



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών

Πολυτεχνική Σχολή

**Διερεύνηση βιοδεικτών και σημαντικών παραγόντων
για προσέγγιση ιατρικής ακριβείας σε χρόνιες
αναπνευστικές παθήσεις**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σάββας Κ. Κυρατζής

Επιβλέπων: Δρ. Αγγελίδης Παντελής

Καθηγητής ΠΔΜ

Κοζάνη

Οκτώβριος 2021



UNIVERSITY OF
WESTERN MACEDONIA

Department of Electrical & Computer Engineering

Faculty of Engineering

**Research on biomarkers and other crucial factors for
use in chronic respiratory disease precision medicine**

DIPLOMA THESIS

SAVVAS K. KYRATZIS

Supervisor: Dr. Aggelidis Pantelis

Professor of UoWM

Kozani

October 2021

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποτελούν αποφρακτικά αναπνευστικά νοσήματα που πλήττουν εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Και οι δύο ασθένειες έχουν συσχετισθεί με το κάπνισμα, ως βασικό παράγοντα κινδύνου, αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες και τα σωματίδια μικρής διαμέτρου. Πολλές είναι οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ των δύο παθήσεων, οι οποίες δυσχεραίνουν το έργο των κλινικών ιατρών στη διάγνωση και την ορθή διαχείριση των ασθενών. Η σημασία της έγκυρης διάγνωσης, της πρόγνωσης, αλλά και της παρακολούθησης της θεραπείας έχει καταστήσει επιτακτική την ανάγκη εύρεσης ευαίσθητων τεχνικών διάγνωσης. Προς αυτή την κατεύθυνση πολλές έρευνες επικεντρώνονται στην εύρεση βιοδεικτών σε ποικίλα δείγματα, όπως αίμα, πτύελα, ούρα και στην συσχέτιση τους με το κάπνισμα. Από αυτούς που έχουν μελετηθεί, το ινωδογόνο και τα πεπτίδια του, το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, καθώς και μεταβολίτες της νικοτίνης στα ούρα φαίνεται να αποτελούν καλούς βιοδείκτες για τη ΧΑΠ. Σχετικά με το άσθμα, το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου και οι πληθυσμοί των κυττάρων φαίνεται να είναι καθοριστικοί βιοδείκτες τόσο του φαινότυπου της νόσου όσο και της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων, ώστε να προωθηθεί και η ιατρική ακριβείας.

Λέξεις κλειδιά: Βιοδείκτες, Άσθμα, ΧΑΠ, Ιατρική Ακριβείας

ABSTRACT

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are obstructive pulmonary diseases that affect millions of people around the world. Both diseases have been linked to smoking as a major risk factor as well as environmental factors, such as polycyclic hydrocarbons and small-diameter particles. These two diseases have many similarities that can sometimes confuse clinicians in diagnosing and correct managing of the patients' diseases that affect more and more people every year worldwide. The importance of valid diagnosis, prognosis and treatment monitoring has made it imperative to find sensitive diagnostic techniques. In this regard, many studies focus on finding biomarkers in various samples such as blood, sputum, urine and correlate them with smoking. From studies, fibrinogen and its peptides, exhaled nitrogen oxide as well as nicotine metabolites in the urine appear to be good biomarkers for COPD. Regarding asthma, exhaled nitrogen oxide and cell populations appear to be determinants of disease phenotype and the influence of environmental factors. However, more studies are needed with a larger number of samples in order to promote precision medicine.

Keywords: Biomarkers, Asthma, COPD, Precision Medicine

ΔΗΛΩΣΗ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

«Διερεύνηση βιοδεικτών και σημαντικών παραγόντων για προσέγγιση ιατρικής ακριβείας σε χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις» ,

καθώς και τα ηλεκτρονικά αρχεία και πηγαίοι κώδικες που αναπτύχθηκαν ή τροποποιήθηκαν στα πλαίσια αυτής της εργασίας και αναφέρονται ρητώς μέσα στο κείμενο που συνοδεύουν, και η οποία έχει εκπονηθεί στο Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, υπό την επίβλεψη του μέλους του Τμήματος κ. Αγγελίδη Παντελή αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο, αρχεία ή / και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

Copyright© Κυρατζής Σάββας & Αγγελίδης Παντελής, 2021, Κοζάνη

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή του τμήματος Μηχανικών Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, του Πανεπιστημίου Δυτικής Μακεδονίας, κ. Παντελή Αγγελίδη, για την επίβλεψη και την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας, καθώς και τον κ. Νικόλαο Σιώπη για την πολύτιμη αρωγή του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένειά μου και τη σύντροφό μου για όλα αυτά τα χρόνια στήριξης, καθοδήγησης και συμπαράστασης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΔΗΛΩΣΗ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	6
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1° ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	9
1.1 Φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος	10
1.2 Παθοφυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος	13
1.2.1 Παθοφυσιολογία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.....	14
1.2.2 Παθοφυσιολογία του άσθματος	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2° ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ.....	19
2.1 Διάγνωση ΧΑΠ	19
2.2 Διάγνωση άσθματος	23
2.3 Βιοδείκτες.....	26
2.3.1 Στάδια ανάπτυξης βιοδεικτών	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3° ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	30
3.1 Βιοδείκτες αίματος	30
3.2 Βιοδείκτες πτυέλων, αερίων και ούρων	33
3.3 Άλλοι βιοδείκτες	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4° ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.....	39
4.1 Βιοδείκτες αίματος	40
4.2 Βιοδείκτες πτυέλων, αερίων και ούρων	41
4.3 Άλλοι βιοδείκτες	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5° ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ	46
5.1 Γενικά στοιχεία και μέθοδοι	47
5.2 Ιατρική ακριβείας στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	53
5.2.1 Βιοδείκτες τύπου -OMICS	53
5.2.2 Βιοδείκτες τύπου 2	57
5.3 Ιατρική ακριβείας στο άσθμα	58
5.3.1 Γονιδιωματική και πρωτεομική.....	58
5.3.2 Αέρια	60
5.3.3 Αυτοδιαχείριση και προγράμματα παρακολούθησης	65
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ -ΣΥΖΗΤΗΣΗ	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	70

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Κατανομή θανάτων από αναπνευστικές ασθένειες σε παγκόσμια κλίμακα (Πηγή: World Health Organization).....	9
Εικόνα 2. Αναπνευστικό σύστημα (Πηγή: https://www.disabled-world.com/health/respiratory/).	11
Εικόνα 3. Αναπνευστικός κύκλος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, το διάφραγμα συστέλλεται, αυξάνοντας τον όγκο της θωρακικής κοιλότητας. Αυτή η αύξηση του όγκου οδηγεί σε μείωση της πίεσης, η οποία αναγκάζει τον αέρα να εισχωρήσει στους πνεύμονες. Κατά τη λήξη, το διάφραγμα επιστρέφει σε ανοδική θέση, μειώνοντας τον όγκο στη θωρακική κοιλότητα. Η πίεση του αέρα αυξάνεται έτσι, εξαναγκάζοντας τον αέρα από τους πνεύμονες. (Πηγή: Hedenstierna G., Batista Borges J., 2016).....	13
Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία του άσθματος (Πηγή: Israel, E., & Reddel, H. K. 2017).....	18
Εικόνα 5. Πίνακας σταδίων ΧΑΠ κατά το σύστημα GOLD (Πηγή: http://copdgroup.gr/?p=370 , Χειλάς Γ., Μιχαηλίδης Σ., 2012)	20
Εικόνα 6. Στάδια ανάπτυξης βιοδεικτών (Πηγή: https://www.bioanalysis-zone.com/).	28
Εικόνα 7. Επίδραση των εξωτερικών παραγόντων στην παραγωγή κυτοκινών και στην διαφοροποίηση των κυττάρων (Πηγή: Solazzo, G., et al., 2020).....	44
Εικόνα 8. Ποικίλες μέθοδοι ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού της συγκέντρωσης του ΝΟ που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα κλινικό εργαστήριο (Πηγή: Maniscalco, M., et al., 2016).	49
Εικόνα 9. Μελέτη του λιπιδιώματος ατόμων προκειμένου να βρεθούν διαφορές μεταξύ των ομάδων και να αναπτυχθούν ευαίσθητοι βιοδείκτες (Πηγή: https://www.technologynetworks.com/proteomics/news/new-pathway-for-copd-biomarker-development-202853).....	51
Εικόνα 10. Διάταξη συσκευής μέτρησης εκπνεόμενου οξειδίου του αζώτου (Πηγή: https://www.openpr.com/news/1879386/fractional-exhaled-nitric-oxide-detector-market-size-share).....	60

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Σύνοψη διαθέσιμων βιοδεικτών και της αξίας τους για τις αναπνευστικές ασθένειες ΧΑΠ και άσθμα.	65
--	----

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συχνά η απρόσκοπτη αναπνοή και η ακεραιότητα του αναπνευστικού συστήματος θεωρείται δεδομένη, ωστόσο οι πνεύμονες αποτελούν ένα ζωτικό όργανο, το οποίο είναι ευάλωτο σε αερομεταφερόμενη μόλυνση και βλάβη. Σε παγκόσμια κλίμακα οι αναπνευστικές παθήσεις αποτελούν ορισμένες από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας. Ως νόσος του αναπνευστικού συστήματος ορίζεται η νόσος η οποία προσβάλλει το ανώτερο (μύτη, ρινοφάρυγγας, λάρυγγας) ή το κατώτερο(τραχεία, βρόγχοι, πνεύμονες) αναπνευστικό σύστημα. Πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων, όπως οι λοιμώξεις, η έκθεση σε ερεθιστικές/τοξικές ουσίες, η κληρονομικότητα κ.α., σχετίζεται με διαταραχή της φυσιολογίας και της λειτουργικότητας του αναπνευστικού συστήματος , προκαλώντας νόσηση (Centers for Disease Control and Prevention).

Οι αναπνευστικές παθήσεις αποτελούν μια ιδιαιτέρως ετερογενή ομάδα παθήσεων, με την ΧΑΠ και το άσθμα να αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται αναστρέψιμη και κυμαινόμενη απόφραξη των αεραγωγών εξαιτίας βρογχικής υπεραντιδραστικότητας που προκαλείται από πολλαπλά εξωτερικά ερεθίσματα τα οποία αλληλοεπιδρούν με γενετικούς παράγοντες. Αυτά τα επεισόδια μπορεί να κυμαίνονται από σοβαρά έως απειλητικά για τη ζωή. Η καθημερινή προληπτική θεραπεία μπορεί να αποτρέψει τα συμπτώματα και τις παροξύνσεις και να επιτρέψει σε άτομα που έχουν άσθμα να συνεχίσουν κανονικά τη ζωή τους (NHLBI, 2017).

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από εμμένουσα απόφραξη των αεραγωγών που είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με έντονη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση των αεραγωγών και του πνεύμονα σε βλαβερά σωματίδια ή αέρια. Υπάρχουν συγκεκριμένες μέθοδοι ανίχνευσης, παρέμβασης και θεραπείας που μπορεί να μειώσουν τη σοβαρότητα της νόσου, ωστόσο δε δύναται να αναστρέψουν πλήρως τις δομικές και λειτουργικές βλάβες των πνευμόνων (GOLD, <http://goldcopd.org/gold-reports/>).

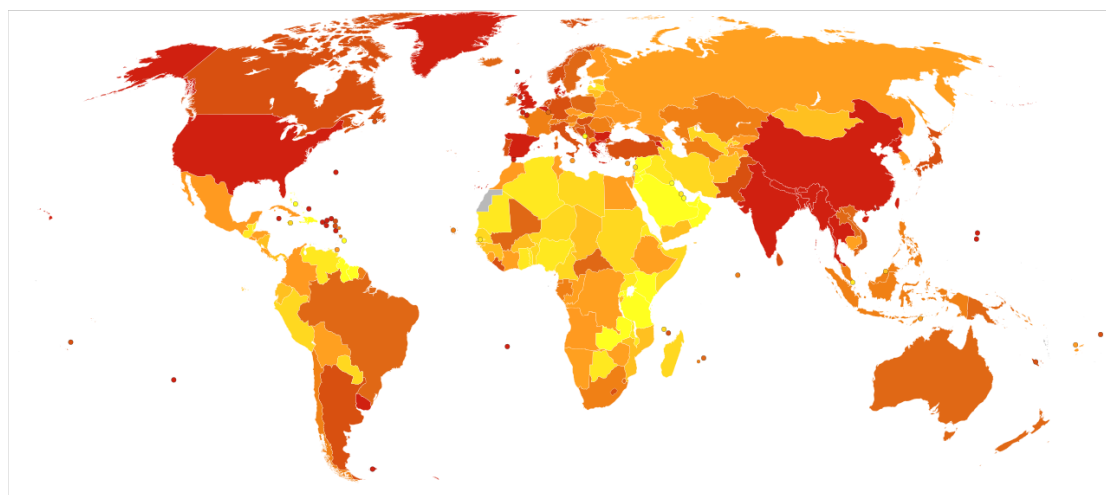
Πλέον, λόγω της επιβάρυνσης των περιβαλλοντικών συνθηκών, οι αναπνευστικές παθήσεις γίνονται ολοένα και πιο συχνές και για αυτό το λόγο πολλοί επιστήμονες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στην εύρεση προγνωστικών και διαγνωστικών εργαλείων, μεταξύ των οποίων και οι βιοδείκτες, οι οποίοι είναι βιολογικά μεγέθη της κατάστασης ενός οργανισμού.

Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει και να αναλύσει τη χρησιμότητα των βιοδεικτών στη διάγνωση του άσθματος και της ΧΑΠ με έμφαση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αρχικά, στο πρώτο κεφάλαιο θα αναφερθούν βασικά στοιχεία φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος και της παθοφυσιολογίας της ΧΑΠ και του άσθματος. Επίσης θα αναλυθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση των συγκεκριμένων ασθενειών. Στο δεύτερο κεφάλαιο θα αναφερθούν οι τρόποι διάγνωσης των αναπνευστικών ασθενειών και κυρίως θα αναλυθεί η χρησιμότητα των βιοδεικτών. Στο τρίτο και τέταρτο κεφάλαιο θα αναλυθούν οι βιοδείκτες που σχετίζονται με τη ΧΑΠ και το άσθμα αντίστοιχα. Το τελευταίο κεφάλαιο θα περιλαμβάνει τη σύνδεση precision medicine με την πρόβλεψη κατάστασης και ανταπόκρισης για τη δημιουργία στρατηγικών από το ιατρικό προσωπικό, αλλά και αξιοποίηση των βιοδεικτών από μηχανικούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε τα αναπνευστικά νοσήματα αποτελούν μια αυξανόμενη απειλή για την ανθρώπινη υγεία. Από τις πιο κοινές είναι το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική νόσος (ΧΑΠ), η βρογχίτιδα, η φυματίωση, η πνευμονία και ο καρκίνος του πνεύμονα (<https://www.lung.org>). Περίπου 65 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΧΑΠ και 3 εκατομμύρια πεθαίνουν από αυτή κάθε χρόνο, καθιστώντας την ΧΑΠ ως την τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Περίπου 334 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από άσθμα, την πιο συνηθισμένη χρόνια ασθένεια της παιδικής ηλικίας που επηρεάζει το 14% των παιδιών παγκοσμίως. Τέλος, η πνευμονία σκοτώνει εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως (World Health Organization).

Στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 1) δίνεται η κατανομή των θανάτων από αναπνευστικές ασθένειες στις χώρες. Με έντονο κόκκινο χρώμα δίνονται οι χώρες που σημειώθηκαν 594-1,227 θάνατοι ετησίως το 2012, ενώ με κίτρινο 19-125 θάνατοι. Τα ενδιάμεσα χρώματα ανοικτό κόκκινο, πορτοκαλί και σκούρο κίτρινο υποδηλώνουν ενδιάμεσες τιμές ανάλογες με την ένταση του χρώματος.



Εικόνα 1. Κατανομή θανάτων από αναπνευστικές ασθένειες σε παγκόσμια κλίμακα
(Πηγή: World Health Organization).

Σχετικά με τα ποσοστά στην Ελλάδα, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2013 έδειξε ότι συνολικά 10.974 θάνατοι (9,8% όλων των θανάτων) αποδόθηκαν σε ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος και μάλιστα τα κακοήγη νεοπλάσματα αναπνευστικών και ενδοθωρακικών οργάνων προκάλεσαν το 6,6% των συνολικών θανάτων (Filippidis, F. T., et al., 2014). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στην Αθήνα πριν από το 2010 αναφέρθηκε ότι ήταν ~6%, ενώ σε άλλες αστικές περιοχές (ορίζονται ως πόλεις με πληθυσμό >10 000 άτομα) εκτιμάται ότι είναι υψηλότερος (10,1%). Συγκεκριμένα, αναφέρθηκε ότι >50% των ασθενών με ΧΑΠ ζούσαν στην Αθήνα ή σε άλλες αστικές περιοχές (Kotsiou, O. S., et al., 2018). Όσον αφορά το άσθμα σύμφωνα με μια μελέτη ο αυτοαναφερόμενος επιπολασμός έφτασε το 9% το 2017 και ήταν υψηλότερος στην Αθήνα (10,9%), ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των υπόλοιπων αγροτικών και αστικών περιοχών (Velloroulou K, et al., 2019).

