

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

ΩΡΑ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Αν. Καθηγητής Γ. Α. Βελεγράκης

**«Μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε ασθενείς με
αλλεργική ρινίτιδα, βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική
πνευμονοπάθεια. Σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ανώτερου
και κατώτερου αναπνευστικού»**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Δ. ΚΑΡΑΤΖΑΝΗΣ
Ιατρός - Ωτορινολαρυγγολόγος**

Ηράκλειο 2007

Κεφάλαιο 3: Τελικά συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις	204
Κεφάλαιο 4: Σχηματική απεικόνιση των μικροδορυφορικών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες..	208
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ	225
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ	226
ΑΝΑΤΥΠΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ	228

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στην αγαπημένη μου σύζυγο Κατερίνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δάσκαλο μου, Καθηγητή Εμμανουήλ Χελιδόνη, για τη συμβολή του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Υπήρξε ο άνθρωπος που από τα φοιτητικά μου ακόμα χρόνια με ενέπνευσε να ασχοληθώ με την ειδικότητα της Ωτορινολαρυγγολογίας αλλά και με την ιατρική έρευνα. Θα είμαι πάντοτε ευγνώμων για την υποστήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τον Καθηγητή Νικόλαο Σιαφάκα, χωρίς την έμπνευση και την καθοδήγηση του οποίου θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Θέλω δε να ευχαριστήσω θερμά τον αγαπητό Διευθυντή μου, Αν. Καθηγητή Γεώργιο Βελεγράκη, για την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξη του σε ένα ακόμη βήμα της επιστημονικής μου πορείας.

Ευχαριστώ, επίσης, τη Λέκτορα Πνευμονολογίας, Ελένη Τζωρτζάκη, για την έμπρακτη βοήθεια της κατά την εκπόνηση της διατριβής μου.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου, Δημήτρη και Χαρά, για την αγάπη και την υποστήριξη τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ:	Αλέξανδρος Δ. Καρατζάνης
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	11 Μαρτίου, 1974
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	Quantico VA, Η.Π.Α.
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ:	Ελληνική, Αμερικανική
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:	Έγγαμος
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:	Μαλικούτη 2, 71202 Ηράκλειο Κρήτης
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΟΙΚΙΑΣ:	+30 2810 283101 κινητό 6972717232
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:	ΩΡΛ Κλινική Πα.Γ.Ν.Η. 71110 Ηράκλειο Κρήτης
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:	+30 2810 392348
E-MAIL ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:	akaratzanis@yahoo.com
FAX ΕΡΓΑΣΙΑΣ:	+30 2810 542106

ΜΟΡΦΩΣΗ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:**

1984-1987	3 ^ο Γυμνάσιο Ηρακλείου Κρήτης	
1987-1988	Ερωπαϊκό Σχολείο, Βρυξέλλες, Βέλγιο	
1988-1990	SHAPE Αμερικανικό Λύκειο, Μονς, Βέλγιο	Απολυτήριο Λυκείου
6/1991	Ηράκλειο, Κρήτη	Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge, UK

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

1990-1996	Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής	Πτυχίο Ιατρικής
-----------	--	-----------------

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1997-1999	Πολεμική Αεροπορία, 126 Σμηναρχία Μάχης, Ηράκλειο Κρήτης	Σμηνίας Ιατρός Πολεμικής Αεροπορίας (στρατιωτική θητεία)
8/1997	ECFMG USMLE Step 2 Examination	Score 83 (Pass)
1998-1999	Αγροτικό Ιατρείο Πόμπιας, Μοίρες	Υπηρεσία Υπαίθρου (με απόσπαση από την Πολεμική Αεροπορία)
1999-2000	Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγ. Νικολάου Κρήτης	Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής
	Χειρουργική Ογκολογική Κλινική, Πα.Γ.Ν.Η.	Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής
5/2000-10/2000	Νευροχειρουργική Κλινική, Πα.Γ.Ν.Η.	Εξάμηνη θητεία ως έμμισθος υπεράριθμος ιατρός στη Νευροχειρουργική
11/2000-11/2004	ΩΡΛ Κλινική Πα.Γ.Ν.Η.	Ειδικότητα ΩΡΛ
5/4/2005	Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Ηρακλείου	Τίτλος ειδικότητας ΩΡΛ
6/2005-6/2006 και 8/2006-	Επικουρικός Επιμελητής ΩΡΛ	ΩΡΛ Κλινική Πα.Γ.Ν.Η.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

2003-2006: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης με θέμα: «Μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα. (Σύγκριση με βρογχικό άσθμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια)».

Ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους και επιτυχής δημοσίευση σε διεθνές περιοδικό (“Assessment for microsatellite DNA instability in nasal cytology samples of patients with allergic rhinitis” American Journal of Rhinology, αποδεκτό προς δημοσίευση). Σε αναμονή για παρουσίαση της διατριβής.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Προπτυχιακές και μεταπτυχιακές διαλέξεις ΩΡΛ για φοιτητές ιατρικής και ειδικευόμενους ΩΡΛ,

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα ΩΡΛ Κλινικής Πα.Γ.Ν.Η. 2000-2001, 2001-2002, 2002-2003, 2003-2004 και 2005-2006.

Μαθήματα Αγγλικής Γλώσσας σε Φροντιστήριο Αγγλικών 1991-1993.

Ομιλίες και προφορικές ανακοινώσεις σχετικά με θέματα υγείας, σε Δημόσια Σχολεία, υπό την αιγίδα του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού.

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Ειδική εκπαίδευση στην τοποθέτηση και τον προγραμματισμό των κοχλιακών εμφυτευμάτων μετά από επιτυχή παρακολούθηση των παρακάτω:

- Pro Nucleus Introductory Cochlear Implant Course, Mechelen, Belgium
- NRT™ Master Class I, Mechelen, Belgium
- NRT™ Master Class II, Mechelen Belgium

ΕΙΔΙΚΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Συμμετοχή στην οργάνωση και τη λειτουργία του Κέντρου Κοχλιακών Εμφυτευμάτων της ΩΡΛ Κλινικής ΠαΓΝΗ.
- Συμμετοχή στη λειτουργία του Αλλεργιολογικού Ιατρείου της ΩΡΛ Κλινικής ΠαΓΝΗ.
- Συμμετοχή στη λειτουργία του Ιατρείου Ρογχοπαθειών / Διαταραχών Ύπνου της ΩΡΛ Κλινικής ΠαΓΝΗ.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ, ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Συμμετοχή σε υποβληθέν χρηματοδοτούμενο πρόγραμμα με τίτλο «Η διαρκής εκπαίδευση των ειδικευόμενων Ωτορινολαρυγγολόγων ιατρών στις νεώτερες απόψεις και στις προόδους της σύγχρονης ΩΡΛ» στα πλαίσια του ΕΠΕΑΕΚ 2000-20006, Μέτρο 2.5 «Δια βίου Εκπαίδευση», Ενέργεια 2.5.1 «Εναλλακτικές Μορφές Δια Βίου Εκπαίδευσης», κατηγορία πράξεων 2.5.1.α «Ανάπτυξη των ΙΔΒΕ και λειτουργία προγραμμάτων δια βίου εκπαίδευσης».

Συμμετοχή στη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής του φαρμάκου Ketek, αρ. πρωτ. μελέτης HMR3647A/4023 της εταιρείας Aventis Pharma σε 6 ασθενείς με τίτλο: «Μια προοπτική τυχαιοποιημένη ανοιχτή ελεγχόμενη ως προς κλινικό φάρμακο μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με οξεία παραρρινοκολπίτιδα για τη σύγκριση της κλινικής αποτελεσματικότητας της τελιθρομυκίνης 800mg χορηγούμενης 1 φορά την ημέρα για 5 μέρες έναντι του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού οξέος 875/125mg χορηγούμενου 2 φορές την ημέρα για 10 μέρες».

Συμμετοχή σε χρηματοδοτούμενο ερευνητικό πρωτόκολλο του Πανεπιστημίου Κρήτης με τίτλο «Ανάπτυξη νέων μεθόδων ωτοπλαστικής και ωτοχειρουργικής για τη θεραπεία, αποκατάσταση και επανένταξη των ασθενών με διαμαρτίες του περυσίου του ωτός και διαταραχών της ακοής».

Συμμετοχή σε τρέχον κλινικό πρωτόκολλο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου με τίτλο «Μελέτη της χρήσης του Starion σε επεμβάσεις αμυγδαλεκτομής – αδενотоμής».

Συμμετοχή σε τρέχον κλινικό πρωτόκολλο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου με τίτλο «Μέτρηση επιπέδων προκαλσιτονίνης με ημιποσοτική μέθοδο σε ασθενείς με οξεία παραρρινοκολπίτιδα».

Συμμετοχή σε τρέχον κλινικό πρωτόκολλο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου με τίτλο «Μέτρηση επιπέδων προκαλσιτονίνης με ημιποσοτική μέθοδο σε ασθενείς με οξείες φλεγμονές των παρίσθμιων αμυγδαλών».

ΕΡΓΑΣΙΑ

Επικουρικός Επιμελητής ΩΡΛ στην ΩΡΛ Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου από τον 6/2005-6/2006 και από τον 8/2006 μέχρι σήμερα.

ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Ηρακλείου.

Μέλος της Παγκρήτιας Εταιρείας Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου.

Μέλος της Πανελλήνιας Εταιρείας Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου.

Μέλος της Ευρωπαϊκής Λαρυγγολογικής Εταιρείας (European Laryngologic Society).

ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Αντιπρόεδρος του Συμβουλίου Νεολαίας του Παραρτήματος Ηρακλείου του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού (2002-2005).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Assessment for microsatellite DNA instability in nasal cytology samples of patients with allergic rhinitis.
Karatzanis AD, Samara KD, Zervou M, Tzortzaki E, Helidonis ES, Sifakas N, Velegrakis GA.
American Journal of Rhinology 21, 1-00, 2007; doi:10.500/ajr.2007.21.2956
2. The risk of foreign body aspiration in children can be significantly reduced with proper education of the general population.
Karatzanis A, Vardouniotis A, Prokopakis E, Michailidou E, Papadakis C, Kyrmizakis D, Bizakis J, Velegrakis G.
International Journal of Pediatric Otolaryngology, 2007; 71(2):311-315.
3. Microsatellite DNA instability in nasal cytology of COPD patients.
Karatzanis AD, Samara KD, Tzortzaki E, Zervou M, Helidonis ES, Velegrakis GA, Sifakas N.
Oncology Reports, 2007;17(3):661-665.
4. Nonmicrosurgical reconstruction of the auricle after traumatic amputation due to human bite.
Kyrmizakis DE, Karatzanis AD, Malandrakis S, Hadjiioannou JK, Velegrakis GA.
Head and Face Medicine, 2006; 1(2):45.

5. Nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma (lymphoepithelioma) of paranasal sinuses: rare case and literature review.
Hajjiioannou JK, Kyrmizakis DE, Datsaris G, Lachanas V, Karatzanis A, George Velegarakis AA.
Journal of Otolaryngology, 2006; 35(2):147-151.
6. Comparative Study of Laser versus Radiofrequency Myringotomy in Rabbits: The Effectiveness of Mitomycin C Application.
Lachanas VA, Prokopakis EP, Christodoulou PN, Hajjiioannou JK, Malandrakis SG, Karatzanis AD, Velegarakis GA.
Otol Neurotol. 2006 Sep 14; [Epub ahead of print]
7. Acute Rhinosinusitis Associated with Sweet's Syndrome.
Kyrmizakis DE, Drivas E, Kruger-Krasagakis S, Hajjiioannou I, Karatzanis A, Velegarakis GA.
Journal of Otolaryngology, 2006 Mar; 35(2):144-146.
8. Giant cornu cutaneum.
Bizakis JG, Manios A, Karatzanis AD, Drivas E, Malandrakis S.
Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2005; 133(4):645.
9. Ligasure versus cold knife tonsillectomy.
Lachanas VA, Prokopakis EP, Bourolias CA, Karatzanis AD, Malandrakis SG, Helidonis ES, Velegarakis GA.
Laryngoscope, 2005 Sep; 115(9):1591-4.
10. Malignant myoepithelioma arising from recurrent pleomorphic adenoma of the soft palate.
Karatzanis AD, Drivas EI, Giannikaki ES, Lachanas VA, Hatzioannou JK, Velegarakis GA.
Auris Nasus Larynx, 2005 Dec; 32(4):435-7. Epub 2005 Jun 20.
11. Symptomatic epilepsy due to a huge frontal sinus mucocele. A case report.
Lachanas VA, Kyrmizakis DE, Chimona TS, Karatzanis AD, Spilioti MG, Velegarakis GA.
Auris Nasus Larynx, 2005 Mar; 32(1):81-3.
12. A safe way to remove a ruptured thyroglossal duct cyst.
Bizakis JG, Hajjiioannou JK, Karatzanis A, Helidonis ES.
Journal of Otolaryngology, 2004 Jun; 33(3):193-194.
13. The use of Ligasure™ vessel sealing system in thyroid surgery.
Lachanas VA, Prokopakis EP, Mpenakis AA, Karatzanis AD, Velegarakis GA.
Otolaryngology Head Neck Surgery, 2005; 132(3):487-489.
14. Implications of laser assisted tympanostomy in adults.
Prokopakis EP, Lachanas VA, Christodoulou PN, Bizakis JG, Karatzanis AD, Velegarakis GA.
Otology and Neurotology, 2005; 26(3):361-363.

15. How we do it: Application of Ligasure™ Vessel Sealing System in patients undergoing total laryngectomy and radical neck dissection.
Prokopakis EP, Lachanas VA, Karatzanis AD, Benakis AA, Velegrakis GA.
Clinical Otolaryngology, 2005 Apr; 30(2):198-201.
16. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists.
Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, Bizakis JG, Velegrakis GA.
Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery 2004 Dec;130(12):1416-9.
17. The combined endoscopic CO2 laser posterior cordectomy and total arytenoidectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis.
Bizakis JG, Papadakis CE, Karatzanis AD, Skoulakis CE, Kyrmizakis DE, Hajjiioannou JK, Helidonis ES.
Clinical Otolaryngology, 2004; 29:51-54.
18. Cochlear implantation following radical mastoidectomy: Management of a challenging case.
Karatzanis AD, Chimona TS, Prokopakis EP, Kyrmizakis DE, Velegrakis GA.
ORL, 2003 Nov-Dec; 65(6):375-8.
19. Otolaryngologic manifestations of small vessel vasculitis.
Metaxaris G, Prokopakis EP, Karatzanis AD, Sakelaris G, Heras P, Velegrakis GA, Helidonis ES.
Auris Nasus Larynx, 2002; 29:353-356.
20. A newly designed stapedotomy prosthesis.
Velegrakis GA, Prokopakis EP, Karatzanis AD, Hajjiioannou JK, Helidonis ES.
Pro Otology Balcan Journal of Otology and Neurotology, 2002; 1:8-10.
21. Long-term results of a new stapedotomy prosthesis.
Velegrakis GA, Prokopakis EP, Karatzanis AD, Hatziiioannou JK, Kyrmizakis DE, Helidonis ES.
ORL, 2002; 64:311-314.
22. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy.
Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES.
Archives of Diseases in Children, 2002; 86:0-1.
23. Diagnosis of Tetanus by an Otorhinolaryngologist and Immunity against Tetanus among adults in the island of Crete.
Kyrmizakis DE, Karatzanis AD, Liolios A, Papadakis CE, Benakis A, Bizakis JG, Velegrakis AG.
Journal of Otolaryngology, (αποδεκτό προς δημοσίευση).
24. Massive plexiform neurofibroma presenting as dysphagia.
Prokopakis E, Raissaki M, Bourolias C, Karatzanis A, Velegrakis G.
American Journal of Otolaryngology, (αποδεκτό προς δημοσίευση).

25. Diagnosis and management of substernal goiter at the University of Crete.
Bizakis J, Karatzanis A, Hadjiioannou J, Bourolias C, Maganas E, Spanakis I, Bizaki A, Velegrakis G.
Surgery Today, (αποδεκτό προς δημοσίευση).
26. Tonsillectomy with thermal welding technology using the TLS² thermal ligating shear.
Karatzanis A, Bourolias C, Prokopakis E, Pnagiotaki E, Velegrakis G.
International Journal of Pediatric Otolaryngology, (αποδεκτό προς δημοσίευση).
27. The cochlear implant program in Crete: a nine years experience.
Velegrakis GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP, Christodoulou P, Bourolias C, Helidonis ES.
Saudi Medical Journal, (υποβληθέν προς δημοσίευση).
28. Basaloid squamous cell carcinoma of the soft palate: case report.
Karatzanis A, Fragiadakis G, Prokopakis E, Koutsopoulos A, Bourolias C, Velegrakis G.
Auris Nasus Larynx, (υποβληθέν προς δημοσίευση).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Παθογένεση και ανάπτυξη του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της τραχηλοπροσωπικής χώρας.
Προκοπάκης Ε., Καπράνα Α., Παναγιωτάκη Ε., Καρατζάνης Α., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
Ελληνική ΩΡΛ – Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου 2005, 26(3):36-43.
2. Αντιμετώπιση όψιμης μετατραυματικής ρινόρροιας ENY.
Καρατζάνης Α., Χατζιωάννου Ι., Λαχανάς Β., Προκοπάκης Ε., Βελεγράκης Γ.
Ελληνική Ωτορινολαρυγγολογία 2004, 25:45-47.
3. Η ρύπανση της ατμόσφαιρας. Επιπτώσεις στη λειτουργία της μύτης και των παραρρίνιων κόλπων.
Προκοπάκης Ε., Παπαδοπούλου Σ., Καρατζάνης Α., Τσίντζος Σ., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
Ελληνική Ωτορινολαρυγγολογία (υπό δημοσίευση).
4. Η χρήση του Ligasure Vessel Sealing System σε επεμβάσεις ολικής λαρυγγεκτομής και ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού.
Λαχανάς Β., Προκοπάκης Ε., Μπενάκης Α., Καρατζάνης Α., Βελεγράκης Γ.
Ελληνική ΩΡΛ – Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου (υπό δημοσίευση).

5. Κοχλιακά εμφυτεύματα στην Κρήτη. Αντιμετώπιση δύσκολων περιστατικών. Βελεγράκης Γ., Καρατζάνης Α., Προκοπάκης Ε, Χριστοδούλου Π, Μπουρολιάς Κ, Κατωτομιχελάκης Μ, Χελιδόνης Ε.
Ελληνική ΩΡΛ – Χειρουργική Κεφαλής και Τραχήλου (υπό δημοσίευση).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

«Σύγχρονη Ωτορινολαρυγγολογία»,
Εμμανουήλ Χελιδόνης, Καθηγητής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ιατρικές Εκδόσεις «Π. Πασχαλίδης», Αθήνα 2002.
Συγγραφή Κεφαλαίου 29: «Ανθρωπιστικές Δραστηριότητες στην ΩΡΛ».

«Κοχλιακά Εμφυτεύματα»,
Γεώργιος Α. Βελεγράκης, Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2002.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Microsatellite DNA instability in nasal cytologic samples of patients with allergic rhinitis and COPD.
A. Karatzanis, K. Samara, E. Tzortzaki, M. Zervou, E. Prokopakis, E. Helidonis, N. Siafakas, G. Velegrakis.
6th European Congress of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, June 30th – July 4th, 2007, Vienna, Austria.
2. Detection of genetic alterations in nasal aspirates from patients with allergic rhinitis and asthma.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, E. Helidonis, N. Siafakas, G. Velegrakis.
21st Congress of the European Rhinologic Society and 25th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, June 2006, Tampere Finland.
3. Long term results of intranasal laser-assisted Dacryocystorhinostomy with the use of a surgical microscope.
E. Prokopakis, S. Malandrakis, P. Cristodoulou, E. Panagiotaki, A. Karatzanis, J. Bizakis, G. Velegrakis.
21st Congress of the European Rhinologic Society and 25th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, June 2006, Tampere Finland.

4. Novel tonsillectomy methods.
G. Fragkiadakis, V. Lachanas, E. Prokopakis, A. Karatzanis, J. Bizakis, E. Helidonis, G. Velegrakis.
9th International Congress of the European Society of Pediatric Otolaryngology (ESPO), June 2006, Paris, France.
5. Endonasale Dakryozystorhinostomie mit dem Operationsmikroskop und CO₂ Laser.
A. Kaprana, A. Karatzanis, E. Prokopakis, I. Panagiotaki, J. Bizakis, E. Helidonis, G. Velegrakis.
Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf – und Hals – Chirurgie e.v., Mai 2006, Mannheim, Deutschland.
6. Detection of genetic alterations in nasal aspirates from COPD, asthmatic and allergic rhinitis patients: preliminary results.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, G. Velegrakis, N. Sifakas.
15th European Respiratory Society Annual Congress, September 17-22 2005, Copenhagen, Denmark.
7. BAL fluid cell sorting via magnetic microbeads followed by flow cytometry and PCR amplification.
K. Samara, E. Tzortzaki, M. Zervou, A. Karatzanis, Tzanakis, N. Sifakas.
15th European Respiratory Society Annual Congress, September 17-22 2005, Copenhagen, Denmark.
8. Magnetic MicroBeads sputum cell sorting in obstructive airway disease.
K. Samara, E. Tzortzaki, M. Zervou, A. Karatzanis, E. Koutala, A. Damianaki, G. Maltezakos, N. Tzanakis, N. Sifakas.
14th European Respiratory Society Annual Congress, September 4-8 2004, Glasgow, UK.
9. Genetic alterations at the microsatellite DNA level in nasal aspirates from COPD and asthmatic patients: preliminary results.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, G. Velegrakis, N. Sifakas.
CHEST 2004, October 23-28, 2004, Seattle, WA, USA.
10. Sputum cell sorting via magnetic microbeads in COPD and asthmatic patients.
K. Samara, E. Tzortzaki, M. Zervou, A. Karatzanis, N. Tzanakis, N. Sifakas.
CHEST 2004, October 23-28, 2004, Seattle, WA, USA.
11. Cochlear Implants in Crete: A seven years experience.
A. Karatzanis, G. Velegrakis, N. Papadakis, M. Roussohatzaki, C. Papadakis, P. Christodoulou, E. Helidonis.
5th European Congress of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, September 11-16, 2004, Rodos-Kos, Hellas.
12. Implications of Laser assisted tympanostomy in adults.
V. Lachanas, E. Prokopakis, A. Benakis, A. Karatzanis, S. Malandrakis, G. Velegrakis.

- 5th European Congress of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, September 11-16, 2004, Rodos-Kos, Hellas.
13. Non-microsurgical reconstruction of the auricle after traumatic amputation due to human bite.
A. Karatzanis, S. Malandrakis, D. Kyrmizakis, A. Benakis, C. Papadakis, G. Velegrakis.
 5th European Congress of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, September 11-16, 2004, Rodos-Kos, Hellas.
 14. A huge frontal sinus mucocele presenting with symptomatic epilepsy: a case report.
 V. Lachanas, E. Prokopakis, A. Benakis, A. Karatzanis, S. Malandrakis, G. Velegrakis.
 20th Congress of the European Rhinologic Society, June 2004, Instambul, Turkey.
 15. Die Verwendung des Ligasure Vessel Sealing System in der Schilddrusenchirurgie.
 E. Prokopakis, J. Constandinidis, A. Karatzanis, G. Velegrakis.
 Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf – und Hals – Chirurgie e.v., May 2004, Bad Reichenhall, Deutschland.
 16. Cochlear Implants in Crete: Experience at the University Hospital of Heraklion.
 G. A. Velegrakis, A. D. Karatzanis, N. Papadakis, P. Christodoulou, C. E. Papadakis, E. S. Helidonis.
 7th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, May 2004, Geneva, Switzerland.
 17. Endoscopic Laser Arytenoidectomy with the use of CO₂ Laser.
 S. Malandrakis, E. Prokopakis, M. Sidoris, A. Karatzanis, G. Velegrakis, E. Helidonis.
 International Symposium in Laser Tecnology and Lasers, September 2003, Plovdiv, Bulgaria.
 18. Management of difficult cases in cochlear implantation.
A. D. Karatzanis, T. S. Chimona, P. Christodoulou, E. Prokopakis, C. E. Papadakis, G. A. Velegrakis.
 Hearing Loss 2003, August 2003, Athens, Greece.
 19. Chronic cholesteatomatous otitis in children and adults. A retrospective study.
 T. Chimona, E. Prokopakis, J. Bizakis, J. Hatziiioannou, A. Karatzanis, E. Helidonis.
 International meeting in Otology and Neuro Otology, May 2003, Stara Zagora-Zhervana, Bulgaria.
 20. The role of Laser Assisted Tympanostomy (LAT) in treating allergic children with chronic serous otitis media.
 E. P. Prokopakis, J. K. Hadjiioannou, G. A. Velegrakis, A. D. Karatzanis, I. Panagiotaki, E. Proimos, E. S. Helidonis.

8th International Congress of Paediatric Otorhinolaryngology, September 2002, Oxford, UK.

21. Laser Assisted Tympanostomy (LAT) in chronic serous otitis media. Our experience in allergic children.
E. P. Prokopakis, J. K. Hadjiioannou, G. A. Velegrakis, A. D. Karatzanis, A. Samara, E. S. Helidonis.
2nd Course on: Advances in Otolaryngology, Head and Neck Surgery, May 2002, Mykonos, Greece.
22. A newly designed stapedotomy prosthesis.
G. Velegrakis, A. Karatzanis, H. Papadakis, E. Prokopakis, P. Parasyris, E. Helidonis.
International Interdisciplinary Meeting in Otology & Neuro-Otology, May 2002, Stara Zagora-Etara, Bulgaria.
23. Laser Assisted Tympanostomy (LAT) in treating allergic children with chronic serous otitis media.
E. Prokopakis, A. Karatzanis, G. Velegrakis, H. Papadakis, E. Helidonis.
International Interdisciplinary Meeting in Otology & Neuro-Otology, May 2002, Stara Zagora-Etara, Bulgaria.
24. Management of problem cases in cochlear implantation.
A. Karatzanis, G. Velegrakis, H. Papadakis, P. Parasyris, E. Helidonis.
International Interdisciplinary Meeting in Otology & Neuro-Otology, May 2002, Stara Zagora-Etara, Bulgaria.
25. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy.
M. Bitsori, E. Galanakis, E. Giannousi, C. Papadaks, A. Karatzanis, E. Helidonis.
20th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, May 2002, Vilnius, Lithuania.
26. Acute Suppurative Thyroiditis. A case report.
J. Hajioannou, D. Kyrmizakis, A. Karatzanis, E. Helidonis.
13th Seminar of Panhellenic Otolaryngology Society Head and Neck Surgery and 2nd Greek-Turkish Scientific Appointment, November 2001, Nauplion, Greece.
27. Benign Paroxysmal Positional Vertigo. Experience with 323 patients over the last seven years.
E. Prokopakis, A. Karatzanis, M. Tsagournisakis, P. Christodoulou, E. Helidonis
2nd World Congress of Otolaryngologic Allergy Endoscopy and Laser Surgery
11th Pan-Hellenic Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, June 2001, Athens, Greece.
28. Humanitarian Activities in Otolaryngology.
A. Karatzanis, D. Kyrmizakis, E. Helidonis
2nd World Congress of Otolaryngologic Allergy Endoscopy and Laser Surgery
11th Pan-Hellenic Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, June 2001, Athens, Greece.

29. Diagnostic value of sestamibi and colour doppler U.S. in small and large breast tumors, when mammography is indeterminate.
J.Askoxilakis, S.Koukouraki, J.Melissas, G.Schoretsianitis, E.Vagios, A.Karatzanis, E.Antonoglou, N.Karkavitsas, D.Tsiftsis.
HSBCR fourth International Congress, November 1999, Heraklion, Crete, Greece.
30. Premalignant lesion and epithelial cancer detection and grading in head and neck region, using multispectral dynamic imaging.
E. Prokopakis, C. Balas, A. Karatzanis, G. Themelis, E. Helidonis.
50th Anniversary Extraordinary Congress of Spanish Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, October 1999, Madrid, Spain.
31. Comparison between computed tomography and bronchoscopy in the evaluation of patients with lung cancer.
A Karatzanis, S.Mygiakis, M.Froudarakis, D.Bouros, N.Siafakas
2nd International congress on Lung Cancer, November 1996, Hersonissos, Crete, Greece.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Αναζήτηση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα.
Καρατζάνης Α., Σαμαρά Αικ., Τζωρτζάκη Ε., Ζερβού Μ., Προκοπάκης Εμμ., Φραγκιαδάκης Γ., Χελιδόνης Εμμ., Σιαφάκας Ν., Βελεγράκης Γ.
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας, 8-10 Μαρτίου 2007, Αθήνα.
2. Τα απότερα αποτελέσματα της ενδορρινικής δακρυοκυστορινοστομίας με τη χρήση laser CO2 και χειρουργικού μικροσκοπίου.
Καπράνα Α., Προκοπάκης Ε., Μαλανδράκης Σ., Παναγιωτάκη Ε., Φραγκιαδάκης Γ., Χατζάκης Ν., Καρατζάνης Α., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
3. Αντιμετώπιση εισρόφησης ξένων σωμάτων σε παιδιά στην Κρήτη.
Βαρδουνιώτης Α., Καρατζάνης Α., Μπουρολιάς Κ., Προκοπάκης Ε., Χατζάκης Ν., Παναγιωτάκη Ε., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
4. Όγκοι παρωτίδας. Αναδρομική μελέτη 112 περιστατικών που υποβλήθηκαν σε παρωτιδεκτομή.
Λαπούσης Η., Προκοπάκης Ε., Μαλανδράκης Σ., Καρατζάνης Α., Βαρδουνιώτης Α., Λαγουδιανάκης Γ., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.

5. Νέες τεχνικές αμυγδαλεκτομής.
Φραγκιαδάκης Γ., Καρατζάνης Α., Μπουρολιάς Κ., Προκοπάκης Ε., Λαπούσης Η., Χατζάκης Ν., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
6. Πρόγραμμα κοχλιακών εμφυτευμάτων της Πανεπιστημιακής ΩΡΛ Κλινικής Ηρακλείου.
Μπουρολιάς Κ., Καρατζάνης Α., Λαγουδιανάκης Γ., Προκοπάκης Ε., Κλωνάρης Δ., Χριστοδούλου Π., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
7. Μικροενδοσκοπική χειρουργική ρινός – παραρρινίων.
Χατζάκης Ν., Καρατζάνης Α., Βαρδουγιώτης Α., Παναγιωτάκη Ε., Τζέλη Ι., Προκοπάκης Ε., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
8. Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος τραχήλου.
Μπουρολιάς Κ., Παναγιωτάκη Ε., Γιαννικάκη Ε., Τζέλη Ι., Καρατζάνης Α., Μαλανδράκης Σ., Φραγκιαδάκης Γ., Λαπούσης Η., Βελεγράκης Γ.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
9. Ατμοσφαιρικά αλλεργιογόνα στην περιοχή του Αγίου Νικολάου Κρήτης.
Λαγουδιανάκης Γ., Πάγκαλος Α., Προκοπάκης Ε., Παναγιωτάκη Ε., Μαλανδράκης Σ., Λαπούσης Η., Καρατζάνης Α., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
10. Ένα σπάνιο περιστατικό καντινιασικής μεσοθωρακίτιδας σε ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ.
Τζέλη Ι., Καρατζάνης Α., Κοφτερίδης Δ., Βαρδουγιώτης Α., Παναγιωτάκη Ε., Λαγουδιανάκης Γ., Βελεγράκης Γ., Σαμώνης Γ.
13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.
11. Ανίχνευση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα.
Καρατζάνης Α., Σαμαρά Αικ., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Χελιδόνης Εμμ., Σιαφάκας Ν., Βελεγράκης Γ.
13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Νοέμβριος 2005, Αθήνα.
12. Όγκοι παρωτίδας. Αναδρομική μελέτη 92 περιστατικών που υποβλήθηκαν σε παρωτιδεκτομή.
Λαπούσης Η., Καρατζάνης Α., Μαλανδράκης Σ., Μπουρολιάς Κ., Φραγκιαδάκης Γ., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Νοέμβριος 2005, Αθήνα.
13. Ανίχνευση γενετικών αλλοιώσεων σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα.
Σαμαρά Κ., Καρατζάνης Α., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Βελεγράκης Γ., Σιαφάκας Ν.

- 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 1-4 Δεκεμβρίου 2005, Θεσσαλονίκη.
14. Μαγνητικός διαχωρισμός κυττάρων βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών με ΧΑΠ.
Σαμαρά Κ., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Καρατζάνης Α., Τζανάκης Ν., Σιαφάκας Ν.
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 1-4 Δεκεμβρίου 2005, Θεσσαλονίκη.
15. Κοχλιακά Εμφυτεύματα. Η εμπειρία της ΩΡΛ Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.
Βελεγράκης Γ., Καρατζάνης Α., Χειμώνας Θ., Μπουρολιάς Κ., Χριστοδούλου Π., Χελιδόνης Ε.
Συνέδριο «Εξελίξεις στην Ωτορινολαρυγγολογία», 15-17 Απριλίου 2005, Αθήνα.
16. Γενετικές αλλοιώσεις στο επίπεδο του μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα: Προκαταρτικά αποτελέσματα.
Σαμαρά Κ., Καρατζάνης Α., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Βελεγράκης Γ., Σιαφάκας Ν.
13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2-5 Δεκεμβρίου 2004, Πάτρα.
17. Ενδορρινική Δακρυοκυστορρινοστομία με τη χρήση υργικού μικροσκοπίου και Laser CO₂.
Παναγιωτάκη Ε., Μαλανδράκης Σ., Καρατζάνης Α., Προκοπάκης Ε., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Οκτώβριος 2004, Ελούντα, Κρήτη.
18. Συμπτωματική επιληψία ως αποτέλεσμα ευμεγέθους βλεννογονοκήλης του μετωπιαίου κόλπου.
Μπενάκης Α., Προκοπάκης Ε., Χειμώνας Θ., Λαχανάς Β., Καρατζάνης Α., Χατζιωάννου Ι., Βελεγράκης Γ.
4^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Ριнологίας, Μάρτιος 2004, Θεσσαλονίκη.
19. Η εμπειρία της ΩΡΛ Κλινικής ΠαΓΝΗ στην αντιμετώπιση της ρινοεγκεφαλικής μουκορμύκωσης.
Λαχανάς Β., Προκοπάκης Ε., Καρατζάνης Α., Μπενάκης Α., Κυρμιζάκης Δ., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
4^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Ριнологίας, Μάρτιος 2004, Θεσσαλονίκη.
20. Η χειρουργική αποκατάσταση των ιατρογενών στενώσεων της τραχείας
Δροσίτης Ι., Καμπιτάκης Ε., Ιωάννου Χ., Καρατζάνης Α., Βελεγράκης Γ., Χαλκιαδάκης Γ., Κατσαμούρης Α.
12^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 3-7 Δεκεμβρίου 2003, Αθήνα.
21. Αντιμετώπιση δύσκολων περιπτώσεων τοποθέτησης κοχλιακών εμφυτευμάτων.
Α. Καρατζάνης, Ε. Προκοπάκης, Β. Λαχανάς, Χ. Παπαδάκης, Π. Χριστοδούλου, Γ. Βελεγράκης.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.

22. Ο ρόλος της μυριγγοτομής με laser στη θεραπεία αλλεργικών παιδιών με εκκριτική ωτίτιδα.
Α. Καρατζάνης, Ε. Προκοπάκης, Β. Λαχανάς, Ε. Δρίβας, Δ. Κυρμιζάκης, Γ. Βελεγράκης, Ε. Χελιδόνης.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
23. Η θεραπεία της αιφνίδιας νευροαισθητήριας βαρηκοΐας με ενδοτυμπανική χορήγηση στεροειδών.
Θ. Χειμών, Χ. Παπαδάκης, Σ. Μαλανδράκης, Α. Καρατζάνης, Π. Χριστοδούλου, Γ. Βελεγράκης, Ε. Χελιδόνης.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
24. Αιφνίδια νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, προγνωστικοί παράγοντες αποκατάστασης της ακοής.
Ε. Δρίβας, Χ. Παπαδάκης, Β. Λαχανάς, Α. Καρατζάνης, Π. Χριστοδούλου, Γ. Βελεγράκης, Ε. Χελιδόνης.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
25. Ανοσοποίηση κατά του τετάνου σε ενήλικες στον πληθυσμό της Κρήτης.
Α. Καρατζάνης, Δ. Κυρμιζάκης, Α. Μπενάκης, Σ. Μαλανδράκης, Χ. Παπαδάκης, Ι. Μπιζάκης, Γ. Βελεγράκης.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
26. Χειρουργική αντιμετώπιση καθυστερημένης ρινόρροιας μετά από κάκωση κεφαλής.
Καρατζάνης Α., Κυρμιζάκης Δ., Δρίβας Ε., Χατζηγιάννου Ι., Προκοπάκης Ε., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
27. Η αναγκαιότητα ύπαρξης ΩΡΛ ιατρείου ρογχοπαθειών για την καλύτερη αντιμετώπιση ασθενών με ΣΑΥΑ ή και ροχαλητό.
Κυρμιζάκης Δ., Χατζηγιάννου Ι., Χειμών Θ., Καρατζάνης Α., Πρώμος Ε., Προκοπάκης Ε., Μπιζάκης Ι., Σχίζα Σ., Παπαδάκης Χ., Σιαφάκας Ν., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.
28. Ολική ή τμηματική θυρεοειδεκτομή;
Μαλανδράκης Σ., Προκοπάκης Ε., Λαχανάς Β., Καρατζάνης Α., Χατζηγιάννου Ι., Μπιζάκης Ι., Βελεγράκης Γ., Χελιδόνης Ε.
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Οκτώβριος 2003, Θεσσαλονίκη.

29. Ενδορρινική δακρυοκυστορρινοστομία με τη χρήση laser και χειρουργικού μικροσκοπίου.
Καρατζάνης Α., Βελεγράκης Γ., Πρώμος Ε., Προκοπάκης Ε., Παπαδάκης Χ., Κυρμιζάκης Δ., Χελιδόνης Ε.
 11^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Νοέμβριος 2002, Χανιά.
30. Η εμπειρία της ΩΡΛ Κλινικής ΠαΓΝΗ από την τοποθέτηση 21 κοχλιακών εμφυτευμάτων.
 Πρώμος Ε., Βελεγράκης Γ., Καρατζάνης Α., Παπαδάκης Χ., Χειμώνα Θ., Προκοπάκης Ε., Χελιδόνης Ε.
 11^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Νοέμβριος 2002, Χανιά.
31. Οξεία πυώδης θυρεοειδίτιδα: Παρουσίαση περιστατικού.
 Χατζιωάννου Ι., Κυρμιζάκης Δ., Καρατζάνης Α., Χελιδόνης Ε.
 13^ο Σεμινάριο Πανελλήνιας Ωτορινολαρυγγολογικής Εταιρείας Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Νοέμβριος 2001, Ναύπλιο.
32. Καλοήθης Παροξυσμικός Ύλιγγος Θέσεως. Η εμπειρία μας σε 323 ασθενείς.
 Προκοπάκης Ε., Καρατζάνης Α., Τσαγκουρνισάκης Ε., Χριστοδούλου Π., Χελιδόνης Ε.
 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Ιούνιος 2001, Αθήνα.

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΙ ΗΜΕΡΙΔΕΣ

- Ομιλία με τίτλο «Η εμβρυολογία των σχιστιών» σε ημερίδα υπό την αιγίδα του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης, με θέμα «Η αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με σχιστίες», Σάββατο 10 Φεβρουαρίου 2007, Ηράκλειο.
- Εισήγηση με τίτλο “Aspirin intolerance: diagnosis and management”, 29th Turkish ORL Congress, May 26th-31st, 2007, Antalya, Turkey.
- Ομιλία με τίτλο «Νεοπλασματικές διογκώσεις τραχήλου» σε ημερίδα της ΩΡΛ Εταιρείας Κρήτης με θέμα: «Παθήσεις τραχήλου και ρινός – παραρρινίων», 4 Νοεμβρίου 2006, Χανιά.
- Εισήγηση με τίτλο «Πώς γίνεται ο έλεγχος των φωνητικών χορδών;» σε δορυφορικό συμπόσιο με τίτλο “Recurrent laryngeal nerve lesions in neck endocrine surgery,” 8th Postgraduate Course in Endocrine Surgery, September 21-24, 2006, Ag. Pelagia, Heraklion, Crete, Greece.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΣΥΜΠΟΣΙΑ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

6th European Congress of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, June 30th – July 4th, 2007, Vienna, Austria.

