεραπείας. Άρα, μπορεί να

χρησιμεύσει και ως δείκτης αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του διότι είναι μη ειδικός δείκτης. Είναι καλύτερα να μην χρησιμοποιείται μόνος του, αλλά επικουρικά και συμπληρωματικά με τους κλασικούς δείκτες φλεγμονής, όπως την hsCRP και ίσως, τους υπόλοιπους δείκτες που υπολογίζονται από την ΓΑ, όπως οι NMR, PLR, LMR.

Το BNP παράγεται από τα μυϊκά καρδιακά κύτταρα των κόλπων και κυρίως, των κοιλιών της καρδιάς ως απάντηση στην αύξηση της πίεσης στα τοιχώματά τους και στην αύξηση του προφορτίου της καρδιάς. Οδηγεί σε διούρηση και νατριούρηση για να βελτιώσει το φορτίο και την πίεση που δέχεται η καρδιά και να διαφυλάξει τη λειτουργία και τη δομή της. Το BNP είναι βιοδείκτης ΚΑ και βοηθά στην διάγνωση και στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου. Ειδικότερα, το BNP βοηθά στην διάκριση της καρδιακής από τη μη καρδιακή δύσπνοια έχοντας μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό της ΚΑ. Προσφέρει σημαντική βοήθεια στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και άρα, στην διαχείριση των ασθενών με ΚΑ στην καθημερινή κλινική πράξη. Όσον αφορά στην πρόγνωση της νόσου, το BNP προβλέπει δυσμενή πρόγνωση (θάνατο, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο) τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια ΚΑ.

Στο OEM, οι τιμές του BNP στο αίμα αυξάνονται μέσα στις πρώτες ώρες και παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη αύξηση κατά τις πρώτες 2 έως 5 ημέρες. Αυξάνεται κυρίως, λόγω της αυξημένης πίεσης στο καρδιακό τοίχωμα που οφείλεται στη μείωση της συσταλτικότητας του καρδιακού μυός λόγω του OEM. Όσο πιο ψηλά είναι τα επίπεδα του BNP, τόσο μεγαλύτερη η έκταση της νέκρωσης.¹⁸ Επίσης, τα επίπεδά του είναι υψηλότερα σε OEM με ανάσπαση του ST (STEMI) σε σύγκριση με OEM χωρίς ανάσπαση ST (NSTEMI) ή την ασταθή στηθάγχη. Συμβάλλει στην διαστρωμάτωση κινδύνου αφού συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα ενός έτους, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου OEM και μεγαλύτερη πιθανότητα εγκατάστασης μόνιμης ΚΑ. Δεν είναι ειδικός βιοδείκτης για τη νέκρωση του μυοκαρδίου, όπως η τροπονίνη, αλλά παρέχει πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση της καρδιάς.^{19, 20}

Στην παρούσα μελέτη, ο NLR συσχετίστηκε θετικά με το BNP. Το αποτέλεσμα αυτό αντικατοπτρίζει την συσχέτιση ανάμεσα στις σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν την στιγμή του OEM και την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Η θετική συσχέτιση προσφέρει πρόσθετη κλινική πληροφορία διότι δείχνει ότι όσο πιο υψηλό το BNP, τόσο πιο υψηλός ο NLR, δηλαδή, όσο πιο μεγάλη η αιμοδυναμική αστάθεια και το αιμοδυναμικό stress, τόσο μεγαλύτερη η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η διαφορά είναι ότι ο NLR είναι πιο εύκολα προσβάσιμος σε απομακρυσμένες περιοχές συγκριτικά με το BNP, ενώ σε μεγάλα κέντρα, η συνδυαστική χρήση των δυο εξετάσεων βοηθά στην αποτύπωση, ερμηνεία και παρακολούθηση της παράλληλης ενεργοποίησης των αιμοδυναμικών και φλεγμονωδών μηχανισμών.

Με βάση αυτή τη συσχέτιση, είναι δυνατό, ο δείκτης NLR να βοηθήσει και στην πορεία της νοσηλείας του ασθενή με OEM, διότι η πορεία του είναι δυναμική, δηλαδή, μεταβάλλεται σχετικά γρήγορα. Το BNP αυξάνεται σχετικά γρήγορα, αλλά εξαρτάται από τις αιμοδυναμικές αλλαγές και άρα έχει διαφορετική κινητική από τα

λευκοκύτταρα. Αυξάνεται μέσα στις πρώτες ώρες και η μέγιστη τιμή εμφανίζεται στο πρώτο με δεύτερο 24ωρο, ενώ ο δείκτης NLR μπορεί να μεταβληθεί ταχύτερα.^{21, 15} Ο NLR ελεγχόμενος καθημερινά μπορεί να δώσει πληροφορία για την εξέλιξη της κλινικής κατάστασης του ασθενή σε πολύ μικρό χρόνο και λόγω της ταχείας διενέργειας της ΓΑ, αλλά και λόγω της ταχείας αλλαγής των τιμών του. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία άμεση σύγκριση της κινητικής των δυο δεικτών και αυτό θα μπορούσε να είναι ένας μελλοντικός στόχος.

7. Συμπεράσματα

Γενικά, ο NLR είναι ευαίσθητος, αλλά ωστόσο, μη ειδικός δείκτης και αυξάνει σε στρες, χορήγηση κορτικοστεροειδών και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Σε πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί ως βιοδείκτης λοίμωξης, φλεγμονής και σήψης με διαγνωστική και προγνωστική αξία. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις και συγκεκριμένα, το OEM αποτελούν παγκόσμιο πρόβλημα υγείας και η συχνότητά τους αυξάνεται συνεχώς, λόγω του δυτικού τρόπου ζωής και διατροφής. Οι βιοδείκτες συμβάλλουν στην διάγνωση, στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, στην διαστρωμάτωση κινδύνου, στην πρόγνωση και στην βελτίωση της θεραπευτικής παρέμβασης. Φαίνεται ότι ο προσδιορισμός του NLR στην οξεία φάση, στο ΤΕΠ μπορεί να βοηθήσει και στο OEM. Ο συνδυασμός των βιοδεικτών, τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και η κλινική εικόνα είναι η καλύτερη στρατηγική για τη διαχείριση των ασθενών με OEM. Αξίζει να μελετηθούν βιοδείκτες όπως ο NLR που μπορούν να έχουν εφαρμογή ως “point of care tests” για να βοηθήσουν σε αυτή την προσπάθεια.

Ο NLR είναι χαμηλού κόστους και εύκολα προσβάσιμος δείκτης για το OEM κατά την εισαγωγή. Μπορεί να υπολογιστεί πολύ γρήγορα. Είναι κατάλληλος για χρήση σε απομακρυσμένες μονάδες υγειονομικής περίθαλψης, όπου διατίθενται μόνο βασικές εξετάσεις διαλογής για τη διαχείριση των ασθενών. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με την πρόγνωση, την έκβαση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου όσον αφορά στο NLR στο OEM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7):474-488. doi:10.4149/BLL_2021_078.
2. Gao Z, Wang X, Wang W, Kang Z, Chen X. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and the mortality of patients with sepsis: an update systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2025 Oct 20;12:1637365. doi:10.3389/fmed.2025.1637365.