1.1 Φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος

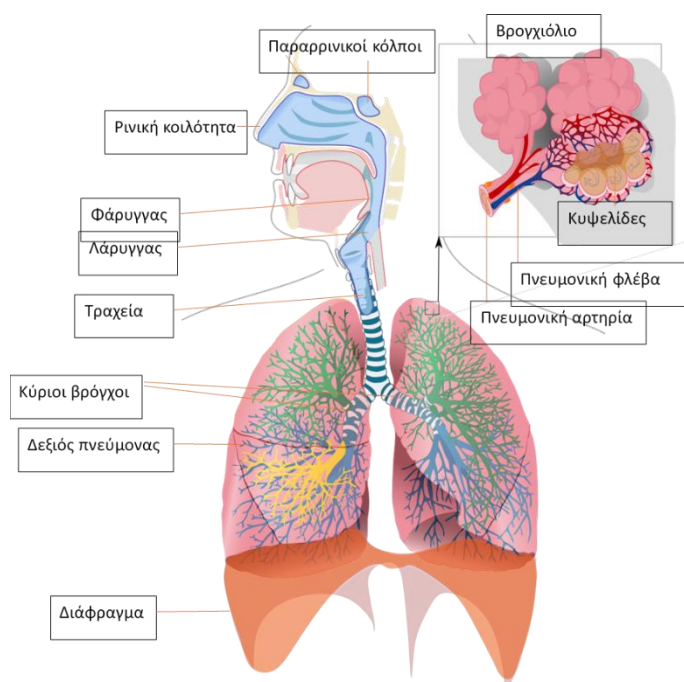
Οι πνεύμονες αποτελούνται από λοβούς και τμήματα, με το δεξί πνεύμονα να διαιρείται σε δέκα τμήματα και τον αριστερό σε οκτώ ή εννέα, ανάλογα με τη διαίρεση του λοβού. Ανατομικά, το αναπνευστικό σύστημα εμπίπτει σε δύο ζώνες που χαρακτηρίζονται ως αγωγή ζώνη (ανώτερο αναπνευστικό) και ως αναπνευστική ζώνη (κατώτερο αναπνευστικό). Η αγωγή ζώνη εκτείνεται από τη μύτη έως τα βρογχιόλια και η αναπνευστική ζώνη, όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων, εκτείνεται από τον κυψελιδικό αγωγό έως τις κυψελίδες (Patwa, A., & Shah, A. 2015).

Η λειτουργία των πνευμόνων υποστηρίζεται από μια ποικιλία ανατομικών δομών που χρησιμεύουν για να φουσκώσουν / ξεφουσκώσουν τον πνεύμονα, επιτρέποντας έτσι την κίνηση των αερίων προς και από το υπόλοιπο σώμα μέσω του επιθηλιακού φραγμού. Σε αυτά περιλαμβάνονται το θωρακικό τοίχωμα, το διάφραγμα, τους αναπνευστικούς μύες (οι οποίοι αυξάνουν και μειώνουν το μέγεθος της θωρακικής κοιλότητας), τις περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν τους μύς και τις οδούς και τα νεύρα που συνδέουν τον εγκέφαλο με τους μύς (Barrett K., Barman S., Boitano S., Brooks h., 2016).

Κάθε πνεύμονας βρίσκεται στην αντίστοιχη κοιλότητα του υπεζωκότα και αποτελείται από το βρογχικό δένδρο, το πνευμονικό παρέγχυμα, αγγεία και νεύρα. Οι

βρόγχοι προεκτείνονται από το άκρο της τραχείας, η οποία χωρίζεται σε αριστερό και δεξιό βρόγχο. Ο δεξιός βρόγχος έχει ευρύτερη διάμετρο και βρίσκεται πιο κατακόρυφα, ενώ ο αριστερός βρόγχος είναι μικρότερος και πιο οριζόντιος. Οι βρόγχοι χωρίζονται περαιτέρω σε δευτερογενείς και τριτογενείς βρόγχους οι οποίοι εξελίσσονται σε βρογχιόλια. Τα πιο μικροσκοπικά βρογχιόλια καταλήγουν σε κυψελιδικούς αγωγούς, οι οποίοι καταλήγουν σε συστάδες μικροσκοπικών αερόσακων που ονομάζονται κυψελίδες. Οι βρόγχοι περιέχουν λείους μύες και ελαστικές ίνες για τη διατήρηση της ακεραιότητας των τοιχωμάτων τους, οι οποίες αλλάζουν με βάση τη συστολή και τη χαλάρωση του λείου μύος από φλεγμονώδεις μεσολαβητές, βρογχοσυσταλτικά ή βρογχοδιασταλτικά (Hedenstierna G., Batista Borges J., 2016).

Στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 2) δίνεται η φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος και τα ανατομικά συστήματα που ελέγχουν τις κινήσεις του.



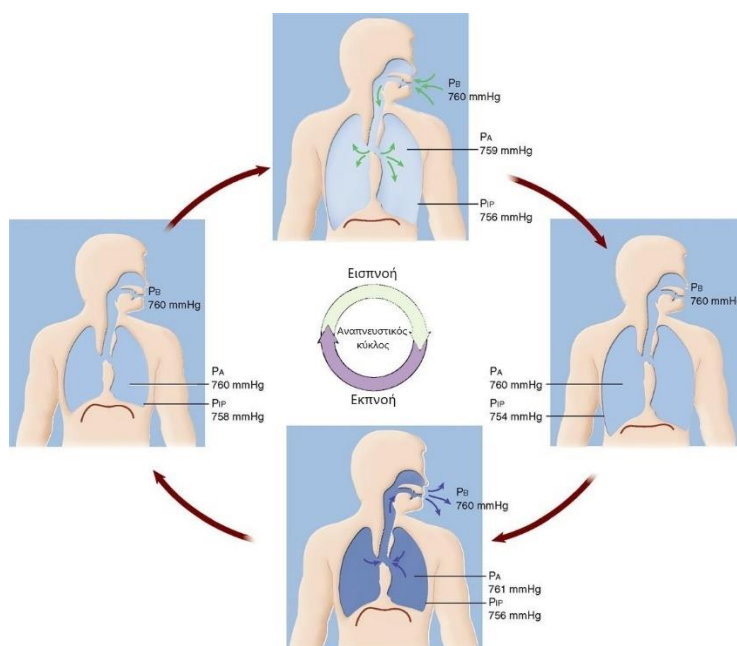
Εικόνα 2. Αναπνευστικό σύστημα (Πηγή: <https://www.disabled-world.com/health/respiratory/>).

Η βασική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι η ανταλλαγή αερίων. Αυτή η ανταλλαγή αερίων συνίσταται στην απόκτηση O_2 από την ατμόσφαιρα και την απομάκρυνση του CO_2 από το αίμα. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι το O_2 είναι

απαραίτητο για τον κανονικό μεταβολισμό και το CO₂ είναι απόβλητο αυτού του μεταβολισμού. Το CO₂ εισπνέεται μόνο σε αμελητέα ποσότητα και έτσι το CO₂ που εκπνέουμε δημιουργείται μέσα στο σώμα. Ενώ το CO₂ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ισορροπία οξέος-βάσης, πρέπει να απομακρυνθεί από το σώμα σε κατάλληλα επίπεδα μέσω αερισμού. Αν και η ανταλλαγή αερίων πραγματοποιείται στους πνεύμονες, το αναπνευστικό σύστημα ελέγχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Des Jardins T. 2008).

Στην φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία η συμμόρφωση (compliance) των πνευμόνων είναι η προθυμία των πνευμόνων να διασπαστούν, ενώ η ελαστικότητα είναι η ικανότητα των πνευμόνων να επιστρέψουν στη θέση ηρεμίας τους (elastance). Υπό κανονικές συνθήκες, ο αέρας στην ατμόσφαιρα ασκεί πίεση 760 mmHg. Ο αέρας στις κυψελίδες στο τέλος ενός κύκλου αναπνοής και πριν από την έναρξη μιας άλλης εισπνοής ασκεί επίσης πίεση 760 mmHg (<https://www.emsworld.com/>).

Όταν η ατμοσφαιρική πίεση είναι μεγαλύτερη από την πίεση εντός του πνεύμονα, ο αέρας ρέει κάτω από αυτήν τη διαφορά πίεσης αερίου. Επομένως, ο αέρας κινείται από το εξωτερικό περιβάλλον στους πνεύμονες πραγματοποιώντας εισπνοή. Όταν η πίεση στους πνεύμονες γίνεται μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική πίεση, ο αέρας κινείται και πάλι κάτω από μια διαφορά πίεσης αερίου. Ωστόσο, αυτή τη φορά ο αέρας κινείται στην αντίθετη κατεύθυνση. Δηλαδή, ο αέρας κινείται από τους πνεύμονες προς το περιβάλλον και πραγματοποιείται εκπνοή.



Εικόνα 3. Αναπνευστικός κύκλος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, το διάφραγμα συστέλλεται, αυξάνοντας τον όγκο της θωρακικής κοιλότητας. Αυτή η αύξηση του όγκου οδηγεί σε μείωση της πίεσης, η οποία αναγκάζει τον αέρα να εισχωρήσει στους πνεύμονες. Κατά τη λήξη, το διάφραγμα επιστρέφει σε ανοδική θέση, μειώνοντας τον όγκο στη θωρακική κοιλότητα. Η πίεση του αέρα αυξάνεται έτσι, εξαναγκάζοντας τον αέρα από τους πνεύμονες. (Πηγή: Hedenstierna G., Batista Borges J., 2016).

1.2 Παθοφυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος

Η ανατομική και λειτουργική ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος δύναται να επηρεαστεί από επιβλαβείς λοιμώξεις, μεταβολικούς ή τοξικούς τραυματισμούς, φλεγμονή, τραύμα, καθώς και γενετικά προβλήματα (Merkus, 2003). Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό των ενηλίκων με αναπνευστικές ασθένειες αυτές έχουν αναπτυχθεί είτε κατά τη διάρκεια της κύησης, είτε κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής, όπου παρατηρείται ταχεία ανάπτυξη των αεραγωγών.

Σε ασθενείς με αναπνευστικές νόσους, ο φυσιολογικός μηχανισμός της αναπνευστικής λειτουργίας αλλάζει κυρίως λόγω φλεγμονής, μειώνοντας το εύρος του αεραγωγού. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί μεταβάλλονται συνεργικά με τους πνεύμονες, ώστε να αυξήσουν το έργο της αναπνοής. Όταν οι ασθένειες φτάνουν σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να εμφανιστεί μυϊκή ανεπάρκεια, είτε λόγω της αύξησης της εργασίας της αναπνοής πέρα από την ικανότητα αντοχής των μυών ή κατά την εξασθένηση των μυών με τρόπο που δεν μπορεί να υποφέρει τη φυσιολογική εύρυθμη αναπνοή (Callard Preedy, E., & Prokhorovich, P. 2013).

Βέβαια, ανάλογα με την πνευμονική νόσο, υπάρχει διαφορετική παθοφυσιολογία. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας θα εστιάσουμε στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και στο άσθμα.

1.2.1 Παθοφυσιολογία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μια αργά εξελισσόμενη και προοδευτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα, που σε μεγάλο βαθμό είναι μη αναστρέψιμη. Κοινά συμπτώματα είναι η δύσπνοια κατά την κόπωση (όπου συχνά οδηγεί ασθενή σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας), αίσθημα βάρους στο στήθος, συριγμός, χρόνιος παραγωγικός βήχας και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (CDC, <https://www.cdc.gov/>). Το κάπνισμα είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας σε αυτήν την κατάσταση, υπερτερώντας κατά πολύ από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου. Η παθογένεση της ΧΑΠ συνδέεται, επομένως, έντονα με τις επιπτώσεις του καπνού των τσιγάρων στους πνεύμονες και μάλιστα υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης του ιστορικού καπνίσματος και της σοβαρότητας του περιορισμού της ροής του αέρα (MacNee W. 2005).

Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι της ΧΑΠ, η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα και η ασθένεια των μικρών αεραγωγών. Στη χρόνια βρογχίτιδα παρατηρείται φλεγμονή στο επιθήλιο των κεντρικών αεραγωγών και στους αδένες που παράγουν βλέννα. Αυτή η φλεγμονή των αεραγωγών σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή βλέννας, μειωμένη κάθαρση του βλεννογόνου και αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλιακού εναέριου χώρου. Η συμβολή της υπερέκκρισης της βλέννας στον περιορισμό της ροής του αέρα στην ΧΑΠ είναι ακόμα αβέβαιη. Φαίνεται ότι συμβάλλει λίγο στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ, επειδή η παραγωγή βλέννας σε καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία δεν φαίνεται να προβλέπει μεταγενέστερη ανάπτυξη της ΧΑΠ. Η χρόνια υπερέκκριση βλέννας μπορεί να είναι μια αντανάκλαση της φλεγμονώδους απόκρισης στους υποβλεννογόνιους αδένες και τα φλεγμονώδη κύτταρα απελευθερώνουν πρωτεάσες σερίνης (Hogg J. 2004).

Το εμφύσημα ορίζεται ως μόνιμη διάταση των αεροχώρων, περιφερικά των τελικών βρογχολίων, που συνοδεύεται από καταστροφή των τοιχωμάτων των βρογχολίων. Η επακόλουθη απώλεια της ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε παραμόρφωση ή διαταραχές των αεραγωγών, οι οποίες συμβάλλουν στην απόφραξη των αεραγωγών. Το εμφύσημα σχετίζεται άμεσα με το κάπνισμα, ωστόσο μπορεί να σχετίζεται και με ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης (Snider G. et al., 1985).

Σχετικά με τη νόσο των μικρών αεραγωγών , το προφίλ της φλεγμονώδους διεργασίας είναι όμοιο με αυτό στους μεγαλύτερους αεραγωγούς, οδηγώντας προοδευτικά σε ανατομική αναδιαμόρφωση και σταθερή απόφραξη των αεραγωγών. Η φλεγμονή και κατ' επέκταση η στένωση αυτών των αεραγωγών μπορεί να συμβεί πριν τον επηρεασμό της πνευμονικής λειτουργίας και την εμφάνιση συμπτωμάτων, αποτελώντας μια απ' τις πρωιμότερες μεταβολές στους ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Κανένας μεμονωμένος μηχανισμός δεν μπορεί να εξηγήσει την περίπλοκη παθολογία της ΧΑΠ και είναι πιθανό να συμβαίνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών μηχανισμών. Η ενισχυμένη ή ανώμαλη φλεγμονώδης απάντηση, λόγω ατομικής προδιάθεσης, η οποία πυροδοτείται από την έκθεση σε εισπνεόμενους τοξικούς παράγοντες, ιδιαιτέρως στον καπνό του τσιγάρου βρίσκεται πίσω από τις περισσότερες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Τόσο η φυσική όσο και η επίκτητη ανοσολογική απάντηση εμπλέκονται στη φλεγμονή των πνευμόνων στους καπνιστές και στους ασθενείς με ΧΑΠ. Πιθανές αλληλένδετες σχέσεις μεταξύ της ισορροπίας πρωτεάσης -αντιπρωτεάσης, οξειδωτικού στρες και απόπτωσης μελετώνται ως καταστροφικές διεργασίες στο εμφύσημα.

Τα οξειδωτικά μέσα που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου, αλλά και στο περιβάλλον προκαλούν εξαρτώμενες από NF-κΒ φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες βέβαια στα αρχικά στάδια αντισταθμίζονται (Tuder RM, Petrache I. 2012).

Το στάδιο εξέλιξης της κυψελιδικής βλάβης έχει προσελκύσει τις περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα της ΧΑΠ. Για περισσότερα από 30 χρόνια, η έναρξη και η εξέλιξη έχουν συνδεθεί με πρωτεόλυση της εξωκυτταρικής μήτρας, ιδίως αποδόμηση της ελαστίνης από ελαστάσες. Ενώ η πρωτεόλυση της εξωκυτταρικής μήτρας είναι ένα κεντρικό γεγονός στο εμφύσημα, είναι προφανές ότι δεν μπορεί να εξηγήσει την πολυπλοκότητα της κυψελιδικής καταστροφής στη ΧΑΠ (Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. 2008).

Εκτός από την ενισχυμένη ελαστόλυση των πνευμόνων, η απόπτωση και η κυτταρική γήρανση μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεια του εμφυσήματος. Μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν ότι οι εμφυσηματικοί πνεύμονες χαρακτηρίζονται από απόπτωση έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ενός <<προγράμματος συντήρησης των κυψελίδων>> , απαραίτητου για τη δομική διατήρηση των πνευμόνων, το οποίο

διαταράσσεται στο εμφύσημα. Η επαγωγή κυτταρικού θανάτου σε δομικά κύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος (επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, και πιθανώς διαφραγματικά κύτταρα ινοβλαστών) σε απόκριση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να σχετίζεται με απώλεια αυξητικών παραγόντων, οξειδωτικό τραυματισμό, ή ενδοκυτταρική απόκριση στο στρες που προκαλείται από επιβλαβείς εκθέσεις (Kasahara Y, et al. 2000). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη διαδικασία της εξέλιξης συμμετέχουν και οι βακτηριακές λοιμώξεις που είναι πολύ κοινές σε ασθενείς με ΧΑΠ, με μελέτες να υποστηρίζουν συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού κι ενός ταχύτερου ρυθμού έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ο βακτηριακός αποικισμός και οι συχνές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, λαμβάνοντας υπόψιν το μεγάλο αντιγονικό φορτίο, σε συνδυασμό με κάποια πιθανή αυτοάνοση διαταραχή, συμβάλει στη διαμόρφωση της επίκτητης ανοσιακής απάντησης. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για το ρόλο των αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων ή των αυτοαντισωμάτων στην ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας στη ΧΑΠ και στην τελική εξέλιξη της νόσου (Feghali-Bostwick CA, et al. 2008; Tudor RM, Petrache I. 2012).