29th Turkish ORL Congress, May 26th-31st, 2007, Antalya, Turkey.

8th Postgraduate Course in Endocrine Surgery, September 21-24, 2006, Ag. Pelagia, Heraklion, Crete, Greece.

International Congress of Rhinology – Otology & Skull Base Surgery, Current Concepts, August 31st-September 1st, 2006, Athens, Greece.

21st Congress of the European Rhinologic Society & 25th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, June 11-15, 2006, Tampere, Finland.

8th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, March 25-28, 2006, Venice, Italy.

10th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, April 6-9, 2006, Athens, Greece.

4th International Seminar “Lung & Environment”, June 2005, Heraklion, Greece.

5th European Congress of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, September 11-16, 2004, Rodos-Kos, Hellas.

7th European Symposium on Pediatric Cochlear Implantation, May 2-5, 2004, Geneva, Switzerland.

1st International Winter School of Otology – Neurotology, Lateral Skull Base Microsurgery in Greece, February 6-8, 2004, Athens, Greece.

21st International Course in Functional Aesthetic Nasal Surgery, ENT Department of the University Hospital of Utrecht, June 2003, Utrecht, Netherlands.

International Interdisciplinary Meeting in Otology & Neuro-Otology, May 2002, Stara Zagora-Etara, Bulgaria.

2nd World Congress of Otolaryngologic Allergy Endoscopy and Laser Surgery
11th Pan-Hellenic Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery, June 2001, Athens, Greece.

“Erlangen Course on Rhinoplasty and Otoplasty”, April 24-26 2001, Erlangen, Germany.

4th European Congress of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, May 13-18, 2000, Berlin, Germany.

HSBCR 4th International Congress, November 1999, Heraklion, Crete, Greece.

AAO-HNS Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, September 26-29, 1999.

2nd International Congress on lung cancer, November 1996, Hersonissos, Crete, Greece.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας, 8-10 Μαρτίου 2007, Αθήνα.

Ημερίδα με τίτλο ««Η αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με σχιστίες», Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, Σάββατο 10 Φεβρουαρίου 2007, Ηράκλειο.

13^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2006, Ηράκλειο.

Ημερίδα με τίτλο «Παθήσεις τραχήλου και ρινός – παραρρινίων», ΩΡΛ Εταιρία Κρήτης, 4 Νοεμβρίου 2006, Χανιά.

2^ο Μετεκπαιδευτικό Νευροχειρουργικό Σεμινάριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, 7-8 Ιουλίου 2006, Ηράκλειο.

16^ο Σεμινάριο Κλινικής Ακοολογίας – Νευρωτολογίας «Σύγχρονη Διάγνωση και Θεραπεία των Παθήσεων της Ακοής και της Ισορροπίας. Θεωρία και Πράξη», Πανελλήνια Ιατρική Εταιρεία Ακοολογίας – Νευρωτολογίας, 23-25 Ιουνίου 2006, Πορταριά, Πήλιο.

Ημερίδα με τίτλο «Συνήθη Παιδοωτορινολαρυγγολογικά προβλήματα – Παράλυση προσωπικού νεύρου», ΩΡΛ Εταιρεία Κρήτης, 11 Μαρτίου 2006, Ρέθυμνο.

13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας – Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, 10-13 Νοεμβρίου 2005, Αθήνα.

2^ο Σεμινάριο Χειρουργικής Ανατομικής Κροταφικού Οστού, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα.

8^ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο ΩΡΛ Αλλεργίας, Ανοσολογίας και Ρογχοπαθειών, Αθήνα.

13^η Παγκρήτια Στοματολογική Σύνοδος, 4-5 Ιουνίου 2005, Ηράκλειο.

Ημερίδα με τίτλο «Παθήσεις του Λάρυγγα και των Σιελογόνων Αδένων», ΩΡΛ Εταιρεία Κρήτης, 7 Μαΐου 2005, Ηράκλειο.

Συνέδριο με τίτλο «Εξελίξεις στην Ωτορινολαρυγγολογία», 15-17 Απριλίου 2005, Αθήνα.

1^ο Πολυθεματικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, 27-29 Ιανουαρίου 2005, Ηράκλειο.

Ημερίδα με τίτλο «Παθήσεις Ρινός-Παραρρινίων», ΩΡΛ Εταιρεία Κρήτης, 4 Απριλίου 2004, Ηράκλειο.

Ημερίδα με τίτλο «Αλλεργία και Ανώτερο Αναπνευστικό Σύστημα σε παιδιά και ενήλικες», ΩΡΛ Εταιρεία Κρήτης, 23 Νοεμβρίου 2002, Ρέθυμνο.

1^ο Συμπόσιο Βιοϊατρικής Έρευνας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, 8-9 Νοεμβρίου 2002, Ηράκλειο.

1^ο Χειρουργικό Σεμινάριο Λειτουργικής και Αισθητικής Χειρουργικής Ρινός, 25-26 Οκτωβρίου 2002, Ηράκλειο.

3^ο Χειρουργικό Σεμινάριο «Ενδορρινική Μικροενδοσκοπική Χειρουργική Ρινός Παραρρινίων Κόλπων», ΩΡΛ Κλινική ΠαΓΝΗ, 29-30 Ιουνίου 2002, Ηράκλειο.

Ημερίδα με τίτλο «Συχνοί ΩΡΛ προβληματισμοί στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», 7 Απριλίου 2001, Ηράκλειο.

10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2000, Ρέθυμνο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μικροδορυφορικό DNA αποτελείται από βραχείες διαδοχικά επαναλαμβανόμενες νουκλεοτιδικές αλληλουχίες χωρίς κωδικοποιητική λειτουργία. Βρίσκεται διασκορπισμένο σε ολόκληρο το γονιδίωμα των ανώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών, ενώ υπάρχει και σε περισσότερες από 100.000 διαφορετικές θέσεις σε όλα τα χρωμοσώματα του ανθρώπου. Εξαιτίας της ευρείας διάδοσης του στο ανθρώπινο γονιδίωμα, του εξαιρετικού πολυμορφισμού του, του τρόπου που κληρονομείται σύμφωνα με τους κανόνες του Mendel και της δυνατότητας εφαρμογής της αλυσιδωτής αντίδρασης με πολυμεράση (PCR) για την ενίσχυση των αλληλουχιών του, αποτελεί σημαντικό δείκτη μελέτης του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Ο σχεδιασμός γενετικών δεικτών, όπως είναι οι δείκτες για το μικροδορυφορικό DNA, παρέχει την δυνατότητα έρευνας σε ολόκληρο το γονιδίωμα για ανεύρεση αστάθειας, καθώς και συσχετίσεων της αστάθειας με την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων σε πληθυσμούς ατόμων υπό έλεγχο. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν χρωμοσωμικές περιοχές στις οποίες ανιχνεύεται αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (Microsatellite Instability, MI) και οι οποίες πιθανόν να γειτονεύουν με γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην εμφάνιση

νοσημάτων. Το φαινόμενο της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA αντικατοπτρίζει άμεσα τις διαταραχές του μηχανισμού αποκατάστασης των λαθών κατά την αντιγραφή του DNA και έχει συνδεθεί με υψηλό δείκτη μεταλλάξεων.

Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA, αρχικά παρατηρήθηκε στον καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου θεωρήθηκε ότι λάθη κατά την αντιγραφή του DNA τα οποία δεν «επιδιορθώθηκαν», οδήγησαν στον κακοήγη μετασχηματισμό των κυττάρων. Πολλές άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA αποτελεί κοινό εύρημα στους περισσότερους καρκίνους όπως στον καρκίνο του πνεύμονα, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του προστάτη, της κεφαλής και του τραχήλου, της ουροδόχου κύστης κ.α.

Στη συνέχεια πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν την πιθανότητα ανίχνευσης του φαινομένου σε χρόνια νοσήματα που δεν σχετίζονται με καρκίνο, όπως η ΧΑΠ, η σαρκοείδωση, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και το βρογχικό άσθμα με θετικά αποτελέσματα.

Η αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών σε ασθενείς με ΧΑΠ (ποσοστό εμφάνισης 24%) υποδεικνύει ότι πιθανά η γενετική αυτή μεταλλαγή αποτελεί τμήμα του σύνθετου γενετικού υπόβαθρου της νόσου και μάλιστα μπορεί να αποτελεί δείκτη μεταλλάξεων που προκαλούνται από το κάπνισμα και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της ΧΑΠ. Στο βρογχικό άσθμα, επίσης, το φαινόμενο ανιχνεύθηκε σε

παρόμοιο ποσοστό (22%) όπως και στους ασθενείς με ΧΑΠ. Σε αμφότερες τις παραπάνω μελέτες, αστάθεια του DNA δεν ανιχνεύθηκε στα δείγματα υγιών μαρτύρων.

Σημειώνεται ότι, κατά τη γνώση μας, δεν έχει γίνει μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα, αλλά ούτε γενικότερα σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με άλλες παθήσεις. Με βάση όμως τα κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και βρογχικού άσθματος, μπορεί να υποτεθεί ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA θα εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Επιπλέον, η μελέτη της αστάθειας μικροδορυφορικών αλληλουχιών σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, με ή χωρίς συνύπαρξη βρογχικού άσθματος, θα μπορούσε να οδηγήσει στη δυνατότητα πρόβλεψης σχετικά με το ποιοι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα θα αναπτύξουν βρογχικό άσθμα ή όχι. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική βλαπτική επίδραση του καπνίσματος κατά μήκος της αναπνευστικής οδού, η πιθανότητα ανίχνευσης αλλοιώσεων σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA στο ανώτερο αναπνευστικό ασθενών με ΧΑΠ εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και σύγκριση της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε κυτταρολογικά δείγματα του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού ασθενών με αλλεργική

ρινίτιδα, με ή χωρίς συνύπαρξη βρογχικού άσθματος, καθώς και σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Για τη μελέτη της αλλεργικής ρινίτιδας διενεργήθηκε λήψη κυτταρολογικών δειγμάτων με χρήση βούρτσας από το ρινικό βλεννογόνο 20 ασθενών με γνωστή αλλεργική ρινίτιδα, καθώς και παράλληλη λήψη περιφερικού αίματος. Σε όλα τα δείγματα έγινε εκχύλιση DNA και ανάλυση αυτού για παρουσία αστάθειας μικροδορυφορικού DNA και απώλειας ετεροζυγωτίας με τη χρήση των παρακάτω μικροδορυφορικών δεικτών που σχετίζονται με την αλλεργική ρινίτιδα και την ατοπία: D16S289, D4S2394, D4S1651, DXS8039, D3S3606 και D2S2113. Παράλληλα, μικροδορυφορική ανάλυση παρόμοιων κυτταρολογικών δειγμάτων έγινε και σε 8 υγιείς ασθενείς. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν αλλοιώσεις σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA τόσο στους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα όσο και στην ομάδα ελέγχου.

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA και η απώλεια ετεροζυγωτίας είναι ανιχνεύσιμα φαινόμενα σε κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων ασθενών με βρογχικό άσθμα κάτι τέτοιο δεν ισχύει σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Έτσι φαίνεται ότι παρά τις πολλές ομοιότητες που εμφανίζουν οι 2 παθήσεις σε επίπεδο επιδημιολογίας, γενετικής και παθοφυσιολογίας, εμφανίζουν και

σημαντικές διαφορές. Οι διαφορές αυτές πιθανόν σχετίζονται με διαφορές στην αναδιάταξη του βλεννογόνου σε ιστολογικό επίπεδο που παρατηρούνται στο ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό στις 2 παθήσεις αντίστοιχα. Μελλοντικές μελέτες με χρήση νεότερων μικροδορυφορικών δεικτών για την αλλεργική ρινίτιδα ίσως μας δώσουν περισσότερα στοιχεία.

Για τη μελέτη της ΧΑΠ διενεργήθηκε λήψη περιφερικού αίματος, πτυέλου και ρινικών κυτταρολογικών δειγμάτων από 20 ασθενείς με ΧΑΠ και 8 υγιείς μη καπνιστές. Έγινε εκχύλιση DNA από όλα τα δείγματα και ακολούθως ανάλυση για αστάθεια μικροδορυφορικού DNA χρησιμοποιώντας τους παρακάτω μικροδορυφορικούς δείκτες που έχουν στο παρελθόν συσχετισθεί με τη ΧΑΠ: RH70958, D5S207, D6S344, D6S263, G29802, D13S71, D14S588, D14S292 και D17S250. Αστάθεια μικροδορυφορικού DNA ανευρέθηκε στα πτύελα 7 ασθενών με ΧΑΠ (35%). Αντίθετα δεν ανευρέθηκαν αλλοιώσεις μικροδορυφορικού DNA στα ρινικά δείγματα των ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον δεν βρέθηκαν αλλοιώσεις σε κανένα δείγμα από την ομάδα ελέγχου.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι η αστάθεια μικροδορυφορικού DNA αποτελεί ειδικό εύρημα για το όργανο στόχο της ΧΑΠ, δηλαδή τους πνεύμονες, παρά το γεγονός ότι συνυπάρχει φλεγμονή και στο βλεννογόνο της ρινός. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η αστάθεια μικροδορυφορικού DNA αποτελεί ένδειξη

σωματικού τύπου επίκτητης γενετικής μετάλλαξης στους ασθενείς με
ΧΑΠ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Αλλεργική Ρινίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ρινίτιδα εμφανίζει πολλά αίτια τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Περίπου οι μισές ρινίτιδες από το σύνολο οφείλονται σε αλλεργία. Η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία τυπική τύπου I αλλεργική αντίδραση κατά Gell και Coombs (Πίνακας 1). Ως ατοπία ορίζεται η κληρονομική τάση ενός ατόμου να αναπτύσσει ειδικές ανοσοσφαιρίνες IgE σε κοινά αντιγονικά ερεθίσματα [1].

Ως αλλεργική ρινίτιδα ορίζεται η φλεγμονή του βλεννογόνου της ρινός που προκαλείται μέσω ανοσοσφαιρινών IgE μετά από έκθεση ενός ατόμου σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. Τα αλλεργιογόνα αυτά είναι αερομεταφερόμενα αντιγόνα τα οποία εισπνέονται από τον ξενιστή και περιλαμβάνουν κυρίως γύρεις, μύκητες, τριχώματα ζώων και σκόνη. Η προκαλούμενη ανοσολογική απόκριση χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση πλήθους ενδιάμεσων παραγόντων φλεγμονής καθώς και ενεργοποίηση και χημειοταξία διαφόρων κυττάρων στο ρινικό βλεννογόνο [2].

Τύπος	Μηχανισμός	Υπεύθυνα αντιγόνα	Βιολογικές συνέπειες
I	Ανοσοσφαιρίνες IgE στην επιφάνεια μαστοκυττάρων	Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, τροφές, δήγμα εντόμων, φάρμακα	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεσες, συμπτώματα εμφανή μέσα σε λίγα λεπτά • Αν. αναπνευστικό: καταρροή, πταρμοί, επιπεφυκίτιδα • Κατ. Αναπνευστικό: άσθμα • Κνίδωση / αγγειοοίδημα / αναφυλαξία
II	Κυτταροτοξικότητα, IgG ή IgM αντιδρούν με αντιγόνα στην κυτταρική επιφάνεια, ενεργοποίηση συμπληρώματος	Αβέβαια	Αβέβαιες αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αιμολυτική αναιμία, αντίδραση μετά από μετάγγιση, υπεροξεία απόρριψη μοςχεύματος, σύνδρομο Goodpasture, μυασθένεια
III	Ανοσοσυμπλέγματα, συνήθως IgE, κυκλοφορούν και παγιδεύονται σε περιφερικούς ιστούς προκαλώντας την έναρξη φλεγμονής	Πιθανά τροφές, φάρμακα	<ul style="list-style-type: none"> • Μπορεί να καθυστερήσουν για μέρες • Βρογχικό δένδρο: βήχας, συριγμός • Δέρμα: αγγειοοίδημα • Αρθρίτιδα • Γαστρεντερικό: διάρροια • Μπορεί να προκληθεί αλλεργική κυψελίτιδα στους πνεύμονες, σπειραματονεφρίτιδα, ορονοσία
IV	Κυτταρικού τύπου (T λεμφοκύτταρα)	Δηλητηριώδης κισσός, καλλυντικά, μέταλλα, χημικά	<ul style="list-style-type: none"> • Οξεία και χρόνια δερματίτιδα • Συμμετοχή στο σχηματισμό κοκκιωμάτων (φυματίωση, σαρκοείδωση)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ανοσολογικής αντίδρασης κατά Gell και Coombs.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Η τυπική τετράδα συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας περιλαμβάνει καταρροή, ρινική συμφόρηση, κνησμό και παρμούς. Τα συμπτώματα αυτά είναι αναστρέψιμα είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία. Η νόσος μπορεί να διαχωριστεί με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της και την ποιότητα ζωής του ατόμου, σε ήπια και μέτρια – προς - σοβαρή (Πίνακας 2).

Με βάση μια άλλη ταξινόμηση που ίσχυε μέχρι πρόσφατα, η αλλεργική ρινίτιδα χωρίζεται σε εποχιακή και ετήσια, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων. Η ετήσια ρινίτιδα προκαλείται συνήθως από εσωτερικού χώρου αλλεργιογόνα όπως ακάρεα, μύκητες, έντομα (κατσαρίδα) και τρίχωμα ζώων. Η εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με μια μεγάλη ποικιλία αλλεργιογόνων εξωτερικού χώρου που περιλαμβάνουν κυρίως γύρεις και μύκητες. Η ταξινόμηση αυτή εμφανίζει αρκετά μειονεκτήματα όπως:

- Συχνά είναι δύσκολο να διαχωρίσει κανείς τα εποχιακά από τα ετήσια συμπτώματα.
- Η έκθεση σε κάποια είδη γύρης μπορεί να είναι παρατεταμένη.
- Η έκθεση σε κάποια ετήσια αλλεργιογόνα μπορεί να μην είναι συνεχής.

- Η πλειοψηφία των ασθενών είναι πλέον ευαισθητοποιημένοι τόσο σε γύρεις όσο και σε ετήσια αλλεργιογόνα.

Για τους παραπάνω λόγους, η προαναφερθείσα ταξινόμηση έχει πλέον αντικατασταθεί με μια νεότερη βάσει της οποίας η αλλεργική ρινίτιδα χωρίζεται σε συνεχή και διαλείπουσα. Η ταξινόμηση αυτή αναλύεται στον **Πίνακα 2**. Σημειώνεται πάντως ότι οι όροι εποχιακή και ετήσια ρινίτιδα συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική [3].

Διαλείπουσα	Συνεχής
< 4 μέρες την εβδομάδα ή < 4 εβδομάδες	≥ 4 μέρες την εβδομάδα και > 4 εβδομάδες
Ήπια	Μέτρια προς σοβαρή
Φυσιολογικός ύπνος και <ul style="list-style-type: none"> • Χωρίς διαταραχή των καθημερινών δραστηριοτήτων, αθλημάτων, χόμπι. • Κανονική απόδοση στην εργασία ή το σχολείο. • Απουσία βασανιστικών συμπτωμάτων. 	Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: <ul style="list-style-type: none"> • Διαταραχές ύπνου. • Διαταραχές στις καθημερινές δραστηριότητες, αθλήματα, χόμπι. • Μειωμένη απόδοση στην εργασία ή το σχολείο. • Βασανιστικά συμπτώματα.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση αλλεργικής ρινίτιδας.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Παρά το ότι η αλλεργική ρινίτιδα έχει αναγνωριστεί ως σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως, πολλά στοιχεία σχετικά με την κατανομή της, τους αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου και τη φυσική της πορεία παραμένουν ελλιπή. Από την άλλη, νέες διεθνείς μελέτες συνεχώς βελτιώνουν τις γνώσεις μας σχετικά με την επίπτωση και την αιτιοπαθογένεια της νόσου. Συνολικά υπολογίζεται ότι η αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζεται στο 3 – 40 % του πληθυσμού ανάλογα με την περιοχή και την ηλικία των ατόμων [3]. Στις ΗΠΑ η επίπτωση της νόσου φτάνει το 25% των ενηλίκων και περίπου το 40% των παιδιών. Στην ίδια χώρα, περίπου 80 εκατομμύρια άνθρωποι εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας για περισσότερες από 7 ημέρες το χρόνο [4].

Η συχνότητα της αλλεργικής ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό φαίνεται ότι αυξάνεται τα τελευταία 40 χρόνια. Μελέτες στο Σουηδικό στρατό έδειξαν ότι η επίπτωση της εποχιακής ρινίτιδας σχεδόν διπλασιάστηκε μέσα σε μια δεκαετία, από 4.4% σε 8.4% [5]. Επιπλέον, οι θετικές δερματικές δοκιμασίες αυξήθηκαν από 39% σε 50% στην Tucson, Arizona, των ΗΠΑ μέσα σε μια οκταετία [6].

Η επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας στον παιδιατρικό πληθυσμό επίσης εμφανίζει ανοδικές τάσεις [7]. Μια μελέτη στη Φινλανδία έδειξε

σχεδόν τριπλασιασμό της επίπτωσης της νόσου στα παιδιά από 5.0% το 1977 σε 14.9% το 1991 [8]. Αυτή τη στιγμή η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί τη συχνότερη αλλεργική νόσο και μία από τις συχνότερες χρόνιες παθήσεις σε παιδιά κάτω των 18 ετών [9].

Τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας εμφανίζονται πριν την ηλικία των 20 ετών στο 80% των περιπτώσεων. Παιδιά με οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας και από τους 2 γονείς εμφανίζουν συνήθως συμπτώματα πριν την εφηβεία. Άτομα με μονόπλευρο οικογενειακό ιστορικό, αντίθετα, παρουσιάζουν συνήθως συμπτώματα σε μεγαλύτερη ηλικία ή ποτέ. Συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας εμφανίζουν 1 στα 5 παιδιά μέχρι την ηλικία των 2-3 ετών και περίπου 40% μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Τέλος, 30% των ατόμων εμφανίζουν συμπτώματα κατά την εφηβεία [10]. Κατά την παιδική ηλικία, τα αγόρια με αλλεργική ρινίτιδα είναι περισσότερα από τα κορίτσια ενώ η φυλετική κατανομή στους ενήλικες είναι περίπου ίση.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα της αλλεργικής ρινίτιδας αυξάνεται με την ηλικία και ότι οι θετικές δερματικές δοκιμασίες αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων της νόσου. Επιπλέον, η αλλεργική ρινίτιδα φαίνεται ότι εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση σε υψηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα, σε μη λευκούς, σε περιοχές με μεγάλη ρύπανση, σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, καθώς και σε άτομα που γεννήθηκαν

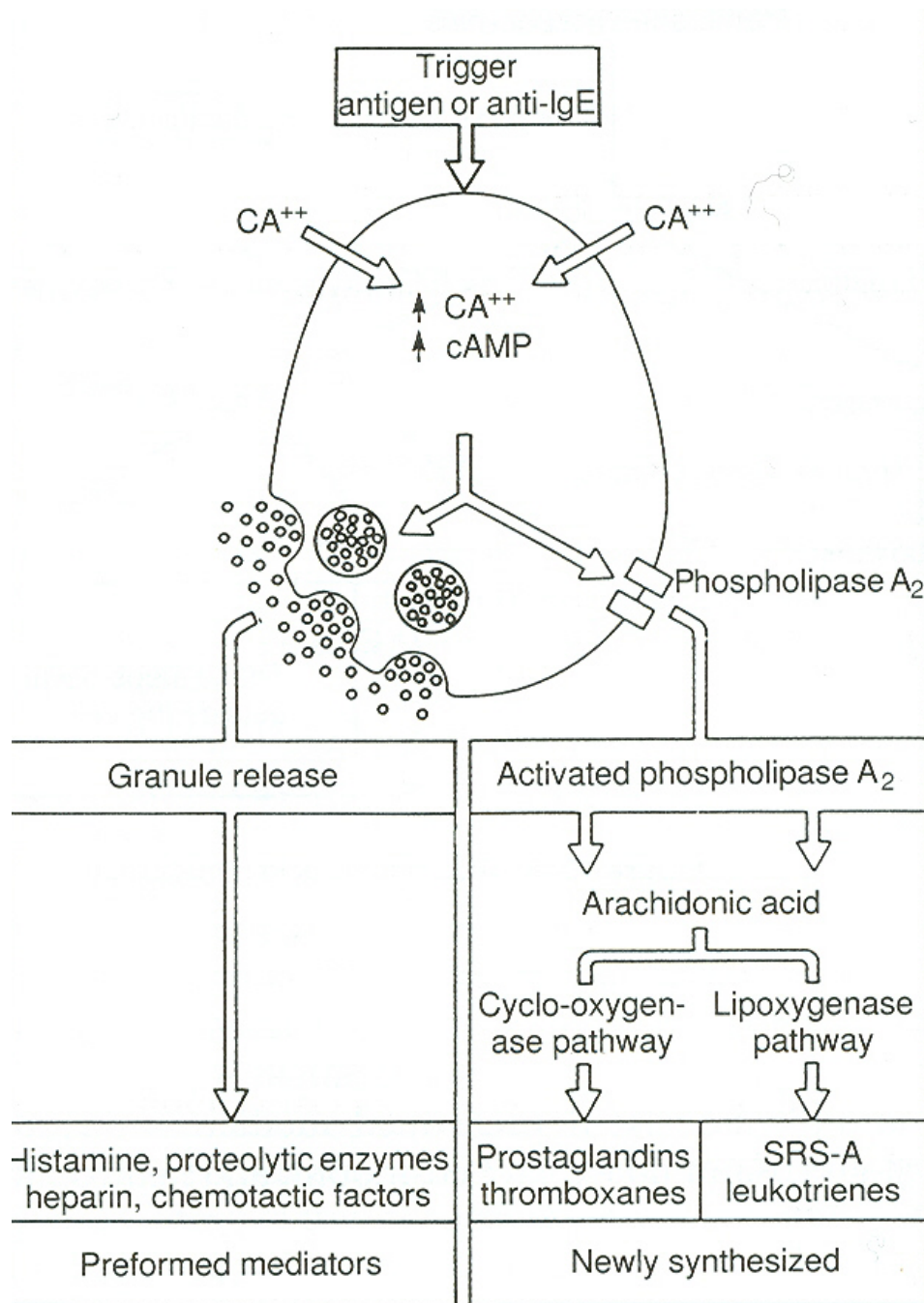
κατά την περίοδο της άνοιξης. Μελέτες δε που έγιναν σε παιδιά κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, έδειξαν ότι η επίπτωση της αλλεργικής ρινίτιδας είναι μεγαλύτερη σε πρωτότοκα παιδιά, σε βρέφη που ξεκίνησαν νωρίς τη σίτιση με έτοιμες τροφές και σκόνες, παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν βαριά κατά το πρώτο έτος της ζωής, μετά από έκθεση σε εσωτερικού χώρου αλλεργιογόνα όπως ακάρεα και τριχώματα ζώων, παιδιά με υψηλότερα επίπεδα IgE στον ορό (>100IU/ml πριν την ηλικία των 6), σε παρουσία θετικών επιδερμικών αλλεργικών δοκιμασιών και τέλος σε παιδιά των οποίων οι γονείς είναι αλλεργικοί [10].

Η αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζει σημαντικές κοινωνικές επιπτώσεις που σχετίζονται τόσο με τη διαταραχή της ποιότητας ζωής των ασθενών και το κόστος της θεραπείας όσο και με τη συνέργεια της νόσου με άλλες παθήσεις όπως το άσθμα, η παραρρινοκολπίτιδα και η μέση ωτίτιδα. Η επίδραση της αλλεργικής ρινίτιδας σε ένα άτομο μπορεί να είναι από ήπια μέχρι πολύ σοβαρή. Το άμεσο κόστος για τη θεραπεία της πάθησης όσο και το έμμεσο από την απώλεια παραγωγικών ωρών από την εργασία είναι ιδιαίτερα σημαντικά. Αυτά υπολογίζονται περίπου σε 2,7 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στις ΗΠΑ, χωρίς να υπολογιστεί το κόστος από τις συνυπάρχουσες παθήσεις όπως το άσθμα [11]. Σε παιδιά, άλλωστε, με αλλεργική ρινίτιδα, η ποιότητα ζωής τόσο των γονέων όσο και των ίδιων, συμπεριλαμβανομένης της μαθησιακής ικανότητας, επηρεάζονται σημαντικά [12].

ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Το μαστοκύτταρο αποτελεί το βασικό κυτταρικό πρωταγωνιστή της οξείας αλλεργικής αντίδρασης καθώς έρχεται σε επαφή με IgE αντισώματα. Μαστοκύτταρα υπάρχουν εγκατεστημένα στο ρινικό βλεννογόνο. Ο πλέον στοιχειώδης μηχανισμός της αλλεργικής αντίδρασης σχετίζεται με την αλληλεπίδραση μεταξύ αλλεργιογόνου και IgE. Η εισπνοή ενός αερομεταφερόμενου αλλεργιογόνου, π.χ. γύρη, οδηγεί στην επαφή του με βλεννογόνου του ανώτερου και ίσως του κατώτερου αεραγωγού. Το αλλεργιογόνο, που συνήθως πρόκειται για πρωτεΐνη, αναγνωρίζεται και συνδέεται ακολούθως από IgE μόρια με σχετικά υψηλή ειδικότητα. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ουσιών που προκαλούν τα συμπτώματα της αλλεργίας, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1** [1].

Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν πολλές ουσίες, τους μεσολαβητές. Στους προσχηματισμένους μεσολαβητές, που βρίσκονται αποθηκευμένοι σε κόκκία του κυτταροπλάσματος, ανήκουν η ισταμίνη, η τρυπτάση, η ηπαρίνη και η θειική χονδροϊτίνη. Στους εκ νέου σχηματιζόμενους μεσολαβητές, οι οποίοι σχηματίζονται από φωσφολιπίδια στην κυτταρική μεμβράνη μετά από ενεργοποίηση του μαστοκυττάρου, ανήκουν ο ενεργοποιητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PAF), οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια [13].



Εικόνα 1. Ενεργοποίηση μαστοκυττάρου σε τύπου I αλλεργική αντίδραση (τροποποίηση από: Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002).

Η ισταμίνη δύναται να ερεθίσει το ρινικό βλεννογόνο και να προκληθούν όλα τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Η ισταμίνη διεγείρει κυρίως H_1 υποδοχείς σε τελικές αισθητικές νευρικές απολήξεις. Επιπλέον η ισταμίνη δρα απευθείας στο τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων και προκαλεί εξαγγείωση πλάσματος και ρινική συμφόρηση. Οι λευκοτριένες ασκούν ισχυρή επίδραση στα αιμοφόρα αγγεία και λιγότερο στους υποβλεννογόνιους αδένες. Οι αισθητικές νευρικές απολήξεις δεν φαίνεται να επηρεάζονται από τις λευκοτριένες. Η τρυπτάση ανήκει στους προσχηματισμένους παράγοντες των μαστοκυττάρων. Ο ακριβής της ρόλος δεν είναι σαφής. Η τρυπτάση διασπά το κινινογόνο του πλάσματος οδηγώντας στο σχηματισμό των κινινών, ιδιαίτερα ισχυρών φλεγμονωδών ουσιών. Η βραδυκινίνη, για παράδειγμα, αποτελεί ισχυρό μεσολαβητή που δρα στα αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας εξαγγείωση πλάσματος. Δρά επίσης στις αισθητικές νευρικές απολήξεις εκλύοντας αντανακλαστικά. Ο ρόλος άλλων ουσιών που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα είναι λιγότερο γνωστός [1].

Η διέγερση των αισθητικών νεύρων κατά την αλλεργική αντίδραση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα για την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων. Η διέγερση αυτή οδηγεί στη γένεση αντανακλαστικών το φυγόκεντρο σκέλος των οποίων καταλήγει σε τελικά όργανα του ρινικού βλεννογόνου. Ένα τέτοιο αντανακλαστικό διεγείρει τους υποβλεννογόνιους αδένες της ρινός που ελέγχονται κυρίως από το

παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Άλλα αντανακλαστικά δρουν στις αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις του βλεννογόνου, οδηγώντας σε στάση του αίματος στο σπηρραγγώδες αγγειακό δίκτυο της βάσης του κρανίου και της ρινός. Τα νευρικά αντανακλαστικά είναι υπεύθυνα για τον ρινικό κνησμό και τους παρμούς. Όπως αναφέρθηκε ήδη, πολλές από τις ουσίες που απελευθερώνουν τα μαστοκύτταρα έχουν απευθείας δράση σε τελικά όργανα, η διέγερση όμως του νευρικού δικτύου της ρινός μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση πρακτικά όλων των κλινικών συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας [14].

Οι γνώσεις μας σχετικά με τον ακριβή ρόλο των νευροπεπτιδίων στην αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένες και για το λόγο αυτό τα νευροπεπτίδια αποτελούν σημαντικό πεδίο έρευνας. Ο ρινικός βλεννογόνος εμφανίζει πλούσια νεύρωση και τα νευροπεπτίδια εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου συμβάλλοντας σημαντικά στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3** [15].

Το αγγειακό δίκτυο της ρινός παίζει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση της ρινικής συμφόρησης. Το δίκτυο αυτό είναι περίπλοκο και χαρακτηρίζεται από την παρουσία του σπηρραγγώδους φλεβικού πλέγματος. Το πλέγμα αυτό αποτελείται από αγγεία που έχουν τη δυνατότητα να διαστέλλονται ταχέως (capacitance vessels). Η διαδικασία αυτή ελέγχεται τόσο από νευρικούς όσο και χημικούς παράγοντες. Τα

αγγεία αυτά συμβάλλουν στην απόφραξη του αεραγωγού της ρινός με τελείως διαφορετικό μηχανισμό σε σχέση με τους κατώτερους αεραγωγούς όπου κυριαρχεί η δράση των λείων μυϊκών ινών [14] .

Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες μετά από ενεργοποίηση από αλλεργιογόνα (**Εικόνα 1**). Δεν είναι τελείως ξεκάθαρο ποιες κυτταροκίνες απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα. Ο TNF- α φαίνεται πάντως ότι ανήκει σε αυτές και πιθανά η IL-4 και η IL-5. Οι δύο πρώτες ασκούν ισχυρή επίδραση στο ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την έκφραση μορίων συγκόλλησης και τη χημειοταξία επιπρόσθετων κυττάρων φλεγμονής. Η IL-5 αποτελεί ισχυρό προαγωγό της ενεργοποίησης και επιβίωσης των ηωσινοφίλων. Έτσι, τα μαστοκύτταρα προάγουν την ανάπτυξη της υποξείας και τελικά της χρόνιας φλεγμονής [1].

Άλλα κύτταρα τα οποία συμβάλλουν στην αλλεργική αντίδραση περιλαμβάνουν τα ηωσινόφιλα και τα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν απευθείας από τα αλλεργιογόνα μέσω κυττάρων που παρουσιάζουν τα αντιγόνα. Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον απελευθέρωση κυτταροκινών, καθώς και την ίδια επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων (έκφραση μορίων συγκόλλησης) με αυτή που προκαλείται από την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Όταν κάποιο άτομο με αλλεργική ρινίτιδα εκτεθεί σε κάποιο αλλεργιογόνο, παρατηρείται σημαντική συγκέντρωση κυττάρων

στην υποβλεννογόνια στοιβάδα της ρινός εντός 24 ωρών. Τα περισσότερα από τα κύτταρα αυτά είναι T λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα. Ο ακριβής φαινότυπος των λεμφοκυττάρων είναι Th₂ καθώς παράγουν IL-4 και IL-5, δύο κλασσικές κυτταροκίνες αυτού του τύπου λεμφοκυττάρων [16]. Η εισροή των κυττάρων αυτών συμπίπτει κλινικά με την εμφάνιση των συμπτωμάτων της όψιμης φάσης της αλλεργικής ρινίτιδας, όπως περιγράφεται λεπτομερώς παρακάτω.

Δύο ακόμα βασικοί μηχανισμοί της αλλεργικής αντίδρασης που συναντώνται στην αλλεργική ρινίτιδα είναι η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα του βλεννογόνου και το φαινόμενο της «γόμωσης» (priming effect). Αμφότερα φαινόμενα σχετίζονται με τη μαζική συγκέντρωση κυττάρων φλεγμονής που παρατηρείται κατά την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Το φαινόμενο της «γόμωσης» σχετίζεται με αυξημένη ειδική αντιδραστικότητα του βλεννογόνου με την πάροδο του χρόνου μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε συγκεκριμένα αντιγονικά ερεθίσματα. Έτσι, άτομα που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενη ενδορρινική πρόκληση με αλλεργιογόνα, απαιτούν μικρότερη ποσότητα του ίδιου αντιγόνου για την έναρξη άμεσης φλεγμονώδους απάντησης [17]. Η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα του βλεννογόνου σχετίζεται με υπερευαισθησία σε μη ειδικά αντιγονικά ερεθίσματα και έχει μελετηθεί μετά από ενδορρινική πρόκληση ασθενών με διάφορες ουσίες, όπως μεταχολίνη, ισταμίνη και βραδυκινίνη. Η

κλινική επίπτωση του φαινομένου αυτού έχει να κάνει με αύξηση των συμπτωμάτων της αλλεργίας όταν ένας ασθενής εκτίθεται σε ερεθιστικές ουσίες όπως απορρυπαντικά, βενζίνη, κ.α. [14].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Η αλλεργική ευαισθητοποίηση που χαρακτηρίζει την αλλεργική ρινίτιδα έχει ισχυρή γενετική συνιστώσα. Η τάση να αναπτύξει ένα άτομο ανοσολογική αντίδραση τύπου IgE/μαστοκύτταρο/Th₂ λεμφοκύτταρο είναι κληρονομική. Η έκθεση σε συγκεντρώσεις κάποιου αλλεργιογόνου πάνω από ένα επίπεδο, για παρατεταμένο χρόνο έχει ως αποτέλεσμα την παρουσίαση του αλλεργιογόνου από κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα σε CD₄⁺ λεμφοκύτταρα, τα οποία ακολούθως απελευθερώνουν ιντερλευκίνες IL-3, IL-4, IL-5 και άλλες Th₂ κυτταροκίνες. Οι πρωτεΐνες αυτές εκλύουν διάφορες προφλεγμονώδεις διαδικασίες μέσω της βλεννογονικής διήθησης και δράσης των πλασματοκυττάρων, μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων. Στα συνηθέστερα αλλεργιογόνα περιλαμβάνονται πρωτεϊνικά στοιχεία από τα περιττώματα των ακάρεων της σκόνης, από τις κατσαρίδες, τριχώματα ζώων, διάφορες γύρεις, μύκητες και πλήθος άλλων [1].

Από τη στιγμή που κάποιο άτομο ευαισθητοποιείται σε ένα αλλεργιογόνο, επόμενη έκθεση του στο αλλεργιογόνο αυτό θα προκαλέσει την έναρξη ενός καταρράκτη γεγονότων με τελικό αποτέλεσμα τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Η ανοσολογική αντίδραση της αλλεργικής ρινίτιδας μπορεί τυπικά να χωριστεί σε 2 φάσεις: την πρώιμη και την όψιμη [18].

Πρώιμη φάση: Κατά την περίοδο συνεχούς αντιγονικής έκθεσης, μεγάλοι αριθμοί ευαισθητοποιημένων μαστοκυττάρων συνδεδεμένων με IgE ανοσοσφαιρίνες, εισχωρούν στο ρινικό βλεννογόνο, συνδέονται με εναποτιθέμενα αντιγόνα και υφίστανται αποκοκκίωση [19]. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, τα προϊόντα της αποκοκκίωσης αυτής περιλαμβάνουν τόσο προσχηματισμένους μεσολαβητές, όπως ισταμίνη, τρυπτάση (ειδικός δείκτης μαστοκυττάρων), χυμάση (από μαστοκύτταρα του «συνδετικού ιστού» μόνο), κινινογενάση (που οδηγεί στην παραγωγή βραδυκινίνης), ηπαρίνη και πλήθος άλλων ενζύμων. Ειδικά η ισταμίνη, έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προκαλέσει σχεδόν όλα τα συμπτώματα της πρώιμης φάσης, κυρίως μέσω σύνδεσης με H_1 υποδοχείς [14]. Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν και εκ νέου σχηματιζόμενους μεσολαβητές που περιλαμβάνουν την προσταγλανδίνη D_2 και τα σουλφιδο- πεπτιδιλο- λευκοτριένια LTC_4 , LTD_4 και LTE_4 . Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν εξαγγείωση πλάσματος οδηγώντας σε οίδημα του βλεννογόνου και ορώδη καταρροή που αποτελούν κλινικά

χαρακτηριστικά της αλλεργικής ρινίτιδας. Ιδιαίτερα ο ρόλος των λευκοτριενίων είναι πολύ σημαντικός τόσο στην παραγωγή των συμπτωμάτων όσο και στην χημειοταξία και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**.