3. Negrut RL, Cote A, Feder B, Bodog FD, Maghiar AM. Comparative Prognostic Role of PLR and NLR in Colon Cancer: A Retrospective Analysis of Preoperative Inflammatory Markers. *Medicina*. 2025;61(9):1580. <https://doi.org/10.3390/medicina61091580>

4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. (2014) 114:1852–66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.

5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618–e651. DOI:10.1161/CIR.0000000000000617.

6. Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, et al. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep*. (2020) 93:351–6. 10.15386/mpr-1644. DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1644>

7. Li X, Wu J, Mao W. Evaluation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width for the prediction of prognosis of patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. (2020) 34:e23478. 10.1002/jcla.23478. <https://doi.org/10.1002/jcla.23478>

8. Barth DA, Brenner C, Riedl JM, et al. External validation of the prognostic relevance of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) in pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. (2020) 9:5473–9. 10.1002/cam4.3233 <https://doi.org/10.1002/cam4.3233>

9. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012 Sep;33(18):2252-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs154.

10. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29–38. doi:10.1056/NEJMoa042000.

11. Kusumowardani AR, Yudhisthira NL. Evaluating the Role of Baseline Brain Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Post-acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Heart Views*. 2025 Apr-Jun;26(2):116-125. doi:10.4103/heartviews.heartviews_125_24.
12. Yu Q, Yu S. The Value of Combined Detection of Serum BNP, Cardiac Troponin-I and Dynamic Electrocardiogram in Early Clinical Diagnosis and Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Discov Med*. 2024 Mar;36(182):598-603. doi:10.24976/Discov.Med.202436182.56.
13. Ji Z, Liu G, Guo J, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Important Indicator Predicting In-Hospital Death in AMI Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 20;8:706852. doi:10.3389/fcvm.2021.706852.
14. Bergquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R. Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol Today*. 1998;19:562–7. doi:10.1016/S0167-5699(98)01367-X).
15. Banahene NO, Sinha T, Shaikh S, et al. Effect of Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Adverse Outcomes in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Jun 4;16(6):e61647. doi:10.7759/cureus.61647.
16. Wang W, Liu L, Ning Z, Che L, Li X. The neutrophil-lymphocyte ratio to predict poor prognosis of critical acute myocardial infarction patients: a retrospective cohort study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2023 Feb 15;33(1):010702. doi:10.11613/BM.2023.010702.
17. Wegiel M, Gladys K, Zdzierak B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of left ventricle function and mortality in patients with myocardial infarction. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2025 May 31;21(2):171-177. doi:10.5114/aic.2025.151724.
18. Niu JM, Ma ZL, Xie C, Zhang ZQ. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2014 Feb 21;13(3):6177-83. doi:10.4238/2014.February.21.6.
19. Kumar R, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and its prognostic value in Acute coronary syndromes (ACS). *Int J Sci Res*. 2020;9:27-9 DOI:10.36106/ijsr.

20. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, et al. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Aug;22(8):1298-1314. doi:10.1002/ejhf.1831.
21. Li J, Chen R, Zhou J, Wang Y, et al Prognostic Value of Admission Peak NT-proBNP Combined with Culprit Plaque Types for Predicting Cardiovascular Risk in ST-Segment Elevated Myocardial Infarction: An Optical Coherence Tomography Study. J Cardiovasc Dev Dis. 2022 Dec 18;9(12):466. doi:10.3390/jcdd9120466.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΔΕΣΗ ΓΙΑ ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΣΩ CADD

Ντέντα Μαρία Σταυρούλα, Πέτρος Πιερράκος, Σπυρίδων Ματσάγγος

Τμήμα Βιοεπιστημών, Μητροπολιτικό Κολλέγιο, Κολοκοτρώνη 110 Πειραιάς 18535

Περίληψη

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μία από τις πλέον πολύπλοκες ψυχιατρικές διαταραχές, με την αιτιοπαθογένειά της να αποδίδεται σε ένα πολυπαραγοντικό πλέγμα γενετικών, νευροβιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (δεύτερης γενιάς), παρά τη βελτιωμένη κλινική τους αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα τυπικά αντιψυχωσικά (πρώτης γενιάς), δεν παρέχουν επαρκή αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων και των γνωστικών ελλειμμάτων, ενώ συνοδεύονται από πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, διερευνήθηκε η εφαρμογή του Υπολογιστικά Υποβοηθούμενου Σχεδιασμού Φαρμάκων (Computer-Aided Drug Design, CADD), με τη χρήση των λογισμικών ArgusLab και Chimera, για την αξιολόγηση της μοριακής πρόσδεσης τεσσάρων άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων Ρισπεριδόνης, Αριπιπραζόλης, Κλοζαπίνης και Κουετιαπίνης με τον υποδοχέα ντοπαμίνης τύπου D₂ (DRD₂). Η μοριακή οπτικοποίηση και οι υπολογισμοί πρόσδεσης βασίστηκαν στην κρυσταλλική δομή του υποδοχέα DRD₂. Τα αποτελέσματα της μοριακής πρόσδεσης ανέδειξαν υψηλή συγγένεια της Ρισπεριδόνης και της Αριπιπραζόλης προς τον υποδοχέα D₂, εύρημα που συνάδει με την κλινικά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση των ψυχωτικών και εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Η Κουετιαπίνη παρουσίασε ενδιάμεση συγγένεια, γεγονός που αποδίδεται στη βραχυπρόθεσμη δέσμευσή της στον DRD₂, ενώ η Κλοζαπίνη εμφάνισε τη χαμηλότερη συγγένεια, εύρημα συμβατό με τη μη εκλεκτική φαρμακολογική της δράση. Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης ενισχύουν τη χρησιμότητα του CADD στον ορθολογικό σχεδιασμό και την αξιολόγηση φαρμακευτικών ενώσεων, αναδεικνύοντας τη δυνατότητά του να συμβάλει στη βελτιστοποίηση της φαρμακολογικής αποτελεσματικότητας και στη μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών, τόσο σε νέες όσο και σε ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια αποτελεί χρόνια ψυχιατρική διαταραχή με πολυπαραγοντική αιτιολογία, στην οποία συνεισφέρουν γενετικοί και νευροβιολογικοί παράγοντες. Επηρεάζει την πρώιμη νευροανάπτυξη και εκδηλώνεται ως συνδυασμός ψυχωτικών συμπτωμάτων (παραληρηματικές σκέψεις, αποδιοργάνωση, ψευδαισθήσεις) και κινητικών/γνωστικών δυσλειτουργιών. Οι ασθενείς εμφανίζουν ψυχωτικά και αρνητικά συμπτώματα, με τα αρνητικά να αποτελούν την αβουλία, την κοινωνική απόσυρση, τη μειωμένη συναισθηματική εκδήλωση, την ανηδονία και την αλογία. Προηγούνται συχνά των θετικών και συσχετίζονται με δυσμενέστερη κλινική πορεία (Kahn et al., 2015).

