

**ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ
ΣΥΜΒΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ - ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2019

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ

ΟΛΓΑ Κ. ΚΑΤΣΟΥΛΗ, MD

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΤΖΙΟΥΦΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
3. ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδης, αυτοάνοση και εξελικτική νόσο, που προσβάλλει κατ' εξοχήν τις αρθρώσεις, αλλά όχι σπάνια και διάφορα άλλα όργανα. Είναι το συχνότερο φλεγμονώδες ρευματολογικό νόσημα. Προσβάλλει συνήθως άτομα ηλικίας 35-55 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, ακόμη και σε παιδιά. Από αιτιολογικής πλευράς φαίνεται ότι πολλοί παράγοντες, όπως γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ορμονικοί και ανοσολογικοί, εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, αλλά η ακριβής αιτιολογία της δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, είναι γνωστοί οι παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους αναπτύσσεται. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στο πλήρες ιστορικό, την λεπτομερή φυσική εξέταση, τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο και τον αποκλεισμό ορισμένων άλλων ρευματολογικών παθήσεων. Η αποτελεσματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη λόγω της ετερογένειας της νόσου. Δεδομένου ότι η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση της νόσου, είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση. Ωστόσο, οι τρέχουσες διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι αρκετά ευαίσθητες και ακριβείς στα αρχικά στάδια της νόσου.

Αν και οι υπάρχοντες βιοδείκτες στον ορό των ασθενών με ΡΑ, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας και τα αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (αντι-CCP), έχουν αποδειχθεί ειδικοί για τη νόσο και δύνανται να προβλέψουν την ανάπτυξη ΡΑ σε ασυμπτωματικά άτομα, εν τούτοις όμως δεν φαίνεται να αποτελούν βιοδείκτες απόκρισης σε συγκεκριμένα φάρμακα. Δεδομένου ότι ο αρθρικός υμένας αποτελεί τον κυρίαρχο στόχο της φλεγμονώδους διεργασίας στη ΡΑ, η αναζήτηση βιοδεικτών στον φλεγμονώδη ιστό αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην περαιτέρω κατανόηση της νόσου, την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων και την εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών, μέσω αναγνώρισης των κατάλληλων βιολογικών δεικτών αποκρίσεως στην εκάστοτε χορηγούμενη βιολογική θεραπεία.

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η καταγραφή της πορείας των ασθενών, ηλικίας άνω των 18 ετών, με οριστική διάγνωση Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, ως προς την αποτελεσματικότητα και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, έπειτα από θεραπεία με συγκεκριμένα συμβατικά και βιολογικά φάρμακα, καθώς και αναζήτηση βιοδεικτών στον ορό και στον φλεγμονώδη ιστό του αρθρικού υμένα, οι οποίοι πιθανά αντικατοπτρίζουν την απόκριση στους δεδομένους βιολογικούς παράγοντες.

**A PERSPECTIVE STUDY OF EFFICACY AND ADVERSE
EVENTS OF CONVENTIONAL DRUGS AND BIOLOGICAL
AGENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – IN
SEARCH OF EFFICACY BIOMARKERS OF BIOLOGICAL
AGENTS**

PhD THESIS

APRIL 2019

PhD candidate

OLGA KATSOULI, MD

ADVISORY COMMITTEE:

1. VLACHOYIANNPOULOS PANAYIOTIS (SUPERVISOR)
2. TZIOUFAS ATHANASIOS
3. VOULGARELIS MICHAEL

Rheumatoid Arthritis is a chronic, inflammatory, autoimmune disease which primarily affects the joints, but not rarely, various other organs. It is the most common inflammatory rheumatic disease that usually affects people aged 35-55 years old, but it may also affect people at any age, even children. Many factors, such as genetic, environmental, hormonal and immunological, appear to be involved in the etiopathogenicity of the disease, but its exact cause is not clear yet. However, many pathogenetic mechanisms that get involved are already known. The diagnosis is based on patient's history, physical examination, specific laboratory tests and exclusion of other rheumatic diseases. The effective treatment of rheumatoid arthritis is extremely difficult due to the heterogeneity of the disease. Since early intervention may lead to a disease remission, early diagnosis is crucial. However, current diagnostic tests are not sufficiently sensitive and accurate in early disease.

Although the existing serum biomarkers, such as rheumatoid factor and anti-CCP antibodies, have been proven to be disease-specific and could predict the development of rheumatoid arthritis in asymptomatic individuals, however they do not seem to be biomarkers of response to certain treatment. Since synovial membrane is the predominant target of the inflammatory process in rheumatoid arthritis, searching for biomarkers in the inflammatory tissue is a promising approach to further understanding the disease, developing new therapeutic targets and personalizing the treatment of patients by identifying the appropriate biomarkers of response to given biological agents.

The purpose of this PhD Thesis is to record the clinical course of patients, who age over 18 years old with definite diagnosis of Rheumatoid Arthritis, in terms of efficacy and the appearance of adverse events, after treatment with specific conventional and biological drugs, as well as to search for biomarkers in serum and inflammatory tissue of synovitis, which probably reflect the response to given biological agents.