1.2.2 Παθοφυσιολογία του άσθματος

Εδώ και πολλά χρόνια έχει αναγνωριστεί ότι οι ασθενείς που πεθαίνουν από κρίσεις άσθματος παρουσιάζουν μια φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται σε πολλές περιπτώσεις από παρουσία ηωσινοφιλίας στους αεραγωγούς. Η φλεγμονή των αεραγωγών περιλαμβάνει τη δράση διαφόρων κυτταρικών τύπων και την έκλυση μιας ποικιλίας μεσολαβητών που τελικά οδηγούν στα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου: χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και επεισόδια διάχυτης, αναστρέψιμης, απόφραξης της ροής του αέρα. Τα τελευταία οδηγούν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια βήχα, δύσπνοιας, συριγμού και συσφιγκτικού αισθήματος σε στήθος, τα οποία και αποτελούν χαρακτηριστικά συμπτώματα της παρόξυνσης άσθματος. Ωστόσο τα συμπτώματα ποικίλλουν, αντανακλώντας τη μεταβλητότητα της ροή του αέρα και άλλα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου, πέραν της χρόνιας φλεγμονής (National Asthma Education and Prevention Program, 2007).

Στο άσθμα, το κυρίαρχο φυσιολογικό συμβάν που οδηγεί σε κλινικά συμπτώματα είναι η στένωση των αεραγωγών και η επακόλουθη παρέμβαση στη ροή του αέρα. Σε οξείες παροξύνσεις του άσθματος, η συστολή των βρογχικών λείων μυών εμφανίζεται γρήγορα για να περιορίσει τους αεραγωγούς σε απόκριση στην έκθεση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων, συμπεριλαμβανομένων αλλεργιογόνων ή λοιπών ερεθιστικών και αυτό οδηγεί στην συνέχεια σε απελευθέρωση των IgE από τα μαστοκύτταρα (Holgate S. T. 2008).

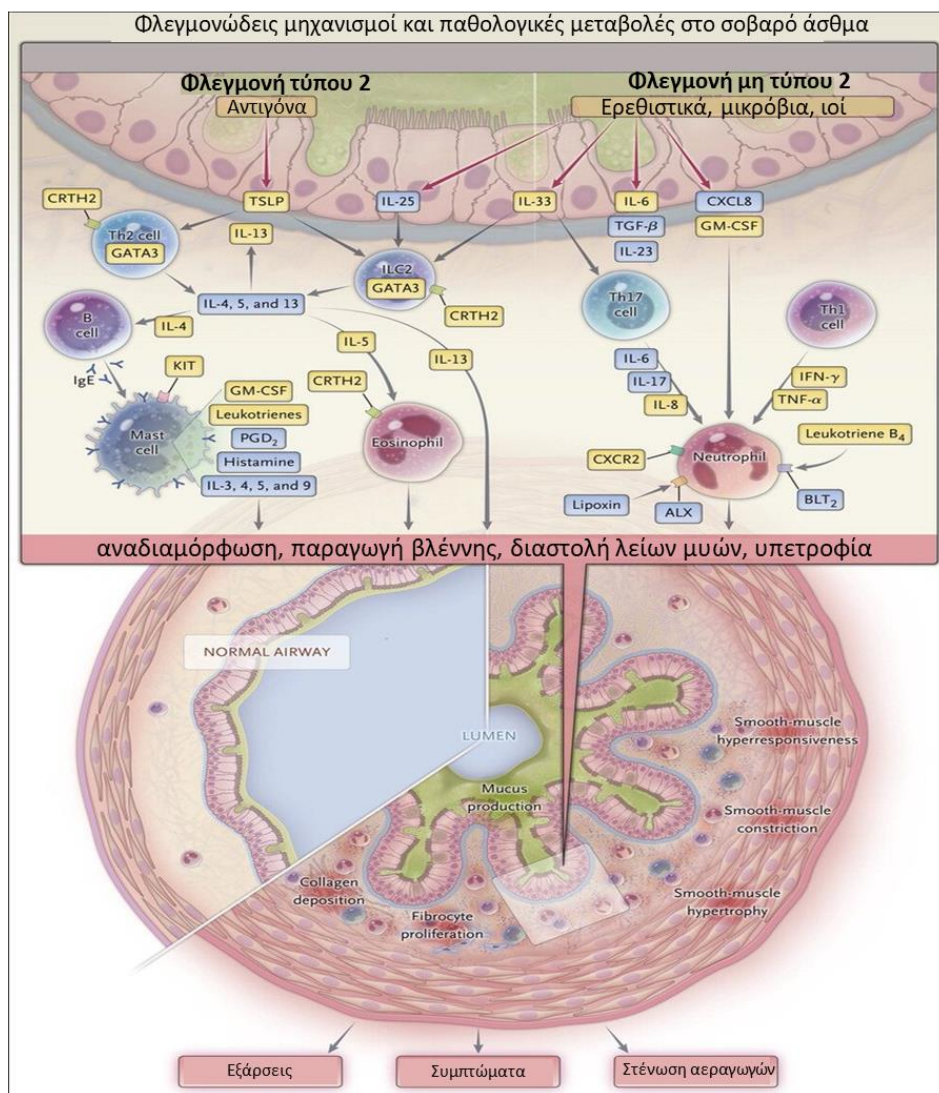
Καθώς η ασθένεια γίνεται πιο επίμονη και η φλεγμονή γίνεται πιο προοδευτική, άλλοι παράγοντες, όπως οίδημα, φλεγμονή, υπερέκκριση βλέννας και σχηματισμός βλεννογόνων είναι ορατές. Επιπρόσθετα, δομικές αλλαγές, όπως υπερτροφία και υπερπλασία του λείου μυός των αεραγωγών περιορίζουν περαιτέρω τη ροή του αέρα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι ο αυλός των αεραγωγών φράσσεται από επίμονη βλέννη πρωτεϊνών πλάσματος που εκκρίνονται από τα αγγεία των αεραγωγών και γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από επιφανειακά κύτταρα επιφανείας. Το τοίχωμα των αεραγωγών είναι οιδήσιμο και διεισδύεται από φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι κυρίως ηωσινόφιλα και T-λεμφοκύτταρα. Ως αποτέλεσμα παράγονται ιντερλευκίνες με κυριότερες τις IL-6, IL-4, IL-13 και IL-5 (Barnes PJ. 1996).

Ένα ακόμη σημαντικό συμβάν στη παθοφυσιολογία του άσθματος είναι η στένωση των αεραγωγών λόγω δομικών αλλαγών. Αυτές σχετίζονται με μια επιταχυνόμενη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα, η οποία παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με άσθμα.

Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών περιλαμβάνει ενεργοποίηση πολλών από τα δομικά κύτταρα με επακόλουθες μόνιμες αλλαγές στον αεραγωγό που αυξάνουν την απόφραξη της ροής του αέρα και την ανταπόκριση των αεραγωγών και καθιστούν τον ασθενή λιγότερο ανταποκρινόμενο στη θεραπεία (Holgate S. & Polosa 2006). Αυτές οι δομικές αλλαγές μπορεί να περιλαμβάνουν πάχυνση της μεμβράνης, υποεπιθηλιακή ίνωση, υπερτροφία και υπερπλασία λείων μυών των αεραγωγών, πολλαπλασιασμό και διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και αύξηση βλενο-εκκριτικών κυττάρων των υποβλεννογόνιων αδένων. Η ρύθμιση της διαδικασίας επιδιόρθωσης και αναδιαμόρφωσης δεν είναι καθιερωμένη, αλλά τόσο η διαδικασία επισκευής όσο και

η ρύθμισή της ενδέχεται να είναι βασικά γεγονότα για την εξήγηση της μόνιμης φύσης της νόσου και των περιορισμών σε μια θεραπευτική απόκριση (Israel, E., & Reddel, H. K. 2017).

Στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 4) δίνεται η παθογένεση του άσθματος. Διακρίνονται δύο μηχανισμοί, ένας που επάγεται από τα αντιγόνα (αριστερά) και ένας που επάγεται από τα ερεθιστικά μόρια και τους μολυσματικούς παράγοντες (δεξιά). Και οι δύο μέσω της υπερπαραγωγής ιντερλευκινών οδηγούν στην υπερπαραγωγή βλέννης και στη στένωση του αεραγωγού.



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία του άσθματος (Πηγή: Israel, E., & Reddel, H. K. 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

Οι αναπνευστικές ασθένειες είναι πολλαπλής προέλευσης, για αυτό και η διάγνωση και η παρακολούθηση συχνά απαιτούν διάφορες διερευνητικές διαδικασίες, οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται σε μια κατάλληλη και οικονομικά αποδοτική βαθμιαία αξιολόγηση (Jouret, J. 2013).

Οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού επιτρέπουν την ταξινόμηση και τον προσδιορισμό των πνευμονικών νοσημάτων, καθώς και την παρακολούθηση της εξέλιξης και σοβαρότητας τους, μέσω ενός φάσματος μετρήσεων για την ποσοτική εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας. Άλλες εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της πρόσθετης απεικόνισης θώρακος, της βρογχοσκόπησης και της θωρακοσκόπησης, επιτρέπουν στους γιατρούς να προσδιορίσουν τη συγκεκριμένη αιτία μιας πνευμονικής διαταραχής (Dezube R., 2019).

Παρακάτω θα εστιάσουμε στις διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για το άσθμα και την ΧΑΠ και κυριότερα στη χρησιμότητα των βιοδεικτών.

2.1 Διάγνωση ΧΑΠ

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, η παθογένεση της ΧΑΠ είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει ανάλογα με τη σοβαρότητα διαφορετικά στάδια, καθένα από τα οποία εμφανίζει τα δικά του συμπτώματα. Τα στάδια και τα συμπτώματα της ΧΑΠ είναι (Cui, Y., et al., 2019):

- i. Ήπια: η ροή του αέρα είναι κάπως περιορισμένη, αλλά δεν παρατηρείται μεγάλη δυσκολία στην αναπνοή. Ωστόσο ο ασθενής έχει βήχα και πτύελα.
- ii. Μέτρια: η ροή του αέρα δυσχεραίνεται. Συχνά ο ασθενής έχει δύσπνοια μετά από κάποια ενέργεια. Αυτό είναι το σημείο όπου οι περισσότεροι άνθρωποι παρατηρούν συμπτώματα και λαμβάνουν βοήθεια.
- iii. Σοβαρή: η ροή του αέρα και η δύσπνοια είναι χειρότερα. Ο ασθενής δεν μπορεί να ασκηθεί και τα συμπτώματα επιδεινώνονται.
- iv. Πολύ σοβαρή: η ροή του αέρα είναι αρκετά περιορισμένη, οι ανάσες είναι έντονες και η ποιότητα ζωής είναι κακή.

Η ΧΑΠ θα πρέπει να εμπεριέχεται στη διαφορική διάγνωση κατά τη διερεύνηση κάθε ασθενούς με δύσπνοια, χρόνιο παραγωγικό βήχα και συνοδών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση της νόσου (π.χ. κάπνισμα, επαγγελματική έκθεση, γενετικοί παράγοντες). Η σπιρομέτρηση είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και την εκτίμηση της απόφραξης των αεραγωγών στους ασθενείς με ΧΑΠ (CDC, <https://www.cdc.gov/>).

Το σύστημα GOLD αξιολογεί τη ΧΑΠ χρησιμοποιώντας το Εξευγενισμένο Εργαλείο Αξιολόγησης ABCD, το οποίο λαμβάνει υπόψη το αποτέλεσμα της σπιρομέτρησης για την επιβεβαίωση της αρχικής διάγνωσης ΧΑΠ και τη μέτρηση της απόφραξης της ροής του αέρα, τα συμπτώματα και την εμφάνιση παροξύνσεων. Από αυτά η ΧΑΠ ταξινομείται με έναν αριθμό από το 1 έως το 4 και ένα γράμμα από το A έως το D. Αυτά παρέχουν στον γιατρό πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο παρακολούθησης και αντιμετώπισης της ΧΑΠ (Manian P. 2019). Στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 5) φαίνεται ο πίνακας σταδίων κατά το σύστημα GOLD.

Κίνδυνος (Ταξινόμηση απόφραξης κατά GOLD)	Συμπτώματα (Βαθμολογία mMRC ή CAT)	Κίνδυνος (Ισορροπικό παροξύνσεων)
GOLD 1-2 FEV ₁ ≥50%	mMRC 0-1 CAT <10	A
GOLD 1-2 FEV ₁ ≥50%	mMRC ≥2 CAT ≥10	B
GOLD 3-4 FEV ₁ <50%	mMRC 0-1 CAT <10	C
GOLD 3-4 FEV ₁ <50%	mMRC ≥2 CAT ≥10	D

	Χαρακτηριστικά	Σπυρομετρική ταξινόμηση	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλός κίνδυνος, Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤1	0-1	<10
B	Χαμηλός κίνδυνος, Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10
C	Υψηλός κίνδυνος, Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥2	0-1	<10
D	Υψηλός κίνδυνος, Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥2	≥2	≥10

Εικόνα 5. Πίνακας σταδίων ΧΑΠ κατά το σύστημα GOLD (Πηγή: <http://copdgroun.gr/?p=370> , Χειλάς Γ., Μιχαηλίδης Σ., 2012)

Η χρόνια παραγωγή βήχα και πτυέλων προηγείται συχνά της ανάπτυξης περιορισμού της ροής του αέρα για πολλά χρόνια, αν και όλα τα άτομα με παραγωγή βήχα και πτυέλων συνεχίζουν να αναπτύσσουν ΧΑΠ. Επειδή η ΧΑΠ αναπτύσσεται αργά, διαγιγνώσκεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 40 ετών και άνω. Για την ακριβή διάγνωση της ΧΑΠ, πρέπει να αποκλειστούν εναλλακτικές νόσοι με παρόμοια συμπτώματα, όπως άσθμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κυστική ίνωση και φυματίωση (<https://pathways.nice.org.uk/>). Τα ιστορικά των ασθενών, οι φυσικές εξετάσεις και οι δοκιμές της λειτουργίας των πνευμόνων είναι σημαντικές για τη διάγνωση της ΧΑΠ, επειδή οι ασθενείς πολλές φορές τείνουν να μην αναφέρουν τα συμπτώματά τους, καθώς θεωρούν ότι αποτελούν φυσιολογικό μέρος της γήρανσης ή κλινικά ασήμαντο (CDC, <https://www.lung.org>).

Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εξετάσουν τη διάγνωση της ΧΑΠ για κάθε ασθενή, ειδικά για αυτούς άνω των 40 ετών, οι οποίοι παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: επίμονη και προοδευτική δύσπνοια, χρόνια βήχα, ο οποίος μπορεί να είναι παραγωγικός και διαλείπων. Επίσης, παρατηρούνται μεταβλητός συριγμός και σφίξιμο στο στήθος, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, συχνά με οξεία επιδείνωση. Είναι επίσης σημαντικός ο προσδιορισμός της χρόνιας έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο καπνός του τσιγάρου, οι επαγγελματικοί ή εξωτερικοί ρύποι ή ο καπνός από τα μαγειρικά σκεύη και τα καύσιμα θέρμανσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση της ΧΑΠ πρέπει να επιβεβαιωθεί μέσω αξιολόγησης της πνευμονικής λειτουργίας με σπιρομέτρηση.

Η σπιρομέτρηση είναι επί του παρόντος το τυπικό εργαλείο αξιολόγησης για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Θεωρείται η πιο αντικειμενική και αναπαραγώγιμη μέτρηση του περιορισμού της ροής αέρα. Οι οδηγίες της ΧΑΠ συνιστούν τη σπιρομέτρηση σε κάθε ασθενή που έχει ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου για ΧΑΠ (π.χ. καπνός τσιγάρου, επαγγελματική σκόνη / χημικές ουσίες), ιστορικό χρόνιας αναπνευστικής νόσου ή χρόνια συμπτώματα βήχα, παραγωγή πτυέλων ή δύσπνοια. Η σπιρομέτρηση χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου (FEV₁, Forced Expiratory Volume in one second) του ασθενούς, που είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται βίαια κατά το πρώτο δευτερόλεπτο της λήξης μετά τη μέγιστη εισπνοή. Άλλη

μέτρηση είναι η δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC, Forced Vital Capacity), που είναι ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται έως ότου αδειάσει ο πνεύμονας και συνήθως διαρκεί 3-15 δευτερόλεπτα ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Η σπιρομέτρηση πρέπει να πραγματοποιείται τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση στους ασθενείς επαρκούς δόσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για να εκτιμηθεί ο βαθμός αντιστρεψιμότητας και να αποκλειστεί η πιθανότητα άσθματος (Johns D., et al., 2014).

Η αναλογία των δύο μετρήσεων (FEV1 / FVC) υπολογίζεται για την αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας του ασθενούς. Σε ασθενείς με μετρήσεις ΧΑΠ, οι FEV1 και FVC, καθώς και αναλογίες FEV1 / FVC θα είναι χαμηλότερες από τις προβλεπόμενες τιμές αναφοράς με βάση την ηλικία, το φύλο, το ύψος και τη φυλή. Ο περιορισμός της ροής αέρα επιβεβαιώνεται κλινικά όταν η τιμή μετά το βρογχοδιασταλτικό FEV1 / FVC είναι <0,70. Η πιο προηγμένη ΧΑΠ σχετίζεται με FEV1 <80% του προβλεπόμενου φυσιολογικού. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο FVC δεν μειώνεται πάντα κατά τα πρώτα στάδια της ΧΑΠ (Sims, E., Price, D. 2012).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι τύποι σπιρομέτρων για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της ΧΑΠ. Πολλά είναι φορητά, εύκολα διαθέσιμα και εύχρηστα στις ρυθμίσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας. Με ένα μέτριο επίπεδο εκπαίδευσης και κατάρτισης σε τεχνικές σπιρομέτρησης, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν εύκολα να ενσωματώσουν τη σπιρομέτρηση στις πρακτικές τους και να αυξήσουν την πιθανότητα πρόωρης ανίχνευσης ΧΑΠ στους ασθενείς τους.