Επιπρόσθετα, η διέγερση των βλεννογονικών αδένων έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή βλεννοπολυσακχαριτών και αντιμικροβιακών παραγόντων ενώ το σηραγγώδες κολποειδικό φλεβικό δίκτυο της ρινός διαστέλλεται οδηγώντας σε απόφραξη των ρινικών θαλαμών και δυσχέρεια ρινικής αναπνοής. Επίσης, διάφοροι μεσολαβητές διεγείρουν αισθητικούς νευρικούς υποδοχείς προκαλώντας αίσθημα ρινικού κνησμού και συμφόρησης και εκλύουν συστηματικά αντανεκλαστικά όπως ο παρμόσ. Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα μέσα σε λίγα λεπτά μετά από την έκθεση σε κάποιο αλλεργιογόνο, αποτελώντας την «πρώιμη» ή άμεση αλλεργική απάντηση [19]. Οι παρμοί, ο ρινικός κνησμός και η άφθονη ορώδης καταρροή αποτελούν τα τυπικά συμπτώματα της πρώιμης αλλεργικής αντίδρασης [1].

Ώσιμη φάση: Οι προερχόμενοι από τα μαστοκύτταρα μεσολαβητές που απελευθερώνονται κατά την πρώιμη φάση, πιθανολογείται ότι δρουν στα μετατριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας στην έκφραση του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-VCAM (vascular cell adhesion molecule) και της E-σελεκτίνης, τα οποία διευκολύνουν την προσκόλληση των

κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Χημειοτακτικές κυτταροκίνες όπως η IL-5, προάγουν τη διήθηση του βλεννογόνου από ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα και βασεόφιλα λευκοκύτταρα, T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα [20,21]. Μετά από περίοδο 4 ως 8 ωρών ακολούθως της έκθεσης σε κάποιο αλλεργιογόνο, τα παραπάνω κύτταρα ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν σειρά μεσολαβητών φλεγμονής οι οποίοι με τη σειρά τους αναζωπυρώνουν πολλούς από τους φλεγμονώδεις μηχανισμούς της πρώιμης φάσης. Αυτή η κυτταρικού τύπου καθυστερημένη φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί την «όψιμη φάση» της αλλεργικής ρινίτιδας. Κλινικά η φάση αυτή μπορεί να είναι όμοια με την πρώιμη, αλλά συνήθως η ρινική συμφόρηση αποτελεί το κυρίαρχο σύμπτωμα. Έχει πλέον αποδεικτεί ότι μεσολαβητές προερχόμενοι από τα ηωσινόφιλα όπως η κύρια βασική πρωτεΐνη, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και τα λευκοτριένια μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο ρινικό βλεννογόνο, οδηγώντας τελικά στην κλινική και παθολογοανατομική εικόνα της χρόνιας αλλεργικής νόσου [1].

Διάφορες υποομάδες των Th (CD4+) λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι αποτελούν τους ενόρχηστρωτές της χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης στα αλλεργιογόνα. Τα Th₂ λεμφοκύτταρα προάγουν την αλλεργική αντίδραση με την απελευθέρωση IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτταροκινών που ενισχύουν την παραγωγή IgE, τη χημειοταξία και

επιβίωση των ηωσινοφίλων στους περιφερικούς ιστούς και την επιστράτευση των μαστοκυττάρων [22]. Επιπλέον, οι κυτταροκίνες που παράγονται από Th₂ λεμφοκύτταρα δρουν στον υποθάλαμο του εγκεφάλου και μπορεί να είναι υπεύθυνες για το αίσθημα κόπωσης, κακουχίας και ευερεθιστότητας που συχνά αναφέρουν οι αλλεργικοί ασθενείς.

Ουσία P, νευροκινίνη A, νευροκινίνη K πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης	Αγγειοδιαστολή	<ul style="list-style-type: none"> • Αγγειοσύσπαση και ελάττωση των αντιστάσεων της ρινός προκαλείται μέσω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. • Παρασυμπαθητική διέγερση αυξάνει την έκκριση από τους αδένες του τοιχώματος των αεραγωγών. • Ο ρινικός βλεννογόμος περιέχει νευρικές ίνες του μη αδρενεργικού, μη χολινεργικού συστήματος.
	Έκκριση βλέννης	
	Εξαγγείωση πλάσματος	
	Νευρογενής φλεγμονή	
	Αλληλεπιδράσεις μαστοκυττάρων - νεύρων	

Πίνακας 3. Δράσεις νευροπεπτιδίων και νεύρων στην αλλεργική ρινίτιδα.

Αυξημένα επίπεδα σε ρινικό έκπλυμα μετά από δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο.
Τα επίπεδα τους αντιστοιχούν με τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης.
<p>Συμμετέχουν τόσο στην πρόιμη όσο και στην όψιμη φάση της αλλεργικής ρινίτιδας.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ρινική συμφόρηση • Καταρροή, πταρμός
Συμβάλλουν στη χημειοταξία των ηωσινοφίλων.
Προάγουν τη συγκόλληση των ηωσινοφίλων.
Ελαττώνουν την απόπτωση των ηωσινοφίλων.
Διευκολύνουν την ωρίμανση προγονικών κυττάρων των ηωσινοφίλων (μέσω GM-CSF, IL-5)

Πίνακας 4. Ο ρόλος των λευκοτριενίων στην αλλεργική ρινίτιδα.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Ως τώρα, λιγοστές εργασίες έχουν μελετήσει το επιθήλιο του ρινικού βλεννογόνου σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα [23]. Με τη χρήση απλού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου έχει τεκμηριωθεί πάντως η επιθηλιακή βλάβη με ρήξη των στενοσυνδέσμων σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα [24].

Άτομα με εποχιακή ρινίτιδα εμφανίζουν πάχυνση του επιθηλίου της ρινός σε σύγκριση με υγιή άτομα στις περιόδους όπου δεν υπάρχει επιβαρυνμένο περιβάλλον με αλλεργιογόνα. Στις περιόδους αυτές παρατηρείται σημαντική υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων στους αλλεργικούς ασθενείς ενώ μεταπλασία και δυσπλασία των κροσσωτών κυττάρων παρατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους [25].

Το πάχος του επιθηλίου σε ασθενείς με ετήσια αλλεργική ρινίτιδα είναι παρόμοιο με των φυσιολογικών ατόμων. Επιπλέον, μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς με ετήσια αλλεργική ρινίτιδα. Γενικά πάντως, φαίνεται ότι η απώλεια της συνοχής του επιθηλίου και η επιθηλιακή απόπτωση είναι πολύ περιορισμένα φαινόμενα στην αλλεργική ρινίτιδα, ιδιαίτερα σε σύγκριση με το βρογχικό άσθμα [24].

Δυστυχώς δεν υπάρχουν ιστολογικές μελέτες σχετικά με τους ινοβλάστες στην αλλεργική ρινίτιδα, ενώ τα επίπεδα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα στο ρινικό βλεννογόνο δεν εμφανίζουν διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και υγιή άτομα. Αντίθετα, φαίνεται ότι στην αλλεργική ρινίτιδα παρατηρείται κάποιου βαθμού πάχυνση στη δικτυωτή βασική μεμβράνη του ρινικού επιθηλίου που οφείλεται σε εναπόθεση κολλαγόνου και ινικής, αλλά σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με το άσθμα [24].

Τέλος, αναφορικά με τα αγγεία, η σύγκριση ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και υγιών ατόμων δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές σχετικά με τον όγκο και το εμβαδόν επιφανείας του σπυραγγώδους φλεβικού δικτύου ούτε ενδείξεις αναδιαμόρφωσης (remodeling) των αγγείων του βλεννογόνου γενικότερα [24].

ΣΧΕΣΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Οι βλεννογόνοι της ρινός και των βρόγχων παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες και το βρογχικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα συχνά συνυπάρχουν, οδηγώντας πολλούς ερευνητές στο συμπέρασμα της ύπαρξης «ενός αεραγωγού, μιας νόσου» [26]. Σήμερα υπολογίζεται ότι το 38% των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα υποφέρει από βρογχικό

άσθμα, ενώ περίπου στο 78% των ασθενών με άσθμα συνυπάρχει αλλεργική ρινίτιδα [27].

Τα τελευταία χρόνια το πλήθος των στοιχείων παθοφυσιολογίας, επιδημιολογίας και γενετικής που συνδέει τις δύο παθήσεις συνεχώς μεγαλώνει. Οι επιπτώσεις της σχέσης αυτής αντανακλούν πλέον και στη θεραπεία των δύο παθήσεων. Για τους παραπάνω λόγους, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ανέπτυξε το 2001 ειδικές οδηγίες για την αναζήτηση βρογχικού άσθματος σε ασθενείς με επίμονη αλλεργική ρινίτιδα και το αντίστροφο, καθώς και οδηγίες που σχετίζονται με την κοινή θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο παθήσεων [3].

Επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν επιστημονικά τεκμήρια για τη σχέση μεταξύ άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε διάφορους πληθυσμούς και ηλικιακές ομάδες. Σε μια μελέτη στις ΗΠΑ, παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα σε ηλικία ενός έτους εμφάνιζαν αυξημένη επίπτωση άσθματος στα 6 χρόνια και γενικά αυξημένα συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό και συχνή χρήση φαρμάκων [10]. Η διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας σχετιζόταν με διπλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης βρογχικού άσθματος μέχρι την ηλικία των 11. Τα στοιχεία αυτής αλλά και άλλων μελετών δείχνουν ότι η πρόιμη ατοπική ευαισθητοποίηση, με τη μορφή της αλλεργικής ρινίτιδας ή τροφικών αλλεργιών, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος στην παιδική ηλικία [28].

Το 1961 ερευνητές στις ΗΠΑ εξέτασαν 700 πρωτοετείς φοιτητές με αρνητικό ιστορικό άσθματος υποβάλλοντας τους μεταξύ άλλων και σε δερματικές δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα μετά από 23 χρόνια παρακολούθησης έδειξαν ότι όσοι αρχικά έπασχαν από αλλεργική ρινίτιδα είχαν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα [29]. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες μελέτες από τις ΗΠΑ, τη Γαλλία και άλλες χώρες [30, 31, 32].

Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται να έχει επίσης ιδιαίτερη προγνωστική αξία. Σε μια μελέτη, ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό είτε άσθματος είτε αλλεργικής ρινίτιδας είχαν 3-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα και 2-6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αλλεργική ρινίτιδα σε σύγκριση με άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό [33].

Σε μια άλλη μελέτη, πάντως, βρέθηκε ότι θετικό ιστορικό άσθματος ή καπνίσματος από τη μητέρα αποτελούσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση παιδικού άσθματος, περισσότερο ακόμα και από την πρώιμη ατοπική ευαισθητοποίηση και την παρουσία αλλεργικής ρινίτιδας. Οι ερευνητές της παραπάνω μελέτης πρότειναν ότι η προδιάθεση για βρογχικό άσθμα μπορεί να προηγείται και μάλιστα να καθορίζει την ατοπική ευαισθητοποίηση, αντίθετα με την κοινά αποδεκτή θεώρηση βάσει της οποίας το άσθμα προκύπτει με την

εξέλιξη του «αλλεργικού καταρράκτη» που ξεκινά στην παιδική ηλικία με την αλλεργική ρινίτιδα και τις τροφικές αλλεργίες [34].

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία, παρατηρούνται σημαντικές ομοιότητες αλλά και ορισμένες διαφορές ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Καταρχάς, ο βασικός μηχανισμός φλεγμονής είναι ίδιος. Το πρότυπο της φλεγμονής μέσω Th₂ κυττάρων είναι συστηματικό και όχι ειδικό για κάποια όργανα. Η σχέση των δύο παθήσεων πιθανά να πηγάζει από μια κοινή μετατροπή του ανοσολογικού συστήματος που ανατρέπει την ισορροπία των Th κυττάρων προς την πλευρά των Th₂ κυττάρων και των προφλεγμονωδών κυτοκινών τους [35].

Τα παθογόνα ερεθίσματα, εισπνεόμενα αλλεργιογόνα και ερεθιστικές ουσίες, είναι κοινά και επηρεάζουν τους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς με παρόμοιο τρόπο. Αμφότερες παθήσεις εμφανίζουν άλλωστε στοιχεία συστηματικής νόσου καθώς κύτταρα φλεγμονής επιστρατεύονται από τη συστηματική κυκλοφορία ενώ προγονικές μορφές κυττάρων ενεργοποιούνται στο μυελό των οστών και συμμετέχουν στην αλλεργική απάντηση. Επιπλέον, η εκτεταμένη εισροή ηωσινοφίλων στους ιστούς στόχους αποτελεί κοινό εύρημα στην αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα. Η αλλεργική φλεγμονή μπορεί να νοηθεί ως μια συστηματική πάθηση που εκδηλώνεται σε συγκεκριμένα όργανα, όπως το ανώτερο αναπνευστικό (αλλεργική

ρινίτιδα), οι πνεύμονες (άσθμα), το πεπτικό (γαστρεντερίτιδα) και το δέρμα (ατοπική δερματίτιδα) [36].

Τόσο στην αλλεργική ρινίτιδα όσο και στο άσθμα η νοσογόνος διαδικασία ξεκινά με την ατοπική ευαισθητοποίηση και την παραγωγή ειδικών ανοσοσφαιρινών IgE ως απάντηση σε αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα που εισπνέονται και επικάθονται στην επιφάνεια των αεραγωγών. Αντιγονικά τμήματα των αλλεργιογόνων αυτών παρουσιάζονται στα Th λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν κυτταροκίνες που προάγουν τη σύνθεση ειδικών για κάθε αλλεργιογόνο IgE ανοσοσφαιρινών από B λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύονται ακολούθως στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων που βρίσκονται εγκατεστημένα στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς. Μετά από επανέκθεση στο αλλεργιογόνο, η σύνδεση του αντιγόνου με ειδικές IgE στην επιφάνεια των παραπάνω κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αποκοκκίωση τους και την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, ομοίων και στις δύο παθήσεις, όπως έχει ήδη περιγραφεί. Οι μεσολαβητές αυτοί, προκαλούν, στο μεν ανώτερο αναπνευστικό, κυρίως αγγειοκινητικές και αδενικές απαντήσεις, στο δε κατώτερο αναπνευστικό, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και βλεννογονικό οίδημα [37].

Η όσιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης, όπως αυτή έχει ήδη περιγραφεί, έχει τα ίδια χαρακτηριστικά και στις δύο παθήσεις με μόνη εξαίρεση την επιπλέον εισροή βασεόφιλων κυττάρων που παρατηρείται στην αλλεργική ρινίτιδα. Επιπλέον, τα φαινόμενα της μη ειδικής υπεραντιδραστικότητας και το φαινόμενο της «γόμωσης» παρατηρούνται και στις δύο νόσους, ενώ τέλος τα χαρακτηριστικά του κυτταρικού διηθήματος της χρόνιας φάσης της φλεγμονής των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών είναι επίσης κοινά [26].

Παρά το πλήθος των ομοιοτήτων που παρατηρούνται στην παθοφυσιολογία της αλλεργικής ρινίτιδας και του βρογχικού άσθματος θα πρέπει να σημειωθούν και ορισμένες σημαντικές διαφορές. Όπως είναι γνωστό, η μύτη αποτελεί φίλτρο για πολλούς ρύπους και αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Με τον τρόπο αυτό η μύτη παρέχει σημαντική προστασία στους κατώτερους αεραγωγούς. Το αγγειακό δίκτυο της ρινός αποτελείται από πλούσια και περίπλοκη μικροκυκλοφορία με πολλαπλές λειτουργίες, που περιλαμβάνουν τη θερμορύθμιση, την εφύγρανση, καθώς και ρύθμιση της ροής του εισπνεόμενου αέρα. Οι λειτουργίες αυτές επιτυγχάνονται ουσιαστικά μέσω αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής του δικτύου αυτού. Επιπλέον, τα υποεπιθηλιακά και αδενικά τριχοειδή της ρινός είναι θυριδωτά και επιτρέπουν την εξαγγείωση πλάσματος και την παραγωγή βλεννογονικών εκκρίσεων όταν αυτό είναι απαραίτητο. Η φλεγμονή και η υπερβολικές

βλεννογονικές εκκρίσεις, που οδηγούν σε ρινική συμφόρηση και καταρροή, αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της αλλεργικής ρινίτιδας [38].

Η συνολική επιφάνεια των κατώτερων αεραγωγών είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ανώτερους αεραγωγούς. Η βατότητα των κατώτερων αεραγωγών ελέγχεται κυρίως από λείες μυϊκές ίνες. Αυτές οι ίνες επιτελούν επιπλέον εκκριτικές λειτουργίες και συμμετέχουν στην αυτοκρινή διαδικασία. Στο αλλεργικό άσθμα, η πιο χαρακτηριστική παθοφυσιολογική αντίδραση είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και ο συνεπαγόμενος βρογχόσπασμος. Η πρόκληση του τελευταίου σχετίζεται ακόμα με μια σειρά φλεγμονοδών και νευρογενών παραγόντων, που περιλαμβάνουν μουσκαρινικές οδούς ειδικές για το κατώτερο αναπνευστικό, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αέρα. Άλλα βασικά χαρακτηριστικά του χρόνιου άσθματος αποτελούν οι δομικές αλλαγές και η αναδιαμόρφωση (remodeling) των κατώτερων αεραγωγών, με τη μορφή της αυξημένης επιθηλιακής απόπτωσης, της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και της υπερπλασίας και υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών. Αντίθετα, στην αλλεργική ρινίτιδα, το επιθήλιο του ρινικού βλεννογόνου τείνει να παραμείνει ανέπαφο, ενώ η βαρύτητα της αναδιαμόρφωσης είναι συγκριτικά πολύ περιορισμένη [39].

Παρότι η φύση της αλληλεπίδρασης μεταξύ άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι γνωστό ότι τα

οξεία συμπτώματα της ρινίτιδας προηγούνται του ασθματικού βήχα και του εκπνευστικού συριγμού. Ακόμα και σε ασθενείς χωρίς σαφή διάγνωση βρογχικού άσθματος, η ενεργός αλλεργική ρινίτιδα σχετίζεται με αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των κατώτερων αεραγωγών [40]. Διάφορες θεωρίες έχουν αναπτυχθεί ώστε να εξηγηθεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αλλεργική ρινίτιδα προάγει συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό και αυτές συνοψίζονται στον **Πίνακα 4**.

Πιθανοί μηχανισμοί	Σχόλια
<p>Η στοματική αναπνοή εξαιτίας της ρινικής συμφόρησης επηρεάζει τη θερμορύθμιση και εφύγρανση του εισπνεόμενου αέρα επιδρώντας αρνητικά στη βατότητα των κατώτερων αεραγωγών.</p>	<p>Η θεωρία αυτή ενισχύεται από κλινικές παρατηρήσεις όπως το γεγονός της αυξημένης αντιδραστικότητας του κατώτερου αναπνευστικού μετά από είσοδο ψυχρού αέρα</p>
<p>Μικροεισροφήσεις φλεγμονώδους υλικού από το ρινοφάρυγγα προς τους πνεύμονες.</p>	<p>Χωρίς κλινική τεκμηρίωση. Απίθανο να ισχύει, τουλάχιστον σε άτομα με φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης.</p>
<p>Απορρόφηση μεσολαβητών φλεγμονής από το ανώτερο αναπνευστικό στη συστηματική κυκλοφορία με τελικό προορισμό τους πνεύμονες.</p>	<p>Χωρίς επιστημονική τεκμηρίωση σε ανθρώπους.</p>
<p>Νευρογενή αντανακλαστικά που συνδέουν τους ανώτερους με τους κατώτερους αεραγωγούς</p>	<p>Χωρίς πλήρη κλινική τεκμηρίωση. Η θεωρία βασίζεται στην απάντηση του κατώτερου αναπνευστικού στον τοπικό ερεθισμό της ρινός και στην πρόσφατη κατανόηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε νευρογενείς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς επί του τοιχώματος των αεροφόρων οδών.</p>

Πίνακας 4. Πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η αλλεργική ρινίτιδα επηρεάζει την εμφάνιση και εξέλιξη του βρογχικού άσθματος.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Είναι γνωστό ότι οι ατοπικές παθήσεις, αλλεργική ρινίτιδα, βρογχικό άσθμα και ατοπική δερματίτιδα, παρουσιάζουν ισχυρή οικογενή προδιάθεση και ταυτόχρονα σημαντική φαινοτυπική ποικιλομορφία και αλληλοκάλυψη. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει σημαντικά τη μελέτη της γενετικής τους βάσης. Η ατοπία γενικά χαρακτηρίζεται από γενετική ετερογένεια και πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Με βάση την υπάρχουσα γνώση, πιστεύεται ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών γονιδίων και ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγούν στην εμφάνιση των αλλεργικών παθήσεων [41].

Το γενετικό μοντέλο της αλλεργίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, φαίνεται όμως ότι η εμφάνιση της αποτελεί αποτέλεσμα συνδυασμού ανάμεσα σε κάποια γενικά γονίδια για την αλλεργία και άλλα ειδικά για συγκεκριμένους αλλεργικούς φαινοτύπους [42].

Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί τη συχνότερη ατοπική νόσο. Για την εμφάνιση της γενετικοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι σε ποσοστό 75% και περιβαλλοντικοί παράγοντες σε ποσοστό 25% [43]. Την τελευταία δεκαετία, εντατική έρευνα πάνω στη σύνθετη γενετική της αλλεργίας εντόπισε πολλές χρωμοσωμικές περιοχές που συνδέονται με διάφορους αλλεργικούς φαινοτύπους. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων

μελετών έχουν ως επίκεντρο το αλλεργικό άσθμα και την ατοπία ενώ λιγότερες μελέτες εστιάζουν στην ατοπική δερματίτιδα. Αντίθετα, υπάρχουν μόλις 2 δημοσιευμένες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρονται ειδικά στη γενετική της αλλεργική ρινίτιδας, μια εκ των οποίων είναι πολύ πρόσφατη [44, 45]. Από τις μελέτες αυτές στη μία διενεργήθηκε ευρεία σάρωση του γενώματος σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας για πρώτη φορά, ενώ στην πιο πρόσφατη διενεργήθηκε λεπτομερής σάρωση σε συγκεκριμένη χρωμοσωμική περιοχή (3q13-q21) στην οποία υπήρχαν ενδείξεις για παρουσία γονιδίου που σχετίζεται με την αλλεργική ρινίτιδα και άλλες ατοπικές παθήσεις.

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι τα στοιχεία σχετικά με συγκεκριμένους χρωμοσωμικούς τόπους που σχετίζονται ειδικά με την αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένα. Οι τόποι πάντως που πιθανά σχετίζονται με την πάθηση και οι αντίστοιχοι μικροδορυφορικοί τους δείκτες αναφέρονται στον **Πίνακα 5** [44, 45]. Όπως ήδη αναφέρθηκε στις περιοχές αυτές θα πρέπει να προστεθούν και αρκετές άλλες που είτε φαίνεται ότι σχετίζονται με γενικά γονίδια για την ατοπία είτε έχουν συνδεθεί με άλλες συγκεκριμένες ατοπικές παθήσεις χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αλληλοκάλυψης.

Χρωμοσωμική περιοχή	Μικροδορυφορικοί δείκτες
2q12-q33	D2S1241 D2S442
3q13.31	D3S2457
3q21	D3S3606
4q24-q27	D4S2394
5q13-q15	D5S1719
5q31-q33	
6p24-p23	D6S277
7p14-p15	
12p13	D12S374
14q24	
20p13	
22q13	D22S1160
Xp21	DXS9907

Πίνακας 5. Χρωμοσωμικές περιοχές που σχετίζονται με την αλλεργική ρινίτιδα.

Μακρό σκέλος χρωμοσώματος 4 (4q): Η χρωμοσωμική περιοχή 4q24-q27 ήταν εκείνη που αναδείχθηκε ως υψηλής πιθανότητας να κρύβει κάποιο γονίδιο σχετικό με την αλλεργική ρινίτιδα κατά την πρώτη ευρεία σάρωση του γενώματος σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας [45]. Η μελέτη διενεργήθηκε από τους Haagerup και συνεργάτες το 2001 σε 100 Δανέζικες οικογένειες με αλλεργική ρινίτιδα και εκτός της προαναφερθείσας περιοχής βρέθηκαν άλλοι 8 χρωμοσωμικοί τόποι με μικρότερη πιθανότητα, οι οποίοι έχουν ήδη αναφερθεί. Έκτοτε πάντως δεν υπήρξαν περισσότερα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία για τη συγκεκριμένη περιοχή.

Μακρό σκέλος χρωμοσώματος 3 (3q): Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, οι Brasch-Andersen και συνεργάτες διεξήγαγαν λεπτή χαρτογράφηση (fine scale mapping) της χρωμοσωμικής περιοχής 3q13.12-q21.2 σε άτομα με φαινότυπο αλλεργικής ρινίτιδας, άσθματος και ατοπικής δερματίτιδας. Η επιλογή της περιοχής αυτής βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες ευρείας σάρωσης του γενώματος από τους ίδιους ερευνητές στους παραπάνω φαινότυπους [45, 46, 47]. Η λεπτή χαρτογράφηση ανέδειξε την περιοχή 3q13.31 με υψηλή πιθανότητα να σχετίζεται με την αλλεργική ρινίτιδα. Φαίνεται πάντως ότι στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 3 (3q) είτε υπάρχουν γειτονικές περιοχές με γονίδια που σχετίζονται με διαφορετικές ατοπικές παθήσεις, όπως

αλλεργική ρινίτιδα και ατοπική δερματίτιδα, είτε υπάρχει ένα από τα «γενικά γονίδια» της αλλεργίας. Περισσότερα στοιχεία αναμένονται μετά από νέες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krouse JH, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ. Allergy and Immunology. An Otolaryngic Approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
2. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing - Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:478-518.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol, 2001; 108:5174-334.
4. Nathan RA, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1997; 99(suppl):S808-14.
5. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. Clin Exp Allergy 1989;19:59-63.
6. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:S805-28.

7. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
8. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977–1991. *Scand J Soc Med* 1995;23:60-5.
9. Newacheck PW, Stoddard JJ. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J Pediatr* 1994; 124:40-8.
10. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895-901. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:206-11.
11. McMenemy P. Costs of hay fever in the United States in 1990. *Ann Allergy* 1994; 73:35-9.
12. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71:121-6.
13. Krause H. *Otolaryngic Allergy and Immunology*. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
14. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(Suppl. 6, part 2):S599-S604.

15. Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(Suppl 5):S135-S138.
16. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992; 148:2390-4.
17. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges, III: the priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969; 43:33-44.
18. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Detection, and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl 1):S1-S8.
19. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 19; 325(12):860-9.
20. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985; 313:65-70.
21. Bascom R, Pipkorn U, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge: effect of systemic steroid pretreatment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:406-12.

22. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992;148:2390-4.
23. Frieri M. Clinical and basic science research on allergic rhinitis and asthma from Nassau University Medical Center. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22:167-172.
24. Bousquet J, Jacquot W, Vignola M et al. Allergic rhinitis: A disease remodelling the airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):43-49.
25. Gluck U, Gebbers J. Epithelial changes in seasonal allergic rhinitis throughout the year: evidence of coexistent air pollution and secretory IgA deficiency? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62:68-75.
26. Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis – asthma link. *Am J Med Sci* 2004;327(3):127–138.
27. Busse W. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Eur Respir Rev* 1997;7:284–5.
28. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population

- sample of Australian school-children. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:65–74.
29. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15:21–5.
30. Broder I, Higgins MW, Matthews KP, et al. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:100–1.
31. Pariente PD, LePen C, Los F, et al. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics* 1997; 12:585–95.
32. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301–4.
33. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;2:3–10.
34. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:709–14.

35. Casale TB, Amin BV. Allergic rhinitis /asthma interrelationships. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21:27–49.
36. Inman MD. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S235–41.
37. Casale TB. Clinical implications of the allergic rhinitis / asthma connection. *Respir Dig* 2001; 3:1-9.
38. Segura T, Casale TB. Allergic rhinitis: basic pathophysiology and therapeutic implications. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999; 4:318-330.
39. Chanez P, Vignola AM, Vie P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:588-595.
40. Gerblich AA, Schwartz HJ, Chester EH. Seasonal variation of airway function in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 69:354-359.
41. Nolte H, Backer V, Porsbjerg C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(6 Suppl 3):7–11.
42. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5 Suppl):S192–200.

43. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA: Hay fever ± a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents. *Allergy* 1998; 53(9): 885 ± 890.
44. Brasch-Andersen C, Haagerup A, Børghlum AD, Vestbo J, Kruse TA. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic diseases. *J. Med. Genet.* 2006;43;10-16.
45. Haagerup A, Bjerke T, Schoitz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Allergic rhinitis - a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *Eur J Hum Gen* 2001; 9:945-952.
46. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Asthma and atopy - a total genome scan for susceptibility genes. *Allergy* 2002; 57(8):680–6.
47. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, Dahl R, Binderup HG, Tan Q, Kruse TA. Atopic dermatitis -a total genome-scan for susceptibility genes. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(5):346–52.

Κεφάλαιο 2

Βρογχικό Άσθμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Το άσθμα αποτελεί μια από τις συχνότερες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος με ιδιαίτερα πολύπλοκους παθογενετικούς μηχανισμούς.

Η συνεχής έρευνα είχε ως αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια να έχουν προταθεί για τη νόσο διαφορετικοί ορισμοί που αναφέρονται στον κύριο παθογενετικό μηχανισμό της. Το 1959, ο ορισμός που προτάθηκε ανέφερε ότι πρόκειται για κατάσταση σε ασθενείς με διάσπαρτη στένωση των αεραγωγών των βρόγχων της οποίας η βαρύτητα αλλάζει σε μικρά χρονικά διαστήματα είτε αυτόματα είτε υπό θεραπεία [1]. Το 1962 στον νέο ορισμό της ATS τονίζεται ο ρόλος της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα, ενώ στον ορισμό του 1975 (WHO) προστίθεται σαν κύριο παθογενετικό στοιχείο της νόσου ο υποτροπιάζων βρογχόσπασμος ως απάντηση στα ερεθίσματα [2,3]. Στην επόμενη προσπάθεια ορισμού για την νόσο (ATS 1987), το άσθμα αναφέρεται ως κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπεραντιδραστικότητα του βρογχικού δέντρου σε διάφορα ερεθίσματα η οποία έχει ως πρωτοπαθή κλινική εκδήλωση την διαφόρου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών [4].

Στον ίδιο ορισμό γίνεται αναφορά για πρώτη φορά στο οίδημα του βρογχικού βλεννογόνου και στην διήθηση του από φλεγμονώδη κύτταρα. Σταδιακά από τότε, παράλληλα με την ανάπτυξη της βρογχοσκόπησης η οποία μας προσέφερε την δυνατότητα ιστολογικής μελέτης των αεραγωγών, το ενδιαφέρον μετατοπίζεται από την υπεραντιδραστικότητα και τον βρογχόσπασμο, στις φλεγμονώδεις διεργασίες του άσθματος. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω ο ορισμός σύμφωνα με τις αρχές ομοφωνίας για το άσθμα (GINA 2002) αναφέρει: «Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών στην οποία πολλοί τύποι κυττάρων παίζουν ρόλο, κυρίως τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Σε ευπαθή άτομα, η φλεγμονή προκαλεί υποτροπιάζοντα επεισόδια συρρίπτουσας αναπνοής, δύσπνοιας, συσφικτικού θωρακικού άλγους και βήχα, ιδιαίτερα το βράδυ ή/ και νωρίς το πρωί. Αυτά τα συμπτώματα σχετίζονται συνήθως με ευρεία και μεταβλητή απόφραξη των αεραγωγών, η οποία είναι τουλάχιστον μερικώς αναστρέψιμη, είτε αυτόματα είτε με θεραπεία. Η φλεγμονή επίσης προκαλεί μια αύξηση στην αντιδραστικότητα των αεραγωγών σε διάφορα ερεθίσματα» [5,6].

Η φλεγμονή των αεραγωγών συνδέεται με την βρογχική υπεραντιδραστικότητα, τον περιορισμό της ροής του αέρα και τα αναπνευστικά συμπτώματα. Η φλεγμονή των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα τέσσερις μορφές περιορισμού της ροής του αέρα : οξύ βρογχόσπασμο, οίδημα του τοιχώματος των αεραγωγών, χρόνιο

σχηματισμό βυσμάτων βλέννης και επαναδιάταξη (remodeling) του τοιχώματος των αεραγωγών. Σημειώνεται τέλος ότι η ατοπία καθώς και η παραγωγή παθολογικών ποσοτήτων IgE αντισωμάτων σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, αποτελεί τον ισχυρότερο αναγνωρισμένο προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση άσθματος [6].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα είναι σαν την αγάπη! [7] Όλοι ξέρουν τι είναι όμως κανένας δεν μπορεί να το προσδιορίσει. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το άσθμα εμφανίζει ποικίλους φαινότυπους σαν αποτέλεσμα διάφορων συνδυασμών αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών, φλεγμονής, αυξημένης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας καθώς και αλλεργικών παραγόντων. Η δυσκολία ορισμού του άσθματος και εύρεσης θέσεων ομοφωνίας στη διάγνωση, την βαρύτητα και την θεραπεία του, αντανακλάται και στην επιδημιολογία της νόσου [8]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα παρουσιάζουν ανομοιογένεια τόσο στα διαφορετικά κέντρα της ίδιας χώρας, λόγω διαφορετικού ορισμού από τον θεράποντα ιατρό, όσο και μεταξύ διαφόρων χωρών λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων αλλά και του γενετικού υπόβαθρου του κάθε πληθυσμού.

Θνητότητα

Οι ασθματικοί σπάνια πεθαίνουν από το άσθμα τους. Ωστόσο η θνητότητα λόγω βρογχικού άσθματος είναι υπαρκτή και μάλιστα επιδεικνύει μια αυξανόμενη τάση παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες, παρόλο που ο θάνατος από το άσθμα θεωρείται σχεδόν πλήρως «αποφευκτός» [9,10]. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO 2000) οι θάνατοι λόγω άσθματος ξεπερνούν τους 180,000/έτος παγκοσμίως [11]. Η τάση αυτή επιβεβαιώνεται από μελέτες σε διάφορα αναπτυσσόμενα κράτη όπως Βραζιλία [12], Ρωσία [13], Κούβα [14] και Σιγκαπούρη [15]. Σημειώνεται επίσης ότι παρουσιάζεται σχετικά μικρή διαφορά στην θνητότητα ανάμεσα στα δύο φύλα [16]. Σε μελέτες που έγιναν στις ΗΠΑ [17], την Νότιο Αφρική [18] και την Νέα Ζηλανδία [19] για την επίδραση φυλετικών διαφορών, φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα οι έγχρωμοι αμερικανοί, οι έγχρωμοι νοτιοαφρικανοί και οι ιθαγενείς Μαόρι σε σχέση με τους υπόλοιπους κατοίκους των χωρών αυτών. Τέλος σε μια μελέτη των Homa et al στον ισπανόφωνο πληθυσμό των ΗΠΑ (με καταγωγή κυρίως είτε από την Κούβα είτε από το Μεξικό είτε από το Πουέρτο Ρίκο) φάνηκε ότι μόνο όσοι κατάγονταν από το Πουέρτο Ρίκο εμφάνιζαν υψηλά ποσοστά θνητότητας από άσθμα [20].

Νοσηρότητα (Επίπτωση & Επιπολασμός)

Η επίπτωση του άσθματος (νοσούντες ανά 1000 άτομα ανά έτος) όπως πρόσφατα αναλύθηκε για τις βιομηχανικές χώρες από τους Ronmark et al είναι : 8.1-38.7 για άρρενες 0 έως 4 ετών, 1.6-29 για άρρενες 5 έως 15 ετών, 0.8-3.6 για άρρενες 16 έως 49 ετών και 0.7-3.0 για άρρενες > 50 ετών. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις γυναίκες είναι : 4.3-22.8, 1.0-23.0, 0-9.4 και 0.5-11.0 [21].

Ο επιπολασμός του άσθματος παρουσιάζει εντυπωσιακή ποικιλομορφία παγκοσμίως, κάτι που φάνηκε και από τις διεθνείς μελέτες ECRHS και ISAAC. Οι υψηλότερες τιμές 12μηνου επιπολασμού προέρχονταν από κέντρα στην Μεγάλη Βρετανία, την Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία. Σύμφωνα με την μελέτη ECRHS η διάγνωση του άσθματος κυμαίνονταν από 2% στην Εσθονία έως 11.9% στην Αυστραλία, ενώ η διάγνωση συρρίτουσας αναπνοής κυμαίνονταν από 4.1% στην Ινδία έως 32% στην Ιρλανδία [22]. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζει και η μελέτη ISAAC με διακύμανση της διάγνωσης συρρίτουσας αναπνοής από 2% στην Ινδονησία έως 32% στην Μεγάλη Βρετανία [23].

Σύμφωνα με μια εκτίμηση του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (WHO 2000) 100-150 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από βρογχικό άσθμα και ο αριθμός αυτός συνεχώς αυξάνεται. Υπολογίζονται περίπου 3 εκατομμύρια ασθματικοί στην Ιαπωνία, 4

εκατομμύρια στην Γερμανία και αύξηση από 2 σε 8% του πληθυσμού στην Ελβετία σε σχέση με πριν 30 χρόνια. Στις ΗΠΑ ο αριθμός των ασθματικών έχει αυξηθεί κατά >60% από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 και οι θάνατοι έχουν διπλασιαστεί σε 5,000/έτος. Παρομοίως στην Μεγάλη Βρετανία καταγράφηκε αύξηση στην διάγνωση του άσθματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας, της τάξης του 50% κατά την περίοδο 1965-1990. Το πρόβλημα αυτό όμως δεν αφορά μόνο τις αναπτυγμένες χώρες αλλά ολόκληρο τον κόσμο αφού σε αναπτυσσόμενα κράτη όπως η Βραζιλία, η Κόστα Ρίκα, ο Παναμάς, το Περού, η Ουρουγουάη και η Κένυα η συχνότητα ασθματικών εκδηλώσεων σε παιδιά κυμαίνεται από 20 έως 30%. Στην Ινδία υπολογίζεται ότι υπάρχουν 15-20 εκατομμύρια ασθματικοί [11]. Τα αυξημένα ποσοστά που περιγράφονται είναι αληθινά αφού στις μελέτες που αναφέρονται χρησιμοποιήθηκε κοινή μεθοδολογία σε ότι αφορά την επιλογή των ασθενών, τον ορισμό του άσθματος κλπ. Οι λόγοι μιας τέτοιας αύξησης δεν είναι γνωστοί. Φαίνεται να συμμετέχουν τόσο περιβαλλοντικές όσο και ιδιοσυστασιακές αλλαγές. Πρόσφατα πάντως το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στους παράγοντες που συνέπεσαν με την παρατηρούμενη αύξηση της συχνότητας του άσθματος όπως η διατροφή, η μόλυνση του αέρα, ο τρόπος ζωής και οι λοιμώξεις [8].