Η απορρύθμιση της ντοπαμινεργικής λειτουργίας, η υπολειτουργία των υποδοχέων NMDA και οι διαταραχές του GABAεργικού συστήματος συμβάλλουν στην ανισορροπία διεγερτικής/ανασταλτικής νευροδιαβίβασης που υποκρύπτει μεγάλο μέρος της συμπτωματολογίας (Cohen et al., 2015). Νευροαπεικονιστικές μελέτες τεκμηριώνουν συστηματικές μειώσεις της φαιάς ουσίας, διεύρυνση των εγκεφαλικών κοιλιών και αλλοιώσεις φλοϊκών και υποφλοϊκών δομών, ενώ παρατηρούνται ανωμαλίες στη λευκή ουσία που επιβαρύνουν τη συναπτική συνδεσιμότητα και την εγκεφαλική επικοινωνία (McCarley and Shenton, 2005).

Διαταραχές στην έκφραση προσυναπτικών πρωτεϊνών (synaptobrevin/VAMP, SNAP-25, syntaxin, synaptophysin, GAP-43) και μετασυναπτικών στοιχείων (υπομονάδες NMDA, PSD-95, πρωτεΐνες σχετιζόμενες με υποδοχείς D2) οδηγούν σε συναπτική δυσλειτουργία και συμβάλλουν στα γνωστικά ελλείμματα (Honer et al., 2002). Γενετικοί παράγοντες όπως μεταλλάξεις στο γονίδιο Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) και διαταραχές της αναδιοργάνωσης του κυτταροσκελετού επηρεάζουν τη νευρωνική μετανάστευση και τη συναπτογένεση, ενώ παθολογικές μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις (φωσφορυλίωση, ουβικουιτίνωση, γλυκοζυλίωση) επιδεινώνουν την παθολογία των δενδριτικών ακανθών.

Κλινικά, τα αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς (FGAs) μειώνουν αποτελεσματικά τα θετικά συμπτώματα μέσω αποκλεισμού του ντοπαμινεργικού υποδοχέα D2, αλλά συχνά συνοδεύονται από εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς (SGAs) μετριάζουν την εκδήλωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, όμως εμφανίζουν περιορισμένη επίδραση στα αρνητικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα. Επιπλέον, σχετίζονται με μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αύξηση σωματικού βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη) (Leucht et al., 2013; Meltzer and Massey, 2012).

Συνεπώς, απαιτούνται θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν συναπτικές, γλουταματεργικές και φλεγμονώδεις οδούς με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας. Ο υπολογιστικά υποβοηθούμενος σχεδιασμός φαρμάκων (CADD) αποτελεί μέθοδο για την ανάλυση μοριακής πρόσδεσης, την εκτίμηση ενέργειας πρόσδεσης και την επιλογή ή ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών ενώσεων. Οι μοριακές προσομοιώσεις, όμως, απαιτούν υψηλής ποιότητας δομικά δεδομένα και εκτεταμένη πειραματική επιβεβαίωση (Seeman, 2010; Lounkine et al., 2012; Niazi and Mariam, 2023). Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν συγκρίσιμα και συστηματικά ποσοτικά δεδομένα μοριακής πρόσδεσης, παραγόμενα υπό ενιαίο υπολογιστικό πρωτόκολλο, για τα επιλεγμένα μόρια-στόχους, η παρούσα μελέτη εκτελέστηκε με σκοπό τη διερεύνηση των περιορισμών των υφιστάμενων φαρμακολογικών θεραπειών, την ποσοτικοποίηση της συγγένειας πρόσδεσης και την ανάδειξη της ανάγκης ανάπτυξης νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με μειωμένες παρενέργειες

Υλικά και Μέθοδοι

Η μοριακή πρόσδεση πραγματοποιήθηκε αρχικά με την ανάκτηση της δομής της πρωτεΐνης 6CM4, η οποία αντικατοπτρίζει τη δομή του ανθρώπινου υποδοχέα ντοπαμίνης D2 (DRD2), από το Protein Data Bank RCSB (κωδικός PDB: 6CM4) και προετοιμάστηκε στο πρόγραμμα UCSF Chimera (Pettersen et al., 2004) με την αφαίρεση όλων των μη τυπικών αμινοξέων και κρυσταλλογραφικών μορίων νερού, ώστε να πραγματοποιηθεί ένα καθαρό πρότυπο υποδοχέα. Η πρωτεΐνη ήταν αρχικά δεσμευμένη με το άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο Ρισπεριδόνη. Σύμφωνα με το ήδη προσδεμένο φάρμακο, τα αμινοξέα του ενεργού κέντρου της πρωτεΐνης αποτελούν: Asp114, Phe389, Trp386, Phe390, His393, Ser193, Cys118, Ile184 και Val190, στα οποία θα προσδεθούν οι παρακάτω επιλεγμένες φαρμακευτικές ουσίες (Wang, Che et al., 2018).

Τέσσερις άτυποι αντιψυχωσικοί παράγοντες, η Ρισπεριδόνη (PubChem CID: 5073), η Κλοζαπίνη (PubChem CID: 2852), η Κουετιαπίνη (PubChem CID: 4170) και η Αριπιπραζόλη (PubChem CID: 60795), λήφθηκαν σε τρισδιάστατη μορφή SDF από τη βάση δεδομένων PubChem. Κατόπιν, τα αρχεία της πρωτεΐνης και των φαρμακευτικών ουσιών εισήχθησαν στο πρόγραμμα ArgusLab (Thompson M.A., 2004) προκειμένου να πραγματοποιηθεί η μοριακή πρόσδεση.

Η πρόσδεση πραγματοποιήθηκε δύο φορές για κάθε προσδέτη, με τις διαστάσεις του Grid Box ορισμένες αρχικά στα 15 Å και ακολούθως στα 20 Å στους άξονες X, Y και Z. Ως μηχανή μοριακής πρόσδεσης χρησιμοποιήθηκε η μηχανή GADock, με την παράμετρο “Max Generations” ορισμένη στις 10^4 . Τα δύο μεγέθη Grid Box επιλέχθηκαν ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση του εύρους του χώρου αναζήτησης στη σταθερότητα της προβλεπόμενης πρόσδεσης, διατηρώντας σταθερό το κέντρο του ενεργού κέντρου. Όλες οι υπόλοιπες ρυθμίσεις του ArgusLab παρέμειναν στις προεπιλεγμένες τιμές. Για κάθε πρόσδεση των συνδυασμών πρωτεΐνης-δραστικής ουσίας, οι προσδέσεις με τη χαμηλότερη ενέργεια αναγνωρίστηκαν ως ισχυρότερες. Τέλος, τα βέλτιστα αποτελέσματα εξήχθησαν στο πρόγραμμα UCSF Chimera, όπου και μοντελοποιήθηκαν, με σκοπό την οπτικοποίηση των προσανατολισμών πρόσδεσης και την ανάδειξη των φαρμακευτικών ουσιών που προσδέθηκαν στην πρωτεΐνη.