Ο έλεγχος ανεπάρκειας α1-αντιθρυψίνης θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη εάν εμφανιστούν συμπτώματα ΧΑΠ σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών όπου δεν μπορεί να γίνει σύνδεση με προφανείς παράγοντες κινδύνου. Η πρώιμη εμφάνιση εμφυσήματος, το οποίο εντοπίζεται συνήθως στους κάτω λοβούς, το οικογενειακό ιστορικό και η απουσία έκθεσης σε καπνό πρέπει να εγείρει την υποψία για ανεπάρκεια του ενζύμου. Το ένζυμο αυτό είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης, συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και εκκρίνεται στο αίμα με αποτέλεσμα να διαχέεται στο πνευμονικό ενδιάμεσο και κυψελιδικό υγρό επένδυσης, όπου απενεργοποιεί την ουδετερόφιλη ελαστάση, προστατεύοντας έτσι τον πνευμονικό ιστό από βλάβη που προκαλείται από πρωτεάσες (Brode, S. K., et al., 2012).

Επίσης οι εξετάσεις αίματος μπορούν να βοηθήσουν τον γιατρό να προσδιορίσει εάν τα συμπτώματα προκαλούνται από λοίμωξη ή κάποια άλλη παθολογική κατάσταση. Η εξέταση αρτηριακού αερίου αίματος μετρά τα επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα και αποτελεί μια ένδειξη για το πόσο καλά λειτουργούν οι πνεύμονες. Αυτή η μέτρηση μπορεί να δείξει πόσο σοβαρή είναι η ΧΑΠ και αν ο ασθενής χρειάζεται θεραπεία με οξυγόνο (CDC, <https://www.cdc.gov/>).

2.2 Διάγνωση άσθματος

Το άσθμα διαγιγνώσκεται βάσει των συμπτωμάτων και των αντικειμενικών εξετάσεων της λειτουργίας των πνευμόνων. Έχει 2 καθοριστικά χαρακτηριστικά:

- i. Ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού, δύσπνοιας, συσφικτικού αισθήματος στο στήθος και βήχα
- ii. Διάχυτη, αλλά κυμαινόμενη απόφραξη των αεραγωγών, η οποία συχνά είναι αναστρέψιμη είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία

Αν και το αρχικό βήμα στη διάγνωση άσθματος είναι η ύπαρξη υποψίας και η συμπτωματική αξιολόγηση, αρκετές άλλες δοκιμές διατίθενται για την έγκαιρη διάγνωση.

Η πιο κοινά χρησιμοποιούμενη τεχνική και σε αυτή την περίπτωση είναι η σπιρομέτρηση. Χρησιμοποιείται για την τεκμηρίωση της απόφραξης των αναπνευστικών αεραγωγών και για την αξιολόγηση της λειτουργίας των πνευμόνων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η σπιρομέτρηση ολοκληρώνεται από καλά εκπαιδευμένους χειριστές με τακτικά βαθμονομημένο εξοπλισμό για τη λήψη ακριβών και αξιόπιστων κλινικών δεδομένων (Levy M. L. 2016). Οι μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας που δύναται να μετρηθούν με σπιρομέτρηση περιλαμβάνουν:

- i. Μέγιστο ρυθμό εκπνοής (PEF, Peak Flow Measurement)
- ii. Δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC)
- iii. Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος (FEV1). Τα άτομα με φυσιολογικούς, υγιείς πνεύμονες μπορούν να εκπνεύσουν το 80% ή περισσότερο του αέρα από τους πνεύμονές τους. Το χαμηλότερο από το κανονικό FEV σημαίνει ότι κάτι εμποδίζει τους αεραγωγούς (Sagiani, S., & Menzie-Gow, A. N. 2019).

Τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης μπορεί να είναι φυσιολογικά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η βελτίωση των τιμών του FEV1 ή της PEF από την αρχική τιμή μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης ή κορτικοστεροειδούς αποτελεί χαρακτηριστικό του άσθματος.

Μόλις επιβεβαιωθεί η απόφραξη των αεραγωγών με σπιρομέτρηση πρέπει να τεκμηριωθούν οι διαφορές στην απόφραξη των αεραγωγών. Ένα ροόμετρο είναι μια σχετικά φθηνή μέθοδος αξιολόγησης για έλεγχο της διακύμανσης στην απόφραξη των αεραγωγών. Ο ασθενής ενημερώνεται για τη σωστή χρήση του μετρητή αιχμής, ενώ βρίσκεται στο γραφείο του ιατρού και στη συνέχεια ολοκληρώνει τις μετρήσεις στο σπίτι το πρωί και το βράδυ για 1 έως 2 εβδομάδες με τον ίδιο μετρητή. Αυτές οι τιμές καταγράφονται από τον ασθενή και ελέγχονται από τον κλινικό ιατρό. Η μέτρηση που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας είναι ο «μέσος όρος ημερήσιας μεταβλητότητας» που υπολογίζεται ως η υψηλότερη τιμή PEF της ημέρας μείον τη χαμηλότερη PEF της ημέρας, διαιρούμενο με το μέσο PEF για την ημέρα και μετά κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια μιας εβδομάδας. Μια τιμή μεταβλητότητας άνω του 10% σε ενήλικες ή άνω του 13% στα παιδιά είναι ενδεικτική της μεταβλητής απόφραξης των αναπνευστικών αεραγωγών (<https://www.aafa.org/>).

Η δοκιμή εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO, Fractal Exhaled Nitric Oxide) δεν συνιστάται καθολικά στις οδηγίες για τη διάγνωση άσθματος, ωστόσο η NICE συνιστά τη συγκεκριμένη δοκιμή FeNO ως επιλογή για τη διάγνωση του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες όταν οι κλασικές διαγνωστικές εξετάσεις για το άσθμα αποκαλύψουν μια ενδιάμεση πιθανότητα εμφάνισης. Το μονοξείδιο του αζώτου παράγεται στους πνεύμονες ως αποτέλεσμα της ηωσινόφιλης φλεγμονής και μπορεί να ανιχνευθεί στην εκπνοή. Η τιμή του FeNO αυξάνεται σε πολλά άτομα με άσθμα, ιδιαίτερα με ατοπικό άσθμα και μπορεί να μειωθεί με αποτελεσματικό τρόπο θεραπείας. Το κάπνισμα μειώνει επίσης τα επίπεδα FeNO και μπορεί να συγχέει τα αποτελέσματα. Η μέτρηση ολοκληρώνεται μέσω εκπνοής 10 δευτερολέπτων σε συσκευή συλλογής και δεν υπάρχει καθορισμένο όριο FeNO που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του άσθματος. Από έρευνες έχει δειχθεί ότι το υψηλότερο άθροισμα ευαισθησίας και ειδικότητας για το άσθμα στα παιδιά ελήφθη όταν το FeNO ήταν μεταξύ 19 και 21 μέρη ανά δισεκατομμύριο (pp.b) και σε ενήλικες από 20 έως 47 pp.b.

Ένα θετικό τεστ FeNO είναι υποστηρικτικό, ωστόσο το αρνητικό τεστ δεν αποκλείει τη διάγνωση του άσθματος (Menzies-Gow, A., et al., 2020). Επιπλέον, έχει ιδιαίτερη σημασία στον έλεγχο της θετικής απόκρισης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Εκτός από τις προαναφερθείσες μεθόδους για τη διάγνωση του άσθματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η ακτινογραφία ακτίνων Χ. Οι ακτινογραφίες στο στήθος κατά τη διάγνωση πρέπει να προορίζονται για παιδιά με σοβαρή νόσο ή σε οποιονδήποτε ασθενή με άτυπα χαρακτηριστικά ή κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδηλώνουν άλλες καταστάσεις. Στο οξύ άσθμα απαιτείται ακτινογραφία θώρακα σε υποψία άλλων απειλητικών παθολογικών καταστάσεων, όπως ο πνευμοθώρακας, για αποκλεισμό παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση της παρόξυνσης, όπως η πνευμονία και σε αποτυχία ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία.

Τα ακτινογραφικά χαρακτηριστικά του άσθματος δεν είναι συγκεκριμένα. Ελλείψει άλλης ταυτόχρονης ασθένειας, η ακτινογραφία του θώρακα είναι σχεδόν πάντα φυσιολογική σε ασθενείς με άσθμα. Πιθανά ευρήματα είναι η πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος και ο υπεραερισμός, αν και ο έντονος υπεραερισμός είναι ασυνήθιστος σε ασθενείς που δεν έχουν επίσης εμφύσημα (Woods A., Lynch D. 2009).

Τέλος, η υπολογιστική τομογραφία (CT, Computed Tomography) ενδείκνυται μόνο για τον εντοπισμό σχετιζόμενων καταστάσεων, ιδιαίτερα αλλεργικής βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης, ηωσινόφιλης πνευμονίας και ηωσινόφιλης κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (προηγουμένως γνωστή ως σύνδρομο Churg Strauss). Σε ασθματικούς ασθενείς, η CT μπορεί να εμφανίσει πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος με στένωση του βρογχικού αυλού και παγίδευση του εκπνεόμενου αέρα. Ήπια κυλινδρική βρογχεκτασία και πνευμονικές κύστες παρατηρούνται επίσης με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με άσθμα (Silva C., Colby T., Müller N. 2004).

2.3 Βιοδείκτες

Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων διαγνωστικών εργαλείων που προσφέρουν ταχύτητα και αξιοπιστία. Ως αποτέλεσμα πολλοί επιστήμονες έχουν στραφεί στην εύρεση βιοδεικτών. Ο όρος βιοδείκτης ή αλλιώς βιολογικός δείκτης αναφέρεται σε μια ευρεία υποκατηγορία ιατρικών σημείων που δύναται να μετρηθούν με ακρίβεια και να επαναλαμβάνονται. Οι βιοδείκτες είναι εξ' ορισμού αντικειμενικά, ποσοτικά χαρακτηριστικά των βιολογικών διεργασιών (Strimbu, K., & Tavel, J. A. 2010).

Οι βιοδείκτες έχουν ταξινομηθεί από τους Perera και Weinstein με βάση την ακολουθία συμβάντων από την έκθεση στον παράγοντα έως και την εμφάνιση της νόσου. Αν και οι βιοδείκτες προσφέρονται εύκολα σε επιδημιολογικές έρευνες, είναι επίσης χρήσιμοι στη διερεύνηση του φυσικού ιστορικού, στη πρόγνωση μιας νόσου, αλλά και στην παρακολούθηση της θεραπείας. Εκτός από την οριοθέτηση των γεγονότων μεταξύ έκθεσης και νόσου, οι βιοδείκτες έχουν τη δυνατότητα να εντοπίσουν τα πρώτα συμβάντα στη φυσική ιστορία. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται ο βαθμός εσφαλμένης ταξινόμησης τόσο της νόσου όσο και της έκθεσης, διευρύνονται οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεση της νόσου, τροποποιείται η μεταβλητότητα και η επίδραση της πρόβλεψης κινδύνου (Mayeux R. 2004).

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι βιοδεικτών (Mayeux R. 2004):

- i. Οι βιοδείκτες έκθεσης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην πρόβλεψη κινδύνου
- ii. οι βιοδείκτες της νόσου, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στον έλεγχο, τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στην πρόβλεψη κινδύνου, στον έλεγχο και ως διαγνωστικές δοκιμές είναι καθιερωμένοι και προσφέρουν ξεχωριστά και προφανή πλεονεκτήματα. Οι βιοδείκτες έχουν επίσης τη δυνατότητα να εντοπίσουν ασθένειες σε πρώιμο στάδιο, να παρέχουν μια μέθοδο για ομοιογενή ταξινόμηση μιας νόσου και να επεκτείνουν τη βάση γνώσεων σχετικά με την υποκείμενη παθογένεση της νόσου. Οι μοριακοί βιοδείκτες έχουν το πρόσθετο δυναμικό για την ταυτοποίηση ατόμων που είναι ευπαθή σε ασθένειες (Naylor S. 2003). Αυτά τα πλεονεκτήματα έχουν άμεση

εφαρμογή σε όλους τους τύπους κλινικών ερευνών, από κλινικές δοκιμές έως μελέτες παρατήρησης στην επιδημιολογία.

Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ περιβαλλοντικής έκθεσης, ανθρώπινης βιολογίας και ασθενειών. Οι επιστήμονες μπορούν να χρησιμοποιήσουν βιοδείκτες για να κατανοήσουν καλύτερα τις θεμελιώδεις βιολογικές διαδικασίες και να μετατρέψουν τα ευρήματα της έρευνας σε πρακτικές ιατρικές και δημόσιες εφαρμογές (National Institute of Environmental Health Sciences, <https://www.niehs.nih.gov>).

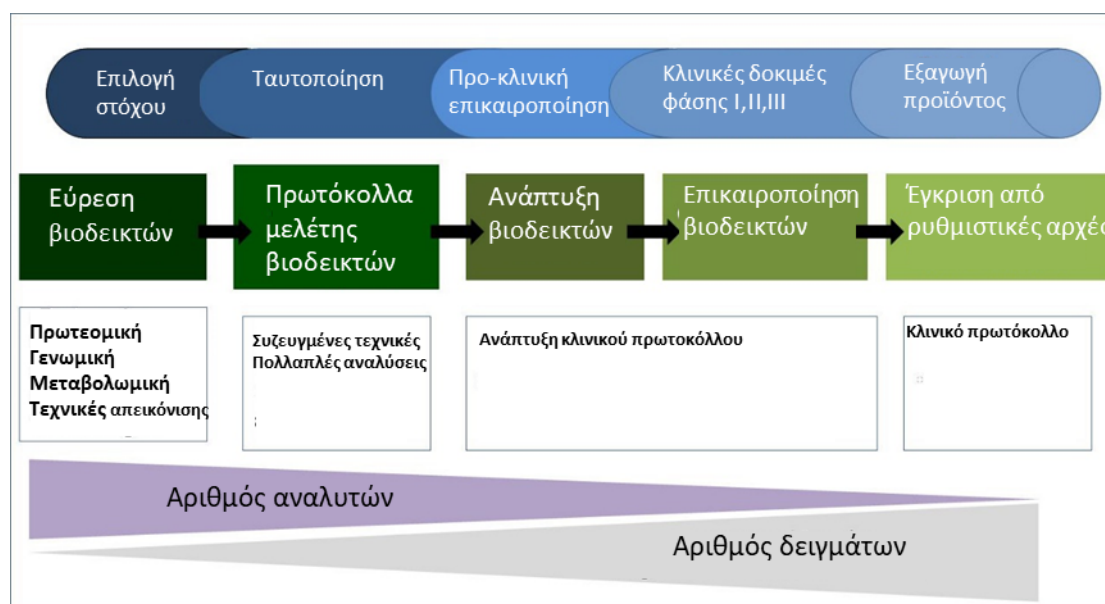
Οι βιοδείκτες είναι αποτελεσματικοί για τον προσδιορισμό της έκθεσης σε σωματίδια αέρα. Ωστόσο, τα μεμονωμένα αποτελέσματα των σωματιδίων του αέρα που προκαλούν επιπτώσεις στην υγεία είναι δύσκολο να εντοπιστούν, επειδή καθένα από αυτά αποτελείται από πληθώρα μικροσκοπικών οργανικών και ανόργανων ενώσεων. Άτομα με υποκείμενη φλεγμονή στις αναπνευστικές τους οδούς, όπως το άσθμα και η αλλεργία είναι πιο ευάλωτα στις επιδράσεις της έκθεσης των σωματιδίων. Μερικές φορές τα γονίδια μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των φλεγμονωδών αποκρίσεων και στην ανάπτυξη συμπτωμάτων υγείας του αναπνευστικού.

Ωστόσο, εμφανίζουν και μειονεκτήματα που αφορούν τα λάθη που προκύπτουν κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Η ατελής μέτρηση του βιοδείκτη μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρη συσχέτιση με την ασθένεια. Επιπλέον, υπάρχουν πολλοί τύποι σφαλμάτων μέτρησης εκτός από εκείνα που εμφανίζονται στο εργαστήριο. Προβλήματα με τον εξοπλισμό συλλογής ή κατά τη μεταφορά δειγμάτων στο εργαστήριο μπορεί να επηρεάσουν τη μέτρηση του βιοδείκτη. Η ακατάλληλη αποθήκευση δειγμάτων ή οι αλλαγές στο περιβάλλον αποθήκευσης μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη μέτρηση των βιοδεικτών, ενώ κρίσιμη είναι και η συμβολή του τεχνικού προσωπικού που έχει αναλάβει την μέτρηση. Επιπρόσθετα, άλλα μειονεκτήματα είναι οι περιορισμοί ανάλογα με τη νόσο και το δείγμα, το υψηλό κόστος ανάλυσης και τα θέματα ηθικής (Mayeux R. 2004).

2.3.1 Στάδια ανάπτυξης βιοδεικτών

Γενικά, η μελέτη και έρευνα βιοδεικτών είναι χρονοβόρες και πολύπλοκες διεργασίες. Συνοπτικά, τα βήματα ανάπτυξης βιοδείκτη περιλαμβάνουν: ανακάλυψη βιοδεικτών, ανάπτυξη και επικύρωση δοκιμασίας, επικύρωση κλινικής χρησιμότητας και κλινική εφαρμογή. Η ανακάλυψη και ανάπτυξη του βιοδείκτη είναι μια μακρά διαδικασία που απαιτεί τη δημιουργία υποθέσεων, τη συλλογή δειγμάτων, τη συλλογή δεδομένων, την ανάλυση δεδομένων, την ανάπτυξη δοκιμασιών, την επικύρωση της ανάλυσης και τέλος, την έγκριση των κανονιστικών ρυθμίσεων προτού μπορέσει να χρησιμοποιηθεί κλινικά (Goossens N, et al., 2015).