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η έκφραση του ασθματικού φαινοτύπου οφείλεται στην συνέργεια ιδιοσυστασιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ως κυριότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται το ενεργό και το παθητικό κάπνισμα, η εργασιακή έκθεση, η μόλυνση του αέρα, η έκθεση σε αλλεργιογόνα, το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και ο τρόπος ζωής καθώς τέλος η διατροφή και η κατανάλωση αλκοόλ. Οι ιδιοσυστασιακοί παράγοντες που πιθανά να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου είναι το φύλο, γενετικοί παράγοντες, το οικογενειακό ιστορικό, η εθνική καταγωγή και το ιστορικό συνυπάρχουσας ατοπίας. Επίσης σημαντικό ρόλο παίζουν παράγοντες από την εμβρυϊκή ζωή όπως το χαμηλό βάρος γέννησης, η πρωροτότητα, η μικρή ηλικία της μητέρας, αλλά και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού στην βρεφική ηλικία [6].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από ένα ειδικό πρότυπο φλεγμονής το οποίο κυρίως τροφοδοτείται από IgE-εξαρτώμενους μηχανισμούς. Γενετικοί παράγοντες επίσης έχουν σημαντική επιρροή στο κατά πόσο η ατοπία θα εξελιχθεί σε άσθμα και αρκετά γονίδια έχουν ήδη αναγνωρισθεί [24]. Οι περισσότεροι από τους γενετικούς συσχετισμούς

που έχουν αναφερθεί για το άσθμα είναι κοινοί για όλες τις αλλεργικές παθήσεις [25]. Ωστόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνονται να έχουν σημαντικότερο ρόλο στην εξέλιξη ή μη ενός ατοπικού ατόμου σε ασθματικό, ενώ οι γενετικοί παράγοντες περισσότερο επηρεάζουν την βαρύτητα με την οποία θα εκφραστεί η νόσος και την ενίσχυση της φλεγμονώδους απάντησης.

Ο τύπος της φλεγμονώδους αντίδρασης στο αλλεργικό άσθμα σαφώς διαφοροποιείται από την κλασσική οδό που ακολουθείται μετά την έκθεση του οργανισμού σε μικροοργανισμούς ή τις τοξίνες αυτών. Η φλεγμονή στο άσθμα είναι συνήθως επακόλουθο της έκθεσης σε αλλεργιογόνα, οι μηχανισμοί της είναι IgE-εξαρτώμενοι και έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη χαρακτηριστικής ηωσινοφιλικής διήθησης η οποία φαίνεται να έχει κοινά στοιχεία με τη φλεγμονή των παρασιτικών μολύνσεων [26]. Όμως στο άσθμα παρατηρείται μια παράδοξη ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης με αποτέλεσμα αντί να δρα ως μηχανισμός άμυνας ενάντια στην βλάβη και να προάγει την επούλωση και την αποκατάσταση της ομαλής λειτουργίας μετά την βλάβη των ιστών από τις τοξίνες, να έχει ρόλο επιβλαβή για τους αεραγωγούς. Αλλεργιογόνα όπως η οικιακή σκόνη ή οι γύρεις προάγουν την ηωσινοφιλική φλεγμονή. Φυσιολογικά σε περίπτωση παρασιτικής μόλυνσης αυτή θα είχε ως αποτέλεσμα τον θάνατο του παρασίτου και κατά συνέπεια τον αυτό-περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Όμως στην αλλεργική νόσο το ερέθισμα του αλλεργιογόνου παραμένει και η οξεία φλεγμονή μετατρέπεται σε χρόνια, η οποία μπορεί να έχει δομικές επιπτώσεις στους αεραγωγούς [26].

Το άσθμα είναι μια σύνθετη φλεγμονώδης νόσος στην οποία συμμετέχουν πολλά φλεγμονώδη κύτταρα [27], περισσότεροι από 100 διαφορετικοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές και πολλαπλές φλεγμονώδεις διεργασίες όπως ο βρογχόσπασμος, η εξίδρωση πλάσματος, η υπερπαραγωγή βλέννης και ενεργοποίηση αισθητικών νεύρων.

Φλεγμονώδη κύτταρα

Τα **μαστοκύτταρα** παίζουν ένα ρόλο – κλειδί στην διαμεσολάβηση των οξέων ασθματικών συμπτωμάτων. Είναι σημαντικά στην έναρξη του οξέος βρογχόσπασμου ως απάντησης σε αλλεργιογόνα και πιθανά και σε έμμεσα ερεθίσματα όπως η άσκηση, ο υπεραερισμός (μέσω οσμωτικών ή θερμικών αλλαγών) και η ομίχλη. Οι ασθματικοί ασθενείς χαρακτηριστικά παρουσιάζουν έντονη αύξηση στον αριθμό των μαστοκυττάρων στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών τους [28]. Επιπρόσθετα η τρυπτάση των μαστοκυττάρων φαίνεται να έχει ενεργό ρόλο στην διαδικασία επαναδιάταξης (remodeling) των αεραγωγών διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του πνεύμονα [29]. Τα μαστοκύτταρα επίσης εκκρίνουν ορισμένες κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη (IL)-4 η οποία συμμετέχει στην διατήρηση της αλλεργικής

φλεγμονώδους απάντησης καθώς και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)- α [30].

Τα **μακροφάγα** είναι φαγοκύτταρα και προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος. Ενεργοποιούνται από τα αλλεργιογόνα μέσω των χαμηλής συγγένειας IgE υποδοχέων (Fc ϵ RII) και κυκλοφορούν στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών [31,32]. Έχουν την ικανότητα μέσω της απελευθέρωσης μεγάλου αριθμού μεσολαβητών να συμμετέχουν τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια φάση της φλεγμονής και ανάλογα με το ερέθισμα μπορούν είτε να ενισχύσουν είτε να μειώσουν την φλεγμονώδη αντίδραση [33,34]. Τα κυψελιδικά μακροφάγα, φυσιολογικά, έχουν κατασταλτική επίδραση στην δράση των λεμφοκυττάρων, κάτι που στο άσθμα αναστέλλεται μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα [33,35]. Για παράδειγμα η έκκριση της ιντερλευκίνης (IL)-10, μιας πρωτεΐνης με αντιφλεγμονώδη δράση η οποία εκκρίνεται φυσιολογικά από τα μακροφάγα, παρουσιάζεται μειωμένη σε ασθματικούς ασθενείς [36]. Τα μακροφάγα επίσης συμμετέχουν και στην διαδικασία επαναδιάταξης (remodeling) των αεραγωγών μέσω της έκκρισης αυξητικών παραγόντων όπως ο PDGF (platelet-derived growth factor), ο bFGF και ο TGF- β [37].

Τα **δενδριτικά κύτταρα** συμμετέχουν στην παθογένεια του άσθματος μέσω της μοναδικής ικανότητάς τους να επάγουν μέσω των T-λεμφοκυττάρων την ανοσολογική απάντηση [38]. Σχηματίζουν ένα

δίκτυο εντοπισμένο στο επιθήλιο των αεραγωγών και δρουν ως ειδικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα [39]. Η IgE φαίνεται να συμμετέχει στην λειτουργία τους καθώς εκφράζουν τμήματα του υποδοχέα της FcεRI. Ο παράγοντας GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), ο οποίος υπερεκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα των ασθματικών, οδηγεί στην διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή μυελοειδών δενδριτικών κυττάρων τα οποία προάγουν την διαφοροποίηση των T-βοηθητικών (Th₂) λεμφοκυττάρων [40]. Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία προάγουν την Th₂ διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων, απαιτούν την παρουσία κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-12 και ο TNF-α για να προωθήσουν την φυσιολογικά επικρατούσα Th₁ απάντηση [41].

Η διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών από **ηωσινόφιλα** είναι κυρίαρχο χαρακτηριστικό στοιχείο της αλλεργικής φλεγμονής. Τα ηωσινόφιλα συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του άσθματος μέσω της απελευθέρωσης μεσολαβητών λιπιδίων και πρωτεϊνών όπως τα λευκοτριένια (LT)C₄, D₄, E₄, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), η μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), η ηωσινοφιλική νευροτοξίνη (EDN), η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) και η ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (EPO) [42,43]. Ο ρόλος των λευκοτριενίων στο άσθμα είναι σημαντικός μέσω της ικανότητας τους να προκαλούν

βρογχόσπασμο και την μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων. Οι βασικές πρωτεΐνες παρουσιάζουν άμεση βλαπτική επίδραση στο επιθήλιο των αεραγωγών και προάγουν την βρογχική υπεραντιδραστικότητα [44,45]. Τα ηωσινόφιλα επίσης έχουν την ικανότητα να ενισχύουν την φλεγμονώδη αντίδραση με την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο transforming growth factor (TGF)-β, ο tumor necrosis factor (TNF)-α, οι ιντερλευκίνες (IL)-4, -5, -6, -8, ο παράγοντας GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), και ο παράγοντας RANTES (regulated on activation, T-cell expressed and secreted eotaxin) [46,47].

Τα ηωσινόφιλα προέρχονται από προγονικές μορφές κυττάρων από τον μυελό των οστών. Αρκετοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην μετανάστευση των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς [48]. Η μετανάστευση αυτή, αρχίζει με την προσκόλληση των ηωσινοφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας, την εγκατάστασή τους στην υποβλεννογόνια περιοχή και την ενεργοποίησή τους εκεί. Η προσκόλληση των ηωσινοφίλων επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης ειδικών γλυκοπρωτεϊνικών μορίων στην επιφάνειά τους (ιντεγκρίνες) και της έκφρασης τέτοιων μορίων, όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM)-1, στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα [49,50]. Η χορήγηση αντισώματος κατά του μορίου προσκόλλησης (ICAM)-1 αναστέλλει την συσσώρευση ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς

μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνο και επίσης εμποδίζει την συνοδό βρογχική υπεραντιδραστικότητα [51]. Αξίζει να αναφερθεί ότι το μόριο (ICAM)-1 δεν έχει εκλεκτική δράση για τα ηωσινόφιλα, σε αντίθεση με το μόριο VLA-4 (very late antigen) το οποίο εκφράζεται στα ηωσινόφιλα και αλληλεπιδρά με το μόριο αγγειακής κυτταρικής προσκόλλησης VCAM-1 [52]. Η ιντερλευκίνη (IL)-4 αυξάνει την έκφραση του VCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα [53]. Οι ισχυρότεροι και πλέον εκλεκτικοί παράγοντες που προάγουν την μετανάστευση των ηωσινοφίλων από την κυκλοφορία στους αεραγωγούς είναι μεσολαβητές όπως ο παράγοντας RANTES, οι εοταξίνες 1-3, και η πρωτεΐνη χημειοταξίας των μακροφάγων (MCP)-4, παράγοντες οι οποίοι εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα [54]. Αφού τα ηωσινόφιλα μεταναστεύσουν, είναι απαραίτητη η παρουσία ορισμένων αυξητικών παραγόντων, κυρίως της ιντερλευκίνης (IL)-5 και του παράγοντα GM-CSF, χωρίς τους οποίους τα ηωσινόφιλα εισέρχονται σε διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωσης) [55,56]. Η χορήγηση αντισώματος έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-5 σε ασθματικούς, παρότι είχε ως αποτέλεσμα την εξάλειψη της ηωσινοφιλικής διήθησης των αεραγωγών, δεν είχε καμία επίδραση στην βρογχική υπεραντιδραστικότητα, στην απάντηση μετά την εισπνοή αλλεργιογόνου και τα κλινικά συμπτώματα των ασθενών [57,58]. Τα παραπάνω στοιχεία θέτουν υπό αμφισβήτηση το κυρίαρχο ρόλο των ηωσινοφίλων στο άσθμα και την βρογχική

υπεραντιδραστικότητα, αν και είναι πιθανό τα κύτταρα αυτά να έχουν ρυθμιστικό ρόλο στις δομικές αλλοιώσεις του χρόνιου άσθματος μέσω της δράσης αυξητικών παραγόντων που εκκρίνουν όπως ο TGF- β [59].

Αν και τα **ουδετερόφιλα** δεν είναι τα κύτταρα που κυριαρχούν στους αεραγωγούς των ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα, φαίνεται να κατέχουν μια πιο σημαντική θέση στα προκλητά πτύελα και τους αεραγωγούς των ασθενών με σοβαρό άσθμα [60-62]. Η παρουσία των ουδετερόφιλων στο σοβαρό άσθμα πιθανόν να αντικατοπτρίζει την θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί, καθώς τα στεροειδή επιμηκύνουν την επιβίωση των ουδετερόφιλων παρεμποδίζοντας την απόπτωση τους [55,63,64]. Μια εναλλακτική πιθανότητα είναι η μετανάστευση τους με την δράση της ιντερλευκίνης (IL)-8, της οποίας οι συγκεντρώσεις ανευρίσκονται αυξημένες στα προκλητά πτύελα ασθενών με σοβαρό άσθμα, κυρίως λόγω των μεγάλων επιπέδων οξειδωτικού stress [61,65].

Τα **T λεμφοκύτταρα** συμμετέχουν στον συντονισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης του άσθματος μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών οι οποίες ρυθμίζουν την μετανάστευση και επιβίωση των ηωσινοφίλων αλλά και την παραμονή των μαστοκυττάρων στους αεραγωγούς [66]. Τα T λεμφοκύτταρα αφού ενεργοποιηθούν από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, εκφράζουν ένα πλήθος κυτταροκινών που περιλαμβάνει τις ιντερλευκίνες

(IL)-4,5,9 και 13 [67]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι λοιμώξεις ή η έκθεση σε ενδοτοξίνες νωρίς στην ζωή πιθανόν να ενισχύουν την υπεροχή του Th₁ φαινοτύπου, ενώ η έλλειψη λοιμώξεων και το «στείρο» περιβάλλον κατά την παιδική ηλικία ευνοεί τον Th₂ φαινότυπο και άρα τα ατοπικά νοσήματα. Πράγματι η ισορροπία μεταξύ Th₁ και Th₂ κυττάρων φαίνεται να καθορίζεται από την τοπική έκκριση κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-12 η οποία ευνοεί τα Th₁ κύτταρα, ή οι ιντερλευκίνες (IL)-4 και 13 οι οποίες ευνοούν τα Th₂ κύτταρα [68-70]. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να διαφοροποιήσει την ισορροπία στην έκφραση των (IL)-12 και (IL)-13, άρα και την ισορροπία στην έκφραση των Th₁ και Th₂ φαινοτύπων [71].

Τέλος θα πρέπει να αναφέρουμε τα **B λεμφοκύτταρα** των οποίων η κύρια λειτουργία στο αλλεργικά νοσήματα είναι η παραγωγή IgE. Κύριος παράγοντας εκτροπής των B κυττάρων για την έκκριση της IgE είναι η ιντερλευκίνη (IL)-4 [72].

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές

Πολυάριθμοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές ενέχονται στην παθοφυσιολογία του άσθματος όπως λιπίδια και πεπτίδια, χυμοκίνες, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες.

Στους **μεσολαβητές λιπιδίων** εντάσσονται τα κυστεϊνυλο-λευκοτριένια (**LTC₄**, **LTD₄** και **LTE₄**), ισχυροί βρογχοσυσπαστικοί

παράγοντες, οι οποίοι αναφέρεται ότι αυξάνουν την βρογχική υπεραντιδραστικότητα [73]. Η πρόσφατη είσοδος ισχυρών ανταγωνιστών των λευκοτριενίων στην φαρμακοθεραπεία των ασθματικών ανέδειξε την σημασία των μεσολαβητών αυτών στο άσθμα. Οι ισχυροί LTD4-ανταγωνιστές προστατεύουν (έως κατά 50%) από τον βρογχόσπασμο που προκαλείται από άσκηση ή από έκθεση σε αλλεργιογόνα [74]. Επίσης ο **παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)** είναι ένας ισχυρός φλεγμονώδης μεσολαβητής ο οποίος προάγει την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς επάγοντας έτσι την βρογχική υπεραντιδραστικότητα [75]. Τέλος οι **προσταγλανδίνες**, οι οποίες παρουσιάζουν ισχυρή επίδραση στη λειτουργία των ασθματικών αεραγωγών, όπου έχουμε αυξημένη έκφραση της επαγωγίμης μορφής της κυκλοοξυγενάσης (COX-2) [76]. Η χορήγηση όμως αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφένη δεν έχει αποτελέσματα στον έλεγχο του άσθματος. Η προσταγλανδίνη PGD2 αποτελεί βρογχοσυσπαστικό παράγοντα και παράγεται κυρίως από τα μαστοκύτταρα. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η PGD2 ενεργοποιεί έναν υποδοχέα των Th₂ κυττάρων (CRTH2) ο οποίος εκφράζεται στα ηωσινόφιλα, στα Th₂ κύτταρα και στα βασεόφιλα, μεσολαβεί στην χημειοταξία των κυττάρων αυτών και ίσως αποτελεί σύνδεσμο μεταξύ της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και της φλεγμονώδους ασθματικής αντίδρασης [77].

Οι **κυτταροκίνες** φαίνεται να έχουν κυρίαρχο ρόλο στην χρόνια φλεγμονή καθώς και στον τύπο της φλεγμονώδους απάντησης [78]. Διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην διαδικασία της χρόνιας φλεγμονής σε αντίθεση με τα λευκοτριένια που δρουν κατά την οξεία φάση. Σχεδόν όλα τα κύτταρα που περιγράφηκαν παραπάνω είναι σε θέση να παράγουν κυτταροκίνες. Ιδιαίτερη σημασία στο άσθμα φαίνεται να έχουν οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα T-λεμφοκύτταρα: η ιντερλευκίνη (IL)-3, απαραίτητη για την επιβίωση των μαστοκυττάρων στους ιστούς, η ιντερλευκίνη (IL)-4, απαραίτητη για την παραγωγή IgE από τα B-λεμφοκύτταρα καθώς και για την έκφραση του παράγοντα VCAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η ιντερλευκίνη (IL)-13 με παρόμοιες δράσεις με την ιντερλευκίνη (IL)-4 και η ιντερλευκίνη (IL)-5, η οποία προάγει την διαφοροποίηση, επιβίωση και κωδικοποίηση των ηωσινοφίλων [79].

Οι **χυμοκίνες** έχουν σημαντικό ρόλο στην επιλεκτική στρατολόγηση των φλεγμονωδών κυττάρων από την κυκλοφορία [54]. Πάνω από 50 διαφορετικές χυμοκίνες έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα, οι οποίες ενεργοποιούν περισσότερους από 20 υποδοχείς επιφανείας [80]. Χυμοκίνες όπως οι εοταξίνες 1,2 και 3, ο παράγων RANTES και ο παράγων MCP-4 ενεργοποιούν έναν υποδοχέα των ηωσινοφίλων, τον CCR3 [81]. Η αυξημένη έκφραση των παραπάνω παραγόντων καθώς και του υποδοχέα CCR3 στους αεραγωγούς των ασθματικών συσχετίζεται με αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα [82,83]. Η χυμοκίνη MCP-1

ενεργοποιεί τον υποδοχέα CCR2 στα μονοκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Μέσω του υποδοχέα αυτού στρατολογεί Τ-κύτταρα και ηωσινόφιλα και προάγει την ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων [84,85].

Όπως σε όλες τις φλεγμονώδεις διεργασίες έτσι και στην αλλεργική φλεγμονή παρουσιάζεται αυξημένο το **οξειδωτικό stress**, διότι τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα ηωσινόφιλα, παράγουν ενεργά παράγωγα οξυγόνου. Απόδειξη αυτού αποτελούν οι αυξημένες συγκεντρώσεις 8-ισοπροστανίου (ένα παράγωγο του αραχιδονικού οξέος) στο εκπνεόμενο συμπύκνωμα αέρα ασθματικών ασθενών [65]. Το οξειδωτικό stress συνδέεται με την βαρύτητα της νόσου, πολλαπλασιάζει την φλεγμονώδη απάντηση και μειώνει την ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα στο σοβαρό άσθμα και κατά τους παροξυσμούς.

Το **νιτρικό οξείδιο (NO)** παράγεται από πολλά κύτταρα στους αεραγωγούς από τις NO συνθετάσες [86,87]. Τα επίπεδα του NO στον εκπνεόμενο αέρα των ασθματικών πιθανόν να αυξάνονται στους οξείς παροξυσμούς λόγω πτώσης του pH (υψηλής οξύτητας) στα πλαίσια της φλεγμονής [88]. Ο συνδυασμός NO και οξειδωτικού stress φαίνεται να οδηγεί στον σχηματισμό ενεργών ριζών περοξυνιτρίτη, που έχει ως αποτέλεσμα την νιτροζυλίωση των πρωτεϊνών των αεραγωγών [89]. Η μέτρηση του εκπνεόμενου NO στο άσθμα χρησιμοποιείται όλο και

περισσότερο ως ένας μη επεμβατικός τρόπος παρακολούθησης της φλεγμονώδους διεργασίας [90].

Αποτελέσματα της φλεγμονής – Επαναδιάταξη (remodeling) των αεραγωγών

Η οξεία φλεγμονή είναι γενικά μια μη ειδική αντίδραση των ιστών στον τραυματισμό και οδηγεί στην επιδιόρθωση και αποκατάσταση της ομαλής δομής και λειτουργίας των ιστών. Αντίθετα στο άσθμα η διαδικασία της φλεγμονής είναι χρόνια και ακολουθείται από διαδικασίες επούλωσης, των οποίων το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια τροποποιημένη δομή των αεραγωγών που αναφέρεται ως επαναδιάταξη (remodeling) των αεραγωγών [26,91]. Η διαδικασία της επούλωσης συνήθως περιλαμβάνει την αναγέννηση του τραυματισμένου ιστού από παρεγχυματικά κύτταρα ίδιου τύπου, καθώς και την αντικατάσταση του με συνδετικό ιστό και μερικές φορές την ωρίμανση του σε ουλώδη ιστό. Στο άσθμα η χρόνια φλεγμονή ενοχοποιείται ως πιθανή αιτία δομικών αλλαγών των αεραγωγών, όπως υποεπιθηλιακή ίνωση, υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, αύξηση των βλεννοεκκριτικών αδένων, πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης, αύξηση της αγγειογένεσης και της βρογχικής αιματικής ροής και τέλος δομικές αλλαγές στον εξωκυττάριο χώρο.

Τέλος αξίζει να αναφερθούν ορισμένοι προφλεγμονώδεις μεταγραφικοί παράγοντες όπως ο nuclear factor-κB, η activating protein-1 και ο GATA-3 οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενορχήστρωση της έκφρασης των γονιδίων που συμμετέχουν στην φλεγμονή. Υπάρχουν αρκετοί ενδογενείς μηχανισμοί οι οποίοι αντιμάχονται τις φλεγμονώδεις διεργασίες του άσθματος όμως υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι οι μηχανισμοί αυτοί είναι ελαττωματικοί στο άσθμα.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Η παθολογοανατομία του άσθματος χαρακτηρίζεται από κυτταρικές και δομικές αλλαγές οι οποίες αφορούν τόσο τους αεραγωγούς, όσο και τον πνευμονικό παρέγχυμα. Τα τοιχώματα των αεραγωγών διηθούνται κατά κύριο λόγο από CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα. Αυτές οι κυτταρικές αλλαγές διαφέρουν από τις αντίστοιχες της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) όπου τα κυρίαρχα κύτταρα είναι τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και η υπερτροφία των βλεννοεκκριτικών αδένων έχουν περιγραφεί τόσο στο άσθμα όσο και στην ΧΑΠ, ωστόσο η έκταση

της ίνωσης διαφέρει στις δύο νόσους. Στο άσθμα είναι εντοπισμένη υποεπιθηλιακά, ενώ στην ΧΑΠ μπορεί να περιλάβει ολόκληρο το τοίχωμα των αεραγωγών.

Στο πνευμονικό παρέγχυμα έχει παρατηρηθεί διήθηση από ηωσινόφιλα και CD4+ T-λεμφοκύτταρα σε νυχτερινό άσθμα και κυψελιδική διήθηση από ουδετερόφιλα σε σοβαρό κορτικο-εξαρτώμενο άσθμα. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα αναφέρονται και στην ΧΑΠ με κυρίαρχα κύτταρα τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η καταστροφή των τοιχωμάτων των αεραγωγών, η οποία είναι χαρακτηριστικό της ΧΑΠ, δεν παρατηρείται στο άσθμα.

Οι παραπάνω δομικές και κυτταρικές αλλοιώσεις πιθανόν να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της απόφραξης των αεραγωγών η οποία χαρακτηρίζει τόσο το άσθμα όσο και την ΧΑΠ. Φαίνεται πιθανό βλάβες όπως η καταστροφή του παρεγχύματος και η ίνωση να προκαλούν μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, ενώ η φλεγμονή των αεραγωγών είναι δυνητικά αναστρέψιμη [92].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fletcher CM, Gilson JG, Hugh-Jones P, Scadding JG. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba symposium. *Thorax* 1959; 14:285-299.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-8.
3. World Health Organization. Epidemiology of chronic non specific respiratory diseases. *Bull World Health Organ* 1975; 52:251-9.
4. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am Rev Respir Dis*.1987 Jul; 136(1):225-44.
5. National Heart, Lung and Blood Institute and National Institute of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda MD: Department of Human Services, 1995.
6. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Washington: US Government Printing Office 2002.
7. Gross NJ. What is this thing called love? --or, defining asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Feb; 121(2):203-4.

8. Viegi G, Annesi I, Matteelli G. Epidemiology of Asthma. *Eur Respir Mon* 2003 ; 23 :1-25.
9. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Nov; 3(11):1034-42.
10. Desideri M, Viegi G, Carrozzi L, Pedreschi M, Pistelli F, Maggiorelli F, Fornai E, Paoletti P, Giuntini C. Mortality rates for respiratory disorders in Italy (1979-1990). *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997 Jun;52(3):212-6.
11. World Health Organization (WHO). Bronchial Asthma. WHO Fact Sheet N° 206. Revised January 2000.
12. Chatkin JM, Barreto SM, Fonseca NA, Gutierrez CA, Sears MR. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Mar;82(3):287-92.
13. Oganov RG, Maslennikova GYa. Asthma mortality in Russia between 1980 and 1989. *Eur Respir J.* 1999 Feb; 13(2):287-9.
14. Fabre Ortiz DE, Cabrera Perez JF, Armas Perez L, Gonzalez Ochoa E. Asthma mortality in Cuba during 1972-1993. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1997 Nov- Dec; 25(6):289-92.
15. Ng TP, Tan WC. Temporal trends and ethnic variations in asthma mortality in Singapore, 1976-1995. *Thorax.* 1999 Nov; 54:990-4.

16. ISTAT. Causes of death, year 1994. Edition 1997.
17. Joseph CL, Ownby DR, Peterson EL, Johnson CC.
Racial differences in physiologic parameters related to asthma among middle-class children. *Chest*. 2000 May; 117(5):1336-44.
18. Ehrlich RI, Bourne DE. Asthma deaths among coloured and white South Africans: 1962 to 1988. *Respir Med*. 1994 Mar; 88(3):195-202.
19. Pearce NE, Davis PB, Smith AH, Foster FH. Mortality and social class in New Zealand. III: male mortality by ethnic group. *N Z Med J*. 1984 Jan 25; 97(748):31-5.
20. Homa DM, Mannino DM, Lara M. Asthma mortality in U.S. Hispanics of Mexican, Puerto Rican, and Cuban heritage, 1990-1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1):504-9.
21. Ronmark E. Asthma –Incidence, remission and risk factors. Umea University Dissertations, New Series No. 630 ISSN0346-6612-isbn 91-7191-708-X, 1999.
22. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9:687-695.
23. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the

- prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
24. Cookson WO, Moffatt MF. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum Mol Genet.* 2000 Oct; 9(16):2359-64.
25. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov; 106(5 Suppl):S192-200.
26. Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. *Eur Respir Mon* 2003; 23, 84-113.
27. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med.* 2001 Feb 1; 344(5):350-62.
28. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002 May 30; 346(22):1699-705.
29. Akers IA, Parsons M, Hill MR, Hollenberg MD, Sanjar S, Laurent GJ, McAnulty RJ. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000 Jan; 278(1):L193-201.
30. Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 May; 105(5):847-59.

31. Lee TH, Lane SJ. The role of macrophages in the mechanisms of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Feb; 145(2 Pt 2):S27-30.
32. Poulter LW, Burke CM. Macrophages and allergic lung disease. *Immunobiology.* 1996 Oct; 195(4-5):574-87.
33. Spiteri MA, Knight RA, Jeremy JY, Barnes PJ, Chung KF. Alveolar macrophage-induced suppression of peripheral blood mononuclear cell responsiveness is reversed by in vitro allergen exposure in bronchial asthma. *Eur Respir J.* 1994 Aug;7(8):1431-8.
34. Gosset P, Tsicopoulos A, Wallaert B, Vannimenus C, Joseph M, Tonnel AB, Capron A. Increased secretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by alveolar macrophages consecutive to the development of the late asthmatic reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Oct; 88(4):561-71.
35. Tang C, Ward C, Reid D, Bish R, O'byrne PM, Walters EH. Normally suppressing CD40 coregulatory signals delivered by airway macrophages to TH2 lymphocytes are defective in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 May; 107(5):863-70.
36. John M, Lim S, Seybold J, Jose P, Robichaud A, O'Connor B, Barnes PJ, Chung KF. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1alpha,

- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan; 157(1):256-62.
37. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 May; 161(5):1720-45.
38. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:767-811.
39. Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar; 105(3):421-9.
40. Moser M, Murphy KM. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat Immunol.* 2000 Sep; 1(3):199-205.
41. Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, Lee PT, Venaille TJ, Proksch S, Holt PG. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med.* 1998 Dec 7; 188(11):2019-31.
42. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Apr; 105(4):651-63.

43. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. Eosinophils. *Clin Allergy Immunol.* 2002; 16:43-75.
44. Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Mar; 139(3):801-5.
45. Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates. *J Clin Invest.* 1991 Apr; 87(4):1470-3.
46. Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay AB. Eosinophils: biology and role in disease. *Adv Immunol.* 1995; 60:151-266.
47. Broide DH, Paine MM, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest.* 1992 Oct; 90(4):1414-24.
48. Adamko D, Lacy P, Moqbel R. Mechanisms of eosinophil recruitment and activation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002 Mar; 2(2):107-16.
49. Tachimoto H, Bochner BS. The surface phenotype of human eosinophils. *Chem Immunol.* 2000; 76:45-62.

50. Wardlaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Nov; 104(5):917-26.
51. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science*. 1990 Jan 26; 247(4941):456-9.
52. Pilewski JM, Albelda SM. Cell adhesion molecules in asthma: homing, activation, and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995 Jan; 12(1):1-3.
53. Lamas AM, Mulrone CM, Schleimer RP. Studies on the adhesive interaction between purified human eosinophils and cultured vascular endothelial cells. *J Immunol*. 1988 Mar 1; 140(5):1500-5.
54. Blease K, Lukacs NW, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. *Respir Res*. 2000; 1(1):54-61.
55. Simon HU. Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis--similarities and differences. *Immunol Rev*. 2001 Feb; 179:156-62.
56. De Souza PM, Kankaanranta H, Michael A, Barnes PJ, Gieremba MA, Lindsay MA. Caspase-catalyzed cleavage and activation of Mst1 correlates with eosinophil but not neutrophil apoptosis. *Blood*. 2002 May 1; 99(9):3432-8.

57. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000 Dec 23-30; 356(9248):2144-8.
58. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, Danzig M, Cuss F, Pauwels RA. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 15; 167(12):1655-9.
59. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, Hamid Q. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997 Sep; 17(3):326-33.
60. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Sep; 156(3 Pt 1):737-43.
61. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov; 160(5 Pt 1):1532-9.

62. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*. 2001 May; 119(5):1329-36.
63. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol*. 1995 May 1; 154(9):4719-25.
64. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol*. 1996 Jun 1; 156(11):4422-8.
65. Montuschi P, Corradi M, Ciabattoni G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul; 160(1):216-20.
66. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11; 344(2):109-13.
67. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996 Mar; 17(3):138-46.
68. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax*. 2000 Aug; 55(8):700-3.

69. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000 Aug 24; 343(8):538-43.
70. Christiansen SC. Day care, siblings, and asthma--please, sneeze on my child. *N Engl J Med*. 2000 Aug 24; 343(8):574-5.
71. Naseer T, Minshall EM, Leung DY, Laberge S, Ernst P, Martin RJ, Hamid Q. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Mar; 155(3):845-51.
72. Gould HJ, Beavil RL, Vercelli D. IgE isotype determination: epsilon-germline gene transcription, DNA recombination and B-cell differentiation. *Br Med Bull*. 2000; 56(4):908-24.
73. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21; 340(3):197-206.
74. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, Rickard KA. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun; 105(6 Pt 1):1123-9.
75. Chung KF. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin Sci (Lond)*. 1992 Aug; 83(2):127-38.

76. Taha R, Olivenstein R, Utsumi T, Ernst P, Barnes PJ, Rodger IW, Giaid A. Prostaglandin H synthase 2 expression in airway cells from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb; 161(2 Pt 1):636-40.
77. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, Ichimasa M, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med.* 2001 Jan 15; 193(2):255-61.
78. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax.* 1999 Sep;54(9):825-57
79. Barnes PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Nov; 150(5 Pt 2):S42-9.
80. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:217-42.
81. Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today.* 1999 Nov; 20(11):500-4.
82. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, Kennedy R, Ringler DJ, Mackay CR, Daugherty BL, Springer MS, Durham SR, Williams TJ, Kay AB. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway

- hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol.* 1997 Dec; 27(12):3507-16.
83. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, Kay AB. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (Intrinsic) asthmatics. *J Immunol.* 1999 Dec 1; 163(11):6321-9.
84. Gonzalo JA, Lloyd CM, Kremer L, Finger E, Martinez-A C, Siegelman MH, Cybulsky M, Gutierrez-Ramos JC. Eosinophil recruitment to the lung in a murine model of allergic inflammation. The role of T cells, chemokines, and adhesion receptors. *J Clin Invest.* 1996 Nov 15; 98(10):2332-45.
85. Campbell EM, Charo IF, Kunkel SL, Strieter RM, Boring L, Gosling J, Lukacs NW. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates cockroach allergen-induced bronchial hyperreactivity in normal but not CCR2^{-/-} mice: the role of mast cells. *J Immunol.* 1999 Aug 15; 163(4):2160-7.
86. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today.* 1995 Mar; 16(3):128-30.

87. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Feb; 149(2 Pt 1):538-51.
88. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, Gaston B. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar; 161(3 Pt 1):694-9.
89. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J*. 1998 Aug; 12(11):929-37.
90. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*. 2000 Oct; 16(4):781-92.
91. Rennard SI. Repair mechanisms in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Dec; 98(6 Pt 2):S278-86.
92. Jeffery PK, Turato G, Satta M. Pathology of asthma. *Eur Respir Mon* 2003, 23, 114-125.

Κεφάλαιο 3

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό, που προτάθηκε από την κοινή ομάδα εργασίας των εταιρειών American Thoracic Society (ATS) και European Respiratory Society (ERS) το 2004, «η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια είναι μια κατάσταση ασθένειας η οποία μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί και η οποία χαρακτηρίζεται από μερικώς αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα. Ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι συνήθως προοδευτικός και σχετίζεται με μη τυπική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε βλαβερά σωματίδια ή αέρια, κυρίως δε προκαλείται από το κάπνισμα τσιγάρων. Αν και η ΧΑΠ επηρεάζει κυρίως τους πνεύμονες, προκαλεί επίσης σημαντικές συστηματικές επιπτώσεις» [1].

Στον ορισμό αυτό έχουν προστεθεί καινούρια σημαντικά στοιχεία, όπως το ότι η νόσος μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί, ότι το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία της καθώς και ότι παρουσιάζονται και συστηματικές επιπτώσεις. Παρόλ' αυτά η θεμελιώδης βάση του ορισμού παραμένει ο «μερικώς αναστρέψιμος περιορισμός της ροής του αέρα» καθιστώντας την σπιρομέτρηση την βασική εξέταση για να

προσδιορίσουμε εάν κάποιος πάσχει από ΧΑΠ [2]. Η τεκμηρίωση του Β περιορισμού της ροής του αέρα είναι ο ελαττωμένος βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1).

Η φύση της νόσου είναι προοδευτική και οφείλεται σε ποικίλους συνδυασμούς χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσημάτος [3]. Η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται κλινικά ως η παρουσία χρόνιου παραγωγικού βήχα, σχεδόν καθημερινά, για τουλάχιστον 3 διαδοχικούς μήνες στην διάρκεια 2 συνεχόμενων ετών. Για να τεθεί η διάγνωση αυτή πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες παραγωγικού βήχα. Το εμφύσημα ορίζεται παθολογοανατομικά, από την παρουσία μόνιμα, παθολογικά διευρυμένων αεροχώρων περιφερικά των τελικών βρογχιολίων, χωρίς εμφανή ίνωση και με συνοδό καταστροφή των τοιχωμάτων τους. Στη χρόνια βρογχίτιδα ο ελαττωμένος FEV1 μπορεί να προκληθεί από έκκριση βλέννης και υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, ενώ στο εμφύσημα η απώλεια της ελαστικής επαναφοράς προκαλεί ελάττωση του FEV1.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΧΑΠ αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και έχει ως αποτέλεσμα την οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση, η οποία είναι ουσιαστική και αυξανόμενη. Τα

δεδομένα επιπολασμού και θνησιμότητας υποτιμούν τη συνολική επιβάρυνση της ΧΑΠ καθώς η διάγνωση της νόσου είναι δυνατή μόνο όταν είναι κλινικά εμφανής και σε σχετικά προχωρημένο στάδιο [4]. Σε άτομα ηλικίας 25-75 ετών στις ΗΠΑ, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ήπιας ΧΑΠ (ορίζεται ως $FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \geq 80\%$ της προβλεπομένης τιμής) ήταν 6.9% και της μέτριας ΧΑΠ (ορίζεται ως $FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \leq 80\%$ της προβλεπομένης τιμής) ήταν 6.6%, σύμφωνα με το NHANES (Εθνική μελέτη υγείας και διατροφής). Η ΧΑΠ είναι η τέταρτη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και η θνησιμότητα λόγω ΧΑΠ στις γυναίκες υπερδιπλασιάστηκε τα τελευταία είκοσι έτη [5]. Επί του παρόντος, η θεραπεία της ΧΑΠ είναι πιο δαπανηρή από εκείνη του άσθματος και το μεγαλύτερο τμήμα των δαπανών (50-75%) αφορούν υπηρεσίες που σχετίζονται με την παρόξυνση της νόσου. Χαρακτηριστικά, η ΧΑΠ αποτελεί την κύρια ή την συνοδό αιτία νοσηλείας σε ποσοστό περίπου 20% του συνόλου, στις ηλικίες άνω των 65 ετών [6].

Παράγοντες κινδύνου

Κάθε ασθενής που παρουσιάζει βήχα παραγωγικό και δύσπνοια με συνοδό ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ελέγχεται για ΧΑΠ. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ

χωρίζονται σε περιβαλλοντικούς και ιδιοσυστασιακούς, και η νόσος είναι πιθανότατα αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτών [7].

Η **μόλυνση του αέρα** έχει αναγνωρισθεί ως συγκεκριμένος παράγοντας κινδύνου για χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις μετά τα επεισόδια μόλυνσης του αέρα στα μέσα του 20ού αιώνα, όπως ήταν το νέφος του Λονδίνου το Δεκέμβριο του 1952, στο οποίο αποδόθηκαν 4.000 επιπλέον θάνατοι από καρδιοαναπνευστικές παθήσεις [8]. Οι πνεύμονες κάθε ανθρώπου από την γέννηση μέχρι το βαθύ γήρας υπόκεινται σε επιβλαβή οξειδωτικά γεγονότα μέσω της εισπνοής **περιβαλλοντικών ρυπαντών ή ερεθιστικών ουσιών** όπως διοξείδιο του θείου, οξείδια του αζώτου και διάφορα άλλα μόρια [9]. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η ρύπανση του αέρα σε εσωτερικούς χώρους η οποία προκαλείται από την ατελή καύση κάρβουνων ή βιομάζας για θέρμανση/μαγειρική σε αναπτυσσόμενα κράτη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ σε μη καπνίστριες γυναίκες [10,11].

Το **κάπνισμα** τσιγάρων είναι με διαφορά ο κυριότερος και πλέον αποδεδειγμένος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ [12]. Περίπου το 50% του συνόλου των καπνιστών θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών και το 20% κλινικά διαγνωσμένη ΧΑΠ. Επιπλέον πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΑΠ [13,14].