Αποτελέσματα

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα αποτελέσματα των μοριακών υπολογισμών πρόσδεσης για τα αντιψυχωσικά φάρμακα Αριπιπραζόλη, Κλοζαπίνη, Κουετιαπίνη και Ρισπεριδόνη στην επιλεγείσα πρωτεΐνη, με την εκτίμηση της συγγένειας πρόσδεσης σε δύο διαφορετικές παραμέτρους πρόσδεσης, 15 Å (-10.9819 kcal/mol) και 20 Å (-11.3441 kcal/mol). Η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης αναφέρεται στη σταθερότητα και την ισχύ της αλληλεπίδρασης μεταξύ του φαρμάκου και του υποδοχέα.

Αναλυτικότερα, η Ρισπεριδόνη παρουσίασε τις χαμηλότερες τιμές και στις δύο παραμέτρους των ακτινών, υποδηλώνοντας τη σταθερότερη και ανθεκτικότερη αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη συγκριτικά με τα υπόλοιπα

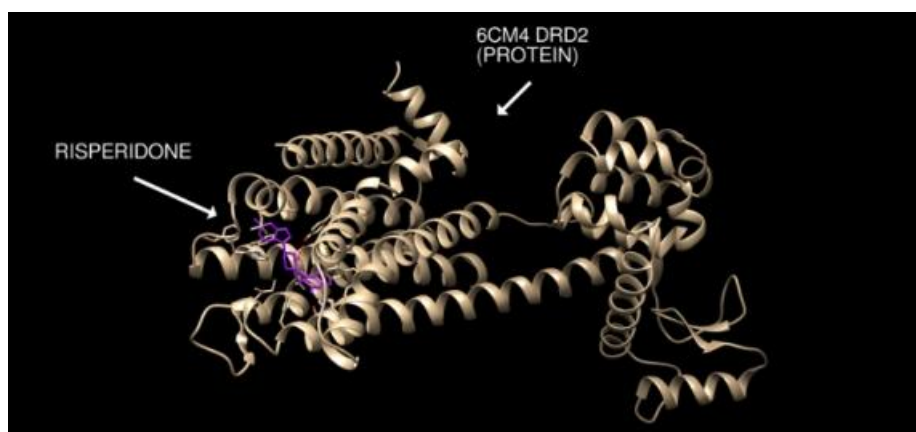
φάρμακα και, συνεπώς, επιβεβαιώνοντας τη φαρμακευτική της αποτελεσματικότητα. Η Αριπιπραζόλη κατατάσσεται δεύτερη, καθώς παρουσιάζει ελαφρώς αυξημένη τιμή συγκριτικά με τη Ρισπεριδόνη (-10.4705 kcal/mol στα 15 Å και -10.9505 kcal/mol στα 20 Å), παρότι παραμένει επίσης ισχυρό φάρμακο με υψηλή συγγένεια για τον υποδοχέα D2.

Επιπροσθέτως, η Κουετιαπίνη παρουσίασε χαμηλότερες τιμές από την Κλοζαπίνη, με ενέργεια πρόσδεσης -10.9401 kcal/mol στα 15 Å και -10.8403 kcal/mol στα 20 Å, ενώ η Κλοζαπίνη παρουσίασε τις υψηλότερες τιμές (-10.2712 kcal/mol στα 15 Å και -10.2712 kcal/mol στα 20 Å). Συνεπώς, η Κουετιαπίνη εμφάνισε υψηλότερη συγγένεια, καθιστώντας την ως μία υποσχόμενη φαρμακευτική ουσία. Παρότι η ενέργεια πρόσδεσης της Κλοζαπίνης υποδεικνύει χαμηλότερη συγγένεια με την πρωτεΐνη, εξακολουθεί να την καθιστά ελπιδοφόρα δραστική ουσία με προοπτικές για περαιτέρω διερεύνηση (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Τιμές ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης αντιψυχωτικών στον υποδοχέα D2 (6CM4) στις παραμέτρους 15Å και 20Å.

ΠΡΩΤΕΙΝΗ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	BINDING ENERGY (15Å)	BINDING ENERGY (20Å)
6CM4	Αριπιπραζόλη	-10.4705kcal/mol	-10.9505kcal/mol
6CM4	Κλοζαπίνη	-10.2712kcal/mol	-10.7639kcal/mol
6CM4	Κουετιαπίνη	-10.9401kcal/mol	-10.8403kcal/mol
6CM4	Ρισπεριδόνη	-10.9819kcal/mol	-11.3441kcal/mol

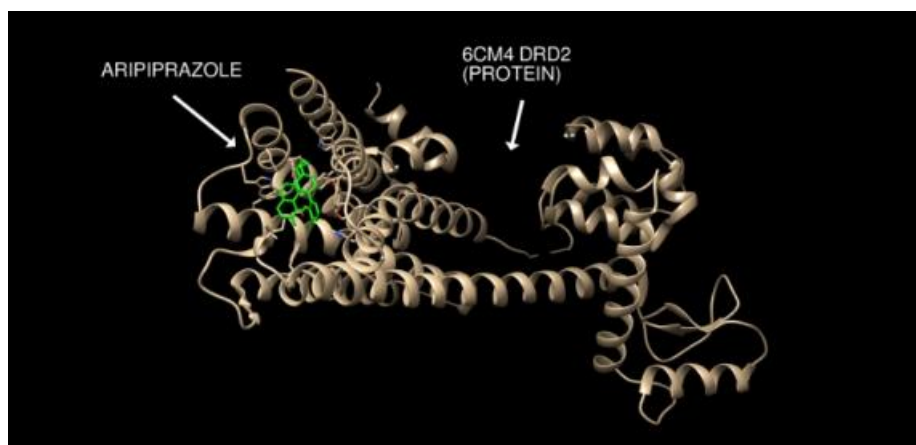
Ακολουθεί παρακάτω η μοντελοποιημένη απεικόνιση των τριών βέλτιστων αποτελεσμάτων των μοριακών υπολογισμών πρόσδεσης που απέδωσαν τις χαμηλότερες τιμές ενέργειας και συνεπώς υποδηλώνουν την μεγαλύτερη σταθερότητα και συγγένεια μεταξύ των προσδετών και του μορίου-στόχου.



Εικόνα 1. Πρόσδεση της Ρισπεριδόνης (με μωβ χρώμα) στον υποδοχέα ντοπαμίνης D2 (DRD2 – PDB ID: 6CM4). Το πεδίο αναζήτησης ορίστηκε στα 20Å κατά τον μοριακό υπολογισμό.



Εικόνα 2. Εναλλακτική προβολή πρόσδεσης της Ρισπεριδόνης (χρωματισμένη με μπλε) στην πρωτεΐνη 6CM4 (DRD2 – PDB ID: 6CM4) με πεδίο αναζήτησης ορισμένο στα 15Å κατά τον μοριακό υπολογισμό.