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 6) δίνονται σχεδιαγραμματικά τα στάδια ανάπτυξης ενός βιοδείκτη. Διακρίνεται αρχικά η επιλογή του στόχου με εργαλεία *-omics*, στη συνέχεια γίνεται αναγνώριση του με αναλυτικές τεχνικές και ειδικά πρωτόκολλα. Ακολουθεί η προ-κλινική επικύρωση του βιοδείκτη και αν τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά ακολουθούν κλινικές μελέτες φάσης I, II και III. Τέλος, αφού λάβει έγκριση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στο εμπόριο.



Εικόνα 6. Στάδια ανάπτυξης βιοδεικτών (Πηγή: <https://www.bioanalysis-zone.com/>).

Η έλλειψη καθιερωμένων μεθόδων επικύρωσης για τους υποψήφιους βιοδείκτες αποτελεί βασική πρόκληση της ανακάλυψης βιοδεικτών. Υπάρχει μια πληθώρα

τεχνολογιών και μεθοδολογιών που έχουν εφαρμοστεί για τη μελέτη και την ανακάλυψη βιοδεικτών. Μια μέθοδος που θα μπορούσε να βοηθήσει να ξεπεραστεί αυτό το ζήτημα είναι η χρήση της πρωτεωμικής συγγένειας, η οποία χρησιμοποιεί μια προκαταρκτική ομάδα αντισωμάτων που εφαρμόζεται στη διαδικασία διαλογής, καθώς και στα στάδια επαλήθευσης και επικύρωσης (European Pharmaceutical Review).

Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η φασματομετρία μάζας, καθώς και επιγενετικές μέθοδοι. Οι τεχνολογίες -omics υψηλής απόδοσης επιτρέπουν τον έλεγχο μεμονωμένων μορίων, επιτρέποντας τον εντοπισμό μοριακών δεικτών για ορισμένες ασθένειες. Αυτά τα σύνολα δεδομένων, ωστόσο, είναι πολύ περίπλοκα και είναι σημαντικό να εξαχθούν σημαντικές μοριακές υπογραφές βιολογικών διεργασιών. Οι πρωτεϊνικές μέθοδοι που βασίζονται σε τεχνικές φασματομετρίας μάζας χρησιμοποιούνται επίσης για τον εντοπισμό νέων βιοδεικτών. Μόλις προσδιοριστεί ο βιοδείκτης είναι σημαντικό να επικυρωθεί η μέθοδος και η τεχνολογία για την επικύρωση της χρήσης τους στην κλινική πράξη και στη συνέχεια στην εμπορευματοποίηση (Rifai N. et al., 2006).

Άλλες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται πιο σπάνια στην ανακάλυψη βιοδεικτών περιλαμβάνουν *in vitro* αναλύσεις έκφρασης DNA / RNA, έκφρασης πρωτεΐνης και ποσοτικού προσδιορισμού μεταβολιτών (European Pharmaceutical Review). Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν τεχνολογίες μορφολογικής και λειτουργικής απεικόνισης για τη λήψη *in vivo* μετρήσεων βιολογικών διεργασιών. Αυτές οι διαφορετικές μέθοδοι μπορούν να δημιουργήσουν τεράστιες ποσότητες δεδομένων, αλλά είναι σημαντικό οι επιστήμονες να εντοπίσουν σημαντικές μετρήσεις που σχετίζονται με ένα κλινικά σημαντικό στοιχείο, όπως η θεραπευτική απόκριση ή η πρόγνωση της κατάστασης της νόσου (McDermott J. et al., 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε κατέστη φανερό πως οι μελέτες βιοδεικτών που αφορούν τη ΧΑΠ έχουν διερευνήσει διάφορα δείγματα, όπως για παράδειγμα πτύελα, βρογχοκυψελιδικά εκπλύματα και συμπυκνώματα αερίων αναπνοής. Όλα τα δείγματα έχουν σημαντικούς περιορισμούς που αφορούν κυρίως την αναπαραγωγικότητα του αποτελέσματος και μπορεί να βασίζονται σε δοκιμασίες που δεν έχουν αναπτυχθεί / επικυρωθεί σε ένα συγκεκριμένο μέσο.

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο για πρακτικούς σκοπούς, οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες μελετούν τους βιοδείκτες στο αίμα και στα ούρα, λόγω της εύκολης πρόσβασης και της αναπαραγωγικότητας της ανάλυσης. Παρακάτω θα γίνει κατηγοριοποίηση των βιοδεικτών ανάλογα με το δείγμα προέλευσης και θα αναφερθούν σε κάθε κατηγορία οι βιοδείκτες που έχουν κλινική σημασία και μπορούν να αποτελέσουν μέσο διάκρισης μεταξύ ατόμων που εκτέθηκαν σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

3.1 Βιοδείκτες αίματος

Οι περισσότερες μελέτες στοχεύουν στην εύρεση της συγκέντρωσης πρωτεϊνών ή μεταβολιτών στο πλάσμα ή στον ορό αίματος ασθενών με ΧΑΠ. Από τις πιο καλά μελετημένες πρωτεΐνες είναι η CRP, μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που συνδέεται με το συνολικό συστηματικό φορτίο της φλεγμονής. Η μελέτη της συγκεκριμένης πρωτεΐνης ήταν αρχικά ιδιαίτερα υποσχόμενη, αφού εντοπίστηκε σε αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ΧΑΠ και μπορεί να συσχετιστεί με προγνωστικές μεταβλητές για τα αποτελέσματα. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση σε ασθενείς με ΧΑΠ χρησιμοποιώντας εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Inhaled Corticosteroids - ICS). Παρά τα αρχικά ελπιδοφόρα δεδομένα υπάρχει έλλειψη στοιχείων για αιτιώδη ή άμεση συσχέτιση με την επιβίωση. Έτσι έχει προταθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν τη θνησιμότητα από ΧΑΠ, αλλά μάλλον αγγειακά συμβάντα, ή μπορεί να είναι δευτερογενή σε αυξήσεις που παρατηρούνται ταυτόχρονα και σε άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), IL-6, IL-8 ή ινωδογόνο (Mendy, A., et al., 2018). Επίσης, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη αν τα επίπεδά της σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες και δεν έχει

πραγματοποιηθεί κάποια μελέτη που να αναφέρεται στα επίπεδα σε καπνιστές και μη.

Λόγω της απουσίας εξειδίκευσης που προσφέρουν οι πρωτεΐνες πολλοί ερευνητές εστιάζουν την έρευνα τους στους μεταβολίτες. Η νικοτίνη και οι μεταβολίτες της αποτελούν ειδικούς βιοδείκτες για τον καπνό. Η νικοτίνη μεταβολίζεται ουσιαστικά στο ήπαρ και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 2-3 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κοτινίνης, που είναι ένας από τους κύριους μεταβολίτες της νικοτίνης, είναι 12-20 ώρες. 10-15% της κοτινίνης απεκκρίνεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μεταβολίζεται σε *trans*-3'-υδροξυκοτινίνη και άλλα υποπροϊόντα. Λόγω της φαρμακοκινητικής της, η ποσοτικοποίηση της κοτινίνης στον ορό, στα ούρα και στο σάλιο χρησιμοποιείται, συνήθως, για σκοπούς ποσοτικοποίησης της έκθεσης σε καπνό (Bradicich, M., & Schuurmans, M. M. 2020).

Οι Sato et al. (2003) ανέφεραν ότι η συγκέντρωση της κοτινίνης στον ορό συσχετίστηκε θετικά με την κατάσταση καπνίσματος των ασθενών με ΧΑΠ. Η μέση τιμή κοτινίνης ορού ήταν $23,2 \pm 69,2$ και $191,1 \pm 109,8$ ng/mL σε πρώην και τρέχοντες καπνιστές αντίστοιχα. Επιπλέον, στον πληθυσμό της ΧΑΠ των καπνιστών, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν συγκεντρώσεις κοτινίνης στον ορό > 50 ng/mL. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη καθοριστεί μια στατιστικά σημαντική τιμή αποκοπής που να μπορεί να διακρίνει μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών με ΧΑΠ (Sato M., et al., 2003).

Οι Chen et al., (2016) πραγματοποίησαν μια μελέτη με σκοπό την εύρεση του μη στοχευμένου προφίλ μεταβολιτών. Συγκεκριμένα, ήθελαν να διακρίνουν μεταβολίτες με γνωστές ή / και άγνωστες μοριακές ταυτότητες μεταξύ των καπνιστών με ΧΑΠ. Βασική παράμετρος της έρευνας τους ήταν οι βιοδείκτες να πληρούν τα κριτήρια διάκρισης μεταξύ των καπνιστών με ΧΑΠ και των υγιών καπνιστών. Επίσης, βασικό κριτήριο ήταν να μην εμφανίζονται σημαντικές διαφορές μεταξύ υγιών καπνιστών και υγιών μη καπνιστών. Οι ερευνητές εκτέλεσαν την εύρεση μη στοχευμένου προφίλ LC/MS σε μια ομάδα 118 υγιών καπνιστών, καπνιστών με ΧΑΠ και μη καπνιστών με καλά χαρακτηρισμένες κλινικές παραμέτρους λειτουργίας των πνευμόνων. Ένας βιοδείκτης που εντοπίστηκε στον ορό και διακρίνει τους καπνιστές ΧΑΠ από τους υγιείς καπνιστές ήταν η τροποποιημένη μορφή του πεπτιδίου που προέρχεται από ινωδογόνο, FPB (Chen et al., 2016). Το ινωδογόνο είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης

που έχει αναδειχθεί ως πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης στη ΧΑΠ. Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα του αίματος έχουν συσχετιστεί με πνευμονική δυσλειτουργία, στεφανιαία νόσο και νοσηλεία ασθενών με ΧΑΠ (Dunoiix A et al., 2012).

Εκτός από το ινωδογόνο και άλλα πεπτιδία ανιχνεύθηκαν στον ορό των ασθενών με ΧΑΠ. Βέβαια, η παρουσία πεπτιδίων από μόνη της δεν είχε προγνωστική ισχύ για τον ακριβή εντοπισμό των καπνιστών με ΧΑΠ πρώιμου σταδίου. Αντίθετα, μεταβολίτες μικρού μοριακού βάρους που εντοπίστηκαν στον ορό, συμπεριλαμβανομένης της μυοϊνσοιτόλης, του διμεθυλουρικού, του Ν-μεθυλικοτινικού και της 5-ακετυλαμινο-6-αμινο-3-μεθυλουρακίλης συσχετίστηκαν σημαντικά με τις παραμέτρους λειτουργίας των πνευμόνων που λαμβάνονται στην ομάδα ασθενών μας. Μεταξύ των μη πεπτιδικών μεταβολιτών, η μυοϊνσοιτόλη (τροποποιημένο σάκχαρο) απέδειξε την πιο σημαντική συσχέτιση με τις κλινικές παραμέτρους και αποτελεί έναν αρκετά υποσχόμενο βιοδείκτη για το μέλλον που χρειάζεται, ωστόσο, περαιτέρω διερεύνηση (Chen et al., 2016).

Οι Dadvand et al., (2014) είναι από τους λίγους ερευνητές που μελέτησαν την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, επιπλέον του καπνίσματος, στα επίπεδα βιοδεικτών στο αίμα. Οι βασικές τους αναλύσεις επιπτώσεων βασίστηκαν στη βραχυπρόθεσμη έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Οι ερευνητές προκειμένου να διερευνήσουν τον αντίκτυπο της μακροπρόθεσμης έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση στους βιοδείκτες, επανέλαβαν την προαναφερθείσα ανάλυση κύριων επιπτώσεων χρησιμοποιώντας τα επίπεδα μέσης έκθεσης NO₂ και PM_{2.5} κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την ημερομηνία δειγματοληψίας (Dadvand P. et al., 2014).

Τα αποτελέσματα της έρευνας τους έδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη έκθεση στο NO₂ συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα βιοδεικτών συστηματικής φλεγμονής (CRP, IL-8 και ινωδογόνο) και επισκευής ιστών (HGF), ιδιαίτερα σε πρώην καπνιστές. Παρατήρησαν μεικτά ευρήματα για την αλληλεπίδραση αυτής της έκθεσης σε NO₂ σε συνδυασμό με τη παχυσαρκία. Βραχυπρόθεσμη έκθεση σε PM_{2,5} και μακροπρόθεσμη (1 έτους) έκθεση σε NO₂ και PM_{2,5} είχε λιγότερο ακριβή αποτελέσματα, τα οποία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης (Dadvand P. et al., 2014).

3.2 Βιοδείκτες πτυέλων, αερίων και ούρων

Η επαγωγή πτυέλων είναι πρακτική και ασφαλής διαδικασία και ένα σημαντικό ερευνητικό εργαλείο ανάδειξης της τοπικής φλεγμονής στον πνεύμονα. Πρόσφατα, ένα σημαντικό σώμα δεδομένων έχει συσσωρευτεί σχετικά με τις διαφορές στα πτύελα μεταξύ ασθενών ΧΑΠ και υγιών καπνιστών. Αυτά τα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτες ευαισθησίας (ένταση συμπτωμάτων) στη ΧΑΠ (Stockley, R. et al., 2018).

Η κυτταρική φάση των πτυέλων μπορεί εύκολα να μελετηθεί χρησιμοποιώντας χημικές και ανοσοκυτταροχημικές μεθόδους. Η πρόσφατη εφαρμογή της κυτταρομετρίας ροής στην ανάλυση πτυέλων, κατέστησε δυνατή την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό σπάνιων κυτταρικών πληθυσμών στα πτύελα, όπως ο υποπληθυσμός των λεμφοκυττάρων. Αυτοί οι υποπληθυσμοί θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοδείκτες (Stockley, R. et al., 2018). Επιπρόσθετα, και πολλές πρωτεΐνες που ανιχνεύονται στα πτύελα θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοδείκτες. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αρκετοί τύποι μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (MMPs) που καταδεικνύουν διαφορετικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ. Οι Moon et al., (2018) ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών MMP-1, -8, -9 και -12 στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με άτομα ελέγχου ή υγιείς καπνιστές, και αποδείχθηκε ότι συσχετίζονται με την παρουσία ουδετερόφιλων κυττάρων στα πτύελα (Moon, J.-Y., et al., 2018).

Η ανάλυση εκπνεόμενου αέρα είναι πολλά υποσχόμενη ως διαγνωστικό και ερευνητικό εργαλείο στη ΧΑΠ και αποτελεί ένα νέο και ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας για την πνευμονική νόσο. Σε γενικές γραμμές, η ανάλυση εκπνεόμενου αέρα επικεντρώνεται σε δύο περιοχές: τη μέτρηση του εκπνεόμενου νιτρικού οξειδίου (ENO, Exhaled Nitric Oxide) και την ανίχνευση βιοδεικτών στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (EBC, Exhaled Breath Condensate) (O'Reilly, P., & Bailey, W. 2007).

Η μέτρηση του ENO μπορεί να μην είναι τόσο χρήσιμη στη ΧΑΠ όσο και σε άλλες πνευμονικές παθήσεις, λόγω των χαμηλότερων επιπέδων ENO που ανιχνεύονται στη ΧΑΠ. Το ENO μετράται γρήγορα και αναπαραγώγιμα σε παλιρροιακό όγκο με έναν μετρητή, όπου τα επίπεδα ENO μετριοούνται στιγμιαία με χημειοφωταύγεια. Περαιτέρω πληροφορίες για αυτή την τεχνική θα αναφερθούν σε επόμενο κεφάλαιο.

Οι μέθοδοι για τη μέτρηση του ENO έχουν τυποποιηθεί και δημοσιευθεί από την American Thoracic Society (ATS 1999). Αυτό επέτρεψε στην ανάλυση ENO να γίνει ένα ευρέως εγκεκριμένο κλινικό και ερευνητικό εργαλείο για την αναπνευστική νόσο (O'Reilly, P., & Bailey, W. 2007).

Αν και δεν είναι τόσο χρήσιμο στη διάγνωση της ΧΑΠ, το NO έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου στη ΧΑΠ με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων και μειώνεται μετά τη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Montuschi et al 2001). Άλλες μελέτες του ENO στη ΧΑΠ δεν έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το ENO έχει επίσης αποδειχθεί ότι συσχετίζεται τόσο θετικά όσο και στη ΧΑΠ, ίσως αρνητικά με τον FEV1 αντικατοπτρίζοντας τον διπλό ρόλο του στον πνεύμονα ως προφλεγμονώδες μόριο και βρογχοδιασταλτικό. Ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν τρέχοντες καπνιστές που έχουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα ENO από τους πρώην καπνιστές, ίσως λόγω της αντίδρασης NO στους αεραγωγούς με μόρια που υπάρχουν στον καπνό τσιγάρων ή στην αναστολή των συνθασών NO (Pari A, et al. 2000).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ το μέγεθος του σήματος NO είναι σημαντικά μικρότερο από ότι στο άσθμα και η παρουσία άλλων παραγόντων, όπως ο καπνός του τσιγάρου, αποκρύπτουν δραματικά οποιαδήποτε τάση για αύξηση της συγκέντρωσης του εκπνεόμενου NO. Αυτό μπορεί να έχει συνέπειες όχι μόνο για την παρακολούθηση ασθενών με ΧΑΠ, αλλά και για το φυσικό ιστορικό και την πρόγνωση της νόσου. Η θετική σχέση μεταξύ των εκπνεόμενων επιπέδων NO και του FEV1 συνάδει με την υπόθεση ότι το ενδογενές NO αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό προστατευτικό μηχανισμό. Αυτό θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα σχετικό σε ασθενείς με ΧΑΠ που ενδέχεται να απαιτούν τοπική απελευθέρωση NO για άμυνα έναντι του αντιμικροβιακού ξενιστή ή για διατήρηση της αντιστοίχισης αερισμού / διάχυσης εντός του πνεύμονα (Matsumura, K., Ito, S. 2020).