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου επίσης περιλαμβάνονται η διατροφή, η επαγγελματική έκθεση και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Μια υγιεινή **διατροφή** πλούσια σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες όπως οι βιταμίνες C και E, το ιχθυέλαιο και το μαγνήσιο, διατηρεί ικανές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών παραγόντων στους πνεύμονες και προλαμβάνει ή μειώνει την συχνότητα των αναπνευστικών παθήσεων [15]. Σε ότι αφορά την **επαγγελματική έκθεση** υπολογίζεται ότι ευθύνεται για ένα ποσοστό της τάξης του 15-19% του συνόλου των ασθενών με ΧΑΠ [16], ποσοστό το οποίο μπορεί να ανέλθει σε 30% σε ομάδες μη καπνιστών [13]. Αύξηση του κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ περιγράφεται σε σχέση με συγκεκριμένα επαγγέλματα τα οποία περιλαμβάνουν έκθεση σε σκόνες ή καπνούς όπως η σκόνη του άνθρακα, το πυρίτιο, το κάδμιο, ορισμένες ζωοτροφές και διάφορους διαλύτες [17-23]. Οι επιπτώσεις του **κοινωνικοοικονομικού επιπέδου** στην ΧΑΠ διαχωρίζονται με δυσκολία, κυρίως λόγω της συσχέτισης μεταξύ αυτού και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως είναι το κάπνισμα, η διατροφή και το επάγγελμα. Εντούτοις αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι ύστερα από διόρθωση για τους λοιπούς γνωστούς παράγοντες κινδύνου, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ παρουσιάζεται ανεξάρτητα αυξημένος σε σχέση με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως αυτό συνήθως καθορίζεται με βάση το συνολικό εισόδημα [24] και η πνευμονική λειτουργία τείνει να είναι χαμηλότερη στις χαμηλότερες

κοινωνικοοικονομικά ομάδες [25]. Τέλος αναφορικά με τις **λοιμώξεις αναπνευστικού**, φαίνεται από μελέτες ότι δεν επιταχύνουν την έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και δεν αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ στους ενήλικες [26].

Στους ιδιοσυστασιακούς παράγοντες σημαντική θέση κατέχει η **γενετική προδιάθεση**. Οι λόγοι που μόνο ένα ποσοστό του συνόλου των καπνιστών αναπτύσσει κλινικές εκδηλώσεις αποφρακτικής πνευμονοπάθειας αποτελούν αντικείμενο μελέτης. Ο καλύτερα αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου είναι η σπάνια, κληρονομούμενη ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης η οποία οδηγεί σε ανεμπόδιστη δράση της ελαστάσης με αποτέλεσμα την καταστροφή του συνδετικού πνευμονικού ιστού (της ελαστίνης) και συνεπώς σε εμφύσημα [27]. Η νόσος αυτή εκφράζεται εντονότερα στους καπνιστές και τα συμπτώματα ξεκινούν σχετικά νωρίς στην ενήλικη ζωή [28]. Άλλα υποψήφια γονίδια τα οποία μελετώνται για την πιθανή συμμετοχή τους στην ΧΑΠ είναι αυτά που ελέγχουν την λειτουργία των πρωτεϊνών και των αντί-πρωτεϊνών (π.χ. σερπίνη2, α1-αντιχυμοθρυψίνη, α2-μακροσφαιρίνη, ADAM33, matrix μεταλοπρωτεϊνάσες), αντιοξειδωτικά γονίδια (π.χ. μικροσωμιακή έποξυ υδρολάση, γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση, κυτόχρωμα P4501A1), γονίδια τα οποία ρυθμίζουν την βλεννοκροσώτη κάθαρση (π.χ. διαμεμβρανικός ρυθμιστής στην κυστική ίνωση) και γονίδια τα οποία επιδρούν σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές (π.χ.

δεσμευτική πρωτεΐνη βιταμίνης D, παράγοντας TNF- α , ιντερλευκίνη IL-11, IL-13, παράγοντας TGF- β 1 και αντιγόνα ομάδων αίματος) [29]. Τέλος πρέπει να αναφερθεί το φαινόμενο της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA (Microsatellite Instability /MSI) το οποίο συσχετίζεται με υψηλούς ρυθμούς μεταλλάξεων και άρα θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη τεχνική για την αναγνώριση περιοχών με γονιδιακές αλλοιώσεις. Η μέθοδος αυτή έχει εφαρμοστεί σε κύτταρα πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ, αναδεικνύοντας περιοχές αστάθειας και ίσως μπορεί να αποτελέσει μελλοντικά ένα εργαλείο μελέτης και έρευνας του σύνθετου γενετικού υπόβαθρου της ΧΑΠ [30].

Το **άσθμα**, η **βρογχική υπεραντιδραστικότητα** και η **ατοπία** αποτελούν παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της ΧΑΠ και συσχετίζονται με αρκετούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αποτελεί εμπόδιο στην σωστή πνευμονική ανάπτυξη και συνδέεται με ταχεία έκπτωση του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) [31,32]. Επίσης τα υψηλά επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης E (**IgE**), οι υψηλές τιμές ηωσινοφίλων και τα θετικά δερματικά τεστ για αλλεργίες συσχετίζονται με μετρίως αυξημένο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε καπνιστές [33,34]. Τέλος σύμφωνα με αρκετές μελέτες το κάπνισμα φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επιβαρυντική

επίδραση στις γυναίκες προκαλώντας ταχύτερα επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας [35].

Άλλος ένας παράγοντας ο οποίος συσχετίζεται με την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι τα **γεγονότα στα πρώτα χρόνια της ζωής**. Η ανάπτυξη των πνευμόνων μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως το κάπνισμα της μητέρας κατά την ενδομήτριο ζωή, το βάρος γέννησης, την διατροφή της μητέρας κατά την κύηση, την επαφή της με αλλεργιογόνα [36].

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

Όπως προαναφέρθηκε η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως και αντιπροσωπεύει ένα τεράστιο βάρος για τα κονδύλια των υπηρεσιών υγείας [37,38]. Χαρακτηρίζεται από προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα, ο οποίος είναι μη αναστρέψιμος σε μεγάλο βαθμό [38]. Παλαιότερα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια καθοριζόταν από τα συμπτώματα και λειτουργικά από την ύπαρξη απόφραξης της ροής του αέρα [39,40]. Όμως, ο πρόσφατος ορισμός δηλώνει ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια χαρακτηρίζεται από παθολογική φλεγμονώδη ανταπόκριση των πνευμόνων σε εισπνεόμενα τοξικά αέρια

ή σωματίδια και αναγνωρίζει τη φλεγμονή ως καθοριστικό γνώρισμα αυτής της πάθησης [38]. Παρόλο που η περιβαλλοντική μόλυνση και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνη συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, το κάπνισμα είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για αυτή την κατάσταση, που υπερβαίνει κατά πολύ όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Η παθογένεση της ΧΑΠ συνδέεται επομένως ισχυρά με τις συνέπειες του καπνού του τσιγάρου επί των πνευμόνων. Οι εξάρσεις της νόσου αποτελούν ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα, ιδιαίτερα καθώς η νόσος εξελίσσεται. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποτελείται από ένα μίγμα τριών παθολογικών αλλοιώσεων: εμφύσημα στην περιοχή των κυψελίδων των πνευμόνων, υπερπλασία των αδένων του βλεννογόνου κυρίως στους μεγάλους αεραγωγούς, φλεγμονή και ίνωση των μικρών αεραγωγών, αλλοιώσεις οι οποίες υπάρχουν σε διαφορετικό βαθμό σε κάθε ασθενή και συμβάλλουν στον περιορισμό της ροής του αέρα [41].

Οξειδωτικό stress

Ο καπνός του τσιγάρου ο οποίος είναι ο κυριότερος περιβαλλοντικός βλαπτικός παράγοντας, περιέχει άφθονες ποσότητες ελεύθερων ριζών οξυγόνου, υπεροξειδία και περοξυνιτρίτη, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρού οξειδωτικού stress στους πνεύμονες [42-45]. Οι ουσίες αυτές οξειδώνοντας κυτταρικές πρωτεΐνες,

λιπίδια, βάσεις του DNA, ένζυμα και εξωκυττάρια στοιχεία όπως το κολλαγόνο της θεμέλιας ουσίας και το υαλουρονικό οξύ, προκαλούν σοβαρές βλάβες στους αεραγωγούς και το παρέγχυμα [46,47]. Οι συνέπειες του οξειδωτικού stress όπως η χημειοταξία και η ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων έχουν σαν αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας της φλεγμονής. Η στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα επίσης συνεισφέρει στην διαδικασία της οξείδωσης μέσω απελευθέρωσης ειδικών ενζύμων [48]. Έτσι ο καπνός του τσιγάρου και η τοπική απελευθέρωση οξειδωτικών παραγόντων θέτει σε λειτουργία έναν φαύλο κύκλο ο οποίος προάγει μια παθολογική φλεγμονώδη απάντηση. Επιπλέον συνέπειες του οξειδωτικού stress οι οποίες συνδέονται με την παθογένεια της ΧΑΠ είναι η βλάβη του επιθηλίου των αεροχώρων, η κυτταρική απόπτωση, η απενεργοποίηση ορισμένων αντί-πρωτεϊνών και η γονιδιακή έκφραση προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών [49].

Φλεγμονή

Πολλά κύτταρα έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της ΧΑΠ. Τα **μακροφάγα** φαίνεται να παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ. Παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του αριθμού τους (5 έως 10-πλάσια) στους αεραγωγούς, το παρέγχυμα, το βρογχικό έκπλυμα και στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ [50]. Ο καπνός του

τσιγάρου ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε αυτά απελευθερώνουν μεσολαβητές όπως ο παράγοντας CXCL8 και άλλες CXC χυμοκίνες, ο παράγοντας CCL2, η ιντερλευκίνη IL-8, ο παράγοντας LTB4 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF- α , ενορχηστρώνοντας έτσι την φλεγμονή στην ΧΑΠ [51].

Τα **ουδετερόφιλα** είναι τα πλέον μελετημένα κύτταρα στην ΧΑΠ και όμως ο ρόλος τους δεν είναι ξεκάθαρος [52-54]. Προκαλούν ελαστόλυση με την έκκριση της ουδετεροφιλικής ελαστάσης, της καθεψίνης G και της πρωτεϊνάσης 3 [55]. Επιπρόσθετα οι ουδετεροφιλικές πρωτεϊνάσες είναι και διεγέρτες της παραγωγής βλέννης. Η στρατολόγηση των ουδετερόφιλων είναι αποτέλεσμα της ισχυρής χημειοταξίας που ασκείται από τις IL-8, LTB4 και αυξημένης προσκολλητικότητας (Mac-I, E-selectin) [56]. Η επιβίωση των ουδετερόφιλων στις αναπνευστικές οδούς ενισχύεται στην ΧΑΠ από την αυξημένη παρουσία κυτταροκινών όπως ο παράγοντας GM-CSF. Το γεγονός ότι στην ΧΑΠ η ελαστολυτική δράση των ουδετερόφιλων είναι σαφώς εντονότερη απ'ότι σε άλλες παθήσεις, όπως η κυστική ίνωση, στις οποίες αναγνωρίζονται ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στην ενίσχυση της ελαστολυτικής δράσης των ουδετερόφιλων στην ΧΑΠ [57].

Τα **T-λεμφοκύτταρα** είναι αυξημένα τόσο στο πνευμονικό παρέγχυμα όσο και στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς

ασθενών με ΧΑΠ [58]. Ιδιαίτερα αυξημένα βρίσκονται τα CD8+ κύτταρα, σε αντίθεση με τα CD4+ κύτταρα τα οποία παρουσιάζουν μια πολύ μικρή αύξηση στον αριθμό τους [59]. Τα CD8+ κύτταρα προκαλούν κυτταρόλυση και απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων [60]. Αν και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων και του βαθμού κυψελιδικής καταστροφής καθώς και της βαρύτητας της απόφραξης των αεραγωγών [58,61] εντούτοις ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ δεν είναι ξεκαθαρισμένος.

Στοιχεία από πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα **επιθηλιακά κύτταρα** στέλνουν «σήματα κινδύνου» σε απάντηση στο ερέθισμα από τον καπνό των τσιγάρων και έτσι είναι υπεύθυνα για την έναρξη και πιθανά την διατήρηση της έμφυτης ανοσολογικής απάντησης των καπνιστών, καθώς επίσης αποτελούν μια σημαντική πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και πρωτεασών στην ΧΑΠ όπως ο παράγοντας TNF-α και η ιντερλευκίνη IL-8 [62].

Τα **ηωσινόφιλα** αν και είναι το κυρίαρχο λευκοκύτταρο στο άσθμα έχουν έναν λιγότερο σαφή ρόλο στην ΧΑΠ. Ο αριθμός τους αυξάνεται κατά τις εξάρσεις της νόσου [63]. Αντικείμενο μελέτης αποτελεί η αλληλεπίδραση τους με τα ουδετερόφιλα και η επακόλουθη αποκοκκίωση τους με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα ηωσινοφιλικής βασικής πρωτεΐνης στα πτύελα [64].

Τέλος τα **δενδριτικά κύτταρα** παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στην έναρξη τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης και μάλλον παρέχουν έναν σύνδεσμο μεταξύ των δύο [65].

Ιστική βλάβη

Ο καλύτερα μελετημένος μηχανισμός ιστικής βλάβης στην ΧΑΠ είναι η έλλειψη ισορροπίας πρωτεϊνών- αντιπρωτεϊνών (ελασάσης/ αντιελασάσης). Οι πρωτεΐνες είναι ένζυμα τα οποία καταβολίζουν τις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας. Ο κυριότερος στόχος τους είναι η ελαστίνη όμως καταβολίζουν επίσης και το κολλαγόνο, τις πρωτεογλυκάνες, την λαμινίνη και την φμπρονεκτίνη [66-68].

Οι πιο ισχυρές πρωτεΐνες είναι η ουδετεροφιλική ελασάση, η καθεψίνη G, η πρωτεΐνωση 3 και οι μεταλλοπρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας [69,70]. Τα ουδετερόφιλα είναι η κύρια πηγή από την οποία προέρχονται οι πρωτεΐνες όμως και άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά συνεισφέρουν. Η ελαστολυτική δράση των πρωτεϊνών ισορροπείται από την δράση των αντί-πρωτεϊνών. Η κύρια αντί-πρωτεΐνωση με δράση στο πνευμονικό παρέγχυμα είναι η α1-αντιθρυψίνη και η κύρια αντί-πρωτεΐνωση με δράση στους αεραγωγούς είναι ο αναστολέας της εκκριτικής πρωτεΐνης των λευκοκυττάρων (SLPI) [66,71]. Η έλλειψη ισορροπίας στο σύστημα πρωτεϊνών/ αντί-

πρωτεΐναιών υπέρ των πρωτεΐναιών, έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία εμφυσήματος [72].

Ιστική επιδιόρθωση και παθολογική επαναδιαμόρφωση (remodeling)

Κάθε επεισόδιο ιστικής βλάβης ακολουθείται από μια διαδικασία επιθηλιακής και παρεγχυματικής επιδιόρθωσης. Η διαδικασία αυτή είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και όχι ακόμη πλήρως κατανοητή. Στους αεραγωγούς η διαδικασία του remodeling περιλαμβάνει επιδιόρθωση των στενοσυνδέσμων, κυτταρική μετανάστευση, κυτταρική διαφοροποίηση και μεταπλασία μεταξύ άλλων [73]. Έχει δειχθεί ότι ο καπνός του τσιγάρου εμποδίζει τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης και διακόπτει τις διαδικασίες οι οποίες μπορούν να αποκαταστήσουν την δομή των ιστών [74,75]. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση περιβρογχικής ίνωσης και στένωσης, ιδιαίτερα στους μικρούς αεραγωγούς. Η φιμπρονεκτίνη και ο παράγοντας TGF- β οι οποίοι παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στις φυσιολογικές διαδικασίες επιδιόρθωσης, όμως η υπερπαραγωγή τους οδηγεί σε ίνωση και παθολογική επαναδιαμόρφωση (remodeling) [76,77].

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΧΑΠ

Ο όρος Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) περιλαμβάνει και έχει κατά πολύ αντικαταστήσει τους παλαιότερα χρησιμοποιούμενους όρους χρόνια βρογχίτιδα (υπερέκκριση βλέννης), νόσος των μικρών αεραγωγών (χρόνια βρογχιολίτιδα) και εμφύσημα [1]. Οι κυρίαρχες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες με ΧΑΠ είναι η φλεγμονή των κεντρικών και των περιφερικών (μικρών) αεραγωγών, και η φλεγμονή και καταστροφή των αεροχώρων πέραν των τελικών βρογχιολίων (δηλαδή εμφύσημα) [78].

Οι κεντρικοί αεραγωγοί ευθύνονται κυρίως για την υπερέκκριση βλέννης η οποία αποβάλλεται ως πτύελα. Το βρογχικό επιθήλιο παραμένει ακέραιο, όμως εμφανίζει πλακώδη μετάπλαση και μια αύξηση στον αριθμό των καλυκοειδών κυττάρων [79]. Στην πλειοψηφία των ασθενών με σταθερή απόφραξη, σε αντίθεση με το άσθμα, το πάχος της δικτυωτής βασικής μεμβράνης του επιθηλίου παραμένει φυσιολογικό [79,80]. Υποεπιθηλιακά κυριαρχούν τα μονοπύρηννα κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, με παρουσία και λίγων ουδετερόφιλων [61]. Σε αντιδιαστολή με το άσθμα όπου δεσπόζει ο CD4⁺ Th₂ υποτύπος των T-helper λεμφοκυττάρων, στην ΧΑΠ κυριαρχεί ο CD8⁺ T-cytotoxic κυτταρικός τύπος. Έτσι το κλάσμα CD8⁺/CD4⁺ βρίσκεται αυξημένο στην ΧΑΠ [81].

Στους περιφερικούς αεραγωγούς (διαμέτρου $<2\text{mm}$) οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν την αύξηση του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων και δομικές αλλοιώσεις όπως μετάπλαση των επιθηλιακών καλυκκοειδών κυττάρων, ίνωση του τοιχώματος των αεραγωγών και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών [82].

Η καταστροφή του παρεγχύματος (εμφύσημα) αποτελεί παθολογοανατομικό ορόσημο για την ΧΑΠ. Οι καπνιστές αναπτύσσουν δύο κύρια μορφολογικά είδη εμφυσήματος, τα οποία διαχωρίζονται με βάση την περιοχή του λοβίου που καταστρέφεται. Αυτά είναι 1) το κεντρολοβιώδες εμφύσημα, όταν η καταστροφή περιορίζεται σε αναπνευστικά βρογχιόλια και το κεντρικό τμήμα του λοβίου, ενώ περιβάλλεται από περιοχές φυσιολογικού παρεγχύματος και 2) το πανλοβιώδες εμφύσημα, όταν έχουμε ομοιόμορφη καταστροφή των κυψελιδικών τοιχωμάτων, δηλαδή καταστροφή της δομής όλων των αεροχώρων πέραν των τελικών βρογχολίων. Το κεντρολοβιώδες εμφύσημα έχει την τάση να προσβάλλει τους κάτω λοβούς περισσότερο απ'ότι τους άνω. Το πανλοβιώδες εμφύσημα, χαρακτηριστικά, εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία και η οικογενής μορφή του συνήθως συνδέεται με την ανεπάρκεια της $\alpha 1$ -αντιθρυψίνης [83].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004 Jun;23(6):932-46.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995 Aug; 8(8):1398-1420.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:Suppl.5, S77-S121.
4. Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1; 164: 372-7.
5. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002 Aug 2; 51(6):1-16.
6. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data

- from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12; 160(11):1683-9.
7. Siafakas NM, Tzortzaki EG. Few smokers develop COPD. Why? *Respir Med.* 2002 Aug; 96(8):615-24.
 8. Ministry of Health. Mortality and morbidity during the London fog of December 1952. London: HMSO;1954.
 9. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA et al. Health effects of outdoor air pollution. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan; 153(1):3-50.
 10. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ.* 2000; 78(9):1078-92.
 11. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, Apaydin Z, Demir S. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res.* 2005 Sep; 99(1):93-8.
 12. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994 Oct 8; 309(6959):901-11.
 13. Leaderer BP, Samet JM. Passive smoking and adults: new evidence for adverse effects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Nov; 150:1216-8.

14. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Nov; 150(5 Pt 1):1222-8.
15. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med*. 1991 Sep 30; 91(3C):2S-13S.
16. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jul; 148(1):38-48.
17. Burge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. 1994 Jun; 7(6):1032-4.
18. Hendrick DJ. Occupational and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1996 Sep; 51(9):947-55.
19. Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med* 1986;43(5):307-20.
20. Hnizdo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br J Ind Med*. 1992 Jul; 49(7):472-9.

21. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, Venables KM, Darbyshire J, Pickering CA, Chettle DR, Franklin D, Guthrie CJ, Scott MC, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet*. 1988 Mar 26; 1(8587):663-7.
22. Nejjarri C, Tessier JF, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Salamon R. The relationship between dyspnoea and main lifetime occupation in the elderly. *Int J Epidemiol*. 1993 Oct; 22(5):848-54.
23. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J*. 1994; 7:1048-55.
24. Bakke PS, Hanao R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *Am J Epidemiol*. 1995; 141:1080-8.
25. Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, Carrozzi L, Di Pede F, Vellutini M, Di Pede C, Giuntini C, Lebowitz MD. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Mar; 143(3):510-5.

26. Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976.
27. Silverman EK, Province MA, Rao DC, Pierce JA, Campbell EJ. A family study of the variability of pulmonary function in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142(5):1015-21.
28. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, Eden E, Schluchter MD, Stoller JK. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Dec; 154(6 Pt 1):1718-25.
29. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006, 38, 84-99.
30. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, Spandidos D. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999 Jul; 116(1):47-51.
31. Sparrow D, O'Connor G, Colton T, Barry CL, Weiss ST. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis.* 1987 Jun; 135(6):1255-60.

32. Weiss ST, Speizer FE. Increased levels of airways responsiveness as a risk factor for development of chronic obstructive lung disease. *Chest* 1984; 86:3-4.
33. Burrows B, Martinez FD. Bronchial responsiveness, atopy, smoking, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Dec; 140(6):1515-7.
34. Omenaas E, Bakke P, Eide GE, Elsayed S, Gulsvik A. Total serum IgE and FEV1 by respiratory symptoms and obstructive lung disease in adults of a Norwegian community. *Clin Exp Allergy.* 1995 Aug; 25(8):682-9.
35. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Jun; 143(6):1224-30.
36. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*, 2006, 38, 41-70.
37. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet.* 1992 May 23; 339(8804):1268-78.
38. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive

- Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Apr; 163(5):1256-76.
39. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax.* 1997 Dec; 52:S1-28.
40. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction in lung disease. In: Bennington JL, ed. *Major Problems in Pathology, Series No 5.* WB Saunders, Philadelphia, 1976; pp 1-456.
41. Lamb D. Pathology. In: Calverley P, Pride N, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease.* London, Chapman & Hall; 1996: 19-34.
42. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Oct; 154(4 Pt 1):1055-60.
43. Pryor WA. Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance. *Free Radic Biol Med.* 1992 Dec; 13(6):659-76.
44. Ludwig PW, Hoidal JR. Alterations in leukocyte oxidative metabolism in cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Dec; 126(6):977-80.

45. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Aug; 156(2 Pt 1):341-57.
46. Kao RC, Wehner NG, Skubitz KM, Gray BH, Hoidal JR. Proteinase 3. A distinct human polymorphonuclear leukocyte proteinase that produces emphysema in hamsters. *J Clin Invest.* 1988 Dec; 82(6):1963-73.
47. Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science.* 1997 Sep 26; 277(5334):2002-4.
48. Hoidal JR, Jeffery PK. Cellular and biochemical mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon,* 1998, 7, 84-91.
49. MacNee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon,* 2006, 38, 100-129.
50. Barnes PJ. Macrophages as orchestrators of COPD. *J COPD* 2004; 1:59-70.
51. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb; 153(2):530-4.

52. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, Maestrelli P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov; 156(5):1633-9.
53. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC et al. Inflammatory cells in the airway surface epithelium of bronchitic smokers with and without airflow obstruction. *Eur Respir J*. 1996; 9:14S.
54. Majori M, Gabrielli M, Cuomo A et al. Cellular inflammation in chronic obstructive bronchitis. *Eur Respir J*. 1995; 8:227S.
55. Witko-Sarsat V, Halbwachs-Mecarelli L, Schuster A, Nusbaum P, Ueki I, Canteloup S, Lenoir G, Descamps-Latscha B, Nadel JA. Proteinase 3, a potent secretagogue in airways, is present in cystic fibrosis sputum. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999 Apr; 20(4):729-36.
56. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, Mapp CE, Ciaccia A, Covacev L, Fabbri LM, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar; 149(3 Pt 1):803-10.
57. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2002 May; 121(5 Suppl):151S-155S.

58. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov; 152(5 Pt 1):1666-72.
59. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar; 157(3 Pt 1):822-6.
60. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J.* 2001 May; 17(5):946-53.
61. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Mar; 155(3):852-7.
62. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Rennard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May; 155(5):1770-6.
63. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Dec; 150(6 Pt 1):1646-52.

64. Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol*. 1999 Jan; 276(1 Pt 1):L28-34.
65. Vermaelen K, Pauwels R. Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1; 172(5):530-51.
66. Drost EM, Selby C, Lannan S, Lowe GD, MacNee W. Changes in neutrophil deformability following in vitro smoke exposure: mechanism and protection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992 Mar; 6(3):287-95.
67. Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Koyama S, Thompson AB, Rennard SI. Inactivation of chemotactic factor inactivator by cigarette smoke. A potential mechanism of modulating neutrophil recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142(4):763-8.
68. Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Aug; 132(2):417-33.
69. Morrison HM, Welgus HG, Stockley RA, Burnett D, Campbell EJ. Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990 Mar; 2(3):263-9.

70. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol.* 1998 Oct; 10(5):602-8.
71. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med.* 1989 Oct 5; 321(14):924-8.
72. McElvaney NG, Crystal RG. *Proteases and Lung Injury.* Philadelphia, PA: Lippincott Raven, 1997.
73. Punchelle E, Zahm JM. Repair processes of the airway epithelium. In: Lenfant CL (Ed.). *Airways and environments: From injury to repair; Lung biology in health and disease.* New York, NY: Marcel Dekker, 1996.157-182.
74. Nakamura Y, Romberger DJ, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Adachi Y, Mio T, Sisson JH, Spurzem JR, Rennard SI. Cigarette smoke inhibits lung fibroblast proliferation and chemotaxis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 May; 151(5):1497-503.
75. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Sep; 132(3):640-3.
76. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, la Rocca AM, Bellia V, Bonsignore G, Bousquet J.

- Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug; 156(2 Pt 1):591-9.
77. Shoji S, Ertl RF, Linder J, Romberger DJ, Rennard SI. Bronchial epithelial cells produce chemotactic activity for bronchial epithelial cells. Possible role for fibronectin in airway repair. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jan; 141(1):218-25.
78. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May; 163(6):1304-9.
79. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest*. 2000 May; 117(5 Suppl 1):251S-60S.
80. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Reticular basement membrane thickness on moderately severe asthma and smokers' chronic bronchitis with and without airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A879.
81. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2000 Mar; 15(3):512-6.

82. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A, Braccioni F, Mapp CE, Maestrelli P, Cavallesco G, Papi A, Fabbri LM. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar; 161(3 Pt 1):1016-21.
83. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzo H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Dec; 144(6):1385-90.

Κεφάλαιο 4

Αστάθεια Μικροδορυφορικού DNA (MSI, Microsatellite Instability) και Απώλεια Ετεροζυγωτίας (LOH, Loss Of Heterozygosity)

Η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) και η αστάθεια μικροδορυφορικού DNA (MI) αποτελούν φαινόμενα που απαντώνται συχνά σε κακοήθειες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η LOH και η MI ανευρίσκονται και σε αρκετές καλοήθειες παθήσεις.

Απώλεια ετεροζυγωτίας

Η LOH αποτελεί ιδιαίτερα προσφιλή μέθοδο έρευνας της ύπαρξης ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Τα γονίδια αυτά συνδέονται με την παθογένεια πολλών μορφών καρκίνου [1,2]. Η απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων σχετίζεται συχνότερα με την ανάπτυξη καρκίνου σε σύγκριση με την ενεργοποίηση των ογκογονιδίων. Η μετάλλαξη του ενός αλληλόμορφου ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου συνοδεύεται συνήθως από την απώλεια του εναπομείναντος αλληλόμορφου. Εκεί στηρίζεται και η έρευνα που γίνεται στο γενετικό υλικό για την ανεύρεση ογκοκατασταλτικών γονιδίων σε διάφορες χρωμοσωμικές περιοχές [3]. Με την έρευνα αυτή αναλύονται περιοχές που υπάρχει απώλεια του ενός αλληλόμορφου (απώλεια ετεροζυγωτίας)

ώστε έμμεσα να αναγνωρισθεί η περιοχή που βρίσκεται το ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Η τεχνική χαρακτηρίζεται από υψηλή διακριτική ικανότητα και ακριβή χαρτογράφηση της περιοχής που εξετάζεται. Έτσι, οι μελέτες απώλειας ετεροζυγωτίας για συγκεκριμένη νόσο αφενός αποδεικνύουν τη θέση νέων ογκοκατασταλτικών γονιδίων και αφετέρου αν αυτά είναι ήδη χαρακτηρισμένα ως υποψήφια γονίδια της νόσου, τότε ενισχύουν τις ενδείξεις για συμμετοχή των συγκεκριμένων γονιδίων στη νόσο.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το φαινόμενο της απώλειας ετεροζυγωτίας είναι ανιχνεύσιμο και σε καλοήθη νοσήματα με διαταραχές του πολλαπλασιασμού των κυττάρων με χαρακτήρες είτε υπερπλασίας είτε δυσπλασίας των κυττάρων [3,4]. Τέτοια νοσήματα είναι η ακτινική κεράτωση, το οφθαλμικό περύγιο και οι αθηρωματικές πλάκες [3-6]. Αξιοσημείωτο δε είναι το γεγονός ότι στην ακτινική κεράτωση, που αποτελεί μια καλοήθη κατάσταση που στο παρελθόν θεωρούταν προκαρκινωματώδης και είχε ερευνηθεί με μελέτες απώλειας ετεροζυγωτίας, το ποσοστό LOH είναι πολύ υψηλότερο συγκριτικά με το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος [3,4]. Επιπλέον, απώλεια ετεροζυγωτίας έχει ανευρεθεί με αρκετά μεγάλη συχνότητα σε πνευμονικά νοσήματα όπως στη σαρκοείδωση, την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [7-9]. Τα ευρήματα υψηλών ποσοστών απώλειας ετεροζυγωτίας σε καλοήθη νοσήματα

ενισχύουν την υπόθεση ότι τα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορεί να ενέχονται γενικότερα σε μηχανισμούς μη καρκινικού πολλαπλασιασμού αφού ο ρόλος τους στην ομοιόσταση και την αύξηση των κυττάρων δεν είναι πλήρως κατανοητός [10].

Αστάθεια μικροδορυφορικού DNA

Στη διαδικασία της ογκογένεσης συμμετέχει και μια ομάδα γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που διορθώνουν τυχόν λάθη στο DNA ή στο σύστημα αντιγραφής του DNA. Μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού μεταλλαξιογένεσης [9, 11]. Ιδανικό εργαλείο για τον έλεγχο της πιστότητας της αντιγραφής του DNA αποτέλεσε στις μελέτες του καρκίνου το μικροδορυφορικό DNA.

Το μικροδορυφορικό DNA αποτελείται από μικρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (συνήθως 2-5 νουκλεοτίδια) DNA κατά μήκος του ανθρώπινου γονιδιώματος. Μάλιστα υπολογίζεται ότι τέτοιου είδους αλληλουχίες υπάρχουν σε περίπου 100.000 θέσεις σε όλα τα χρωμοσώματα του ανθρώπου, αποτελώντας το 10-15% του ανθρώπινου γενώματος [12]. Όσον αφορά στη λειτουργία των αλληλουχιών αυτών, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν σχετίζεται με τη ρύθμιση της έκφρασης κάποιων γονιδίων. Εντούτοις, έχει προταθεί ότι οι αλληλουχίες αυτές έχουν ρόλο στην αποφυγή λαθών κατά τη διάρκεια φαινομένων

γενετικού ανασυνδυασμού, καθώς οριοθετούν τις περιοχές που γίνεται η ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων. Το αποτέλεσμα είναι μικρά λάθη κατά τον ανασυνδυασμό να μην αλλοιώνουν το πλαίσιο ανάγνωσης σε παρακείμενα γονίδια [13].

Η έλλειψη λειτουργικότητας των αλληλουχιών αυτών σε συνδυασμό με την επαναλαμβανόμενη δομή τους, έχει ως συνέπεια οι αλληλουχίες αυτές να χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό πολυμορφισμού. Η δημιουργία λαθών λόγω άνισου επιχιασμού κατά το ζευγάρωμα των αδελφών χρωματίδων ή κατά την αντιγραφή του DNA ευνοείται, ενώ η απουσία επιλεκτικής πίεσης στα νεοσχηματισθέντα – μεταλλαγμένα αλληλόμορφα τα σταθεροποιεί στον πληθυσμό, προκαλώντας υψηλό βαθμό πολυμορφισμού [14].

Ο συνηθέστερος τρόπος με τον οποίο εμφανίζονται λάθη κατά την αντιγραφή του μικροδορυφορικού DNA είναι μέσω του φαινομένου της ολίσθησης της DNA πολυμεράσης (DNA slippage), με αποτέλεσμα την εμφάνιση μικρών ετερόδιπλων αγκυλών ενός ή περισσοτέρων νουκλεοτιδίων είτε στη μητρική είτε στη νέα άλυσσο [15]. Τα σημεία αυτά φυσιολογικά αποτελούν στόχους των συστημάτων επιδιόρθωσης του γενώματος και συγκεκριμένα του MMR (mismatch repair system). Ελαττωματική όμως λειτουργία των συστημάτων αυτών, εξαιτίας είτε ενδογενών είτε εξωγενών παραγόντων, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλαγών στο μήκος του μικροδορυφορικού DNA έτσι ώστε τα δύο

αλληλόμορφα να εμφανίζουν τελικά διαφορετικά μεγέθη. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται αστάθεια μικροδορυφορικού DNA (MI). Έχει βρεθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από τη δημιουργία τέτοιων νέων μεταλλαγμένων αλληλόμορφων, που απουσιάζουν από τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό [15].

Το φαινόμενο της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA συσχετίστηκε με λάθη αντιγραφής στον κληρονομικό μη πολυποσικό καρκίνο του παχέος εντέρου (hereditary non polyposis colorectal cancer) και με αύξηση της μεταλλαξιογένεσης σε άλλους καρκίνους όπως του μαστού, του παχέος εντέρου και του πνεύμονα [16-20].

Εκτός όμως από τα παραπάνω νοσήματα, αυξημένη επίπτωση MI διαπιστώθηκε και σε καλοήγη νοσήματα όπως την αθηρωμάτωση, το πτερύγιο του οφθαλμού, τους εμβρυϊκούς ιστούς αυτόματων αποβολών, τη χορεία του Huntington και το σύνδρομο του εύθραυστου X χρωμοσώματος [5, 6, 21-23]. Πρόσφατες μελέτες άλλωστε από τον Σιαφάκα και συνεργάτες, ανέδειξαν την ύπαρξη MI σε ασθενείς τόσο με ΧΑΠ όσο και με βρογχικό άσθμα [8, 24-26]. Άλλα πνευμονικά νοσήματα που εμφανίζουν MI είναι η σαρκοείδωση και η πνευμονική ίνωση [8, 9].

Φαίνεται λοιπόν ότι το φαινόμενο της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό του καρκίνου αλλά μπορεί να ανευρίσκεται και σε νόσους με μη κακοήθεις

χαρακτήρες που εμφανίζουν διαταραχές πολλαπλασιασμού των κυττάρων τους ή αυξημένο βαθμό μεταλλαξιογένεσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971; 68(4):820-3.
2. Loeb LA, Christian FC. Multiple mutations in human cancers. *Mutation Res*. 1996; 350:279-286.
3. Rehman I, Quinn AG, Healy E, Rees JL. High frequency of loss of heterozygosity in actinic keratosis, a usually benign disease. *Lancet* 1994; 344(8925):788-789.
4. Kushida Y, Miki H, Ohmori M. Loss of heterozygosity in actinic keratosis, squamous cell carcinoma, and sun-exposed normal skin in Japanese: difference between Japanese and Caucasians. *Cancer Letters* 1999; 140:169-175.
5. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsampralakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol*. 1998 Nov; 82(11):1324-8.
6. Hatzistamou J, Kiaris H, Ergazaki M, Spandidos DA. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in human

- atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Aug 5; 225(1):186-90.
7. Vassilakis DA, Sourvinos G, Markatos M, Psathakis K, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov; 160(5 Pt 1):1729-33.
 8. Paraskakis E, Sourvinos G, Passam F et al. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:951-955.
 9. Vassilakis DA, Sourvinos G, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D. Frequent genetic alterations at the microsatellite level in cytologic sputum samples of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep; 162(3 Pt 1):1115-9.
 10. Teh BT, Larsson C, Nordenskjold M. Tumor suppressor genes (TSG). *Anticancer Res*. 1999 Nov-Dec; 19(6A):4715-28.
 11. Spandidos DA. A unified theory for the development of cancer. *Biosci Rep*. 1986 Aug; 6(8):691-708.
 12. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet*. 1989 Mar; 4(3):388-96.

13. Radman M, Wagner R. Mismatch recognition in chromosomal interactions and speciation. *Chromosoma*. 1993 Jun;102(6):369-73.
14. Schlotterer C, Tautz D. Slippage synthesis of simple sequence DANN. *Nucleic Acids Res*. 1992; 20(2):211-215.
15. Fedier A, Fink D. Mutatations in DNA mismatch repair genes: Implications for DNA damage signalling and drug sensitivity. *Int J Oncol*. 2004; 24:1039-1047.
16. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B, Modrich P. Hypermutable and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell*. 1993 Dec 17; 75(6):1227-36.
17. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993 May 7; 260(5109):812-6.
18. Yee CJ, Roodi N, Verrier CS, Parl FF. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in breast cancer. *Cancer Res*. 1994 Apr 1; 54(7):1641-4.
19. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993 Jun 10; 363(6429):558-61.

20. Froudarakis ME, Sourvinos G, Fournel P, Bouros D, Vergnon JM, Spandidos DA, Siafakas NM. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomes 9 and 17 in non-small cell lung cancer. *Chest*. 1998 Apr; 113(4):1091-4.
21. Kiaris H, Koumantakis E, Ergazaki M, Spandidos DA. Microsatellite instability in aborted embryos. *Mol Hum Reprod*. 1996 Jan; 2(1):72-4.
22. Snell RG, MacMillan JC, Cheadle JP, Fenton I, Lazarou LP, Davies P, MacDonald ME, Gusella JF, Harper PS, Shaw DJ. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nat Genet*. 1993 Aug; 4(4):393-7.
23. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, Holman K, Mulley JC, Warren ST, Schlessinger D, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991 May 24; 252(5010):1179-81.
24. Samara K, Zervou M, Siafakas NM, Tzortzaki EG. Microsatellite DNA instability in benign lung diseases. *Respir Med* 2006; 100:202-211.
25. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, Spandidos D. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116:47-51.

26. Zervou MI, Tzortzaki EG, Makris D, Gaga M, Zervas E, Economidou E, Tsoumakidou M, Tzanakis N, Milic-Emili J, Siafakas NM. Differences in Microsatellite DNA level between Asthma and COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(3):472-8.

Κεφάλαιο 5

Κυτταρολογία ρινός

Η αξία της κυτταρολογίας ρινός εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επάρκεια του κυτταρολογικού δείγματος, την κατάλληλη επεξεργασία του και τέλος τη σωστή ερμηνεία των ευρημάτων. Η κυτταρολογία της ρινός έχει πολλές και σημαντικές εφαρμογές όπως:

- 1) διαχωρισμό φλεγμονωδών από μη φλεγμονώδεις παθήσεις της ρινός,
- 2) διαφορική διάγνωση μεταξύ αλλεργικής, μη αλλεργικής και λοιμώδους ρινίτιδας,
- 3) διαχωρισμό ιογενούς από μικροβιακή ρινίτιδα,
- 4) παρακολούθηση της φυσικής πορείας μιας ρινίτιδας,
- 5) έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία μιας ρινίτιδας.

