

Τίτλος διδακτορικής διατριβής:

ΜΕΛΕΤΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΥΣΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Υποψήφια διδάκτωρ: Χατζή Σοφία

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

- Επιβλέπων : Γουλές Ανδρέας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Μέλος τριμελούς επιτροπής: Τζιούφας Αθανάσιος, Καθηγητής, Διευθυντής, Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Μέλος τριμελούς επιτροπής: Βλαχογιαννόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής, Τμήματος Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Περίληψη

Η δυσθυροειδική οφθαλμοπάθεια αποτελεί μια αυτοάνοση φλεγμονώδη διαταραχή η οποία στοχεύει στους ιστούς του οφθαλμικού κόγχου και έχει ετήσια επίπτωση 16/100.000 πληθυσμού για τις γυναίκες και 3/100.000 για τους άνδρες. Παρατηρείται στο 30-50% των ασθενών που πάσχουν από νόσο Graves και χαρακτηρίζεται από πρόπτωση οφθαλμικού βολβού, φλεγμονή βλεφάρων και επιπεφυκότα, οπισθοβολβικό πόνο, διπλωπία και σε σοβαρές περιπτώσεις οδηγεί σε δυσθυροειδική οπτική νευροπάθεια. Παρόλο που ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, σε ιστολογικές μελέτες έχει αποδειχθεί διάχυτη διήθηση των ενδοκογχικών ιστών από μονοπύρρηνα κύτταρα, όπως CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Πρωταρχικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου έχουν οι κυτταροκίνες, ως ο βασικός μεσολαβητής μεταξύ των ανοσοκυττάρων και των κογχικών ινοβλαστών. Έκθεση των ινοβλαστών σε

προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες οδηγεί σε πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση τους σε ώριμα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση των δομών του κόγχου, διεργασία με σημαντικά αυξημένη έκφραση μορίων όπως η IL-1β, TNF-α και IL-10. Σε προηγούμενες μελέτες, η συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως τη IL-6 στον ορό ασθενών έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση και τη βαρύτητα ενεργού δυσθυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο καθορισμός δυνητικών βιοδεικτών για τη διάγνωση, την εκτίμηση της βαρύτητας όπως επίσης και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Κυτταροκίνες και αντισώματα που βιβλιογραφικά έχουν συσχετιστεί με τη παθογένεια της νόσου θα μετρηθούν σε δείγμα όρου και δακρύου ασθενών με δυσθυρεοειδική οφθαλμοπάθεια. Σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο δείγμα θα ληφθεί πριν και μετά την πρώτη γραμμής θεραπείας με ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη και σε μη ανταπόκριση προ και μετά θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες. Σύγκριση θα γίνει επίσης με αντίστοιχες μετρήσεις σε ασθενείς με μη ενεργή οφθαλμοπάθεια, νόσο Graves χωρίς οφθαλμοπάθεια και σε μάρτυρες. Τέλος θα αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ κυτταροκινών και αντισωμάτων με κλινικά εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα.

Τα αναμενόμενα αποτελέσματα αποσκοπούν σε μια μη επεμβατική μεθοδολογία για τον καθορισμό της ενεργότητας και βαρύτητας νόσου, και την πρόβλεψη υποτροπής και της αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Title:**BIOMARKERS FOR CLINICAL ACTIVITY AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH THYROID EYE DISEASE**

PhD candidate: Chatzi Sofia

Three member committee:

- Supervisor: Goules Andreas, Assistant Professor, Pathophysiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
- Committee member: Tzioufas Athanasios, Professor, Head of the Pathophysiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
- Committee member: Vlachoyiannopoulos Panayiotis, Professor, Pathophysiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Protocol overview

Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune inflammatory disorder affecting orbital structures with an annual incidence of 16/100.000 population for women and 3/100.000 for men. TED is observed in 30-50% of Graves disease patients and is characterized by proptosis, eyelid and conjunctival inflammation, retrobulbar pain, diplopia and in severe cases dysthyroid optic neuropathy. Although the exact pathogenetic pathway remains unclear, diffuse infiltration of the orbital tissue from mononuclear cells, such as CD4+ and CD8+ T cells, B cells and macrophage is well proven by histologic evaluation. Cytokines seem to play a pivotal role in the disease process, as the main mediator between immune cells and orbital fibroblast. Orbital fibroblast proliferation and differentiation to mature adipocytes after exposure to these proinflammatory cytokines lead to orbital tissue remodeling and significant increase in expression of IL-1 β , TNF- α and IL-10 have been described. In previous studies the concentration of proinflammatory cytokines, especially IL-6, in patients serum have been associated with the presence and severity of active TED.

This study aims to determine potential biomarkers for disease diagnosis, severity evaluation and response to treatment. Serum and tear profile of specific for TED cytokines and autoantibodies from different subgroups will be evaluated. For patients with moderate to severe TED specimen will be analysed before and after first line treatment with intravenous methylprednisolone and for non responders before and after second line treatment with biologic agents. We will also evaluate the molecular profile of patients with inactive TED, patients with Graves disease without TED and healthy controls. The correlation between specimen analysis, disease course and various clinical, laboratory and radiological parameters will be also investigated. The intended results would potentially offer a non-invasive method for determination of disease activity, severity risk assessment, recurrence prediction and therapeutic outcome evaluation.