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το αυξημένο FeNO στη ΧΑΠ μπορεί επίσης να είναι ένα μεταβλητό σήμα για αυξημένη σπιρομετρική απόκριση στο ICS. Επιπλέον, το FeNO αυξάνεται σε ασθενείς με επιδείνωση ΧΑΠ, σε σύγκριση με τα επίπεδα που παρατηρούνται σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Soter

et al. απέδειξαν ότι το FeNO είναι ένας καλός βιοδείκτης ηωσινοφιλικής φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΑΠ και επιδείνωση της νόσου (O'Reilly, P., & Bailey, W. 2007).

Σχετικά με το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (EBC, Exhaled Breath Condensate) έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο και τη διάγνωση της ΧΑΠ, καθώς και του καρκίνου του πνεύμονα. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση του φαινοτύπου της νόσου, των παροξύνσεων και της παρακολούθησης της απόκρισης της θεραπείας, καθώς και για τη μέτρηση της σοβαρότητας της νόσου και την πρόγνωση. Για παράδειγμα, η χρήση του EBC για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των πνευμόνων θα μπορούσε να επιτρέψει την παρακολούθηση μιας απόκρισης σε αντιοξειδωτική ή αντιφλεγμονώδη θεραπεία. Μπορεί επίσης να επιτρέψει την έγκαιρη αντιφλεγμονώδη θεραπεία πριν από την ανάπτυξη συμπτωμάτων και τη μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων στη ΧΑΠ (Lim, M. Y., & Thomas, P. S. 2013).

Το EBC, ωστόσο, έχει έναν αριθμό περιορισμών που περιλαμβάνουν την αραίωση από υδρατμούς, την απουσία εξειδίκευσης, τη μόλυνση από το σάλιο και τη μεταβλητή αναπαραγωγικότητα. Με > 99,9% EBC που περιλαμβάνει υδρατμούς, οι συγκεντρώσεις των ενδιάμεσων μπορεί μερικές φορές να είναι κοντά ή κάτω από το όριο ανίχνευσης των κατάλληλων προσδιορισμών (Lim, M. Y., & Thomas, P. S. 2013). Έτσι απαιτούνται δοκιμές επαρκούς ευαισθησίας για την αποτελεσματική μέτρηση των βιοδεικτών στο EBC. Ως αποτέλεσμα της οδού συλλογής, το EBC αποτελείται επίσης από σταγονίδια ρευστού νεφελώματος από τις κυψελίδες, τους βρόγχους και το στόμα, το καθένα με άγνωστη σχετική συμβολή. Αυτή η μη ειδικότητα είναι ένας βασικός περιορισμός και είναι αναπόφευκτο το EBC των ασθενών να αποτελείται αποκλειστικά από ένα κλάσμα που προέρχεται από περιοχές που δεν επηρεάζονται από τη συγκεκριμένη πνευμονοπάθεια. Παρόλο που ο όγκος του EBC είναι αναπαραγωγικός, τα επίπεδα των βιοδεικτών στο EBC ενδέχεται να ποικίλλουν και αυτό δημιουργεί προβλήματα στην επαναληψιμότητα και την αναπαραγωγικότητα. Αυτό μπορεί, ωστόσο, να ξεπεραστεί με συγκέντρωση δειγμάτων, χρησιμοποιώντας προσδιορισμούς με χαμηλό όριο ανίχνευσης και υψηλή ευαισθησία σε πολλές περιπτώσεις (O'Reilly, P., & Bailey, W. 2007).

Τέλος, όσον αφορά τη χρήση δείγματος ούρων για τη μελέτη βιοδεικτών, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες επικεντρωμένες σε μεταβολίτες του καπνού ή της εκφύλισης του πνευμονικού ιστού. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι Chen et al. δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα κοτινίνης των ούρων μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των υγιών μαρτύρων όταν και οι δύο ομάδες ήταν καπνιστές. Και οι δύο αυτές ομάδες έδειξαν υψηλότερα επίπεδα κοτινίνης στα ούρα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες που ήταν μη καπνιστές. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη τους φάνηκε ένα υψηλότερο επίπεδο κοτινίνης στα ούρα και συσχετίστηκε με μεγαλύτερη σοβαρότητα της ΧΑΠ, επιδεινωμένη κατάσταση σωματικής υγείας και κακή ποιότητα ζωής. (Chen et al. 2016).

Οι Sato et al. (2003) ανέλυσαν την κατηγορία καπνίσματος σε ασθενείς με ΧΑΠ που ήταν μη καπνιστές, πρώην καπνιστές ή τρέχοντες καπνιστές, συσχετίζοντας τα επίπεδα εκπνεόμενου CO με τις συγκεντρώσεις κοτινίνης στον ορό. Τα εκπνεόμενα επίπεδα CO σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν $7,7 \pm 4,3$ και $13,5 \pm 6,5$ ppm για πρώην και τρέχοντες καπνιστές αντίστοιχα, ενώ δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για μη καπνιστές. Το βέλτιστο όριο για τη διάκριση των ασθενών με ΧΑΠ που είναι τρέχοντες καπνιστές από εκείνους που ήταν πρώην καπνιστές ή μη καπνιστές ήταν 11 ppm, με ευαισθησία 73,1% και ειδικότητα 84,7%. Σύμφωνα με τους ερευνητές οι χαμηλότερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας μπορεί να εξηγούνται από το φλεγμονώδες περιβάλλον που σχετίζεται με τη νόσο (Sato et al. 2003).

Η δεσμοσίνη (DES, Desmosin) και η ισοδεσμοσίνη (IDES, Isodemosine) είναι 2 ισομερή θέσης που διασταυρώνουν ίνες τροποελαστίνης εντός ώριμης ελαστίνης. Οι ελαστικές ίνες υπάρχουν σε δομές πνευμόνων συμπεριλαμβανομένων των κυψελίδων, των κυψελιδικών αγωγών, των αεραγωγών, των αγγείων και του υπεζωκότα. Έτσι όταν λαμβάνει χώρα αποικοδόμηση ελαστίνης (π.χ. ως αποτέλεσμα εμφυσήματος), απελευθερώνονται DES / IDES (ελεύθερες μορφές) και πεπτίδια που περιέχουν DES / IDES (δεσμευμένες μορφές). Για αυτόν τον λόγο, η μέτρηση του DES / IDES έχει συζητηθεί εκτενώς ως πιθανός δείκτης αυξημένου κύκλου εργασιών ελαστίνης των πνευμόνων, καθώς και πιθανός δείκτης της αποτελεσματικότητας παραγόντων με δυνατότητα μείωσης της διάσπασης των ελαστικών ινών (Turino GM, et al., 2012).

Μία μελέτη των Ongay et al., (2015) έδειξε ότι δεν υπάρχει ανάγκη ποσοτικοποίησης των DES και IDES ξεχωριστά, καθώς υπάρχει μια σταθερή αναλογία μεταξύ των δύο ισομερών ανεξάρτητα από την κατάσταση της υγείας ή τη μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ατόμων με ΧΑΠ και υγιών ατόμων ελέγχου, αν και το τρέχον κάπνισμα φάνηκε να είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την απέκκριση DES, καθώς δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τρεχόντων καπνιστών που είχαν ΧΑΠ ή όχι. Τα δεδομένα επίσης έδειξαν περαιτέρω ότι μία μόνο μέτρηση της απέκκρισης DES των ούρων δεν μπορεί να προβλέψει μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων σε άτομα με ΧΑΠ σταθερής κατάστασης (Ongay, S., et al., 2015).

3.3 Άλλοι βιοδείκτες

Λόγω της τεράστιας ανάπτυξης της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια μεγάλο ενδιαφέρον έχει αποκτήσει η «-ομική». Με μελέτες βιοπληροφορικής και αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος έχει βρεθεί ότι αρκετές γονιδιωματικές περιοχές συνδέονται στενά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ στους καπνιστές. Αυτές περιλαμβάνουν οικογένεια με ομοιότητα ακολουθίας, πρωτεΐνη αλληλεπίδρασης Hedgehog, χολινεργικούς υποδοχείς, νικοτινικούς υποδοχείς, άλφα 3 (νευρωνικός) / χολινεργικός υποδοχέας, πρωτεΐνη που δεσμεύει στοιχεία (FAM13A, HHIP, CHRNA3 / CHRNA5 / IREB2) και μια περιοχή στο χρωμόσωμα 19. Άλλες γονιδιωματικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των ADAM19, FGF7 και SP-D έχουν επίσης προσδιοριστεί, ωστόσο, απαιτούν επαλήθευση (Faner R., et al., 2013).

Εκτός από τους γενετικούς τόπους και τα γονίδια, έχουν προταθεί ως βιοδείκτες και οι θέσεις μεθυλίωσης συγκεκριμένων γονιδίων. Τόσο οι εσωτερικοί όσο και οι εξωτερικοί παράγοντες είναι κύριοι παράγοντες μεταβλητής μεθυλίωσης DNA. Βέβαια, απαραίτητη προϋπόθεση για τη μελέτη αυτών των βιοδεικτών είναι να γίνει ανάλυση γονιδιώματος, η οποία είναι κοστοβόρα και χρονοβόρα.

Οι Qiu et al., (2015) εξέτασαν 27.000 θέσεις μεθυλίωσης σε ολικό αίμα από 85 τρέχοντες και πρώην καπνιστές από COPD Gene για να μελετήσουν τον αντίκτυπο των γενετικών παραλλαγών και του καπνίσματος στη DNA μεθυλίωση. Αναγνώρισαν 1.287 θέσεις μεθυλίωσης σε 1.242 μοναδικά γονίδια που σχετίζονται με το κάπνισμα. Η

μελέτη εντόπισε επίσης 770 θέσεις μεθυλίωσης σε 708 μοναδικά γονίδια που σχετίζονταν σημαντικά με τον γονότυπο. Ωστόσο, η αλληλεπικάλυψη μεταξύ των διαφορετικά μεθυλιωμένων και των γενετικά επηρεασμένων γονιδίων έδειξε ότι ο αντίκτυπος του καπνίσματος στη μεθυλίωση του DNA είναι ανεξάρτητος από τη γενετική επίδραση στη μεθυλίωση (Qiu et al., 2015).

Οι Morrow et al. (2016) ανέλυσαν όλο το γονιδίωμα ομοιογενών δειγμάτων πνευμονικού ιστού από ασθενείς με ΧΑΠ. Οι διάφορες τοποθεσίες μεθυλίωσης ενσωματώθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ολόκληρο το γονιδίωμα και τέσσερις από αυτές, οι CHRM1, DTX1, GLT1D1 και C10orf11, επικεντρώθηκαν στη μελέτη και φάνηκαν να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου (Morrow et al., 2016).

Τα τελευταία χρόνια αναδυόμενο ρόλο στον τομέα των βιοδεικτών έχουν τα miRNAs (microRNAs). Η ρύθμιση των miRNAs στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια της ΧΑΠ ή σε ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΧΑΠ έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες. Αναλύθηκαν κυψελιδικά μακροφάγα, επαγόμενα πτύελα, πνευμονικός ιστός και ινοβλάστες πνευμόνων (Wang M, et al., 2016).

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι μελέτες διαπίστωσαν μειωμένα επίπεδα miRNAs. Σε κυψελιδικά μακροφάγα από καπνιστές έναντι μη καπνιστών, π.χ., ο αριθμός των κάτω-ρυθμιζόμενων miRNAs στην ομάδα καπνιστών ήταν μεγαλύτερος από τον αριθμό των άνω-ρυθμιζόμενων miRNAs. Παρομοίως, 27 από τα 34 εκφρασμένα διαφοροποιημένα miRNAs στα επαγόμενα πτύελα μεταξύ καπνιστών και ποτέ-καπνιστών μειώθηκαν στους καπνιστές. Στον ορό, το miRNA let-7c ρυθμίστηκε προς τα κάτω σε ασθενείς με ΧΑΠ και το miR-34c μειώθηκε σε καπνιστές με ή χωρίς ΧΑΠ13, που ταιριάζουν με τα αποτελέσματα από τα πτύελα. Το miR-199a-5p έχει αποδειχθεί ότι έχει ρυθμιστεί προς τα κάτω σε ρυθμιστικά T κύτταρα ασθενών με ΧΑΠ. Μεταξύ των υποψηφίων miRNAs που παρουσιάζουν ανοδική ρύθμιση στον πνευμονικό ιστό ΧΑΠ είναι τα miR-15b και miR-144. Η ίδια μελέτη αποκάλυψε ότι στο σύνολο των πνευμονικών ιστών καπνιστών με και χωρίς ΧΑΠ, 57 microRNAs ήταν ρυθμισμένα προς τα πάνω και 13 miRNAs παρουσίασαν μειωμένη έκφραση σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές, σε αντίθεση με μελέτες που προτείνουν μια ολοκληρωμένη μείωση των miRNAs στη ΧΑΠ (Bertrams W., et al., 2020)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Όμοια με τη ΧΑΠ, οι βιοδείκτες που είναι χρήσιμοι στο άσθμα μπορούν να ληφθούν χρησιμοποιώντας διάφορους τύπους κλινικών δειγμάτων, όπως για παράδειγμα βρογχοσκοπικό δείγμα, πτύελα, αίμα, ούρα και εκπνεόμενα αέρια. Υπάρχουν πολλές πιθανές εφαρμογές των βιοδεικτών στη μελέτη και διαχείριση του σοβαρού άσθματος. Από αυτές τις πιθανές εφαρμογές, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στους βιοδείκτες των ενδοτύπων (δηλ. βιολογικά σχετιζόμενοι υπότυποι) του άσθματος και σε εκείνους που είναι προγνωστικοί για την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Οι βιοδείκτες που αφορούν το άσθμα έχουν ταξινομηθεί αυθαίρετα σε 3 τύπους.

i. Βιοδείκτες τύπου 0

Ο τύπος 0 αναφέρεται σε δείκτη που σχετίζεται με το φυσικό ιστορικό της νόσου. Προς το παρόν, οι βιοδείκτες τύπου 0 σε ασθματικούς ασθενείς δεν είναι διαθέσιμοι, αλλά ο δείκτης πρόβλεψης για το άσθμα είναι ένας χρήσιμος δείκτης κινδύνου για ασθένεια σε παιδί που δεν έχει ακόμη επηρεαστεί.

ii. Βιοδείκτες τύπου 1

Οι βιοδείκτες τύπου 1 αντικατοπτρίζουν τη φαρμακευτική δραστηριότητα ή ενεργούν ως δείκτες απόκρισης και έχουν μεγαλύτερη σημασία.

iii. Βιοδείκτες τύπου 2

Οι βιοδείκτες τύπου 2 αναφέρονται σε υποκατάστατους δείκτες, όπως η χοληστερόλη, που μπορούν να λειτουργήσουν ως δείκτης καρδιαγγειακής νόσου (Berry & Busse, 2016).

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στους βασικότερους βιοδείκτες της νόσου, ανάλογα με το είδος του δείγματος, εστιάζοντας κυρίως σε αυτούς που έχουν συσχετισθεί με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η εκτίμηση της σοβαρότητας του άσθματος που αποδίδεται στην ατμοσφαιρική ρύπανση του εξωτερικού χώρου και η καλύτερη κατανόηση του, καθώς τα άτομα με άσθμα είναι ευάλωτα σε αυτήν την έκθεση, μπορεί να επιτρέψουν τον σχεδιασμό αποτελεσματικών προληπτικών στρατηγικών.

Η πεποίθηση ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να προκαλέσει παροξύνσεις προϋπάρχοντος άσθματος υποστηρίζεται από μια βάση στοιχείων που έχει συσσωρευτεί για αρκετές δεκαετίες, αλλά έχουν προκύψει στοιχεία που

υποδηλώνουν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί αιτία πρόκλησης άσθματος. Δεν υποστηρίζουν όλες οι μελέτες μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του άσθματος. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών, που συνέκριναν τις κοινότητες με διαφορετικά επίπεδα ρύπανσης, δεν έδειξε καμία επίδραση της μακροχρόνιας έκθεσης στη ρύπανση στον επιπολασμό του άσθματος (Holgate, S. T., et al., 2007). Αν και η ατμοσφαιρική ρύπανση του εξωτερικού εμφανίζεται σχεδόν πάντα ως μείγμα, η ποιότητα του αέρα ρυθμίζεται από τις περισσότερες δικαιοδοσίες όσον αφορά τα μεμονωμένα συστατικά της. Μια τέτοια ρύθμιση σημαίνει ότι οι πειραματικές μελέτες ανθρώπων και ζώων έχουν επικεντρωθεί σε μεμονωμένους ρύπους. Επειδή οι επιδημιολογικές μελέτες ενέχουν εγγενώς την έκθεση σε μείγματα ρύπων, καταβάλλονται συνήθως σημαντικές προσπάθειες για τον εντοπισμό των επιμέρους επιπτώσεων των ρύπων, οι οποίες συχνά αποκρύπτουν την επίδραση στην υγεία του μείγματος στο σύνολό του (Holgate, S. T., et al., 2007).