Η αντικειμενική μέτρηση των ρινικών διεργασιών σε κυτταρικό επίπεδο μπορεί επιπλέον να μας δώσει πληροφορίες για άλλα σημεία του αεραγωγού με δυσκολότερη πρόσβαση, καθώς, όπως είναι γνωστό, ο βλεννογόνος της ρινός, των παραρρινίων και του κατώτερου αναπνευστικού συχνά εμπλέκονται ταυτόχρονα σε κάποια φλεγμονώδη διεργασία ιδιαίτερα αλλεργικής αιτιολογίας [1].

Μέθοδοι λήψης κυτταρολογικού δείγματος

Συλλογή εκκρίματος μετά από φύσημα ρινός (blown secretions)

Με τη μέθοδο αυτή οι ρινικές εκκρίσεις συλλέγονται μετά από φύσημα της μύτης σε πλαστική μεμβράνη και ακολούθως τοποθετούνται σε αντικειμενοφόρο πλάκα [2]. Τα κύτταρα που απομονώνονται με τη μέθοδο είναι μόνο αυτά που περιέχονται στις εκκρίσεις και μπορεί να διαφέρουν κάπως από ένα επιθηλιακό δείγμα. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία κάποιων ασθενών όπως τα παιδιά να δώσουν επαρκές δείγμα.

Απόξεση ρινικού βλεννογόνου και χρήση βούρτσας

Μετά τον καθαρισμό των περιττών εκκρίσεων λαμβάνεται δείγμα από την πιο βαθιά θάλαμη με τη χρήση πλαστικής κιουρέτας ή λεπτής βούρτσας [3]. Ικανοποιητικό δείγμα τόσο των εκκρίσεων όσο και του επιθηλίου μπορεί να συλλεχθεί με απόξεση του μέσου τριτημορίου της κάτω ρινικής κόγχης. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου ανήκουν η ακριβής θέση λήψης του δείγματος, η απουσία τραυματισμού και ανάγκης τοπικής αναισθησίας, η ευκολία της λήψης και η επάρκεια του δείγματος ακόμα και σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η επάρκεια του δείγματος καθώς και η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων είναι σαφώς ανώτερα συγκριτικά με την προηγούμενη μέθοδο [4]. Επιπλέον,

τα συμπτώματα συσχετίζονται καλύτερα με τα κυτταρολογικά ευρήματα των μεθόδων απόξεσης. Εναλλακτικά για τη λήψη δείγματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν βαμβακοφόροι στυλεοί και απορροφητικοί σπόγγοι. Οι τελευταίες μέθοδοι μειονεκτούν καθώς τα κύτταρα συχνά παγιδεύονται και τοποθετούνται με δυσκολία στην αντικειμενοφόρο πλάκα [1].

Ρινικό έκπλυμα

Η λήψη δείγματος γίνεται μετά από εισαγωγή 2,5 με 5 ml φυσιολογικού ορού σε κάθε ρινική θάλαμη μετά από ανάσπαση της μαλθακής υπερώας και την κεφαλή του ασθενούς σε έκταση. Το έκκριμα που συλλέγεται φυγοκεντρείται και η πελέτα των κυττάρων επαναδιαλύεται και περνά από κυτταρομετρητή προτού τοποθετηθεί σε αντικειμενοφόρο πλάκα για την αναγνώριση των διάφορων κυτταρικών υποπληθυσμών [5].

Βιοψία ρινός

Η συχνότερη θέση για λήψη βιοψίας ρινός είναι το κατώτερο ελεύθερο χείλος της κάτω ρινικής κόγχης. Σαν μειονέκτημα της μεθόδου αναφέρεται ο τραυματισμός που προκαλεί και η δυσκολία για επαναλαμβανόμενη λήψη δειγμάτων. Το κυριότερο πλεονέκτημα της είναι η δυνατότητα εξέτασης εκτός του επιφανειακού επιθηλίου και της βασικής μεμβράνης καθώς και υποβλεννογόνιων δομών [1].

Κυτταρολογικά ευρήματα σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

Φυσιολογικά άτομα

Η φυσιολογική κυτταρολογία ρινός σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες περιλαμβάνει πλήθος από επιθηλιακά κύτταρα, όπως κυλινδρικά κροσσωτά και μη κροσσωτά κύτταρα, καλυκοειδή και βασικά κύτταρα. Ένα επαρκές δείγμα πάντοτε περιέχει μερικά κροσσωτά και καλυκοειδή κύτταρα. Συνήθως δεν υπάρχουν ηωσινόφιλα ή βασεόφιλα κύτταρα (<1+) στην επιφανειακή στοιβάδα πάνω από τη βασική μεμβράνη. Ανευρίσκεται ένας ήπιος αριθμός από ουδετερόφιλα ($\leq 2+$) και λίγα βακτήρια ($\leq 1+$) ειδικά όταν το δείγμα λαμβάνεται από το πρόσθιο τμήμα της κάτω ρινικής κόγχης [6, 7].

Αλλεργική ρινίτιδα

Στην εποχιακή ρινίτιδα υπό φυσιολογικές συνθήκες, καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση των αλλεργιογόνων και η βαρύτητα των συμπτωμάτων, αυξάνεται το ποσοστό και ο συνολικός αριθμός των ηωσινοφίλων. Ο αριθμός των βασεόφιλων κυττάρων αυξάνεται επίσης σημαντικά αλλά αυτά δεν εμφανίζονται πριν την τέταρτη με πέμπτη μέρα μετά την έκθεση στα αλλεργιογόνα. Επιπλέον παρατηρείται μια αυξητική τάση του αριθμού των ουδετεροφίλων κατά τη μέγιστη έξαρση της εποχιακής ρινίτιδας [8].

Μεγάλη συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ του αριθμού των ηωσινοφίλων και συμπτωμάτων όπως ο κνησμός, οι παρμοί και η καταρροή [9]. Επιπλέον, η ηωσινοφιλία συσχετίζεται πολύ καλά με τη ρινική απόφραξη όπως αυτή τεκμηριώνεται με τη χρήση ρινομανομετρίας [10]. Ο βαθμός της ηωσινοφιλίας σχετίζεται άλλωστε άμεσα με το βαθμό έκθεσης στα αλλεργιογόνα και επιπλέον με τις δερματικές δοκιμασίες και τα επίπεδα της IgE στον ορό [11-13].

Ηωσινόφιλα ανευρίσκονται στην αλλεργική ρινίτιδα σε όλες τις ηλικίες. Σε μια προοπτική μελέτη νεογνών με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας, φάνηκε ότι τόσο τα ηωσινόφιλα όσο και τα βασεόφιλα κύτταρα αυξάνονται σταθερά σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα κατά τα πρώτα 4 χρόνια της ζωής ενώ είναι ασυνήθιστα σε παιδιά χωρίς αλλεργία [14].

Σε ενήλικες με αλλεργική ρινίτιδα οι ακόλουθοι κυτταρικοί πληθυσμοί έχουν αναφερθεί: ηωσινόφιλα στο 81%, βασεόφιλα στο 42%, ουδετερόφιλα στο 64% και βακτήρια στο 28% [15]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συχνότητα των θετικών δειγμάτων για ουδετερόφιλα και βακτήρια σε ασθενείς με αλλεργική νόσο.

Σε κυτταρολογικά δείγματα από ρινικό έκπλυμα τόσο από φυσιολογικά άτομα όσο και από αλλεργικούς ασθενείς το επικρατούν λευκοκύτταρο είναι το ουδετερόφιλο ($73\% \pm 10\%$). Τα δείγματα των αλλεργικών ατόμων περιέχουν συνολικά σαφώς περισσότερα κύτταρα,

ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Δείγματα βιοψίας στις παραπάνω ομάδες ατόμων δείχνουν ότι το επικρατούν κύτταρο είναι το μονοπύρηνο (πιθανά λεμφοκύτταρο). Μετά από αντιγονικό ερεθισμό σε αλλεργικούς ασθενείς παρατηρείται αύξηση του συνολικού αριθμού κυττάρων, των ουδετερόφιλων, των ηωσινόφιλων και των μονοπύρηνων κυττάρων στις υποεπιθηλιακές στοιβάδες [16].

Το φυσιολογικό περιεχόμενο της ρινός σε μεταχρωματικά (βασεόφιλα) κύτταρα είναι $200 - 400 / \text{mm}^3$ ρινικού βλεννογόνου [17]. Η μεγάλη πλειοψηφία των κυττάρων αυτών βρίσκεται στη lamina propria. Αναγνωρίζονται συνολικά 3 πληθυσμοί μεταχρωματικών κυττάρων: τα βασεόφιλα κύτταρα και 2 διαφορετικοί πληθυσμοί μαστοκυττάρων.

Τα βασεόφιλα κύτταρα έχουν αναγνωριστεί ως βιολογικά ενεργά κατά την αλλεργική αντίδραση. Καθώς ο αριθμός των βασεόφιλων κυττάρων αυξάνεται, τα συμπτώματα επιδεινώνονται και η βιολογική απάντηση μετά από δοκιμασίες πρόκλησης γίνεται πιο ισχυρή [18]. Παρόλα αυτά αυξημένη αλλεργική αντιδραστικότητα της ρινός μπορεί να παρατηρηθεί και χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των βασεόφιλων κυττάρων. Ο αριθμός αυτός άλλωστε συσχετίζεται ικανοποιητικά με την ηωσινοφιλία της ρινός σε αλλεργικά άτομα [19]. Η ανεύρεση ενός ή και των δύο προηγούμενων κυτταρικών πληθυσμών αυξάνει την πιθανότητα θετικών διαγνωστικών δοκιμασιών για την αλλεργία στο 80% [20].

Σε μια μελέτη ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, η πρόκληση με αλλεργιογόνο είχε ως αποτέλεσμα την 12πλάσια αύξηση του αριθμού και τον τριπλασιασμό του ποσοστού των μεταχρωματικών κυττάρων στη μύτη. Τουλάχιστον τα 2/3 από τα κύτταρα αυτά ήταν βασεόφιλα [21].

Ρινικοί πολύποδες

Οι ρινικοί πολύποδες έχουν μελετηθεί εκτενώς ιστολογικά. Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα και ασθενείς με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, ο ρινικός βλεννογόνος ασθενών με πολύποδες εμφανίζει στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού ηωσινοφίλων. Ο αριθμός των βασεόφιλων κυττάρων είναι επίσης αυξημένος σε ασθενείς με πολύποδες καθώς ανευρίσκεται στο 65% των περιπτώσεων, συγκριτικά με το 5% των υγιών ατόμων, 14% των ασθενών με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και 91% των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα [22].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Howarth PH, Persson CGA, Meltzer EO, et al. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3):S414-41.
2. Meltzer EO, Schatz M, Zeiger RS. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, editors. *Allergy: principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby Co; 1988. p. 1253-89.
3. Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am J Rhinol* 1988; 2:47-54.
4. Pipkorn U, Karlsson G. Methods for obtaining specimens from the nasal mucosa for morphological and biochemical analysis. *Eur Respir J* 1988; 1:856-62.
5. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:597-602.
6. Cohen GA, MacPherson GA, Golembesky HE, Jalowayski AA, O'Connor RD. Normal nasal cytology in infancy. *Ann Allergy* 1985; 54:112-4.
7. Bickmore J. Nasal cytology in allergy and infection. *ORL Allergy* 1978; 40:39-46.

8. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:1046-54.
9. Malmberg H. Symptoms of chronic and allergic rhinitis and occurrence of nasal secretion granulocytes in university students, school children and infants. *Allergy* 1979; 34:389-94.
10. Wang D, Clement P, De Waele M, Derde MP. Study of nasal cytology in atopic patients after nasal allergen challenge. *Rhinology* 1995; 33:78-81.
11. Lans DM, Alfano N, Rocklin R. Nasal eosinophilia in allergic and nonallergic rhinitis: usefulness of the nasal smear in the diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy Proc* 1989; 10:275-80.
12. Orgel HA, Kemp JP, Meltzer EO, Hamburger RN. Atopy and IgE in a pediatric allergy practice. *Ann Allergy* 1977; 39:161-8.
13. Salas A, Wilson N, Hamburger RN. Relation of serum IgE level to the cells observed in the nasal cytograms. *Ann Allergy* 1988; 60:175.
14. Zeiger RS, Heller S. Development of nasal basophilic cells and nasal eosinophils from age 4 months through 4 years in children of atopic parents. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:723-34.
15. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Furukawa CT, Grossman J, LaForce CF, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate

- aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:221-30.
- 16.Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:136-44.
- 17.Connell JT. Nasal disease: mechanisms and classification. *Ann Allergy* 1983; 50:227-35.
- 18.Borres MP, Irander K, Bjorksten B. Metachromatic cells in nasal mucosa after allergen challenge. *Allergy* 1990; 45:98-103.
- 19.Okuda M, Otsuka H. Basophilic cells in allergic nasal secretions. *Arch Otorhinolaryngol* 1977; 214:283-9.
- 20.Lang DM, Howland WC, Stevenson DD. Sensitivity and features of nasal cytology in diagnosis of allergic (IgE mediated) rhinitis. *Ann Allergy* 1988; 60:176.
- 21.Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:580-9.
- 22.Sakaguchi K, Okuda M, Ushijima K, Sakaguchi Y, Tanigaito Y. Study of nasal surface basophilic cells in patients with nasal polyp. *Acta Otolaryngol Suppl* 1986;430:28-33.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑΣ ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟΥ DNA ΣΕ ΡΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και σύγκριση της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε κυτταρολογικά δείγματα του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα, με ή χωρίς συνύπαρξη βρογχικού άσθματος. Σημειώνεται ότι, κατά τη γνώση μας, δεν έχει γίνει μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα, αλλά ούτε γενικότερα σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με άλλες παθήσεις. Με βάση όμως τα κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ αλλεργικής ρινίτιδας και βρογχικού άσθματος, μπορεί να υποτεθεί ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA θα εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες ανάμεσα στις δύο παθήσεις. Επιπλέον, η μελέτη της αστάθειας μικροδορυφορικών αλληλουχιών σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, με ή χωρίς συνύπαρξη βρογχικού άσθματος, θα μπορούσε να οδηγήσει στη δυνατότητα πρόβλεψης σχετικά με το ποιοι ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα θα αναπτύξουν βρογχικό άσθμα ή όχι.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Συνολικά μελετήθηκαν 20 ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα ηλικίας 21-60 ετών. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με κλινική εικόνα συμβατή με αλλεργική ρινίτιδα και αυξημένα επίπεδα ειδικής IgE έναντι τουλάχιστον ενός από τα αλλεργιογόνα που εξετάστηκαν. Η κλινική διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας τέθηκε με βάση τυπικά κριτήρια [1]. Τα επίπεδα των ειδικών IgE με τη χρήση C.A.R.L.A.[®] (Capture Assay Radim Liquid Allergen, RADIM SpA, Rome, Italy) RAST θεωρήθηκαν αυξημένα εφόσον ήταν $\geq 0,5$ IU/ml (\geq τάξη 1). Επίπεδα ειδικών IgE μετρήθηκαν για τα παρακάτω αλλεργιογόνα: ακάρεα σκόνης (*dermatophagoides pteronyssinus* και *farinae*), επιθήλια σκύλου και γάτας, ελιά, μύκητες (*aspergillus fumigatus* και *alternaria alternata*), περδικούλι και αγριόχορτα.

Επιπλέον, μελετήθηκε και μια ομάδα ελέγχου αποτελούμενη από 8 άτομα με αρνητικό ιστορικό και κλινική εξέταση για αλλεργική ρινίτιδα καθώς και αρνητικές μετρήσεις ειδικών IgE (τάξη 0) για τα προαναφερθέντα αλλεργιογόνα. Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία και των δύο ομάδων καθώς και στοιχεία αναφορικά με την αλλεργία της πρώτης ομάδας φαίνονται αντίστοιχα στους πίνακες 1 και 2.

Διενεργήθηκε λήψη ρινικού κυτταρολογικού δείγματος και περιφερικού αίματος από κάθε άτομο. Η λήψη όλων των κυτταρολογικών δειγμάτων έγινε με τυπική μέθοδο με χρήση βούρτσας από τον ίδιο

γιατρό [2, 3]. Όλα τα κυτταρολογικά δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -70°C .

Λήψη κυτταρολογικού δείγματος ρινός

Χρησιμοποιείται nylon βούρτσα μήκους 2cm τοποθετημένη στην άκρη μεταλλικού στυλεού με πλαστικό κάλυμμα. Με τη βοήθεια ρινοσκοπίου Kilian διενεργείται πρόσθια ρινοσκόπηση και η βούρτσα εισάγεται στη μύτη υπό άμεση όραση μεταξύ της κάτω ρινικής κόγχης και του ρινικού διαφράγματος,. Η εισαγωγή γίνεται καθ' όλο το μήκος της βούρτσας και εν συνεχεία αφαιρείται αμέσως με μια ελαφρά περιστροφική κίνηση. Η διαδικασία αυτή γίνεται χωρίς τοπική αναισθησία ή άλλη προετοιμασία της ρινός και είναι πολύ καλά ανεκτή από τον εξεταζόμενο. Εν συνεχεία η βούρτσα τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωληνάριο με 2ml φυσιολογικό ορό όπου τινάσσεται επίμονα και ακολούθως στραγγίζεται στα τοιχώματα του σωληναρίου.

Επεξεργασία DNA

Εκχύλιση χρωμοσωμικού DNA από ρινικά κυτταρολογικά δείγματα και δείγματα περιφερικού αίματος

Η εκχύλιση χρωμοσωμικού DNA από τα ρινικά κυτταρολογικά δείγματα και το περιφερικό αίμα έγινε με τη χρήση των τυποποιημένων συσκευασιών QIAamp για ιστούς και αίμα αντίστοιχα, σύμφωνα με τις

οδηγίες του κατασκευαστή (Qiagen Extraction Kits, QIAmp DNA Blood Maxi and Mini Kits, QIAGEN Inc). Στη συνέχεια τα δείγματα DNA αποθηκεύτηκαν στους 4⁰ C.

Αλυσιδωτή αντίδραση με πολυμεράση (PCR)

Η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης με πολυμεράση (polymerase chain reaction) επινοήθηκε το 1985 από τον Mullis και τους συνεργάτες του και επιτυγχάνει την ειδική ενίσχυση με εκθετικό τρόπο συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA ώστε να καθίσταται δυνατή η μελέτη τους και ο περαιτέρω χειρισμός τους. Η ειδικότητα της PCR αντίδρασης ως προς την αλληλουχία που πρόκειται να ενισχυθεί εξαρτάται από τους εκκινητές.

Το υπόστρωμα DNA επώαστηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιείχε: το ζεύγος των εκκινητών (ένας εκκινητής για ευθεία και ένας για ανάστροφη υβριδοποίηση στις αλληλουχίες κάθε μικροδορυφορικού δείκτη – forward and reverse primers), θερμοανθεκτική *Taq*-DNA πολυμεράση, μίγμα dNTPs, θειικό αμμώνιο, β-μερκαπτοαιθανόλη, χλωριούχο μαγνήσιο, Tris-HCL (pH=8.5), 1% Triton-X-100 και λευκωματίνη βοείου ορού.

Η τεχνική της PCR εφαρμόστηκε σε 50 μl τελικού αντιδρώντος όγκου, με την χρήση των τυποποιημένων συσκευασιών Qiagen Taq PCR Core Kit (QIAGEN Inc), σε PTC-100 θερμικό cyclor (M.J.Research Inc.,

Watertown, MA, USA). Οι εκκινητές ευθείας υβριδοποίησης σημάνθηκαν με το Licor IR800 fluorochrome. Αρχικά έγινε θερμική αποδιάταξη (denaturation) του DNA για 5 λεπτά στους 95 βαθμούς Κελσίου. Στη συνέχεια έγινε ο πολυμερισμός του DNA, δηλαδή υβριδισμός των εκκινητών στους 55 βαθμούς Κελσίου και σύνθεση των θυγατρικών αλυσίδων DNA στους 72 βαθμούς Κελσίου. Τα τρία στάδια (θερμική αποδιάταξη, υβριδισμός, σύνθεση DNA) επαναλήφθηκαν για 30 διαδοχικούς κύκλους για την ενίσχυση των προϊόντων της αντίδρασης.

Τα προϊόντα της αντίδρασης αναλύθηκαν και οπτικοποιήθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου Long Ranger 8% (BMA, Rockland, Me, USA) και πηκτώματα ουρίας 7M για ενίσχυση, σε ένα Licor 4200 DNA sequencer (Lincoln, NE, USA). Τέλος τα αλληλόμορφα μετρήθηκαν με την βοήθεια του λογισμικού GeneProfiler v3.54 (SCANALYTICS, USA).

Ανάλυση με πολυμορφικούς δείκτες μικροδορυφορικού DNA

Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (MSI) αναγνωρίστηκε με την σύγκριση των ηλεκτροφορητικών μοτίβων των μικροδορυφορικών δεικτών του DNA από τα ρινικά δείγματα σε σχέση με τα δείγματα από το περιφερικό αίμα, εφόσον παρουσίαζαν μια μετατόπιση σε ένα ή και στα δύο αλληλόμορφα, δίνοντας έτσι καινούρια αλληλόμορφα με την προσθήκη ή την αφαίρεση μιας ή δύο βάσεων. Δύο ερευνητές που δεν

ήταν οικείοι με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών πραγματοποίησαν ανεξάρτητες μετρήσεις. Όλα τα δείγματα που ανευρέθηκαν θετικά για αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (MSI) ελέγχθηκαν δύο φορές με 100% επαναληψιμότητα.

Συνολικά 6 πολυμορφικοί μικροδορυφορικοί δείκτες χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA και απώλειας ετεροζυγωτίας. Η επιλογή των χρωμοσωμικών περιοχών που μελετήθηκαν βασίστηκε σε προηγούμενη γνώση ότι περιέχουν υποψήφια γονίδια για την αλλεργική ρινίτιδα και την ατοπία [4-8]. Οι μικροδορυφορικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι ακόλουθοι: D16S289, D4S2394, D4S1651, DXS8039, D3S3606 και D2S2113 και αναλύονται λεπτομερώς στο πίνακα 3. Η επιλογή των αλληλουχιών των παραπάνω δεικτών έγινε μέσω της βάσης δεδομένων NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Αποτελέσματα

Ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα της αλλεργικής ρινίτιδας ήταν 39,8 ενώ στην ομάδα ελέγχου 35,4. Ο λόγος ανδρών προς γυναίκες ήταν 0,5 στην πρώτη ομάδα και 0,6 στη δεύτερη. Τα ανθρωπομετρικά, κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα

φαίνονται στον πίνακα 1. Μεταξύ των ασθενών αυτών, 7 (35%) είχαν τουλάχιστον μια μέτρηση ειδικής IgE τάξης ≥ 3 , ενώ σε 6 ασθενείς (30%) τέθηκε κλινική διάγνωση μετρίου προς σοβαρού βαθμού ρινίτιδας με βάση τυπικά κριτήρια [9]. Η εκχύλιση DNA έγινε με επιτυχία σε επαρκείς ποσότητες από όλα τα δείγματα. Αστάθεια μικροδορυφορικού DNA και απώλεια ετεροζυγωτίας δεν παρατηρήθηκε σε κανένα δείγμα της ομάδας αλλεργικής ρινίτιδας. Ομοίως, δε βρέθηκαν αλλοιώσεις μικροδορυφορικού DNA στα δείγματα της ομάδας ελέγχου. Στην **Εικόνα 1** απεικονίζονται αντιπροσωπευτικά δείγματα ηλεκτροφόρησης του δείκτη DXS8039 σε 3 άτομα, 2 με αλλεργική ρινίτιδα και ένα από την ομάδα ελέγχου.

Συζήτηση

Το βρογχικό άσθμα και η αλλεργική ρινίτιδα είναι δύο παθήσεις με σημαντικές ομοιότητες. Επιδημιολογικές μελέτες σταθερά δείχνουν ότι οι νόσοι συχνά συνυπάρχουν καθώς και ότι η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση άσθματος [9-11]. Επιπλέον πολλές μελέτες έχουν αναδείξει μια ισχυρή παθοφυσιολογική σχέση ανάμεσα στις 2 παθήσεις. Οι ίδιοι φλεγμονώδεις κυτταρικοί πληθυσμοί, όμοιοι μεσολαβητές, κυτοκίνες και μόρια συγκόλλησης εμπλέκονται τόσο στην αλλεργική ρινίτιδα όσο και στο βρογχικό άσθμα. [9, 10, 12, 13]. Από την άλλη πλευρά έχουν παρατηρηθεί και σημαντικές

διαφορές. Η σημαντικότερη μεταξύ αυτών αφορά στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του βλεννογόνου που παρατηρείται στην αλλεργική ρινίτιδα αλλά είναι πολύ περιορισμένη συγκριτικά με το βρογχικό άσθμα. Επιπλέον, η επιθηλιακή απόπτωση είναι πολύ σημαντικότερη στο βρογχικό βλεννογόνο ασθενών με βρογχικό άσθμα σε σχέση με το ρινικό βλεννογόνο ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. [13].

Η ακριβής αιτία για τις προαναφερθείσες διαφορές στην αναδιαμόρφωση (remodeling) μεταξύ ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού δεν είναι ξεκάθαρη, έχουν όμως προταθεί 2 πιθανές θεωρίες. Η πρώτη σχετίζεται με τα γονίδια της εμβρυϊκής διαφοροποίησης τα οποία μπορεί να εξακολουθούν να εκφράζονται στη μύτη και τους πνεύμονες μετά τη γέννηση ή μπορεί να επανενεργοποιούνται και να εκφράζονται εκ νέου στην αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα. Δεδομένου ότι η μύτη και οι βρόγχοι έχουν διαφορετική εμβρυϊκή προέλευση, τα γονίδια αυτά λογικό είναι να διαφέρουν και να οδηγούν σε διαφορετικά μοντέλα αναδιαμόρφωσης (remodeling). Η δεύτερη θεωρία σχετίζεται με την παραγωγή κυτοκινών και τη γενική εκκριτική δραστηριότητα των λείων μυϊκών ινών οι οποίες υπάρχουν σε αφθονία στους κατώτερους αεραγωγούς αλλά απουσιάζουν τελείως από το βλεννογόνο της ρινός [13].

Πολλά γονίδια έχουν συσχετισθεί μέχρι σήμερα με την παθογένεια του βρογχικού άσθματος [5-8, 14]. Από την άλλη πλευρά, αντίστοιχες

γνώσεις σχετικά με την αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένες [4]. Στόχος της μελέτης αυτής ήταν να ερευνησει το γενετικό προφίλ της αλλεργικής ρινίτιδας σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA. Στην κατεύθυνση αυτή επιλέχθηκαν οι ακόλουθοι 6 μικροδορυφορικοί δείκτες: D16S289, D4S2394, D4S1651, DXS8039, D3S3606 και D2S2113, οι οποίοι βρίσκονται στις χρωμοσωμικές περιοχές 16q23, 4q24-q27, Xp, 3q21 και 2p13. Στις περιοχές αυτές υπάρχουν, με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία, υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με την αλλεργική ρινίτιδα και την ατοπία [4-8]. Πιο συγκεκριμένα, η περιοχή 16q23 έχει συσχετισθεί με την οικογένεια των γονιδίων ADAM. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας αυτής έχουν συσχετισθεί τόσο με την πρωτεόλυση όσο και με τη συγκόλληση και ενοχοποιούνται για συμμετοχή σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου και του βρογχικού άσθματος [7]. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες, με λεπτή χαρτογράφηση του γενώματος ανέδειξαν υποψήφια γονίδια για ατοπικές παθήσεις και επίπεδα ολικής ή ειδικών IgE στα χρωμοσώματα 3q, 4q και Xp [7, 8].

Σε προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας βρέθηκε υψηλό ποσοστό γενετικών αλλοιώσεων σε μικροδορυφορικό επίπεδο σε κύτταρα πτυέλων ασθενών με βρογχικό άσθμα [15]. Από τους 22 ασθενείς που εξετάστηκαν στη μελέτη αυτή, οι 16 (73%) εμφάνισαν αστάθεια μικροδορυφορικού DNA ή/και απώλεια ετεροζυγωτίας. Τέτοιες αλλοιώσεις δε βρέθηκαν σε πτύελα υγιών ατόμων γεγονός που ενισχύει

την υπόθεση ότι τα ευρήματα ήταν ειδικά για τη νόσο. Σχετικά με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων είχε προταθεί ότι οι παραπάνω μικροδορυφορικές αλλοιώσεις πιθανά σχετίζονται με την ανάπτυξη δομικών αλλαγών που παρατηρούνται στο βρογχικό άσθμα. Οι αλλαγές αυτές επάγονται από την αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των μυοβλαστών και μυϊκών κυττάρων που συμβάλλει στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Μπορεί λοιπόν να καταλήξει κανείς στο συμπέρασμα ότι οι αλλοιώσεις στο μικροδορυφορικό DNA σχετίζονται άμεσα με την αναδιαμόρφωση των κατώτερων αεραγωγών. Από την άλλη, εκφράστηκαν ερωτηματικά σχετικά με την ακριβή ταυτότητα του κυττάρου ή των κυττάρων που εμφανίζουν αυτές τις γενετικές αλλοιώσεις [15].

Στην παρούσα μελέτη, μικροδορυφορικές ανωμαλίες δεν ανεβρέθησαν σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να ερμηνευτούν με 2 τουλάχιστον τρόπους. Πρώτον, μπορεί να υποτεθεί ότι ο αριθμός των μικροδορυφορικών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν επαρκής και ότι πρέπει να ελεγχθούν και άλλες χρωμοσωμικές περιοχές. Υπενθυμίζεται όμως εδώ ότι οι περισσότερες γενετικές μελέτες πάνω στην ατοπία εστιάζουν στο βρογχικό άσθμα και πολύ λιγότερο στην αλλεργική ρινίτιδα. Έτσι η γνώση μας για χρωμοσωμικές περιοχές που σχετίζονται ισχυρά με την αλλεργική ρινίτιδα είναι περιορισμένη [4].

Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει περιοχές με ισχυρή υποψία σχέσης με την αλλεργική ρινίτιδα, όπως η 3q13.3 και πρέπει να οπωσδήποτε να ληφθούν υπόψη σε μελλοντικές έρευνες [16].

Ανεξάρτητα από τα παραπάνω, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι αλλοιώσεις μικροδορυφορικού DNA δεν θα πρέπει να εμφανίζονται στην αλλεργική ρινίτιδα εξ' αρχής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, αναδιαμόρφωση του ρινικού βλεννογόνου παρατηρείται στην αλλεργική ρινίτιδα αλλά σε πολύ περιορισμένο βαθμό συγκριτικά με τον κατώτερο αεραγωγό σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Επιπλέον, η διάσπαση και η απόπτωση του επιθηλίου είναι ιδιαίτερα εμφανείς στο βρογχικό άσθμα ενώ σχεδόν καθόλου στην αλλεργική ρινίτιδα. Οι διαφορές αυτές στην αναδιαμόρφωση πιθανά σχετίζονται, όπως αναφέρθηκε, με τις λείες μυϊκές ίνες που αλληλεπιδρούν με το επιθήλιο και τα μεσεγχυματικά κύτταρα και οι οποίες βρίσκονται σε αφθονία στους κατώτερους αεραγωγούς ενώ απουσιάζουν από τη μύτη [13]. Συνεπάγεται λοιπόν ότι γενετικές αλλοιώσεις όπως η απώλεια ετεροζυγωτίας και η αστάθεια μικροδορυφορικού DNA που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών θα απουσιάζουν στην αλλεργική ρινίτιδα όπου αυτό το φαινόμενο είναι πολύ περιορισμένο. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν πλήρως με αυτήν την υπόθεση.

Συμπερασματικά, με βάση τα παραπάνω, η αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα αποτελούν παθήσεις που συνδέονται πολύ στενά και

σε αρκετά σημεία ταυτίζονται. Παράλληλα όμως εμφανίζουν και διαφορές με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Καθώς η σχέση τους θα αποσαφηνίζεται καλύτερα στο μέλλον με καινούργιες μελέτες, θα αυξάνονται οι δυνατότητες αποτελεσματικότερης παρέμβασης τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και σε επίπεδο θεραπείας.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ταξινόμηση αλλεργικής ρινίτιδας με βάση τη διάρκεια των συμπτωμάτων	Ταξινόμηση αλλεργικής ρινίτιδας με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων	Τιμές ολικής IgE (φυσιολογικές τιμές ≤ 180 IU/ml)	Υψηλότερη ανευρεθείσα τάξη ειδικής IgE
1	Θ	21	διαλείπουσα	ήπια	441.6	3 (parietaria)
2	Θ	40	διαλείπουσα	ήπια	227	1 (ακάρεα σκόνης, κλπ.)
3	Α	36	εμμένουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	364.1	4 (parietaria)
4	Θ	33	διαλείπουσα	ήπια	207.2	1 (ελιά, κλπ.)
5	Θ	25	διαλείπουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	1079.6	4 (ελιά)
6	Α	60	εμμένουσα	ήπια	358.2	2 (alternaria)
7	Α	20	διαλείπουσα	ήπια	290	1 (ακάρεα σκόνης)
8	Θ	22	εμμένουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	515	3 (ακάρεα σκόνης)
9	Θ	56	διαλείπουσα	ήπια	334.2	2 (parietaria, κλπ.)
10	Θ	58	διαλείπουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	420	2 (parietaria, κλπ.)
11	Θ	30	εμμένουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	450.2	3 (ακάρεα σκόνης)
12	Α	35	διαλείπουσα	ήπια	417.6	3 (parietaria)
13	Θ	44	διαλείπουσα	ήπια	272	2 (ελιά, κλπ.)
14	Α	49	διαλείπουσα	ήπια	380.6	2 (parietaria)
15	Θ	62	εμμένουσα	ήπια	329	2 (ακάρεα σκόνης)
16	Θ	51	διαλείπουσα	ήπια	229.4	1 (ακάρεα σκόνης, κλπ.)
17	Θ	22	διαλείπουσα	μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	3101.8	2 (ελιά)
18	Θ	45	εμμένουσα	ήπια	340.4	2 (ακάρεα σκόνης)
19	Α	38	διαλείπουσα	ήπια	431.4	4 (parietaria)
20	Θ	48	εμμένουσα	ήπια	490	2 (ελιά, κλπ.)
Μέσες και / ή ολικές τιμές	14 θήλεα / 6 αρρνες	39.8	13 διαλείπουσες / 7 εμμένουσες	14 ήπιες / 6 μετρίου-προς-σοβαρού βαθμού	533.9	2.3

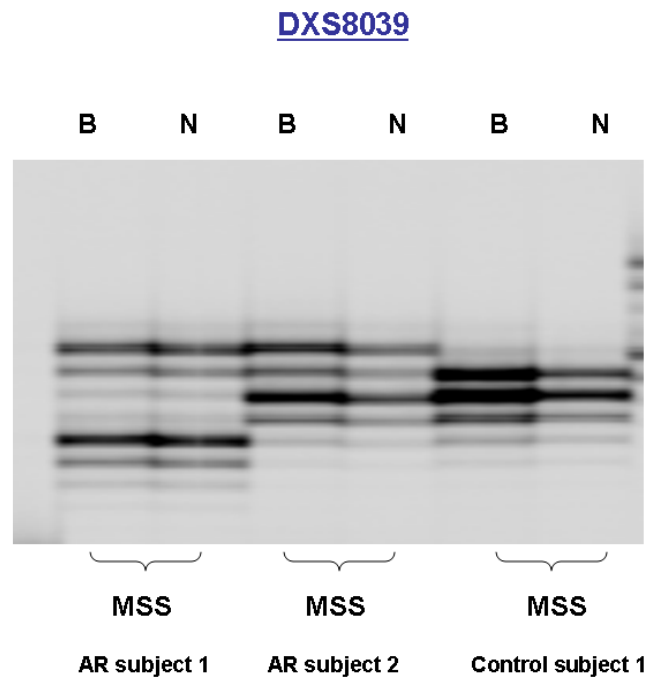
Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά, κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ολική IgE (φυσιολογικές τιμές ≤ 180 IU/ml)	Υψηλότερη ανευρεθείσα τάξη ειδικής IgE
1	Θ	48	39	0
2	Θ	27	20.2	0
3	A	27	73.8	0
4	A	32	12	0
5	Θ	20	15.2	0
6	Θ	31	7	0
7	Θ	39	24.6	0
8	A	59	25.8	0
Μέσες και / ή ολικές τιμές	5 θήλεα / 3 άρρενες	35.4	27.2	0

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά των ατόμων της ομάδας ελέγχου που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

α/α	Δείκτες	Χρωμοσωμικές περιοχές	Βιβλιογραφική αναφορά
1.	D16S289	16q23-16q24	24, 26-28
2.	D4S2394	4q28.2	5
3.	D4S1651	4q25	5, 25
4.	DXS8039	Xp21.2	25
5.	D3S3606	3q21.3	6, 24
6.	D2S2113	2p13.3	6

Πίνακας 3. Οι δείκτες μικροδορυφορικού DNA που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και η χρωμοσωμικές περιοχές στις οποίες αντιστοιχούν.



Εικόνα 1. Αποτελέσματα κατά την ηλεκτροφόρηση ενδεικτικά μικροδορυφορικής σταθερότητας για ένα από τους δείκτες (DXS8039) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη. Απεικονίζονται τα αποτελέσματα 3 ατόμων, 2 με αλλεργική ρινίτιδα και 1 από την ομάδα ελέγχου. B= DNA από περιφερικό αίμα; N= DNA από ρινικά κυτταρολογικά δείγματα; MSS= σταθερότητα μικροδορυφορικού DNA.

Βιβλιογραφία

1. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Joint Task Force summary statements on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(5 Pt 2):474-477.
2. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. A brush method to harvest cells from the nasal mucosa for microscopic and biochemical analysis. *J Immunol Methods* 1988; 112:37-42.
3. Howarth PH, Persson CGA, Meltzer EO et al. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3):S414-S441.
4. Haagerup A, Bjerke T, Schoitz PO et al. Allergic rhinitis – a total genome scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *European J Hum Gen* 2001;9:945-952.
5. Kurz T, Altmueller J, Strauch K et al. A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 2005; 60:192-199.
6. Thomas NS, Wilkinson J, Holgate ST. The candidate region approach to the genetics of asthma and allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 15 (suppl 4):144-151.

7. Haagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO et al. Asthma and atopy – a total genome scan for susceptibility genes. *Allergy* 2002; 57:680-686.
8. Haagerup A, Borglum AD, Binderup AG, Kruse TA. Fine-scale mapping of type I allergy candidate loci suggests central susceptibility genes on chromosomes 3q, 4q and Xp. *Allergy* 2004; 59(1):88-94.
9. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108:5174-334.
10. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 2:3-10.
11. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-304.
12. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE et al. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:579-587.

13. Bousquet J, Jacquot W, Vignola AM et al. Allergic rhinitis: A disease remodeling the airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):43-49.
14. Benson M, Svensson PA, Adner M et al. DNA microarray analysis of chromosomal susceptibility regions to identify candidate genes for allergic disease: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:813-819.
15. Paraskakis E, Sourvinos G, Passam F et al. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:951-955.
16. Brasch - Andersen C, Haagerup A, Borglum AD et al. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic diseases. *J Med Genet* 2006; 43:e10.

Κεφάλαιο 2

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑΣ ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΟΥ DNA ΣΕ ΡΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ

Σκοπός

Οι αλλοιώσεις του μικροδορυφορικού DNA αποτελούν ανιχνεύσιμο φαινόμενο σε κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ [1]. Επιπλέον έχει ήδη αποδειχθεί ότι συνυπάρχει φλεγμονή στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με ΧΑΠ εμφανίζοντας παρόμοια χαρακτηριστικά με τους κατώτερους αεραγωγούς [2]. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική βλαπτική επίδραση του καπνίσματος κατά μήκος της αναπνευστικής οδού, η πιθανότητα ανίχνευσης αλλοιώσεων σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA στο ανώτερο αναπνευστικό ασθενών με ΧΑΠ εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η ανίχνευση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με ΧΑΠ και η σύγκριση τους με κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων των ίδιων ατόμων.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Συνολικά μελετήθηκαν 20 ασθενείς με ΧΑΠ. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη αναφορικά με τη ΧΑΠ ήταν σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρίας [3]. Τα κριτήρια αυτά περιλάμβαναν, σε συνδυασμό με ιστορικό καπνίσματος, βήχα και απόχρεμψη, δύσπνοια στην προσπάθεια, μη αναστρέψιμη αποφρακτική εικόνα στη σπιρομέτρηση, καθώς και απουσία ιστορικού ατοπίας και βρογχικού άσθματος. Άτομα με ιστορικό αναπνευστικής λοίμωξης εντός 6 εβδομάδων από τη μελέτη καθώς και ιστορικό καρκίνου, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον μελετήθηκε και μια ομάδα ελέγχου που περιλάμβανε 8 άτομα, μη καπνιστές, με ιστορικό και κλινική εικόνα αρνητικά για ΧΑΠ ή ατοπία.

