

Υποψήφιος διδάκτορας: Μαγγανάς Κωνσταντίνος

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Καθηγητής κ. Κοσκίνας Ιωάννης (Επιβλέπων)
2. Αναπλ. Καθηγήτρια κα. Χατζηγιάννη Αιμιλία
3. Επικ. Καθηγήτρια κα. Γιαννούλη Σταυρούλα

Τίτλος εκπονούμενης διδακτορικής διατριβής: Μελέτη του ρόλου του Αυξητικού Παράγοντα Διαφοροποίησης-15 (GDF-15) στην ηπατική φλεγμονή και ίνωση στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η Δρεπανοκυτταρική Νόσος (ΔΝ) αποτελεί μια από τις συχνότερες μονογονιδιακές πάθήσεις παγκοσμίως, με αυξημένη επίπτωση στην Ελλάδα. Σε γενετικό επίπεδο η νόσος οφείλεται στην μετάλλαξη GAG → GTG στο κωδικόνιο 6, που επιφέρει υποκατάσταση του γλουταμινικού οξέος με βαλίνη και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η υποκατάσταση, αυτή, οδηγεί σε πολυμερισμό της HbS σε συνθήκες υποξαιμίας παραμορφώνοντας το ερυθροκύτταρο και δίνοντάς του σχήμα δρεπάνου. Τα δρεπανοκύτταρα έχουν μειωμένη ευκαμπτότητα και η κίνηση τους μέσα στα τριχοειδή αγγεία οδηγεί σε απόφραξη, αιμόλυση, επώδυνες κρίσεις και καταστροφή των οργάνων. Ένα από τα όργανα-στόχους της νόσου αποτελεί το ήπαρ με ποικίλες οξείες και χρόνιες εκδηλώσεις. Η ηπατική συμμετοχή σε δρεπανοκυτταρική κρίση κυμαίνεται από 10-40% σε διάφορες μελέτες. Η ηπατική δυσλειτουργία δεν προκαλείται αποκλειστικά από τη νόσο, αλλά και από τις μεταγίσεις που συχνά απαιτούνται σε αυτούς τους ασθενείς και κυμαίνεται από το φάσμα της καλοήθους υπερχολερυθριναιμίας ως την κίρρωση και την οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να αναδείξει το ρόλο του GDF-15 (Growth differentiation factor-15), ενός αυξητικού παράγοντα της οικογένειας του TGF-β (Transforming growth factor-β), στο μηχανισμό της φλεγμονώδους και οξειδωτικής διεργασίας, της ηπατικής εναπόθεσης σιδήρου και της ηπατικής ίνωσης στη ΔΝ.

Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη θα περιλαμβάνει 57 ασθενείς και των δύο φύλων με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική νόσο, ηλικίας 18 ετών και άνω, που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής και Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται εκτός περιόδου δρεπανοκυτταρικής κρίσης (steady state), για τουλάχιστον 1 μήνα, κατά τις μετρήσεις.

Ο έλεγχος των ασθενών θα περιλαμβάνει λήψη ιστορικού της νόσου και αντικειμενική εξέταση [ηλικία, φύλο, επώδυνες κρίσεις/έτος, ηπατικές κρίσεις/5ετία, μεταγγίσεις/έτος, σπληνεκτομή, χολοκυστεκτομή, λαμβανόμενη αγωγή (μεταγγίσεις/αφαιμαξομεταγγίσεις, υδροξυουρία, συνδυαστική θεραπεία), θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικό παράγοντα], αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο (Hb, HbS%, HbF%, WBC, PLT, AST, ALT, έμμεση και άμεση χολερυθρίνη, LDH, γ-Gt, λεύκωμα ορού, INR, κρεατινίνη), έλεγχο μεταβολισμού σιδήρου και δευτεροπαθούς ηπατικής αιμοχρωμάτωσης (φερριτίνη, εψιδίνη, Liver Iron Concentration-LIC), έλεγχο δεικτών φλεγμονής (CRP, IL-1β, IL-6), οξειδωτικού stress [Malondialdehyde (MDA)] και ηπατικής ίνωσης (ελαστογραφία ήπατος-Fibroscan, ELF score).

Από τη μελέτη θα αποκλειστούν ασθενείς με οξεία ή χρόνια ενεργό ιογενή ηπατίτιδα που έχουν θετική PCR, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, όπως προκύπτει από την Doppler υπερηχοκαρδιογραφία.

Σημασία της μελέτης

Με την εκπόνηση της παρούσας μελέτης αναμένεται να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την παθοφυσιολογία της ηπατοπάθειας στη δρεπανοκυτταρική νόσο.

Αρχικά, θα συσχετιστούν ανεξάρτητα μεταξύ τους οι δείκτες δευτεροπαθούς ηπατικής αιμοχρωμάτωσης με τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress και στη συνέχεια η ελαστογραφία ήπατος με το ELF score. Έπειτα θα συσχετιστεί η ηπατική βιοχημεία, το ιστορικό ηπατικών κρίσεων και οι δείκτες ηπατικής ίνωσης με τους δείκτες φλεγμονής, οξειδωτικού stress και δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης.