4.1 Βιοδείκτες αίματος

Στην περίπτωση του άσθματος, πολλοί βιοδείκτες εστιάζουν στους υποπληθυσμούς κυττάρων και στις πρωτεΐνες που παράγονται κατά τη φλεγμονή. Η εκτέλεση διαφορικών μετρήσεων αιμοσφαιρίων μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους φαινοτύπους του άσθματος σε ενήλικες με άσθμα. Σε ενήλικες, οι υψηλοί αριθμοί ηωσινοφίλων στο αίμα δείχνουν συσχετισμούς με υψηλότερο συνολικό IgE, χαμηλότερο FEV1, περισσότερες παροξύνσεις και ευαισθησία στα κορτικοστεροειδή. Οι υψηλοί αριθμοί ουδετερόφιλων στο αίμα από την άλλη πλευρά τείνουν να συσχετίζονται με το τρέχον κάπνισμα και το μη ατοπικό άσθμα. Τα αυξημένα ηωσινόφιλα αίματος παρατηρούνται συχνά στο παιδιατρικό άσθμα και δείχνουν σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου (Tiotiu A. 2018).

Η IgE είναι μια ανοσοσφαιρίνη που προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου 1 και διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση του αλλεργικού άσθματος. Συνδέεται με υποδοχείς IgE σε ιστιοκύτταρα και βασεόφιλα, παράγοντας κυτοκίνες που μεσολαβούν σε T2 αποκρίσεις. Προηγούμενα δεδομένα σε παιδιατρικές ομάδες έδειξαν ότι η υψηλή IgE στον ορό σχετίζεται με ατοπία (αυξημένη ευαισθητοποίηση σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, υπεραπόκριση των αεραγωγών (AHR), πάχυνση των

βρογχικών τοιχωμάτων και πιο σοβαρό άσθμα. Μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση βρέθηκε προηγουμένως μεταξύ ολικού IgE ορού και FEV1 / FVC, ανεξάρτητα από το κάπνισμα και την κατάσταση του άσθματος, σε μια διαμήκη αξιολόγηση στον γενικό πληθυσμό (Szeffler, S. J., et al., 2012).

Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) παράγονται κατά τη διάρκεια της ατελούς καύσης οργανικών υλικών, όπως καύσιμα, άνθρακας, ξύλο, καπνός και λάδι. Σημαντικές πηγές είναι τα οχήματα, για αυτό και σε αστικές περιοχές είναι πιο κοινές οι ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος. Τα επίπεδα PAHs στο αίμα και στα ούρα προτείνονται ως ειδικό βιοδείκτες έκθεσης μέσω εισπνοής μολυσμένου αέρα και πρόσληψης ορισμένων τροφίμων (Al-Daghri et al, 2013).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε PAHs σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπνευστική υγεία. Προηγούμενα στοιχεία ανέφεραν ότι η έκθεση σε PAHs, όπως το βενζο[α]ανθρακένιο, βενζο[α]πυρένιο, βενζο[b]φλουορανθένιο, το κρυζένιο και το διβενζο[a, h]ανθρακένιο σχετίζονται με αυξημένο βήχα και συριγμό σε ηλικία 12 μηνών και αναπνευστικά προβλήματα, καθώς και με την εμφάνιση του άσθματος. Συγκεκριμένα προτάθηκε ότι η έκθεση σε PAHs μπορεί να ευνοήσει τις προαλλεργικές αποκρίσεις IgE ανοσοσφαιρίνης (Jedrychowski et al., 2005).

4.2 Βιοδείκτες πτυέλων, αερίων και ούρων

Στην περίπτωση του άσθματος δεν υπάρχουν σαφείς μελέτες που να συσχετίζουν το κάπνισμα με βιοδείκτες σε πτύελα, ούρα και αέρια σε ασθματικούς ασθενείς. Οι Rabinovitch et al., προσπάθησαν να αξιολογήσουν τη χρησιμότητα των επιπέδων λευκοτριενίου στα ούρα E4 (uLTE4) στην πρόβλεψη αυξημένου κινδύνου σοβαρών παροξύνσεων του άσθματος που απαιτούν επείγουσα φροντίδα. Τα επίπεδα λευκοτριενίου ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης κινδύνου επιδείνωσης σε παιδιά που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες, όπως η συχνότητα των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας, καθώς και τα επίπεδα εκπνεόμενων οξειδίων του αζώτου, δεν συσχετίστηκαν με παροξύνσεις σε αυτήν την ομάδα. Οι Rabinovitch et al. κατάφεραν, αξιολογώντας επίπεδα uLTE4 στα 106 pg / mg ή και μεγαλύτερα από 106 pg / mg, να πετύχουν 67% (6/9) ευαισθησία και 100%

εξειδίκευση (11/11) στη πρόβλεψη παιδιών με έκθεση σε παθητικό κάπνισμα που χρειάζονταν επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών (Rabinovitch et al., 2011).

Σε μια διασταυρούμενη μελέτη 845 εφήβων (μέση ηλικία 16 ετών), πραγματοποιήθηκε μέτρηση του εκπνεόμενου NO και διαφόρων επιθηλιακών δεικτών σε ρινικό υγρό πλύσης (NALF) και ορό, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης κυττάρων Clara (CC16) και της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης (SP). Στο ερωτηματολόγιο συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις συνήθειες του καπνίσματος και τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τέσσερις ομάδες ίσου μεγέθους μη καπνιστών, παθητικών καπνιστών, ελαφρών καπνιστών (<5 τσιγάρα/ημέρα) και βαρέων καπνιστών (≥5 τσιγάρα/ημέρα), ομαδοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μια αυτοματοποιημένη διαδικασία. Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO και του CC16 σε ρινοφαρυγγικό δείγμα μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα των βαρέων καπνιστών. Παρατηρήθηκε τάση για χαμηλότερα επίπεδα CC16 στο NALF σε παθητικούς καπνιστές. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στον ορό CC16 και SP-D, κάτι που υποδηλώνει ότι το βαθύ πνευμονικό επιθήλιο δεν είχε επηρεαστεί ακόμη από το κάπνισμα (Tiotiu A. 2018).

4.3 Άλλοι βιοδείκτες

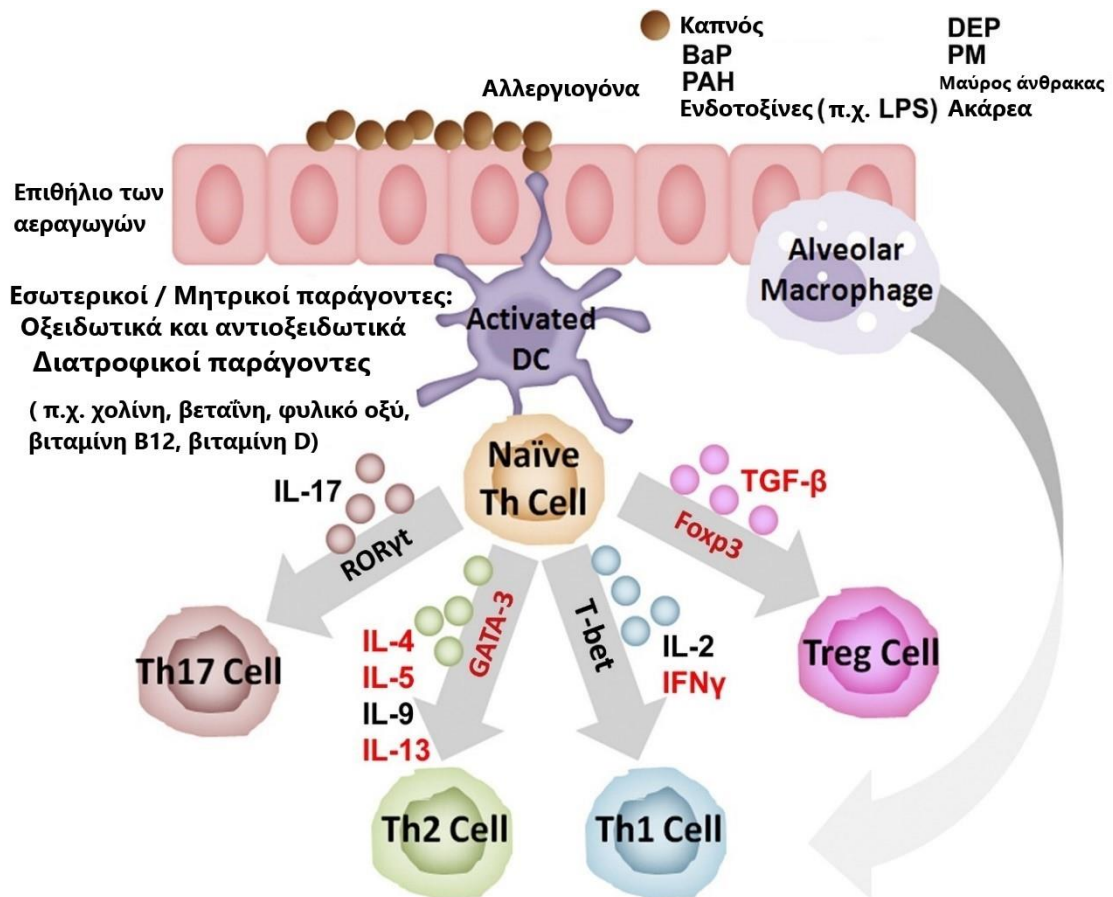
Μια σημαντική παράμετρος για την επίτευξη ευαισθησίας στο άσθμα είναι η αναγνώριση ότι η έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες αποτελεί βασικό συστατικό της επαγωγής ή καταστολής της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το άσθμα. Ένα από τα πιο ευρέως αναφερόμενα παραδείγματα είναι η αλληλεπίδραση της ενδοτοξίνης με τον υποδοχέα TLR-4, με επιπτώσεις στη διαμόρφωση της επακόλουθης προσαρμοστικής ανοσοαπόκρισης, καθώς και στην επίδραση των λειτουργιών των κυττάρων τελεστών, όπως τα επιθηλιακά και τα κύτταρα του λείου μυός. Η πολυμορφική διακύμανση στο TLR-4 σχετίζεται με το άσθμα και την ατοπία και είναι πολύ πιθανό ότι άλλοι TLR θα παρουσιάζουν παρόμοιες πολυμορφικές συσχετίσεις με άλλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, π.χ. CpG (TLR-9) και dsRNA (TLR-3) (Sonntag, H. J., et al., 2019).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για άσθμα στους απογόνους. Μια σημαντική πρόσφατη

παρατήρηση από τον Korrelman στο Γκρόνινγκεν της Ολλανδίας είναι ότι το μητρικό κάπνισμα αυξάνει σημαντικά τη δύναμη του σήματος σύνδεσης στο χρωμόσωμα 5q31–34 στο άσθμα στους απογόνους. Οι πολυμορφικές διαφορές στα υποψήφια γονίδια που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στο άσθμα, όπως το TNF-308 και το GSTM1, είναι επίσης προγνωστικοί παράγοντες για αυξημένες αποκρίσεις των αεραγωγών, ως αντίδραση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους, που από μόνες τους έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των πνευμόνων. Αυτές οι μελέτες αναδεικνύουν ότι ο τρόπος ζωής του ατόμου και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το παθητικό κάπνισμα, η διατροφή, η έκθεση σε ρύπους και οι ιογενείς λοιμώξεις, μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα στην παιδική ηλικία (Cardenas, A et al., 2019).

Τα πρόσφατα ευρήματα σχετικά με τη ρύθμιση πολλαπλών πτυχών της παθογένεσης του άσθματος από την επιγενετική εγείρουν το θεμελιώδες ερώτημα σχετικά με το εάν οι περιβαλλοντικές επιδράσεις στον κίνδυνο άσθματος ή οι εκδηλώσεις του διαμεσολαβούνται μέσω παρόμοιων επιγενετικών αλλαγών που βρέθηκαν να συμβάλλουν σε αυτή τη διαταραχή (Solazzo, G., et al., 2020).

Η τρέχουσα γνώση των επιπτώσεων των περιβαλλοντικών παραγόντων που βρέθηκαν να είναι επιγενετικά δραστικοί και συμβάλλουν στην παθογένεση του άσθματος συνοψίζονται στο παρακάτω σχήμα (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Επίδραση των εξωτερικών παραγόντων στην παραγωγή κυτοκινών και στην διαφοροποίηση των κυττάρων (Πηγή: Solazzo, G., et al., 2020).

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο καπνός προκαλεί υπερμεθυλίωση του προαγωγέα του p16 (εξαρτώμενος από την κυκλίνη αναστολέας κινάσης 2), έναν καταστολέα όγκου που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου σε μη μικρά κύτταρα καρκινικού πνεύμονα. Η μεθυλίωση του DNA μπορεί επίσης να είναι ένας επιγενετικός μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει τη δια βίου επίδραση της έκθεσης του εμβρύου σε παράγωγα καπνού και στην αύξηση του κινδύνου άσθματος. Οι Breton et al. εξέτασαν πρόσφατα την κατάσταση μεθυλίωσης DNA σε στοματικά κύτταρα από μια ομάδα παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν ή δεν κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα παιδιά που εκτέθηκαν σε μητρικό κάπνισμα είχαν χαμηλότερη μεθυλίωση του επαναλαμβανόμενου στοιχείου AluYb8, υποδηλώνοντας συνολική υπομεθυλίωση του DNA (Breton et al. 2012).

Μια πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιώντας μια αμερόληπτη μέθοδο διαλογής, εντόπισε έναν νέο επιγενετικό δείκτη για το άσθμα που σχετίζεται με PAHs. Η υπερμεθυλίωση του προαγωγέα μακράς αλύσου της οικογένειας ακυλ-CoA

συνθετάσης 3 (ACSL3) στα λευκά αιμοσφαίρια του ομφάλιου λώρου των παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες με μεταβλητά, αλλά καλά τεκμηριωμένα επίπεδα έκθεσης σε PAHs συσχετίστηκε ιδιαίτερα με την αυξημένη έκθεση της μητέρας και τον κίνδυνο συμπτωμάτων άσθματος πριν την ηλικία των 5 ετών (Solazzo, G., et al., 2020).

Οι Baccarelli et al., (2012) διαπίστωσαν ότι η αυξημένη έκθεση ηλικιωμένων συμμετεχόντων (718) σε σωματιδιακούς ρύπους για μικρή διάρκεια (4 ώρες έως 7 ημέρες) συσχετίστηκε με υπομεθυλίωση DNA της LINE1, αλλά όχι με την A1u, σε επαναλαμβανόμενα δείγματα DNA. Είναι ενδιαφέρον ότι ο μαύρος άνθρακας, αλλά όχι το PM2.5, έδειξε αυτή τη σχέση. Αυτά τα ευρήματα θέτουν τις βάσεις για τη μελλοντική διερεύνηση του κατά πόσον αυτές οι παγκόσμιες μεταβολές μεθυλίωσης ή μεταβολές σε συγκεκριμένα γονίδια συνδέονται με επιπτώσεις στην υγεία που σχετίζονται με την έκθεση (Baccarelli et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ

Η Ιατρική ακριβείας (PM, Precision Medicine) είναι μια αναδυόμενη προσέγγιση για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών, η οποία λαμβάνει υπόψη την ατομική μεταβλητότητα στο περιβάλλον, τον τρόπο ζωής και τα γονίδια για κάθε άτομο. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την προσέγγιση «one-size-fits-all», στην οποία αναπτύσσονται στρατηγικές θεραπείας και πρόληψης ασθενειών για το μέσο άτομο, με λιγότερη προσοχή στις διαφορές μεταξύ των ατόμων (Leung, J. M. et al., 2019).

Η τρέχουσα κλινική αντιμετώπιση ασθενών με χρόνιες παθήσεις των αεραγωγών καθοδηγείται από εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές και συστάσεις, οι οποίες, με τη σειρά τους, βασίζονται σε ομαδικά δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs, Randomized Control Trials) και λίγες μελέτες είναι αυτές που ασχολούνται με την ατομική ετερογένεια. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αυτή η προσέγγιση που βασίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές έχει βελτιωθεί προοδευτικά τα τελευταία 15 χρόνια περίπου. Ωστόσο, σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες οι βελτιώσεις στο αποτέλεσμα έχουν σταματήσει. Δεν υπήρξε ανάλογη μείωση της θνησιμότητας με την αύξηση των δαπανών για φαρμακευτική αγωγή και τη χρήση διάφορων συνδυασμών φαρμακευτικών ουσιών. Έρευνες σε πραγματικό χρόνο έχουν δείξει ότι συχνά εμφανίζονται δυνητικά προληπτικοί παράγοντες και οφείλονται για πολλούς θανάτους, νοσηλεία και διαταραχές της ποιότητας ζωής. Αυτό τονίζει την ανάγκη καλύτερες στρατηγικής διάδοσης και εφαρμογής, καθώς και νέες και πιο αποτελεσματικές και ακριβείς στρατηγικές διάγνωσης και διαχείρισης, όπως αυτές που ορίζονται από την ιατρική ακριβείας (Agustí A, et al., 2017).

Παρακάτω θα δοθούν οι βασικές μέθοδοι ιατρικής ακριβείας που μελετώνται τα τελευταία χρόνια στις αναπνευστικές διαταραχές και έπειτα θα δοθούν κάποιες ενδιαφέρουσες μελέτες στις δύο παθήσεις που μας απασχολούν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

5.1 Γενικά στοιχεία και μέθοδοι

Η ιδέα της Ιατρικής ακριβείας έχει αναπτυχθεί εδώ και αρκετά χρόνια και περιλαμβάνει τα εξής βασικά χαρακτηριστικά:

- i. εξατομικευμένη φροντίδα που βασίζεται σε μοριακούς, ανοσολογικούς και λειτουργικούς ενδοτύπους της νόσου,
- ii. συμμετοχή του ασθενούς στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, θεραπευτικών ενεργειών, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψιν τις προγνωστικές και προληπτικές πτυχές της θεραπείας.