Διενεργήθηκε λήψη ρινικού κυτταρολογικού δείγματος, πτυέλων και περιφερικού αίματος από κάθε άτομο. Η λήψη όλων των κυτταρολογικών δειγμάτων έγινε με τυπική μέθοδο, με χρήση βούρτσας, από τον ίδιο γιατρό [4, 5]. Η πρόκληση πτυέλων έγινε μετά από εισπνοή ατμών υπέρτονου φυσιολογικού ορού με χρήση νεφελοποιητή. Όλα τα κυτταρολογικά δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -70°C .

Λήψη κυτταρολογικού δείγματος ρινός

Χρησιμοποιείται nylon βούρτσα μήκους 2cm τοποθετημένη στην άκρη μεταλλικού στυλεού με πλαστικό κάλυμμα. Με τη βοήθεια ρινοσκοπίου Kilian διενεργείται πρόσθια ρινοσκόπηση και η βούρτσα εισάγεται στη μύτη υπό άμεση όραση μεταξύ της κάτω ρινικής κόγχης και του ρινικού διαφράγματος,. Η εισαγωγή γίνεται καθ' όλο το μήκος της βούρτσας και εν συνεχεία αφαιρείται αμέσως με μια ελαφρά περιστροφική κίνηση. Η διαδικασία αυτή γίνεται χωρίς τοπική αναισθησία ή άλλη προετοιμασία της ρινός και είναι πολύ καλά ανεκτή από τον εξεταζόμενο. Εν συνεχεία η βούρτσα τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωληνάριο με 2ml φυσιολογικό ορό όπου τινάσσεται επίμονα και ακολούθως στραγγίζεται στα τοιχώματα του σωληναρίου.

Εκχύλιση χρωμοσωμικού DNA από ρινικά κυτταρολογικά δείγματα και δείγματα περιφερικού αίματος

Η εκχύλιση χρωμοσωμικού DNA από τα ρινικά κυτταρολογικά δείγματα, τα πτύελα και το περιφερικό αίμα έγινε με τη χρήση των τυποποιημένων συσκευασιών QIAamp για ιστούς και αίμα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Qiagen Extraction Kits, QIAamp DNA Blood Maxi and Mini Kits, QIAGEN Inc). Στη συνέχεια τα δείγματα DNA αποθηκεύτηκαν στους 4⁰ C.

Αλυσιδωτή αντίδραση με πολυμεράση (PCR)

Η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης με πολυμεράση (polymerase chain reaction) επινοήθηκε το 1985 από τον Mullis και τους συνεργάτες του και επιτυγχάνει την ειδική ενίσχυση με εκθετικό τρόπο συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA ώστε να καθίσταται δυνατή η μελέτη τους και ο περαιτέρω χειρισμός τους. Η ειδικότητα της PCR αντίδρασης ως προς την αλληλουχία που πρόκειται να ενισχυθεί εξαρτάται από τους εκκινητές.

Το υπόστρωμα DNA επώαστηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιείχε: το ζεύγος των εκκινητών (ένας εκκινητής για ευθεία και ένας για ανάστροφη υβριδοποίηση στις αλληλουχίες κάθε μικροδορυφορικού δείκτη – forward and reverse primers), θερμοανθεκτική *Taq*-DNA πολυμεράση, μίγμα dNTPs, θειικό αμμώνιο, β-μερκαπτοαιθανόλη, χλωριούχο μαγνήσιο, Tris-HCL (pH=8.5), 1% Triton-X-100 και λευκωματίνη βοείου ορού.

Η τεχνική της PCR εφαρμόστηκε σε 50 μl τελικού αντιδρώντος όγκου, με την χρήση των τυποποιημένων συσκευασιών Qiagen Taq PCR Core Kit (QIAGEN Inc), σε PTC-100 θερμικό cyclor (M.J.Research Inc., Watertown, MA, USA). Οι εκκινητές ευθείας υβριδοποίησης σημάνθηκαν με το Licor IR800 fluorochrome. Αρχικά έγινε θερμική αποδιάταξη (denaturation) του DNA για 5 λεπτά στους 95 βαθμούς Κελσίου. Στη συνέχεια έγινε ο πολυμερισμός του DNA, δηλαδή

υβριδισμός των εκκινητών στους 55 βαθμούς Κελσίου και σύνθεση των θυγατρικών αλυσίδων DNA στους 72 βαθμούς Κελσίου. Τα τρία στάδια (θερμική αποδιάταξη, υβριδισμός, σύνθεση DNA) επαναλήφθηκαν για 30 διαδοχικούς κύκλους για την ενίσχυση των προϊόντων της αντίδρασης.

Τα προϊόντα της αντίδρασης αναλύθηκαν και οπτικοποιήθηκαν με ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα πολυακρυλαμιδίου Long Ranger 8% (BMA, Rockland, Me, USA) και πηκτώματα ουρίας 7M για ενίσχυση, σε ένα Licor 4200 DNA sequencer (Lincoln, NE, USA). Τέλος τα αλληλόμορφα μετρήθηκαν με την βοήθεια του λογισμικού GeneProfiler v3.54 (SCANALYTICS, USA).

Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 9 πολυμορφικοί δείκτες για τη μελέτη της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA. Όλοι οι δείκτες βρίσκονται κοντά σε γονίδια που έχουν στο παρελθόν συσχετισθεί με την παθογένεια της ΧΑΠ [6-9]. Λεπτομερής περιγραφή των δεικτών αυτών γίνεται στον **Πίνακα 1**. Η επιλογή των αλληλουχιών των μικροδορυφορικών δεικτών έγινε μέσω της βάσης δεδομένων NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Αποτελέσματα

Οι δημογραφικές παράμετροι, το ιστορικό καπνίσματος και οι μέσες τιμές των σπιρομετρήσεων για τις 2 ομάδες ατόμων που μελετήθηκαν φαίνονται στον **Πίνακα 2**. Εκχύλιση DNA έγινε με επιτυχία σε επαρκείς ποσότητες από όλα τα κυτταρολογικά δείγματα. Τα αποτελέσματα της αστάθειας μικροδορυφορικού DNA στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**. Αστάθεια μικροδορυφορικού DNA δεν παρατηρήθηκε σε κανένα δείγμα πτυέλων της ομάδας ελέγχου. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε αστάθεια σε κανένα ρινικό κυτταρολογικό δείγμα και από τις 2 ομάδες. Στην **Εικόνα 1** απεικονίζεται αντιπροσωπευτικό δείγμα σταθερότητας μικροδορυφορικού DNA σε ρινικό κυτταρολογικό δείγμα ασθενούς με ΧΑΠ, ενώ στην **Εικόνα 2** απεικονίζεται παράδειγμα αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε δείγμα πτυέλων του ίδιου ασθενούς.

Συζήτηση

Το κάπνισμα αποτελεί, ως γνωστό, το σημαντικότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση της ΧΑΠ. Πάρα την αποδεδειγμένη όμως σχέση του καπνίσματος με τη νόσο, είναι γεγονός ότι μόνο μερικοί από τους καπνιστές εκδηλώνουν την κλινική εικόνα της ΧΑΠ, εγείροντας την υποψία ύπαρξης γενετικά καθορισμένης

ευαισθησίας. Διάφορες μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν προτείνει αρκετά υποψήφια γονίδια που πιθανά σχετίζονται με την παθογένεια της ΧΑΠ [7, 10, 11].

Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA, αρχικά παρατηρήθηκε στον καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου θεωρήθηκε ότι λάθη κατά την αντιγραφή του DNA τα οποία δεν «επιδιορθώθηκαν», οδήγησαν στον κακοήγη μετασχηματισμό των κυττάρων. Πολλές άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA αποτελεί κοινό εύρημα στους περισσότερους καρκίνους όπως στον καρκίνο του πνεύμονα, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του προστάτη, της κεφαλής και του τραχήλου, της ουροδόχου κύστης κ.α. [12-15]. Στη συνέχεια πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν την πιθανότητα ανίχνευσης του φαινομένου σε χρόνια νοσήματα που δεν σχετίζονται με καρκίνο, όπως η σαρκοείδωση, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση και το βρογχικό άσθμα με θετικά αποτελέσματα [1, 16, 17].

Πρόσφατες μελέτες από τους Σιαφάκα και συνεργάτες έδειξαν ότι σωματικές γενετικές μεταλλάξεις όπως η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA αποτελούν ανιχνεύσιμα φαινόμενα σε δείγματα πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη για την εντόπιση γενετικής προδιάθεσης για τη ΧΑΠ, υποδεικνύοντας αποσταθεροποίηση του γενώματος σε διάφορους τύπους. Η

αποσταθεροποίηση αυτή θεωρείται ότι μπορεί να είναι το αποτέλεσμα οξειδωτικού stress που όχι μόνο οδηγεί σε προϊόντα DNA τα οποία είναι δυνητικά μεταλλαξιογόνα, αλλά επιπλέον προκαλεί «χαλάρωση» στους προστατευτικούς μηχανισμούς του DNA, καταστέλλοντας σημαντικά γονίδια του συστήματος MMR (mismatch repair system). Έτσι, η μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης του γενώματος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας [10].

Παρόλο που το σύστημα MMR αποτελεί το επίκεντρο των περισσότερων ερευνών σχετικά με την αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA, υπάρχουν ερευνητές που συσχετίζουν το φαινόμενο αυτό με άλλο σύστημα επιδιόρθωσης του γενώματος και συγκεκριμένα το BER (base excision repair system). Με βάση τη δική τους θεωρία, το παραπάνω σύστημα υπερλειτουργεί σε συνθήκες χρόνιας φλεγμονής οδηγώντας τελικά σε αποσταθεροποίηση του γενώματος και αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA [18, 19]. Ανεξάρτητα πάντως από το ποιά ή ποιά μεταξύ των συστημάτων επιδιόρθωσης του DNA είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA το ποιά ακριβώς είναι η σημασία του γεγονότος αυτού αποτελεί ερώτημα που δεν έχει πλήρως απαντηθεί ακόμα.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν φλεγμονή στο ρινικό βλεννογόνο που χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό CD8+ T λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Επιπλέον, η

μεταπλασία του επιθηλίου από αναπνευστικού τύπου σε πολύστοιβο πλακώδες αποτελεί την κυριότερη δομική αλλαγή που παρατηρείται στο ρινικό βλεννογόνο των ασθενών αυτών. Συνολικά, έχουν παρατηρηθεί πολλές ομοιότητες στα χαρακτηριστικά της φλεγμονής και τις δομικές αλλαγές μεταξύ των βλεννογόνων της ρινός και των βρόγχων σε ασθενείς με ΧΑΠ [2]. Με αφορμή τις ομοιότητες αυτές πραγματοποιήσαμε τη μελέτη αυτή, συγκρίνοντας τις αλλοιώσεις των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών στη ΧΑΠ, σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA. Παρόλο που αστάθεια μικροδορυφορικού DNA ανευρέθηκε σε δείγματα πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ όπως αναμενόταν, αντιθέτως δε βρέθηκαν παρόμοιες αλλοιώσεις στα ρινικά κυτταρολογικά δείγματα των ίδιων ατόμων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA σε συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές δεν είναι μόνο ειδικό εύρημα για τη νόσο, όπως ήταν ήδη γνωστό, αλλά είναι και ειδικό εύρημα για τον ιστό στόχο της νόσου, δηλαδή τους πνεύμονες. Έτσι, αν υποθεθεί ότι το μικροδορυφορικό DNA ασκεί λειτουργικό προστατευτικό ρόλο «προασπίζοντας» το γένωμα από τις βλαπτικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, όπως έχει ήδη προταθεί, ο ρόλος του αυτός χάνεται μέσω γενετικών αλλαγών που λαμβάνουν μέρος ειδικά στους κατώτερους αεραγωγούς [2, 20]. Τα αποτελέσματα μας ενισχύουν επιπλέον την υπόθεση ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο γενετικό εργαλείο ανίχνευσης στη μοριακή

επιδημιολογία, εντοπίζοντας τους καπνιστές που είναι επιρρεπείς στο να εμφανίσουν ΧΑΠ.

α/α	Μικροδορυφορικοί δείκτες	Χρωμοσωμικές θέσεις	Υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με ΧΑΠ
1	RH70958	2p12	-CD8 αντιγόνο, β πολυπεπίδια 1 & 2
2	D5S207	5q31.3-q33.3	-Ιντερλευκίνη 4 (IL-4) -b2- αδρενεργικός υποδοχέας
3	D6S344	6p25	-PI6, -PI9
4	D6S263	6p23-p24.2	-Ενδοθηλίνη-1
5	G29802	10q22	-PRF1
6	D13S71	13q32	-TNF ligand superfamily, μέλος 13B
7	D14S588	14q23-14q24	-PTGDR (προσταγλανδίνη D2 υποδοχέας (DP))
8	D14S292	14q32.1-32.3	-Άλφα-1-αντιθρυψίνη -Άλφα-1-αντιχυμοθρυψίνη
9	D17S250	17q11.2-q12	-Apoptosis-antagonizing transcription factor -Μεταφορέας σεροτονίνης -Signal transducer and activator of transcription 5B (STAT5B).

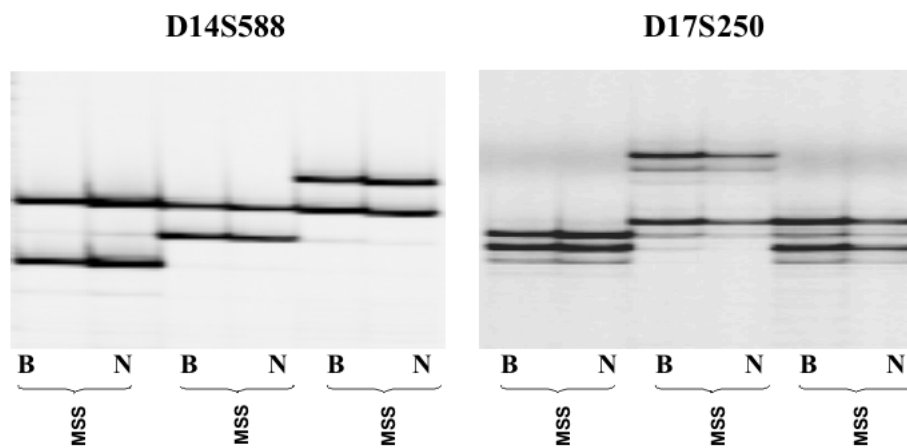
Πίνακας 1. Αναλυτική περιγραφή των δεικτών μικροδορυφορικού DNA που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη.

Στοιχεία ασθενών	ΧΑΠ	Ομάδα ελέγχου
Αριθμός ατόμων	20	8
Άνδρες/γυναίκες	16 /4	5/3
Ηλικία σε έτη	65 ± 7	59±18
Κάπνισμα, πακέτα-έτη	48 ± 7	Μη καπνιστές
FEV ₁ (% pred)	54 ± 23	92±4*
FVC (% pred)	74 ± 21	88±4*
FEV ₁ /FVC (% pred)	56 ± 11	83±8*

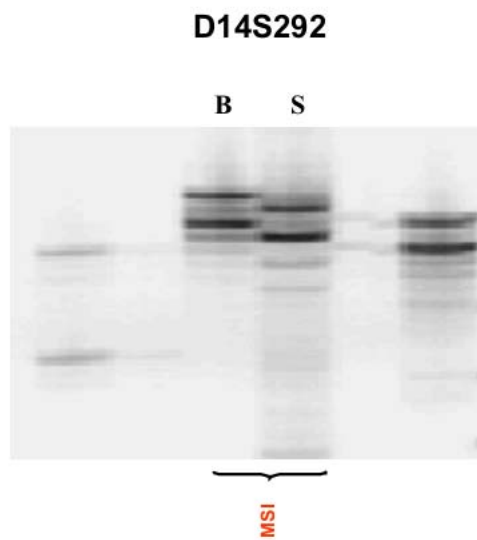
Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ και των ατόμων της ομάδας ελέγχου που συμμετείχαν στη μελέτη.

Microsatellite marker	Chromosome	Microsatellite Instability			
		COPD Patients		Normal Subjects	
		Sputum (n=20)	Nasal (n=20)	Sputum (n=8)	Nasal (n=8)
RH70958	2p12	0	0	0	0
D5S207	5q31.3-5q33.3	0	0	0	0
D6S344	6p25	1 (5%)	0	0	0
D6S263	6p23-p24.2	2 (10%)	0	0	0
G29802	10q22	1 (5%)	0	0	0
D13S71	13q32	0	0	0	0
D14S588	14q22.1	1(5%)	0	0	0
D14S292	14q32.1-32.3	2 (10%)	0	0	0
D17S250	17q11.2-q12	0	0	0	0
TOTAL*		7	0	0	0

Πίνακας 3. Θετικές περιπτώσεις για αστάθεια μικροδορυφορικού DNA ανάλογα με το μικροδορυφορικό δείκτη, τη χρωμοσωμική θέση, το κυτταρολογικό δείγμα και την ομάδα του ατόμου.



Εικόνα 1. Αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα ηλεκτροφόρησης ενδεικτικά μικροδορυφορικής σταθερότητας σε 2 από τους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν (D14S588, D17S250). B=DNA από αιματολογικό δείγμα, N= DNA από ρινικό δείγμα, MSS= σταθερότητα μικροδορυφορικού DNA.



Εικόνα 2. Παράδειγμα αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε έναν από τους δείκτες που μελετήθηκαν (D14S292). B=DNA από αιματολογικό δείγμα, S= DNA από δείγμα πτυέλου, MSI= αστάθεια μικροδορυφορικού DNA.

Βιβλιογραφία

1. Paraskakis E, Sourvinos G, Passam F et al. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in bronchial asthma. *Eur Respir J* 2003;22:951-955.
2. Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax* 2004;59:303-307.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.
4. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. A brush method to harvest cells from the nasal mucosa for microscopic and biochemical analysis. *J Immunol Methods* 1988; 112:37-42.
5. Howarth PH, Persson CGA, Meltzer EO et al. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3):S414-S441.
6. Samara K, Zervou M, Siafakas NM, Tzortzaki EG. Microsatellite DNA instability in benign lung diseases. *Respir Med* 2006; 100:202-211.
7. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116:47-51.

8. Anderson GP, Bozinovski S. Acquired somatic mutations in the molecular pathogenesis of COPD. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(2):71-6.
9. Chizhikov VV, Chikina SIu, Tatosian AG, Chuchalin AG, Zborovskaia IB. Development of chronic obstructive pulmonary disease correlates with mini-and microsatellite locus instability. *Genetika* 2003; May; 39(5):694-701.
10. M. Zervou, E.G. Tzortzaki, D. Makris, M, et al. Differences in Microsatellite DNA level between Asthma and COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(3):472-8.
11. Molfino AN. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125:1929-1940.
12. Aaltonen LA, et al: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-816.
13. Field JK, et al: Microsatellite instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1995; 75:1065-1069.
14. Froudarakis M, Sourvinos G, Fournel P, Bouros D, Vergnon JM, Spandidos DA, Siafakas NM: Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomes 9 and 17 in non-small-cell lung cancer. *Chest* 1998; 113:1091-1094.
15. Mao L, et al: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996; 271:659-662.

16. Vassilakis DA, Sourvinos G, Markatos M, Psathakis K, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D: Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1729-1733.
17. Vassilakis DA, Sourvinos G, Spandidos DA, Siafakas NM, Bouros D: Frequent genetic alterations at the microsatellite level in cytologic sputum samples of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1115-1119.
18. Guo HH, Loeb LA. Tumbling down a different pathway to genetic instability. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1793–1795.
19. Hofseth LJ, Khan MA, Ambrose M. The adaptive imbalance in base excision–repair enzymes generates microsatellite instability in chronic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1887–1894.
20. Martin P, Makepeace K, Hill SA, Hood DW, Moxon ER. Microsatellite instability regulates transcription factor binding and gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(10):3800-4.

Κεφάλαιο 3

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η αλλεργική ρινίτιδα και το βρογχικό άσθμα είναι δύο παθήσεις με πολλές σημαντικές ομοιότητες. Προηγούμενη γνώση της εμφάνισης του φαινομένου της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA σε κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων ασθενών με βρογχικό άσθμα, μας οδήγησε στη διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης του ίδιου φαινομένου σε ρινικά κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα. Εφόσον επιβεβαιωνόταν η παρουσία της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα θα μπορούσε περαιτέρω να μελετηθεί η σχέση του φαινομένου με τη βαρύτητα της νόσου, με κλινικές εξάρσεις και υφέσεις, με την ανταπόκριση στη θεραπεία και την συνύπαρξη ή μελλοντική ανάπτυξη άλλων ατοπικών παθήσεων.

Τα αρνητικά αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι παρά τις σημαντικές τους ομοιότητες, οι 2 παθήσεις εμφανίζουν και διαφορές. Η απουσία της αστάθειας μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα πιθανώς σχετίζεται με την περιορισμένης βαρύτητας αναδιαμόρφωση (remodeling) του ρινικού βλεννογόνου στην αλλεργική ρινίτιδα συγκριτικά με το βλεννογόνο των κατώτερων αεραγωγών στο βρογχικό

άσθμα. Ουσιαστικά όμως η σημασία της εμφάνισης αστάθειας μικροδορυφορικού DNA στο βρογχικό άσθμα δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα, κάτι που αναμένεται από μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, αναμένεται η εντόπιση του κυτταρικού υποπληθυσμού που είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση του φαινομένου στο βρογχικό άσθμα.

Από την άλλη πλευρά, αν υποτεθεί ότι η αστάθεια μικροδορυφορικού DNA σχετίζεται με την αναδιαμόρφωση του ρινικού βλεννογόνου, τότε θα πρέπει να αναζητηθεί σε άλλες ρινικές παθήσεις με βαρύτερες βλεννογονικές αλλοιώσεις, όπως για παράδειγμα οι ρινικοί πολύποδες. Σημειώνεται ότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα εμφάνιση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA στο ρινικό βλεννογόνο σε οποιαδήποτε νόσο.

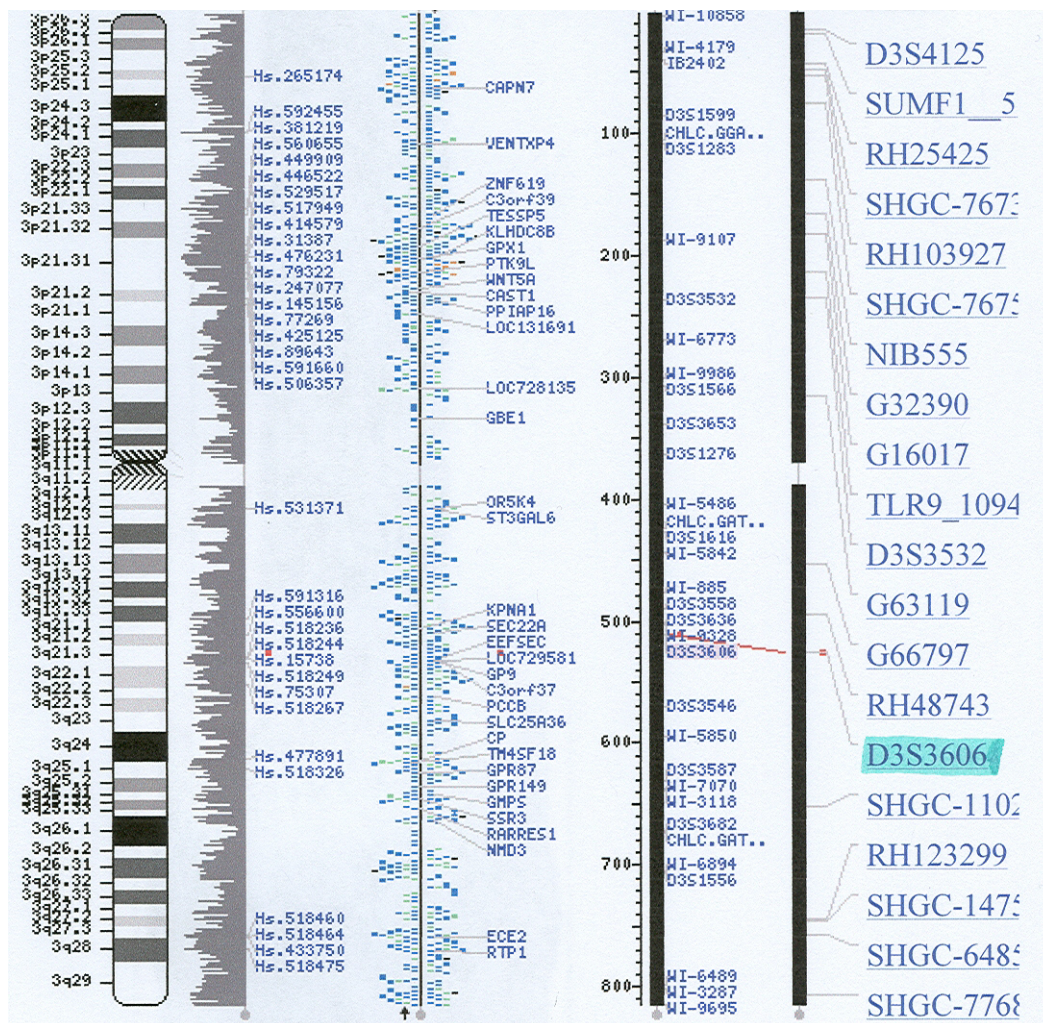
Βέβαια, η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να αποκλείσει με ασφάλεια την πιθανότητα ύπαρξης αστάθειας μικροδορυφορικού DNA στην αλλεργική ρινίτιδα. Η εντόπιση καινούργιων γονιδιακών τόπων που σχετίζονται με την αλλεργική ρινίτιδα θα δώσει το έναυσμα για εκ νέου αναζήτηση του φαινομένου χρησιμοποιώντας μεγαλύτερο αριθμό δεικτών. Στη διεθνή βιβλιογραφία εμφανίζονται πλέον όλο και περισσότερες γενετικές μελέτες που θα πρέπει στο μέλλον να ληφθούν υπόψη.

Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε επιπλέον να εντοπίσουμε το φαινόμενο της αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά

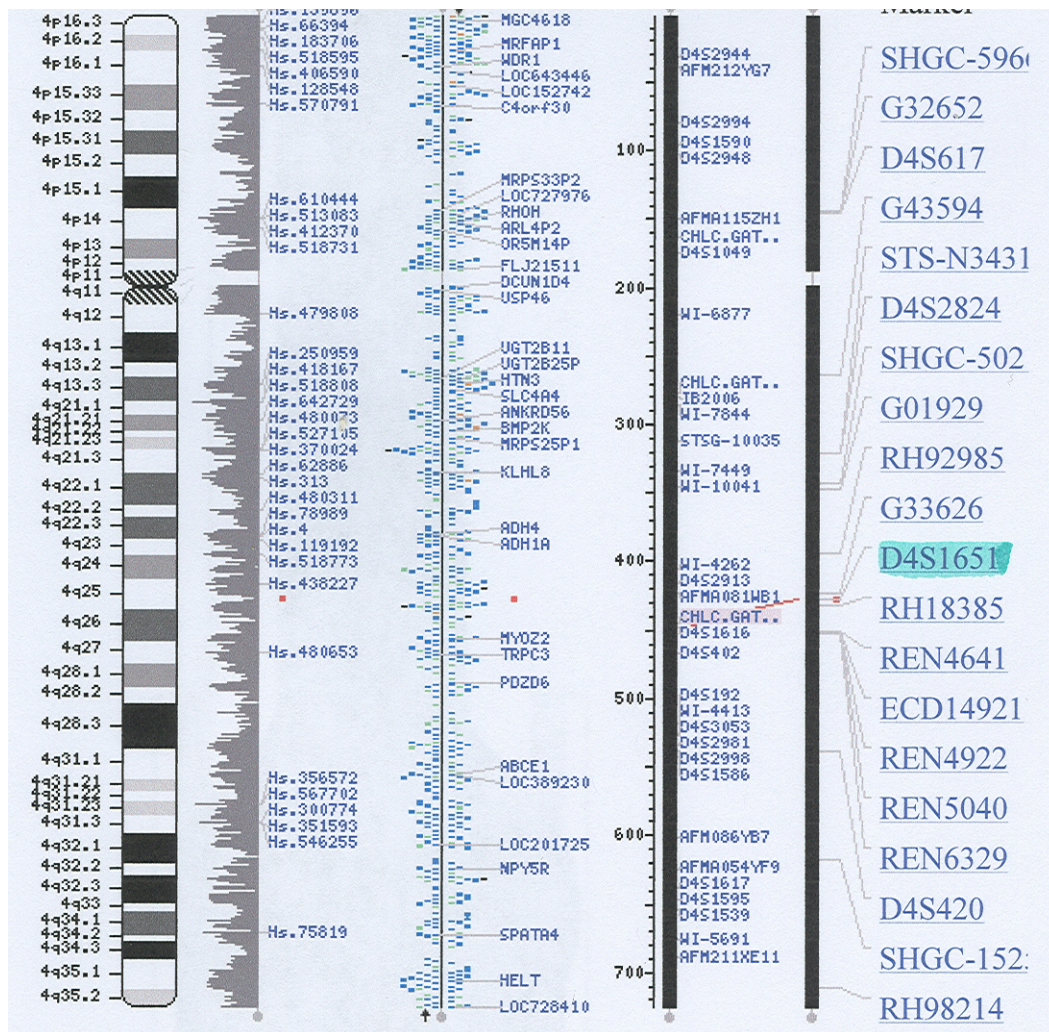
κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με ΧΑΠ. Η έρευνα αυτή βασίστηκε στην ήδη υπάρχουσα γνώση της εμφάνισης του φαινομένου σε δείγματα πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ, καθώς και στη γνώση της τυπικής συνύπαρξης φλεγμονής στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης ήταν αρνητικά για το ρινικό βλεννογόνο. Έτσι, φαίνεται ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA σε συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές δεν είναι μόνο ειδικό εύρημα για τη νόσο, όπως ήταν ήδη γνωστό, αλλά είναι και ειδικό εύρημα για τον ιστό στόχο της νόσου, δηλαδή τους πνεύμονες. Τα αποτελέσματα μας ενισχύουν επιπλέον την υπόθεση ότι η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο γενετικό εργαλείο ανίχνευσης στη μοριακή επιδημιολογία, εντοπίζοντας τους καπνιστές που είναι επιρρεπείς στο να εμφανίσουν ΧΑΠ. Η πλήρης πάντως αποσαφήνιση της σημασίας της εμφάνισης του φαινομένου στη ΧΑΠ, καθώς και του κυτταρικού υποπληθυσμού που είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση του, θα προκύψουν από μελλοντικές έρευνες.

Κεφάλαιο 4

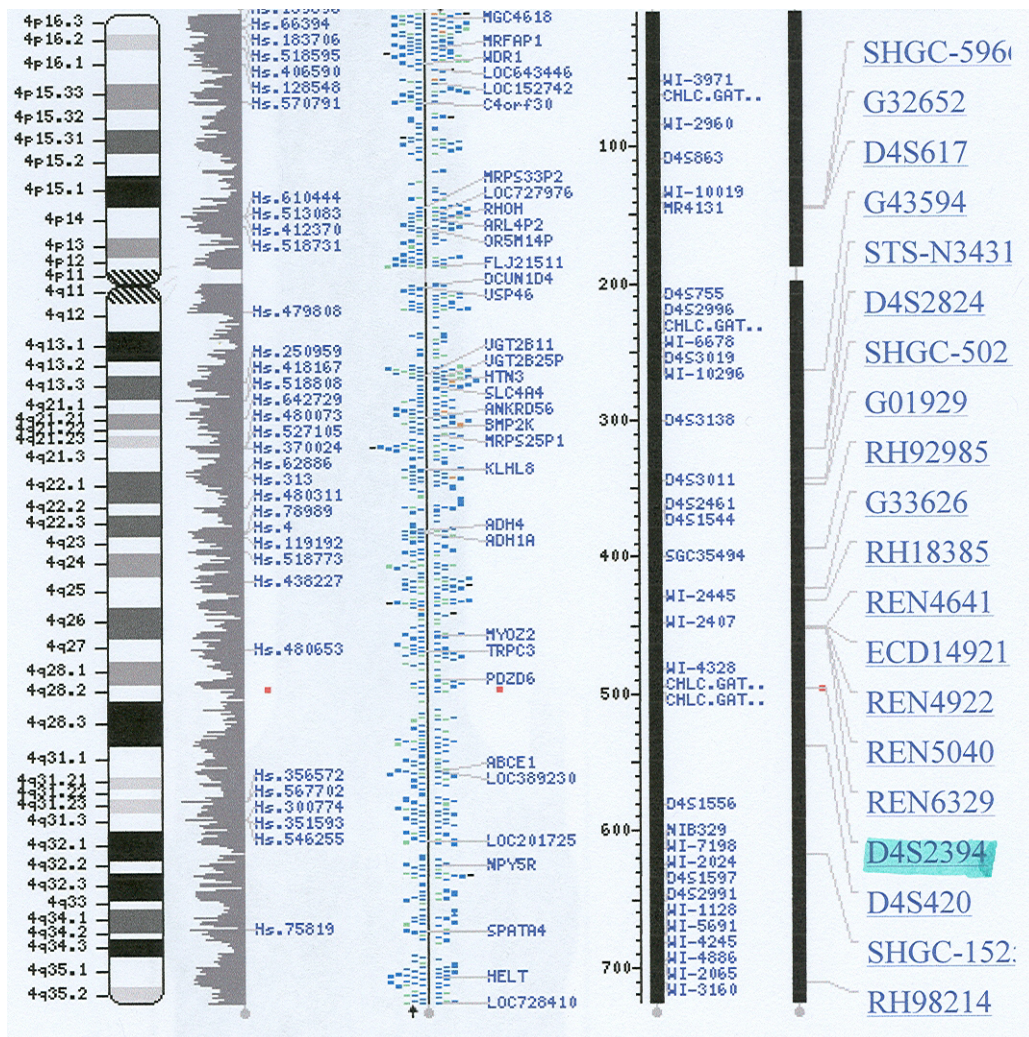
**ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ
ΜΙΚΡΟΔΟΥΦΟΡΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΠΟΥ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**



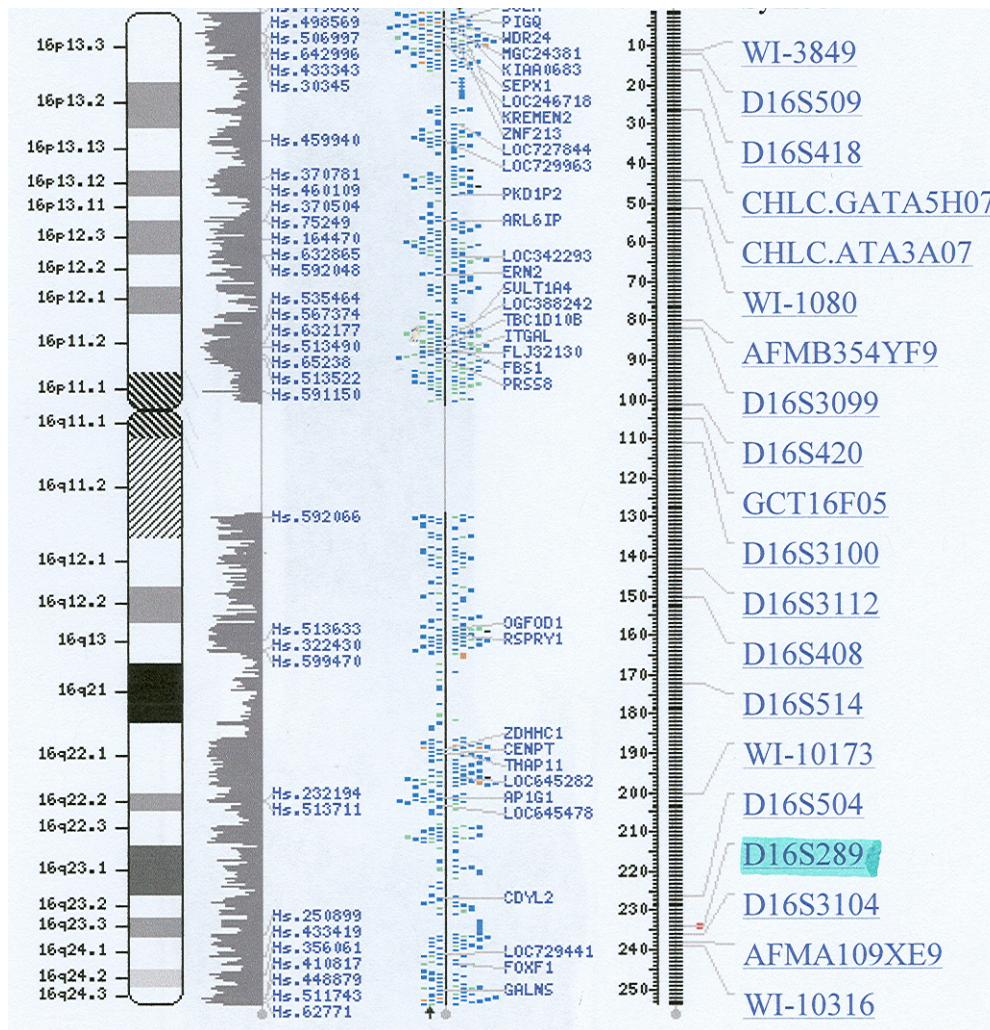
Σχήμα 1. Μικροδορυφορικός δείκτης D3S3606 (αλλεργική ρινίτιδα).



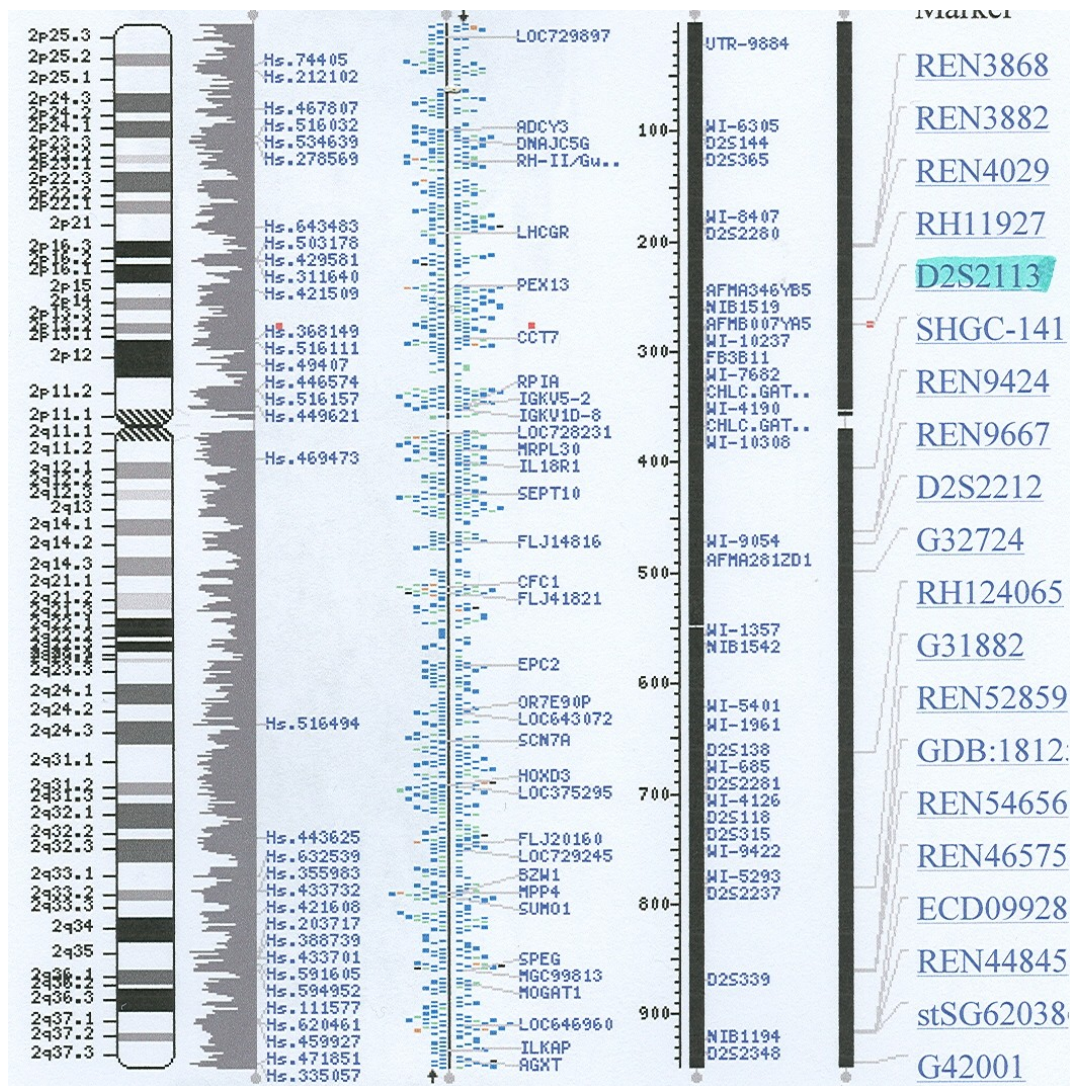
Σχήμα 2. Μικροδορυφορικός δείκτης D4S1651 (αλλεργική ρινίτιδα).