Εικόνα 3. Μοντελοποιημένη αναπαράσταση της πρόσδεσης της Αριπιπραζόλης (χρωματισμένη με πράσινο) στον υποδοχέα DRD2 (PDB ID: 6CM4), με ορισμένη τιμή στο πεδίο αναζήτησης 20Å στο στάδιο της υπολογιστικής πρόσδεσης

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα των μοριακών υπολογισμών που εκπονήθηκαν στην παρούσα μελέτη καταδεικνύουν σαφείς διαφοροποιήσεις στη συγγένεια πρόσδεσης των τεσσάρων άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων (ΡΙσπεριδόνη, Αριπιπραζόλη, Κουετιαπίνη και Κλοζαπίνη) προς την κρυσταλλογραφημένη δομή του υποδοχέα ντοπαμίνης D2 (PDB: 6CM4), όπως αυτές ποσοτικοποιήθηκαν μέσω των τιμών ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης. Η Ρίσπεριδόνη παρουσίασε τις χαμηλότερες τιμές πρόσδεσης και στις δύο παραμέτρους αναζήτησης (15Å και 20Å), γεγονός που υποδηλώνει τη σταθερότερη αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα DRD2. Το εύρημα αυτό ήταν αναμενόμενο, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη ένωση είναι συν-κρυσταλλωμένη στον ορθοστερικό θύλακα της δομής 6CM4, επιβεβαιώνοντας την αξιοπιστία του ακολουθούμενου πρωτοκόλλου μοριακής πρόσδεσης καθώς και τη γνωστή υψηλή συγγένεια της Ρίσπεριδόνης προς τον υποδοχέα-στόχο. Η Αριπιπραζόλη κατέλαβε τη δεύτερη υψηλότερη θέση ως προς τη συγγένεια πρόσδεσης, παρουσιάζοντας ελαφρώς αυξημένες τιμές ελεύθερης ενέργειας συγκριτικά με τη Ρίσπεριδόνη. Ως μερικός αγωνιστής του DRD2, η Αριπιπραζόλη ρυθμίζει τη ντοπαμινεργική σηματοδότηση, επιτυγχάνοντας αντιψυχωσική αποτελεσματικότητα με μειωμένο κίνδυνο εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα αποτελέσματα της μοριακής πρόσδεσης συμφωνούν με τον γνωστό φαρμακολογικό της μηχανισμό, επιβεβαιώνοντας τη δυνατότητα σταθερής δέσμευσης στον υποδοχέα και τη συμβολή της στη βελτιωμένη κλινική ανεκτικότητα. Η Κουετιαπίνη εμφάνισε ενδιάμεσες τιμές συγγένειας πρόσδεσης, οι οποίες υποδηλώνουν ισχυρή αλληλεπίδραση με τον DRD2. Παρά τις ευνοϊκές τιμές ελεύθερης ενέργειας, η φαρμακοδυναμική της συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από ταχεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα *in vivo*, στοιχείο που εξηγεί τη μειωμένη εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων αλλά και τη συγκριτικά ηπιότερη αντιψυχωσική δράση. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει τη σημασία της συνδυαστικής ερμηνείας υπολογιστικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων κατά την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Η Κλοζαπίνη παρουσίασε τις υψηλότερες τιμές ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης, υποδεικνύοντας χαμηλότερη συγγένεια προς τον DRD2 σε σχέση με τις υπόλοιπες ενώσεις. Το αποτέλεσμα αυτό ευθυγραμμίζεται με τον ήπιο ανταγωνισμό της στον συγκεκριμένο υποδοχέα και υποστηρίζει την άποψη ότι η κλινική της αποτελεσματικότητα, ιδιαίτερα σε ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας, δεν αποδίδεται αποκλειστικά στη δράση της στον DRD2 αλλά στην ευρύτερη πολυφαρμακολογική της δράση σε σεροτονινεργικούς και χολινεργικούς υποδοχείς. Η αύξηση του πεδίου αναζήτησης από 15Å σε 20Å οδήγησε σε μικρή αλλά συνεπή βελτίωση των τιμών πρόσδεσης για όλους τους προσδέτες, γεγονός που υποδηλώνει τη συμβολή επιπρόσθετων υδρόφοβων και πολικών αλληλεπιδράσεων εκτός του στενού ενεργού κέντρου. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει τη σημασία της κατάλληλης παραμετροποίησης του grid box στη μοριακή πρόσδεση, ιδίως σε διαμεμβρανικούς υποδοχείς όπως ο DRD2. Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναπαράγουν με επιτυχία τις γνωστές φαρμακολογικές ιεραρχίες των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων και υπογραμμίζουν τη χρησιμότητα της μοριακής πρόσδεσης ως εργαλείου στο πλαίσιο του structure-based drug design. Η ενσωμάτωση αξιόπιστων δομών υποδοχέων υψηλής ανάλυσης σε υπολογιστικά πρωτόκολλα

δύναται να υποστηρίξει την ορθολογική βελτιστοποίηση υφιστάμενων ή νέων ενώσεων με στόχο τη διατήρηση της αντιψυχωσικής αποτελεσματικότητας και τη μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βιβλιογραφία

- Bolonna, A.A. and Kerwin, R.W. (2005) 'Partial agonism and schizophrenia', *British Journal of Psychiatry*, 186(1), pp. 7–10. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.7>.
- Burris, K.D. *et al.* (2002) 'Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(1), pp. 381–389. Available at: <https://doi.org/10.1124/jpet.102.033175>.
- Kapur, S. and Seeman, P. (2001) 'Does Fast Dissociation From the Dopamine D2Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis', *American Journal of Psychiatry*, 158(3), pp. 360–369. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.360>.
- Leucht, S. *et al.* (2013) 'Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis,' *The Lancet*, 382(9896), pp. 951–962. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60733-3).
- Meltzer, H.Y. (2012) 'Clozapine', *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 6(3), pp. 134–144. Available at: <https://doi.org/10.3371/csrp.6.3.5>.
- Meng, X.-Y. *et al.* (2011) 'Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery', *Current Computer Aided-Drug Design*, 7(2), pp. 146–157. Available at: <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Niazi, S.K. and Mariam, Z. (2023) 'Computer-Aided Drug Design and Drug Discovery: A Prospective analysis,' *Pharmaceuticals*, 17(1), p. 22. <https://doi.org/10.3390/ph17010022>.
- Pettersen, E.F. *et al.* (2004) 'UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis', *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), pp. 1605–1612. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>.
- Seeman, P. (2013) 'Clozapine, a Fast-Off-D2 Antipsychotic', *ACS Chemical Neuroscience*, 5(1), pp. 24–29. Available at: <https://doi.org/10.1021/cn400189s>.
- Siskind, D. *et al.* (2016) 'Clozapine v. first- and second-generation Antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic Review and meta-analysis', *British Journal of Psychiatry*, 209(5), pp. 385–392. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>.
- Sykes, D.A. *et al.* (2017) 'Extrapyramidal side effects of antipsychotics are linked to their association kinetics at dopamine D2 receptors', *Nature Communications*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00716-z>.
- Wang, S. *et al.* (2018) 'Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone', *Nature*, 555(7695), pp. 269–273. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature25758>.

ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ: ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Χριστίνα Σεϊτοπούλου^{1,2}, Γεωργία Καλλιώρα³, Αντωνία Μουρτζίκου², Μαριλένα Σταμούλη⁴, Ευαγγελία Μαρασίδη⁴, Ευφροσύνη Κανναβού⁴

1. Βιοπαθολογικό Εργαστήριο ΚΥ Νίκαιας-ΠΦΥ, 2ηΔΥΠΕ,
2. Μικροβιολογικό Τμήμα, Γ.Γ.Ν.Π «Άγιος Παντελεήμων»
3. Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ
4. Βιοχημικό Εργαστήριο, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εισαγωγή

Το μεσοθηλίωμα συνιστά σπάνιο είδος καρκίνου το οποίο εμφανίζεται στους οροειδείς ιστούς της θωρακικής κοιλότητας (υπεζωκότας και περικάρδιο) και του υπογαστρίου (περιτόναιο και όρχεις). Είναι ένας ιδιαίτερα επιθετικός καρκίνος, με ταχεία εξέλιξη που οδηγεί στο θάνατο του ασθενούς σε διάστημα μικρότερο από ένα έτος. Ο χρόνος επώασης της ασθένειας είναι περίπου 30 ως 40 χρόνια. Η εμφάνιση μεσοθηλιώματος σχετίζεται με την έκθεση σε ίνες αμιάντου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η γενετική προδιάθεση, όπως ορισμένες μεταλλάξεις στα γονίδια TP53 και BAP1, η έκθεση σε ραδιενέργεια, καθώς και η έκθεση σε χημικές ουσίες, όπως το θειικό νικέλιο [1, 2, 3,4].

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η συχνότητα εμφάνισης του μεσοθηλιώματος παρουσιάζει διακυμάνσεις σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 1,1 έως 1,25 περιστατικά ανά 100000 άτομα. Το 77,5 % του συνόλου των περιστατικών αφορά σε άνδρες άνω των 50 ετών. Η αύξηση της χρήσης αμιάντου κατά τον 20ο αιώνα οδήγησε σε σημαντική άνοδο των περιστατικών μεσοθηλιώματος στις δεκαετίες του 1970 και 1980. Σήμερα, με την απαγόρευση της χρήσης του σε πολλές χώρες, παρατηρείται σταδιακή μείωση της συχνότητας εμφάνισης [5].

Στην Ελλάδα η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σαφή γεωγραφική κατανομή. Τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στην Ήπειρο (~30%) ενώ τα χαμηλότερα στη Θεσσαλία (~10%). Στις υπόλοιπες περιοχές τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου είναι περίπου 15-20%. Στην Ελλάδα καταγράφηκε αύξηση των περιστατικών κατά

το χρονικό διάστημα 1994 ως 2003. Από το 2005 απαγορεύθηκε η χρήση όλων των τύπων αμιάντου, σύμφωνα με την σχετική Κοινοτική Οδηγία [6, 7].

Επιπτώσεις στην υγεία από την έκθεση στον αμίαντο

Οι βλαπτικές επιδράσεις του αμιάντου είναι γνωστές από το 1920, όταν σε εργάτες που εργάζονταν σε περιβάλλον σκόνης αμιάντου καταγράφηκε συγκεκριμένη συμπτωματολογία που αφορούσε σε ασθένεια των πνευμόνων. Η συνεχής έκθεση στις ίνες του αμιάντου έχει ως αποτέλεσμα να εισέρχονται αυτές στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω του αναπνευστικού και του πεπτικού συστήματος με συνέπεια την εμφάνιση προβλημάτων υγείας. Μέσω του δέρματος δεν γίνεται απορρόφηση, η διείσδυση όμως ινών αμιάντου μπορεί να οδηγήσει σε τοπική εναπόθεσή τους κάτω από το δέρμα [8]. Η εμφάνιση της νόσου αποτελεί συνδυασμό της έκθεσης σε ίνες αμιάντου με άλλους παράγοντες όπως [9]:

- τον τύπο της ίνας του αμιάντου. Ο μπλε και ο καφέ αμιάντος θεωρούνται περισσότερο επικίνδυνοι από το λευκό αμίαντο.
- την ηλικία του ατόμου κατά την πρώτη έκθεση στον αμίαντο
- τον αριθμό των ινών που εισπνέονται.
- τον αριθμό και τη συχνότητα των περιστατικών έκθεσης.
- το κάπνισμα

Άλλες ασθένειες που οφείλονται στον αμίαντο είναι οι παρακάτω:

Η **αμιάντωση**, η οποία είναι μια εκφυλιστική νόσος που συχνά αποκαλείται ασθένεια της σκόνης. Όταν εισπνέονται οι ίνες αμιάντου, ένα ποσοστό από αυτές διαπερνά τους φυσικούς μηχανισμούς καθαρισμού του εισπνεόμενου αέρα και καταλήγει στις πνευμονικές κυψελίδες. Το αποτέλεσμα είναι ο ελαστικός και μαλακός ιστός των πνευμόνων να γίνεται σκληρός και ινώδης. Ο ασθενής σταδιακά παρουσιάζει δυσκολία στην αναπνοή, καθώς και βαθμιαία καταστροφή των πνευμόνων που οδηγεί σε μόνιμες αναπηρίες και ανεπάρκειες της αναπνευστικής λειτουργίας, οι οποίες χρήζουν εξειδικευμένης ιατρικής αντιμετώπισης [10].

Ο **καρκίνος του πνεύμονα**. Ο αμιάντος είναι μια από τις συχνότερες αιτίες της εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στους μη καπνιστές. Τα άτομα τα οποία έχουν εκτεθεί σε ίνες αμιάντου σε επαγγελματικούς χώρους, έχουν πενταπλάσια πιθανότητα από τον γενικό πληθυσμό να εκδηλώσουν καρκίνο στους πνεύμονες. Στους καπνιστές που εκτίθεται σε αμίαντο ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα είναι κατά 80 φορές μεγαλύτερος [11].

Υπεζωκοτικές πλάκες: είναι μία καλοήθης κατάσταση, χαρακτηριστική της έκθεσης σε αμίαντο, χωρίς να παρουσιάζονται διαταραχές στην αναπνευστική λειτουργία. Οι υπεζωκοτικές πλάκες είναι αμφοτερόπλευρες, αποτελούνται από υαλοϊνώδες υλικό, βρίσκονται στον τοιχωματικό υπεζωκότα και με την πάροδο του χρόνου ασβεστοποιούνται [12].