Τέλος, θα συσχετιστούν τα επίπεδα του GDF-15 με επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου (ηλικία, φύλο, γονότυπο, κρίσεις, μεταγγίσεις/έτος, σπληνεκτομή, χολοκυστεκτομή), με τη λαμβανόμενη για τη νόσο αγωγή (υδροξυουρία, μεταγγίσεις/αφαιμαξομεταγγίσεις, συνδυαστική θεραπεία), με αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους (Hb, HbS%, HbF%, WBC, PLT, AST, ALT, χολερυθρίνη, γ-Gt, LDH, λεύκωμα ορού, INR), με τους δείκτες μεταβολισμού του σιδήρου και δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης (φερριτίνη, εψιδίνη, LIC), με τους δείκτες φλεγμονώδους απόκρισης (CRP, IL-1β, IL-6), με τους δείκτες οξειδωτικού stress (Malondialdehyde) και τους δείκτες ηπατικής ίνωσης (ελαστογραφία ήπατος, ELF score).

PhD Candidate: Manganas Konstantinos

Advisory Committee:

1. Professor Koskinas Ioannis (Supervisor)
2. Assoc. Professor Hadziyannis Emilia
3. Assist. Professor Giannouli Stavroula

PhD thesis title: Study of the role of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) in liver inflammation and fibrosis in sickle cell disease.

Summary

Introduction

Sickle Cell Disease (SCD) is one of the most common monogenic diseases worldwide, with an increased incidence in Greece. Genetically, the disease is due to the GAG → GTG mutation in codon 6, which results in glutamate substitution with valine and is inherited with an autosomal residual character. This substitution leads to polymerization of HbS under conditions of hypoxemia, deforming the erythrocyte and giving it a sickle shape. Sickle cells have reduced flexibility and their movement into the capillaries leads to obstruction, hemolysis, painful crises, and organ destruction. One of the target organs of the disease is the liver with a variety of acute and chronic manifestations. Liver involvement in sickle cell acute crises ranges from 10-40% in various studies. Hepatic dysfunction is not only caused by the disease itself, but also by the transfusions or exchange transfusions often required in these patients, ranging from benign hyperbilirubinaemia to cirrhosis and acute or chronic hepatic failure.

Aim

The aim of this study is to highlight the role of GDF-15 (Growth differentiation factor-15), a growth factor of the TGF- β family (Transforming growth factor- β), in the mechanism of the inflammatory and oxidative process, liver iron deposition and hepatic fibrosis in SCD.

Materials and Methods

The study will include 57 patients with both homozygous sickle cell disease (HbSS) and heterozygous sickle cell disease with β -thalassemia (HbS β^{thal}), aged 18 years and older, monitored at Thalassemia and Sickle Cell Department of Hippokratio General Hospital of Athens. Patients should be out of crisis (steady state) for at least 1 month during the evaluation.

Patients evaluation will include a history of the disease and objective examination [age, sex, painful crises/year, liver crises/5years, transfusions/year, splenectomy, cholecystectomy, treatment (transfusions/exchange transfusions, hydroxyurea, combinational therapy)], hematological and biochemical tests (Hb, HbS%, HbF%, WBC, PLT, AST, ALT, indirect and direct bilirubin, LDH, γ -Gt, serum albumin, INR, creatinine), markers of iron homeostasis and secondary hepatic hemochromatosis [ferritin, hepcidin, Liver Iron Concentration (LIC)], inflammation (CRP, IL-1 β , IL-6), oxidative stress [malondialdehyde (MDA)], and liver fibrosis (liver elastography-Fibroscan, ELF score).

The study will exclude patients with acute or chronic viral hepatitis who have a positive PCR, hepatocellular carcinoma and right heart failure, as shown by Doppler echocardiography.

Importance of the study

With the completion of the present study conclusions will be drawn about the pathophysiology of hepatopathy in sickle cell disease.

Initially, the markers of secondary hepatic hemochromatosis will be correlated with the inflammatory and oxidative stress markers and then liver elastography will be correlated with the ELF score. Liver biochemistry, history of sickle cell crises involving the liver and liver fibrosis will be correlated with the markers of inflammation, oxidative stress and secondary hemochromatosis.

Finally, GDF-15 levels will be correlated with epidemiological data of the disease (age, sex, genotype, acute crises, transfusions/year, splenectomy, cholecystectomy), current treatment (hydroxyurea, transfusions/exchange transfusions, combinational therapy), hematological and biochemical parameters (Hb, HbS%, HbF%, WBC, PLT, AST, ALT, bilirubin, γ -Gt, LDH, serum albumin, INR), markers of secondary hemochromatosis (ferritin, hepcidin, LIC), inflammatory response markers (CRP, IL-1 β , IL-6), oxidative stress markers (Malondialdehyde) and markers of liver fibrosis (liver elastography, ELF score).