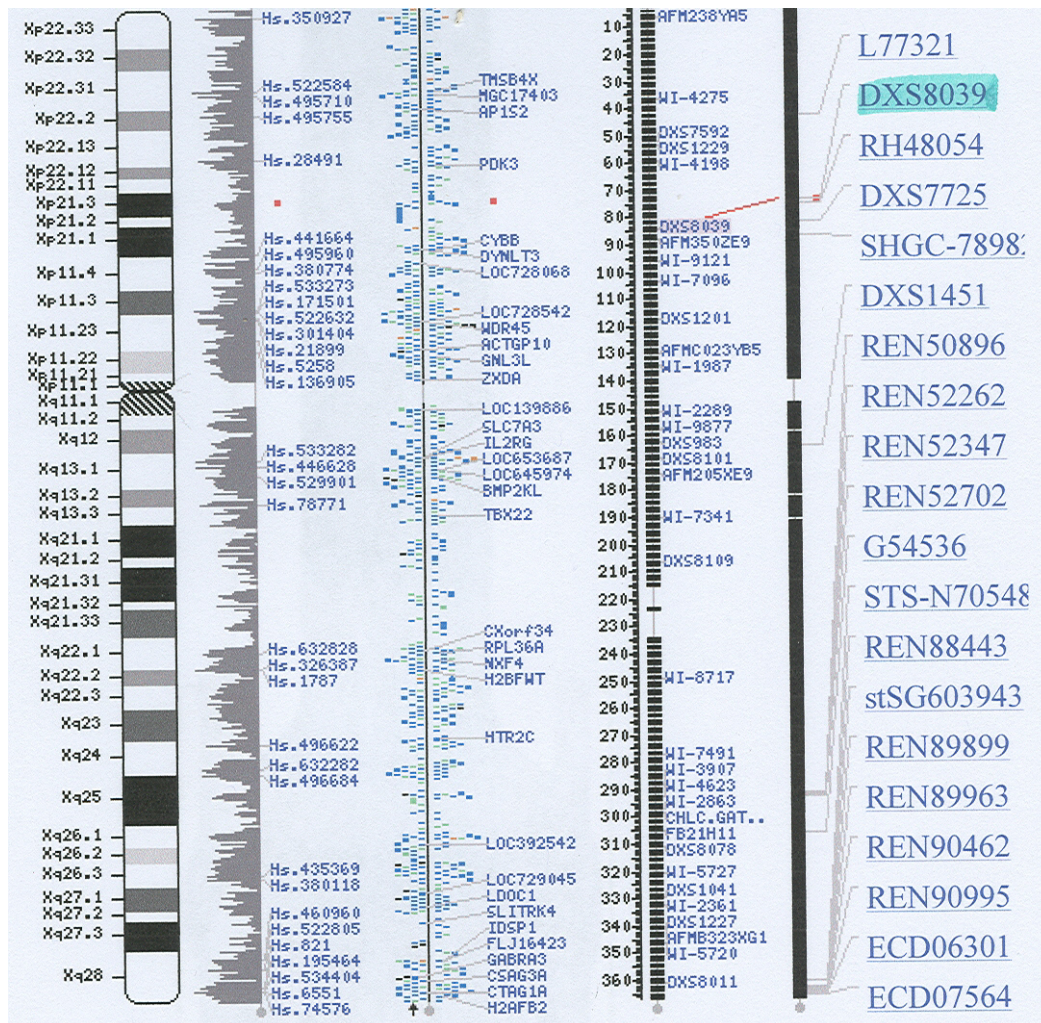
Σχήμα 3. Μικροδορυφορικός δείκτης D4S2394 (αλλεργική ρινίτιδα).



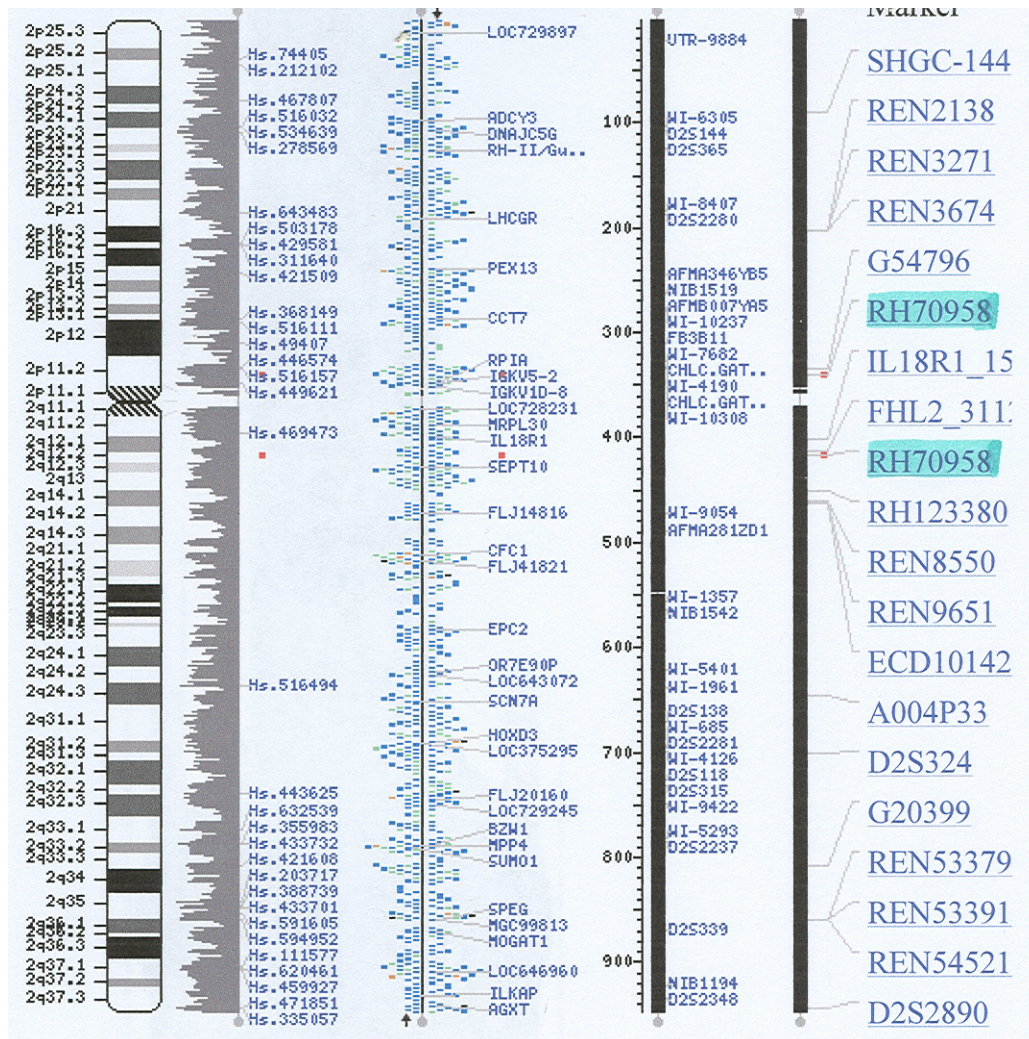
Σχήμα 4. Μικροδορυφορικός δείκτης D16S289 (αλλεργική ρινίτιδα).



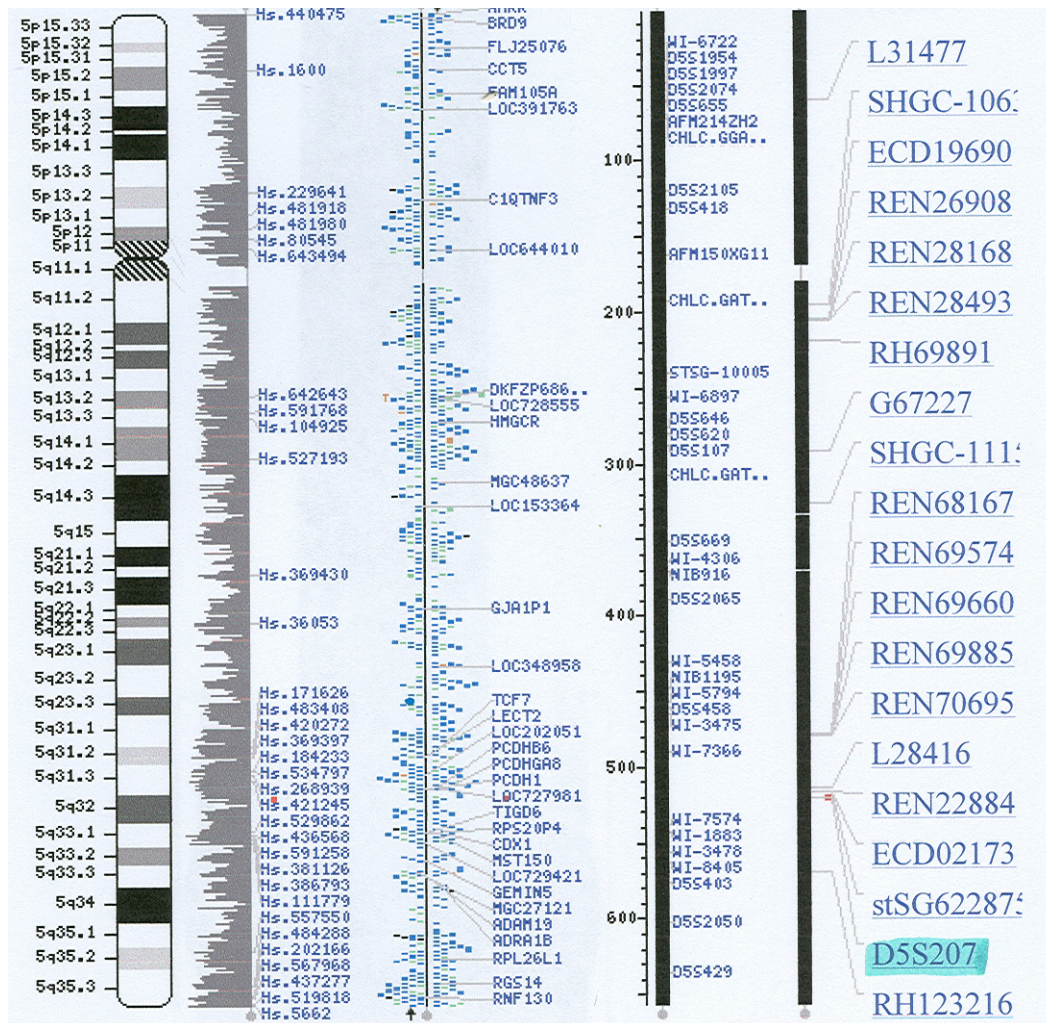
Σχήμα 5. Μικροδορυφορικός δείκτης D2S2113 (αλλεργική ρινίτιδα).



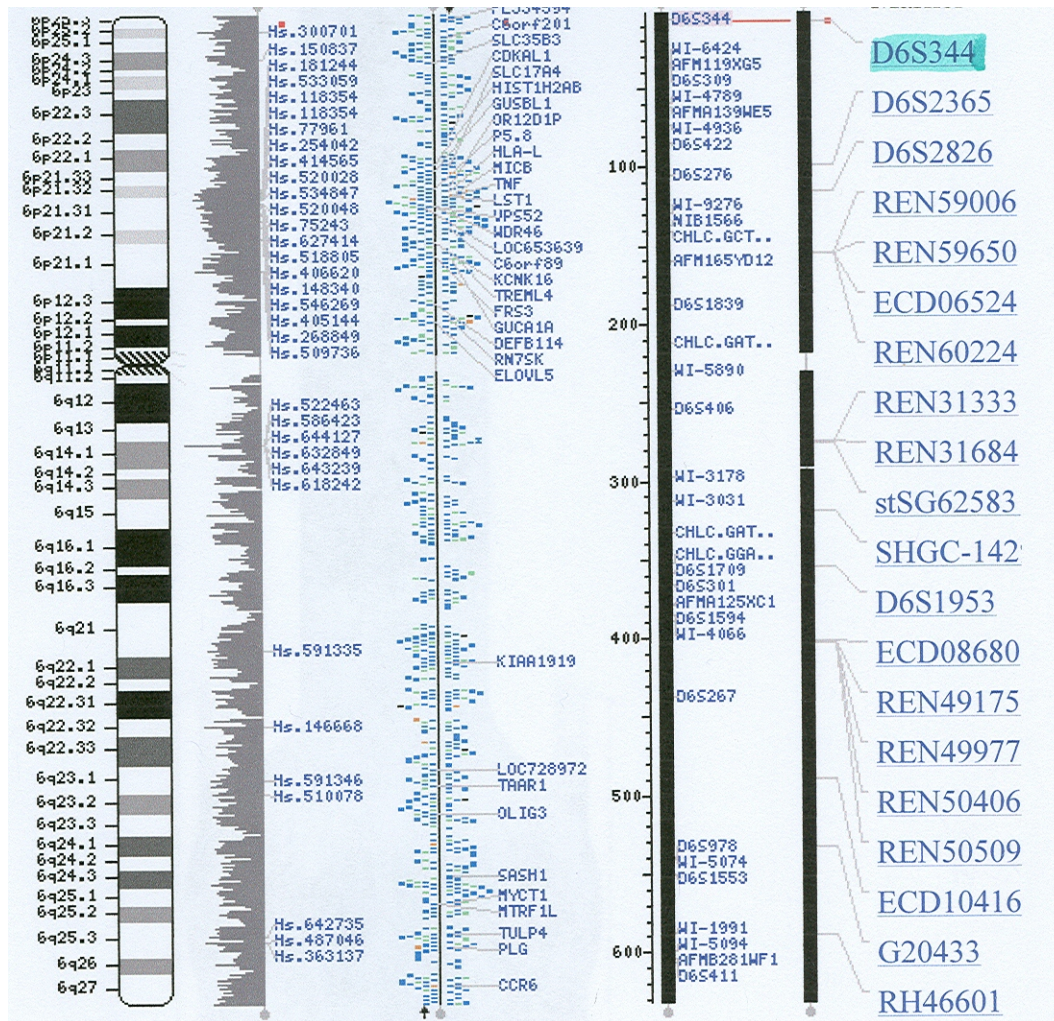
Σχήμα 6. Μικροδορυφορικός δείκτης DXS8039 (αλλεργική ρινίτιδα).



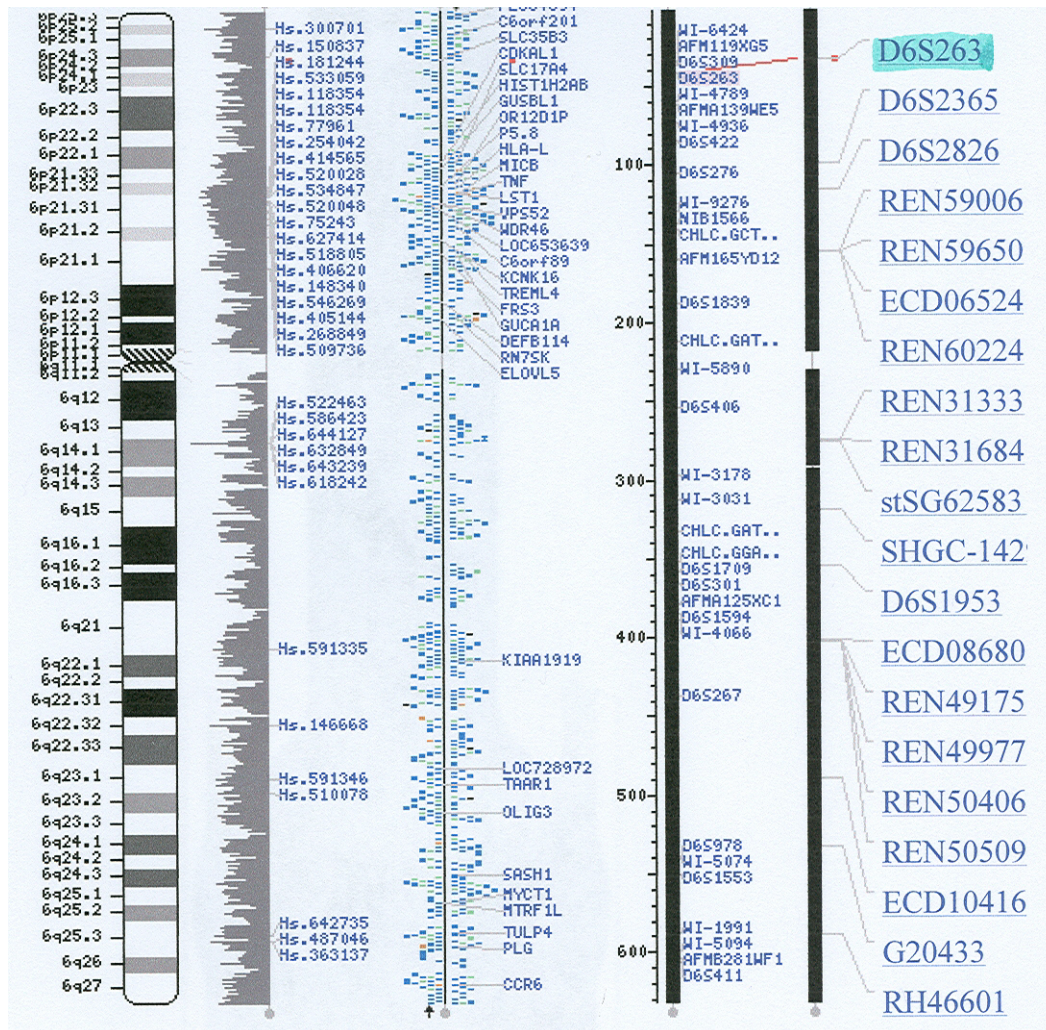
Σχήμα 7. Μικροδορυφορικός δείκτης RH70958 (ΧΑΠ).



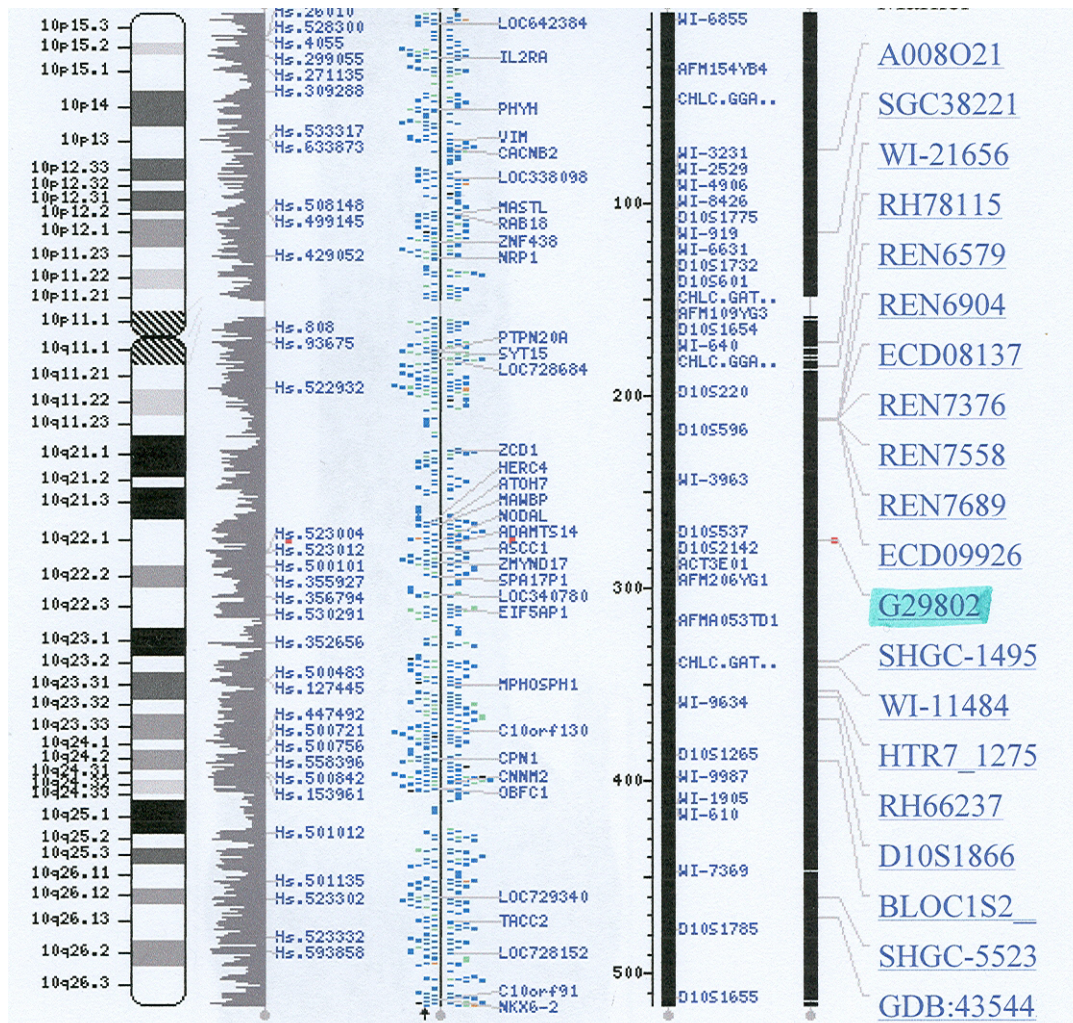
Σχήμα 8. Μικροδορυφορικός δείκτης D5S207 (XΑΙΙ).



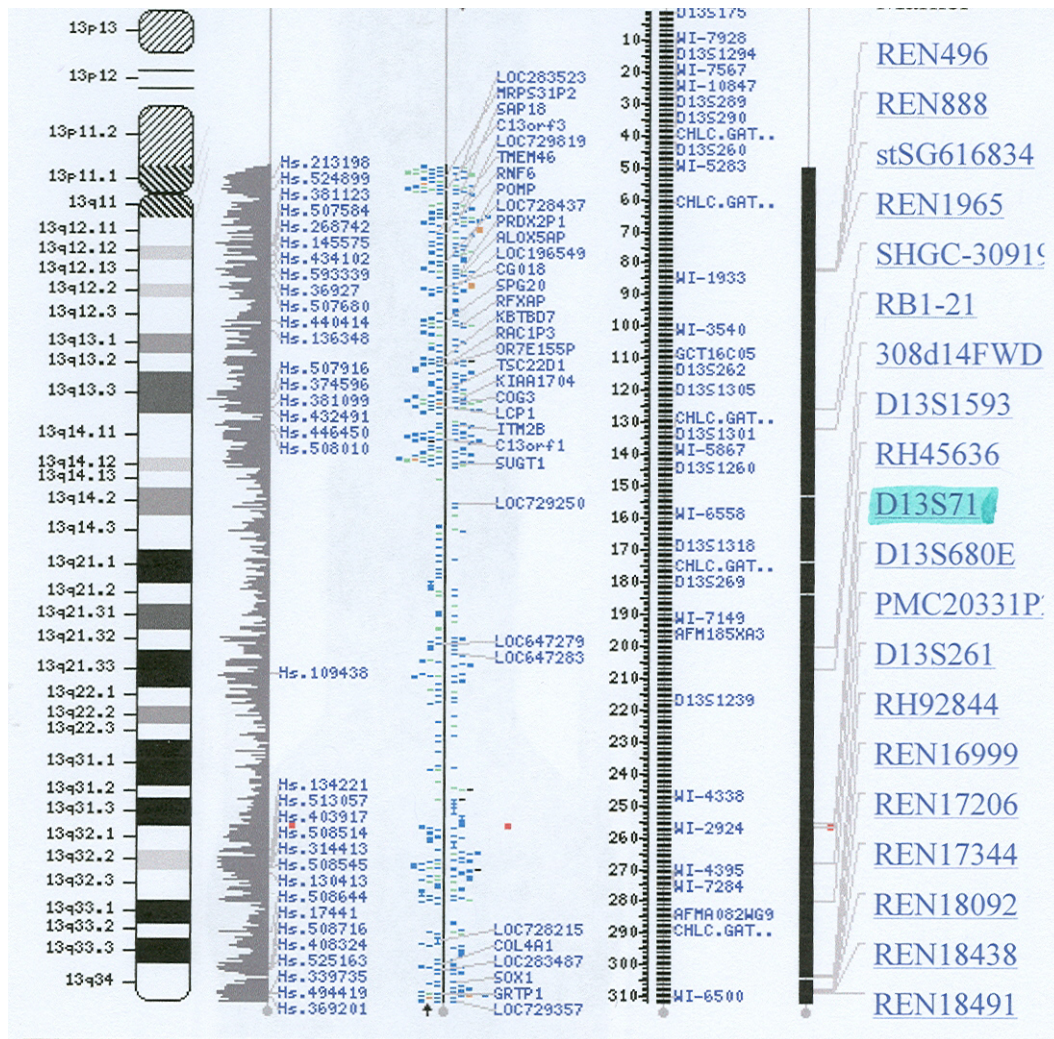
Σχήμα 9. Μικροδορυφορικός δείκτης D6S344 (XΑΠ).



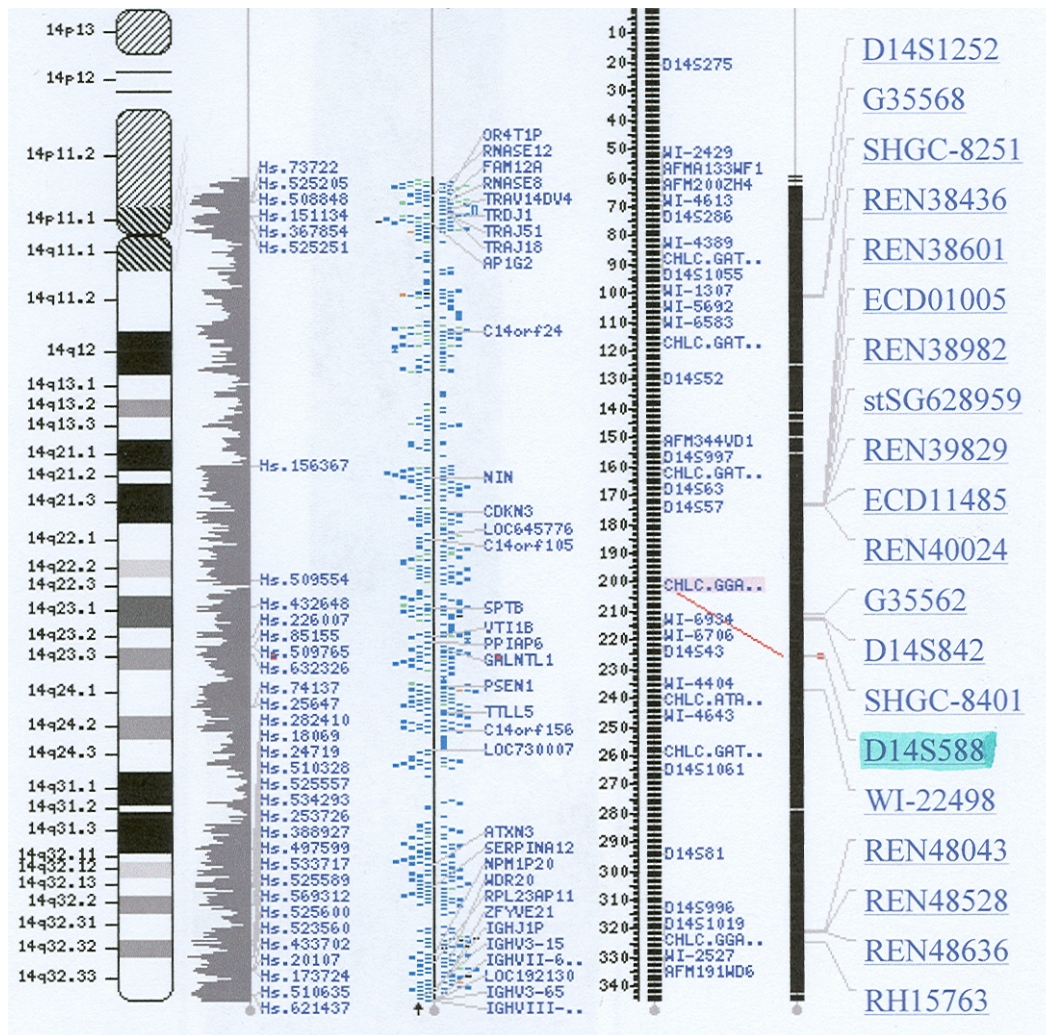
Σχήμα 10. Μικροδορυφορικός δείκτης D6S263 (XΑΠ).



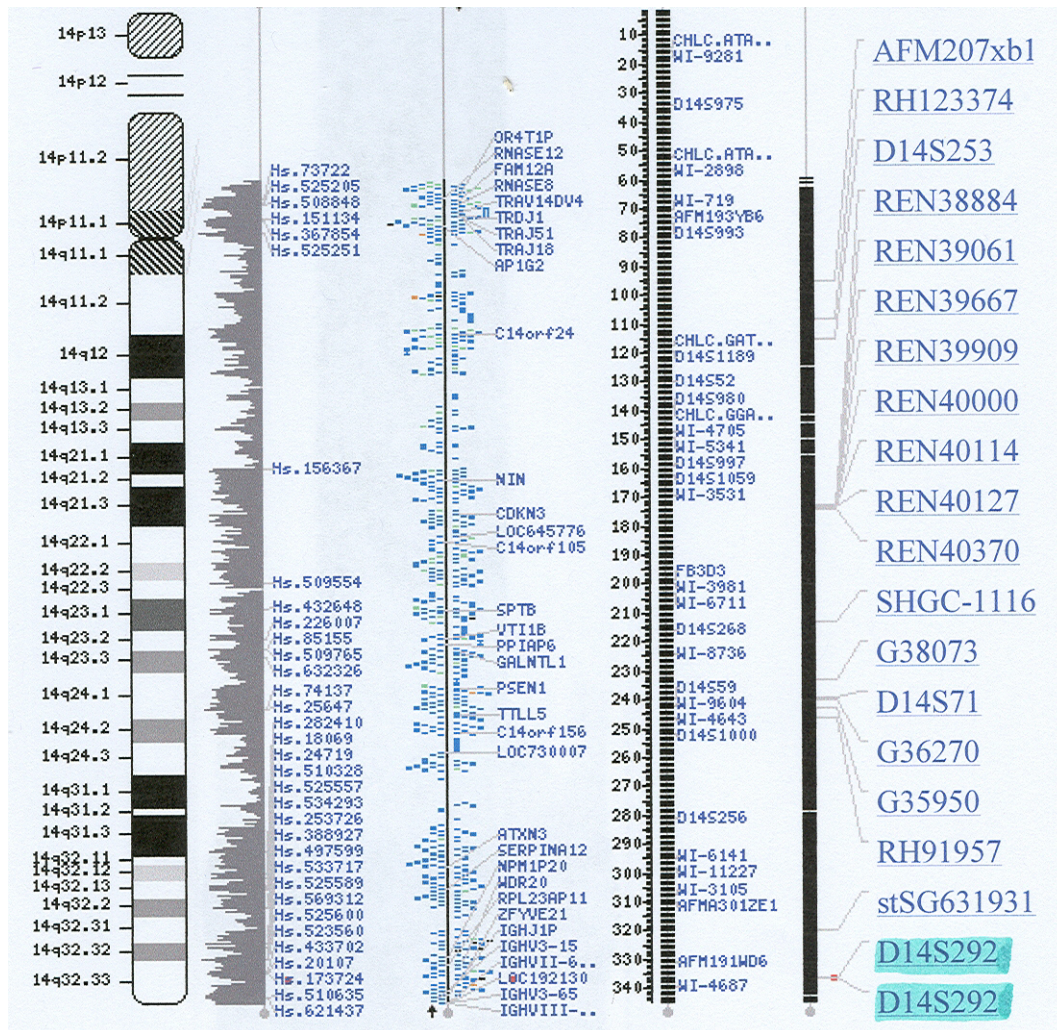
Σχήμα 11. Μικροδορυφορικός δείκτης G29802 (ΧΑΠ).



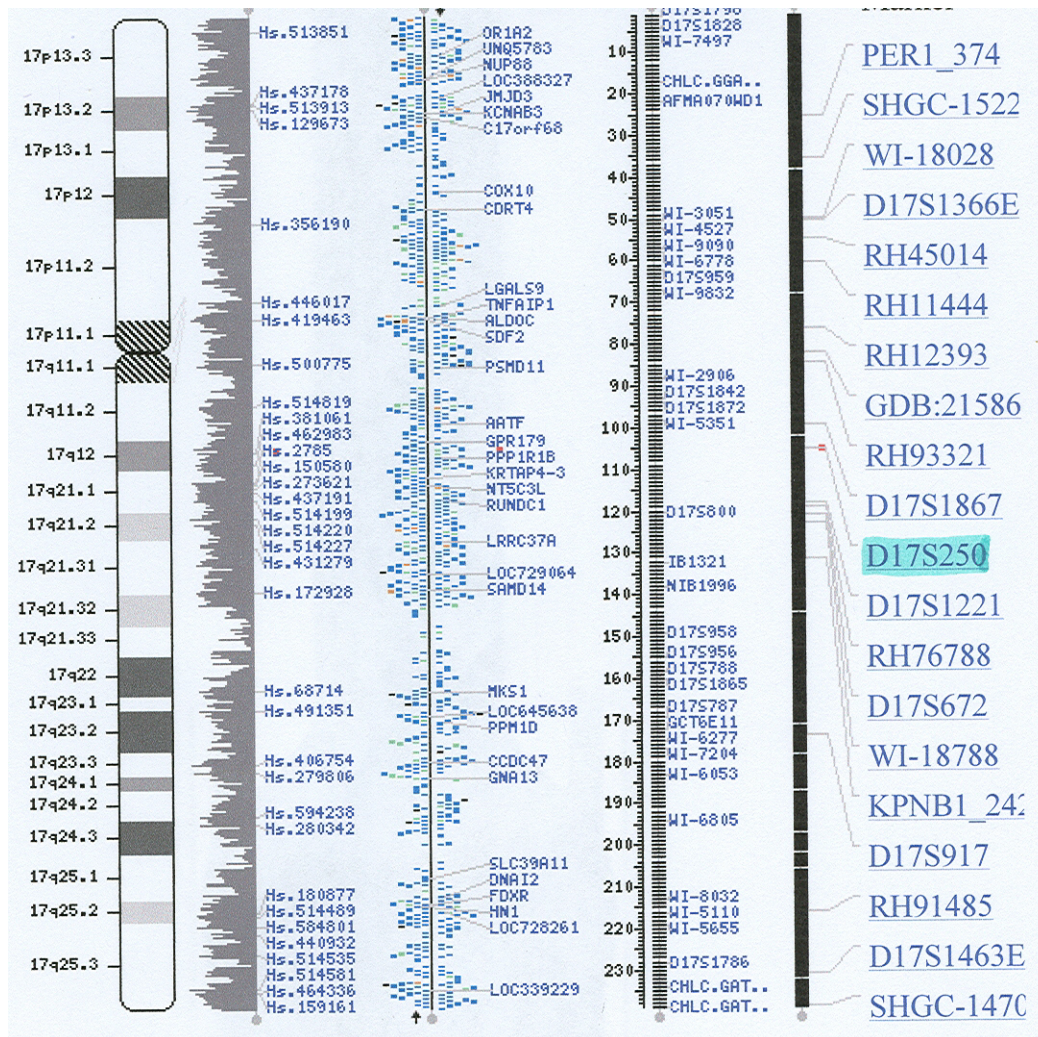
Σχήμα 12. Μικροδορυφορικός δείκτης D13S71 (XΑΠ).



Σχήμα 13. Μικροδορυφορικός δείκτης D14S588 (ΧΑΠ).



Σχήμα 14. Μικροδορυφορικός δείκτης D14S292 (ΧΑΠ).



Σχήμα 15. Μικροδορυφορικός δείκτης D17S250 (ΧΑΠ).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Assessment for microsatellite DNA instability in nasal cytology samples of patients with allergic rhinitis.
Karatzanis AD, Samara KD, Zervou M, Tzortzaki E, Helidonis ES, Siafakas N, Velegrakis GA.
American Journal of Rhinology 21, 1-00, 2007;
doi:102.500/ajr.2007.21.2956
2. Microsatellite DNA instability in nasal cytology of COPD patients.
Karatzanis AD, Samara KD, Tzortzaki E, Zervou M, Helidonis ES, Velegrakis GA, Siafakas N.
Oncology Reports 2007; 17:661-665.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

1. Microsatellite DNA instability in nasal cytologic samples of patients with allergic rhinitis and COPD.
A. Karatzanis, K. Samara, E. Tzortzaki, M. Zervou, E. Prokopakis, E. Helidonis, N. Siafakas, G. Velegrakis.
 6th European Congress of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, June 30th – July 4th, 2007, Vienna, Austria.

2. Detection of genetic alterations in nasal aspirates from patients with allergic rhinitis and asthma.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, E. Helidonis, N. Siafakas, G. Velegrakis.
 21st Congress of the European Rhinologic Society and 25th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, June 2006, Tampere Finland.

3. Detection of genetic alterations in nasal aspirates from COPD, asthmatic and allergic rhinitis patients: preliminary results.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, G. Velegrakis, N. Siafakas.
 15th European Respiratory Society Annual Congress, September 17-22 2005, Copenhagen, Denmark.

4. Genetic alterations at the microsatellite DNA level in nasal aspirates from COPD and asthmatic patients: preliminary results.
A. Karatzanis, K. Samara, M. Zervou, E. Tzortzaki, G. Velegrakis, N. Siafakas.
 CHEST 2004, October 23-28, 2004, Seattle, WA, USA.

5. Αναζήτηση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα.
Καρατζάνης Α., Σαμαρά Αικ., Τζωρτζάκη Ε., Ζερβού Μ., Προκοπάκης Εμμ., Φραγκιαδάκης Γ., Χελιδόνης Εμμ., Σιαφάκας Ν., Βελεγράκης Γ.
 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας, 8-10 Μαρτίου 2007, Αθήνα.

6. Ανίχνευση αστάθειας μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα.
Καρατζάνης Α., Σαμαρά Αικ., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Χελιδόνης Εμμ., Σιαφάκας Ν., Βελεγράκης Γ.
 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Νοέμβριος 2005, Αθήνα.

7. Ανίχνευση γενετικών αλλοιώσεων σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με βρογχικό άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα.
Σαμαρά Κ., Καρατζάνης Α., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Βελεγράκης Γ., Σιαφάκας Ν.
14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 1-4 Δεκεμβρίου 2005, Θεσσαλονίκη.

8. Γενετικές αλλοιώσεις στο επίπεδο του μικροδορυφορικού DNA σε ρινικά εκπλύματα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχικό άσθμα: Προκαταρκτικά αποτελέσματα.
Σαμαρά Κ., Καρατζάνης Α., Ζερβού Μ., Τζωρτζάκη Ε., Βελεγράκης Γ., Σιαφάκας Ν.
13^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 2-5 Δεκεμβρίου 2004, Πάτρα.

ΑΝΑΤΥΠΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