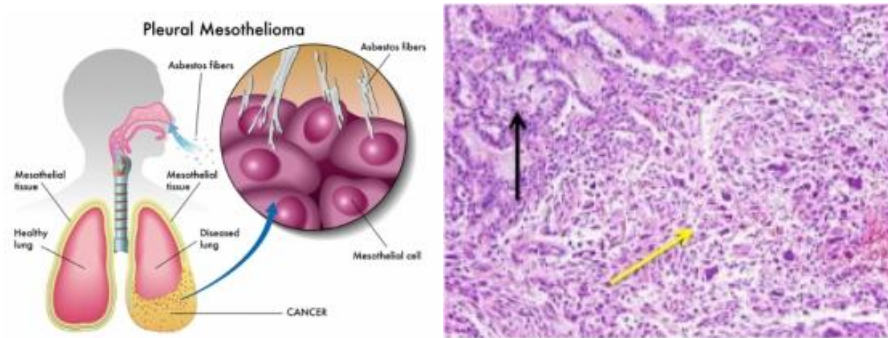
Άλλες ασθένειες που παρουσιάζονται συχνότερα μεταξύ ατόμων που εκτίθενται σε αμίαντο περιλαμβάνουν καρκίνο του οισοφάγου, καρκίνο του στομάχου, καρκίνο του εντέρου και του παγκρέατος.

Η εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονται με την έκθεση σε αμίαντο διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του εργασιακού χώρου όπου συμβαίνει η έκθεση όσο και με την ίδια την έκθεση. Οι κίνδυνοι έχουν αναγνωριστεί στους εργαζόμενους στα ορυχεία, στα ναυπηγοεπισκευαστικά επαγγέλματα, στην παραγωγή προϊόντων αμιάντου, σε εργασίες μόνωσης, σε κατασκευαστικές εργασίες, στην κεραμοποιεία, στις επισκευές σιδηροδρομικού δικτύου και σε επισκευές φρένων [14]. Οι εργαζόμενοι στις κατεδαφίσεις καθώς και οι πυροσβέστες επίσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε αμίαντο. Επισημαίνεται ότι η αμιάντωση και το μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα αναγνωρίζονται ως επαγγελματικές ασθένειες σύμφωνα με το σχετικό θεσμικό πλαίσιο.

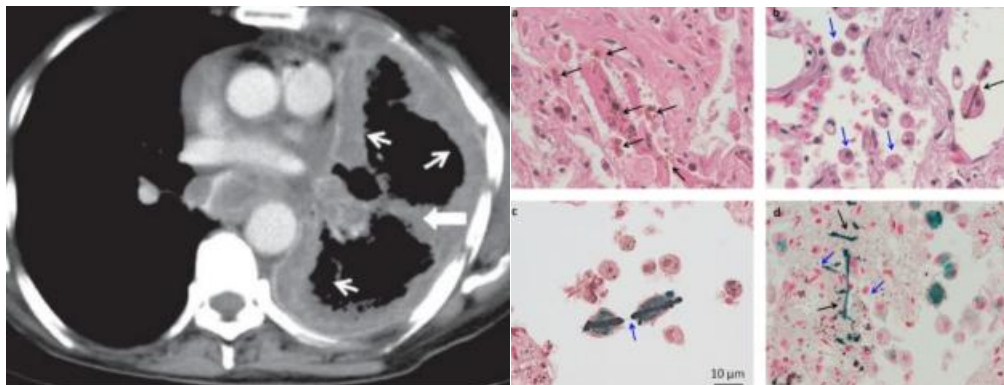
Σκοπός της εργασίας είναι η εργαστηριακή διερεύνηση ενός περιστατικού με υποψία μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα. Η διερεύνηση έγινε μέσω απεικονιστικών εξετάσεων, αλλά και με αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων.

Πρόκειται για άνδρα 67 ετών, ελληνικής καταγωγής, με πλευριτική συλλογή και αναιμία που δεν βελτιώθηκε μετά από χορήγηση σιδήρου. Τον τελευταίο μήνα εμφάνιζε καταβολή, απώλεια βάρους, ξηρό βήχα και δύσπνοια. Αξίζει να σημειωθεί ότι είχε ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε αμίαντο. Στον ασθενή διενεργήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικός, βιοχημικός, ανοσολογικός), έλεγχος πήξης/αιμόστασης, έλεγχος αυτοαντισωμάτων, μοριακοί έλεγχοι για SARS-CoV-2, *Legionella* και *Streptococcus pneumoniae*, όλοι με αρνητικό αποτέλεσμα, καθώς και αιμοκαλλιέργειες οι οποίες ήταν στείρες. Παρατηρήθηκαν οι εξής ακραίες τιμές που αποτυπώνουν ένδειξη σημαντικής κυτταρικής βλάβης και φλεγμονής:

- SGOT: 41300.0 U/L
- SGPT: 23400.0 U/L
- LDH: 51720.0 U/L
- CRP: 286.3 mg/L
- Αιματοκρίτης 30.6 %, αιμοσφαιρίνη 9.6 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια 16400.0
- D-Dimers 33.80 mg/L και ινωδογόνο 585.0 mg/dL



Εικόνα 1: (α) Μικροσκοπική απεικόνιση μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα με χαρακτηριστικά κύτταρα που εμφανίζουν έντονο πυρήνα και ατυπία (β) σχηματική παράσταση της δημιουργίας μεσοθηλιώματος

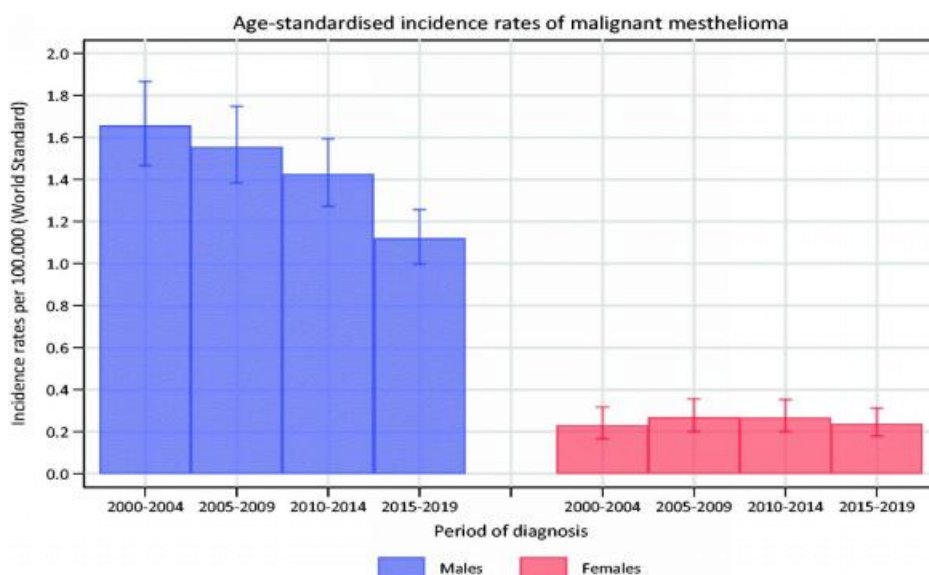


Εικόνα 2: (α) Μαγνητική Τομογραφία μεσοθηλιώματος και (β) Εναπόθεση ινών αμιάντου στον πνευμονικό ιστό

Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού έδειξε θετικές χρώσεις για Βιμεντίνη, Καλρετινίνη, Ποδοπλανίνη και αρνητικές για WT1, p53, CK5-6, CDX-2, TAG72, GATA-3, S100, TTF-1, και επιβεβαίωσε τη διάγνωση. Η βιμεντίνη είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 52Kda. Ανήκει στα ενδιάμεσα ινίδια τύπου III και βρίσκεται στα μεσεγχυματικά κύτταρα. Τα ινίδια της έχουν κυματοειδή μορφή. Η καλρετινίνη είναι μια πρωτεΐνη δέσμησης ασβεστίου που βρίσκεται κυρίως σε νευρώνες του εγκεφάλου και παίζει ρόλο στη διάγνωση ορισμένων παθήσεων, όπως το μεσοθηλίωμα. Η ποδοπλανίνη είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες και παθολογικές διεργασίες, όπως η ανάπτυξη των οργάνων, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η εξέλιξη του καρκίνου. Η υπερέκφρασή της παρατηρείται σε πολλούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος, των πλακωδών καρκινωμάτων και του μεσοθηλιώματος.

Συμπεράσματα

Η έγκαιρη διάγνωση του μεσοθηλιώματος απαιτεί λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού και υψηλό δείκτη υποψίας σχετικά με την επαγγελματική έκθεση. Η διάγνωση βασίζεται σε απεικονιστικές εξετάσεις (CT, MRI), εργαστηριακές εξετάσεις, καθώς και κυτταρολογικές και παθολογοανατομικές εξετάσεις βιοψιών. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει μεταστατικά αδενοκαρκινώματα και καλοήθεις υπεζωκοτικές αλλοιώσεις. Η πρόγνωση είναι πτωχή, με μέση επιβίωση 12–18 μήνες, ανάλογα με το στάδιο του όγκου και την ηλικία του ασθενούς. Δεν υπάρχει ακόμα θεραπεία ίασης. Ωστόσο, ακριβείς χειρουργικές τεχνικές, βελτιωμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα και νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες, όπως η ανοσοθεραπεία, έχουν καταφέρει να προάγουν τόσο τη συνολική επιβίωση όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών με μεσοθηλίωμα.



Εικόνα 3: συχνότητα εμφάνισης μεσοθηλιώματος στα δυο φύλα

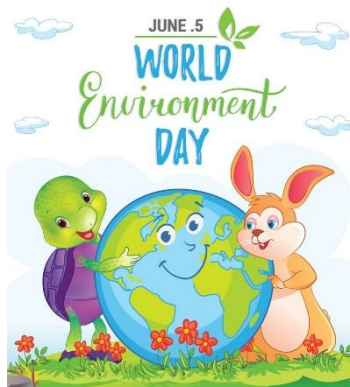
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Syed HA, Wallen JM. Malignant Mesothelioma. [Updated 2025 Jan 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519530/>
2. Zha L, Kitamura Y, Kitamura T, Liu R, Shima M, Kurumatani N, Nakaya T, Goji J, Sobue T. Population-based cohort study on health effects of asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci*. 2019 Mar;110(3):1076-1084.
3. Berzenji L, Van Schil P. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. *F1000Res*. 2018;7
4. Mlika M, Lamzirbi O, Limam M, Mejri N, Ben Saad S, Chaouch N, Ben Miled K, Marghli A, Mezni F. [Clinical and pathological profile of the pleural malignant mesothelioma: A retrospective study about 30 cases]. *Rev Pneumol Clin*. 2018 Dec;74(6):427-435.
5. Dacic S. Pleural mesothelioma classification-update and challenges. *Mod Pathol*. 2022 Jan;35(Suppl 1):51-56.
6. Sinn K, Mosleh B, Hoda MA. Malignant pleural mesothelioma: recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2021 Jan;33(1):80-86
7. Ullah R, Khan I, Naz S, Ahmad A, Haleema. Pleural Mesothelioma: Unexpected Finding In A Young Man. *J Gandhara Med Dent Sci*. 2022; 9(3): 90-93
8. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):402–29.
9. Schumann SO, Kocher G, Minervini F. Epidemiology, diagnosis and treatment of the malignant pleural mesothelioma, a narrative review of literature. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2510–23.
10. Visci G, Rizzello E, Zunarelli C, Violante FS, Boffetta P. Relationship between exposure to ionizing radiation and mesothelioma risk: A systematic review of the scientific literature and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022; 11: 778–789.
11. Huang J, Chan SC, Pang WS, Chow SH, Lok V, Zhang L, Lin X, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Elcarte E, Withers M, Wong MCS; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of Mesothelioma: A Population-Based Study. *J Thorac Oncol*. 2023 Jun;18(6):792-802.
12. «Mesothelioma». NORD (National Organization for Rare Disorders)
13. Panou V., Vyberg, M., Weinreich U.M., Meristoudis C., Falkmer U.G., Røe O.D. (2015-06). «The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma». *Cancer Treatment Reviews*, 41 (6): 486–495.
14. Kondola S., Manners D., Nowak A.K. (2016-06). «Malignant pleural mesothelioma: an update on diagnosis and treatment options». *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 10 (3): 275–288.



Η Παγκόσμια Ημέρα Περιβάλλοντος 2026, που διοργανώνεται στο Αζερμπαϊτζάν στις 5 Ιουνίου, επικεντρώνεται στο θέμα «Παγκόσμια Έκκληση για Δράση για το Κλίμα» (#NowForClimate). Αυτή τη χρονιά δίνεται έμφαση στην αντιμετώπιση των προκλήσεων της κλιματικής κρίσης μέσω επείγουσας δράσης, αναδεικνύοντας λύσεις όπως οι ανανεώσιμες πηγές ενέργειας, η αποκατάσταση των οικοσυστημάτων και η βιώσιμη αστική ανάπτυξη.

Καθιερωμένη από το Πρόγραμμα των Ηνωμένων Εθνών για το Περιβάλλον (UNEP) και εορταζόμενη κάθε χρόνο στις 5 Ιουνίου από το 1973, η Παγκόσμια Ημέρα Περιβάλλοντος αποτελεί το σημαντικότερο παγκόσμιο βήμα για την ευαισθητοποίηση των πολιτών αναφορικά με περιβαλλοντικά ζητήματα.



24TH

www.eekx-kb.gr

GREEK NATIONAL
CONGRESS OF CLINICAL
CHEMISTRY CLINICAL
BIOCHEMISTRY

MANAGING
THE CLINICAL
LABORATORY OF
THE FUTURE

5 → 8 NOV 2026

VENUE: ATHENS WAR MUSEUM

ORGANIZATION



UNDER THE AUSPICES OF