Η ΡΜ διαφέρει από το εξατομικευμένο φάρμακο και οι όροι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά. Στην ΡΜ το επίκεντρο είναι ο εντοπισμός της αποτελεσματικότητας των προσεγγίσεων για τους ασθενείς βάσει γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και του τρόπου ζωής. Το φάρμακο ακριβείας, ωστόσο, εκτείνεται πέρα από ένα μοναδικό βιοδείκτη ή θεραπεύσιμο χαρακτηριστικό, καθώς ένας μεμονωμένος ασθενής μπορεί να έχει πολλαπλά δυνητικά θεραπεύσιμα χαρακτηριστικά. Μέχρι σήμερα, λίγες μόνο μελέτες προσπάθησαν να εφαρμόσουν μια πολυδιάστατη αξιολόγηση, ακολουθούμενη από εξατομικευμένη αντιμετώπιση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις των αεραγωγών (Sidhaye V et al., 2018).

Η ανάπτυξη μέσων που επιτρέπουν την προσέγγιση του ασθενούς, μέσω καταγραφής πληροφοριών αυτοαξιολόγησης, όπως το τεστ αξιολόγησης για την ΧΑΠ (COPD Assessment Test™, CAT) και τα εργαλεία αναπνευστικών συμπτωμάτων EXACT (E-RS) συνέβαλαν θετικά στην καταγραφή του φάσματος των συμπτωμάτων και των νοσημάτων που πρέπει να σχετίζονται με τη θεραπεία. Επιπλέον, η τρέχουσα σύσταση κατά GOLD και GINA για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση όχι μόνο για τη σοβαρότητα της πνευμονικής λειτουργίας, αλλά και τον κίνδυνο επιδείνωσης, αλλά και τη συμπτωματολογία προάγει την ιδέα της κατηγοριοποίησης των φαινοτύπων που χρειάζονται επιλογές θεραπείας με πιο ακριβή τρόπο (Heaney, L. G., & McGarvey, L. P. A. 2017).

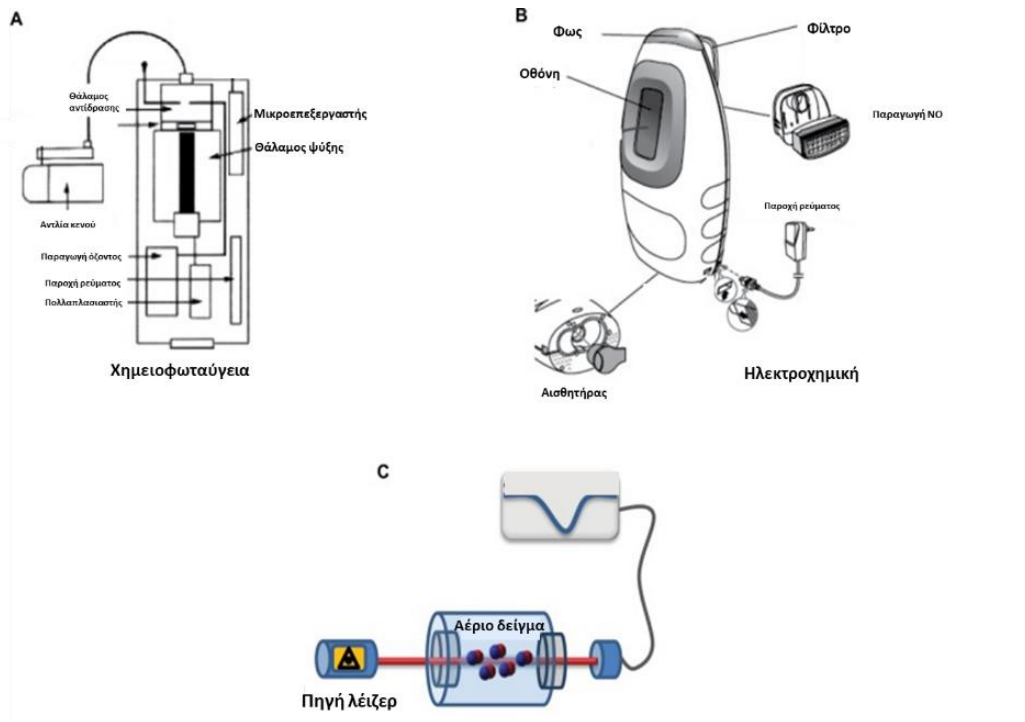
Οι McDonald et al. (2013) δοκίμασαν αυτήν τη στρατηγική σε μια μελέτη απόδειξης της έννοιας σε έναν πληθυσμό ΧΑΠ, όπου η πολυδιάστατη αξιολόγηση περιλάμβανε την αξιολόγηση των αεραγωγών, της συν-νοσηρότητας, των παραγόντων κινδύνου και των χαρακτηριστικών συμπεριφοράς, καθώς και τη μέτρηση αρκετών συστημικών

φλεγμονωδών δεικτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτή η προσέγγιση ιατρικής ακριβείας οδήγησε σε μια ιδιαίτερα σημαντική κλινική βελτίωση στην κατάσταση της υγείας (McDonald et al. 2013).

Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν επαναληφθεί πολύ πρόσφατα σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Ενώ τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών είναι πολλά υποσχόμενα, αναγνωρίζουμε ότι αυτή είναι μια πολύπλοκη προσέγγιση για τον σχεδιασμό και την εκτέλεση της δοκιμής που εγείρει ερωτήματα ως προς το εάν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα σχετίζονται με κάποια παρέμβαση συγκεκριμένα ή είναι αποτέλεσμα μιας συνολικής προσέγγισης. Έτσι, στο μέλλον πρέπει να εξεταστούν διαφορετικά σχέδια μελέτης, όπως συζητείται αργότερα σε αυτήν την προοπτική. Ομοίως, είναι πιθανό ότι το φάρμακο ακριβείας θα εξαρτάται όλο και περισσότερο από τη γρήγορη, επιτόπια αξιολόγηση («σημείο φροντίδας») πολλαπλών βιοδεικτών που προέρχονται από πλατφόρμες «omic» υψηλής απόδοσης (Agustí, A., et al., 2017).

Εκτός από τους βιοδείκτες που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια και μπορούν να μετρηθούν με απλές εργαστηριακές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί και καινοτόμες μέθοδοι, οι οποίες μελλοντικά μπορούν να εφαρμοστούν σε κλινικά εργαστήρια ή και σε νοσοκομεία. Η διάγνωση και η διαχείριση της φλεγμονώδους νόσου των αεραγωγών μέσω μέτρησης της συγκέντρωσης NO κατά την εκπνοή μπορεί πλέον αν επιτευχθεί και με διαφορετικές μεθόδους πέραν της σπιρομετρίας. Μέχρι σήμερα, έχουν αναπτυχθεί αρκετές τεχνικές, όπως χημειοφωταύγεια, ηλεκτροχημικοί αισθητήρες και τεχνολογία βασισμένη σε λέιζερ με κάθε μια να παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα σε κλινικό περιβάλλον (Maniscalco, M., et al., 2016).

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 8) δίνονται οι ποικίλες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Στο (A) δίνεται η χημειοφωταύγεια, στο (B) η ηλεκτροχημική μέθοδος και στο (C) η μέθοδος που χρησιμοποιεί ακτίνες laser.



Εικόνα 8. Ποικίλες μέθοδοι ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού της συγκέντρωσης του NO που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα κλινικό εργαστήριο (Πηγή: Maniscalco, M., et al., 2016).

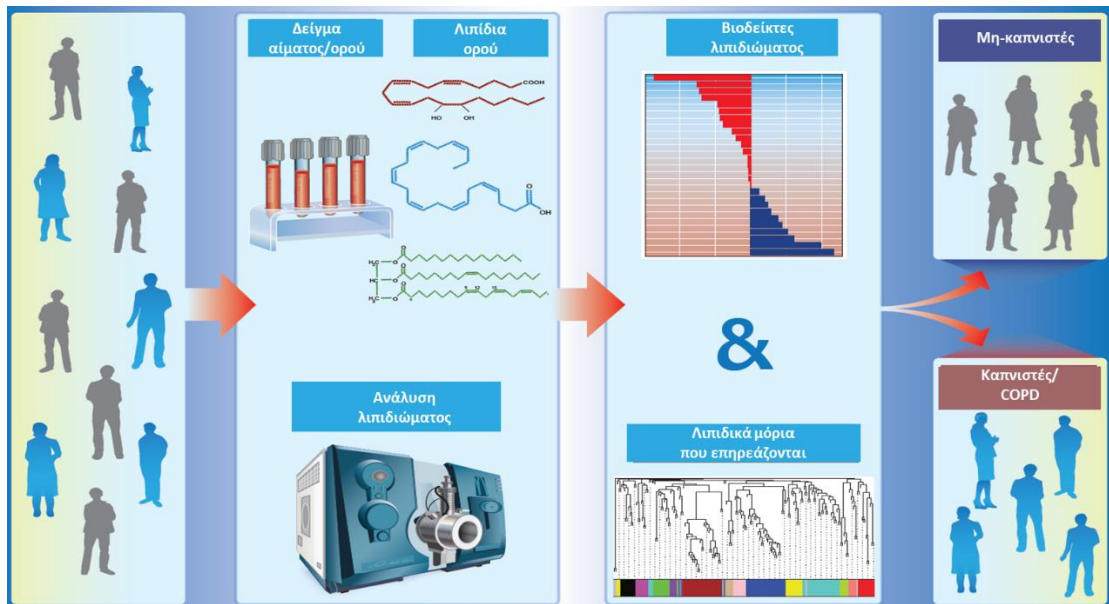
Στην πρώτη περίπτωση, η μέθοδος χημειοφωταύγειας αντιπροσωπεύει τη γενικώς αποδεκτή μέθοδο «χρυσού προτύπου» για ανάλυση μονοξειδίου του αζώτου (NO) αέριας φάσης. Ανιχνεύονται μόρια που περιέχονται στο δείγμα αερίου με βάση την ακτινοβολία που δημιουργήθηκε από την αντίδρασή τους με το όζον (O_3). Ο εξοπλισμός χημειοφωταύγειας μπορεί να είναι εξαιρετικά ευαίσθητος, με το επίπεδο κατωφλίου ανίχνευσης σε μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb; 1: 109) και με πολύ γρήγορους χρόνους απόκρισης, μεταξύ 0,5 δευτερολέπτου και 0,7 δευτερολέπτων. Επιπλέον, η τεχνική επιτρέπει την άμεση ανάλυση της αναπνοής *in situ* ή έμμεσα με δειγματοληψία της αναπνοής σε ένα μπαλόνι που μπορεί να αναλυθεί αργότερα. Ωστόσο, απαιτείται συχνή βαθμονόμηση του οργάνου για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας και αρκετός χώρος, καθώς ο συνολικός εξοπλισμός είναι ογκώδης (Maniscalco, M., et al., 2016).

Στην ηλεκτροχημική μέθοδο ένας ηλεκτροχημικός αισθητήρας μετατρέπει τη συγκέντρωση αερίου σε ηλεκτρικά σήματα. Κάθε αέριο που μπορεί να οξειδωθεί ή να μειωθεί ηλεκτροχημικά, μπορεί επίσης να ανιχνευθεί μέσω ενός ηλεκτροχημικού

αισθητήρα. Η βασική αρχή μέτρησης, προσαρμοσμένη στον ηλεκτροχημικό αισθητήρα για ανάλυση NO, βασίζεται στην αμπερομετρική τεχνική, η οποία επιτυγχάνεται στο ηλεκτροχημικό όργανο με ένα ρυθμιστικό σύστημα που επιτρέπει τη διατήρηση του τελευταίου τμήματος του δείγματος εκπνοής (Maniscalco, M., et al., 2016).

Τέλος, στην οπτική μέθοδο οπτικοί αισθητήρες, βασισμένοι σε διαφορετικές τεχνολογίες laser και μεθόδους ανίχνευσης, έχουν αναπτυχθεί για την ανίχνευση συγκεντρώσεων NO. Σχηματικά, αυτοί οι αισθητήρες περιλαμβάνουν πηγή laser που παράγει φως για αλληλεπίδραση με μόρια αερίου, ένα κελί αερίου που περιέχει το δείγμα που πρέπει να αναλυθεί και τέλος το σύστημα ανίχνευσης. Για την ανίχνευση η πηγή φωτός στους οπτικούς αισθητήρες πρέπει να ανιχνεύσει στη θεμελιώδη και ισχυρότερη ζώνη απορρόφησης, κεντραρισμένη στην περιοχή της υπέρυθρης υπέρυθρης ακτινοβολίας (IR) στα 5,3 μm κυμαινόμενη από 5,1 μm έως 5,7 μm (Wang C, Sahay P. 2009).

Πρόσφατα στην Ιατρική ακριβείας έχει εισαχθεί και το λιπιδίωμα. Ουσιαστικά πρόκειται για το προφίλ έκφρασης των λιπιδίων κάθε ατόμου. Αυτό μπορεί ανάλογα με τις διαφορές να επηρεάσει και διαφορετικές λειτουργίες, αλλά και την έκφραση διαφορετικών πρωτεϊνών. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 9) δίνεται ένα παράδειγμα του τρόπου ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς με COPD/καπνιστές και υγιείς. Αντίστοιχες μελέτες δεν έχουν γίνει για τη σύγκριση του προφίλ μεταξύ καπνιστών και ασθενών με COPD ή άσθμα.



Εικόνα 9. Μελέτη του λιπιδιώματος ατόμων προκειμένου να βρεθούν διαφορές μεταξύ των ομάδων και να αναπτυχθούν ευαίσθητοι βιοδείκτες (Πηγή: <https://www.technologynetworks.com/proteomics/news/new-pathway-for-copd-biomarker-development-202853>)

Μια νέα μελέτη που δημοσιεύθηκε στο International Journal of Molecular Sciences κατέδειξε το δυναμικό του προφίλ των πολλαπλών λιπιδίων για να υποστηρίξει τη μελλοντική ανάπτυξη βιοδεικτών για τη ΧΑΠ. Οι ερευνητές, συνδυάζοντας τα λιπιδικά προφίλ με υπολογιστικές αναλύσεις βιολογίας δικτύου, κατάφεραν να δημιουργήσουν μια περιεκτική και ποσοτική εικόνα του λιπιδιώματος που είναι ικανό να διακρίνει τους καπνιστές από τους μη καπνιστές, με βελτιωμένο διαχωρισμό των καπνιστών που ήταν συμπτωματικοί ήπιας έως μέτριας ΧΑΠ.

Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτή η μελέτη έχει καταδείξει σαφώς ότι υπάρχουν πολλά λιπίδια, πέραν εκείνων που μετρούνται συνήθως στην καθημερινή κλινική πράξη, τα οποία αφορούν τους καπνιστές και τους δυνητικά νοσούντες. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει έναν βιοδείκτη ή μια ομάδα βιοδεικτών, κατάλληλη για τη διαφοροποίηση τεσσάρων ομάδων: καπνιστές με ήπια έως μέτρια ΧΑΠ, υγιείς καπνιστές, άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ και άτομα που έχουν σταματήσει το κάπνισμα για ένα έτος ή περισσότερο. Συμμετείχαν άνδρες και γυναίκες ηλικίας μεταξύ 41 και 70 ετών. Χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός τεσσάρων πλατφορμών, με βάση τη φασματομετρία μάζας για τους σκοπούς, της ανάλυσης λιπιδιωμάτων, παρακολουθώντας συνολικά 26 διαφορετικές κατηγορίες λιπιδίων. Η προσέγγιση

επέτρεψε την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό διαφορετικών λιπιδίων σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων και μελλοντικά φαίνεται πολλά υποσχόμενη (Titz B, et al., 2016).

Τελευταία έχει προταθεί ως μέθοδος ιατρικής ακριβείας η άντληση πληροφοριών από τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας (EHR, Electronic health records). Έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για την ιατρική ακριβείας για όλες τις ασθένειες και μπορούν να συνδυαστούν με δεδομένα -omics και προγράμματα στατιστικής ανάλυσης για τον εντοπισμό ασθενών σε κίνδυνο, πιθανών αποτελεσμάτων και εξατομικευμένων θεραπειών. Η ικανότητα επεξεργασίας μεγάλου όγκου δεδομένων είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ετερογενείς ασθένειες, όπως η ΧΑΠ και το άσθμα, που χαρακτηρίζονται από ποικίλα συμπτώματα.

Η χρήση του EHR στις πρακτικές πρωτοβάθμιας περίθαλψης είχε αυξηθεί σε 53% στον Καναδά το 2014. Η σωστή εφαρμογή περιλαμβάνει παρακολούθηση της χρήσης από κλινικούς και νοσηλευτές, συντήρηση αρχείων και ασφάλεια. Η γνώση της έκθεσης στον καπνό, της συχνότητας άσκησης, των περιβαλλοντικών ρύπων και της χρήσης καπνού μπορεί να εντοπίσει ασθενείς σε κίνδυνο. Ταυτόχρονα, η προσθήκη ψυχοκοινωνικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τη διαθεσιμότητα ή τη χρήση φαρμάκων, τη συμμόρφωση με τα φάρμακα και τη συχνότητα άλλων εκθέσεων θα βοηθούσε τους κλινικούς ιατρούς να εντοπίσουν τα προβλεπόμενα αποτελέσματα και τις καλύτερες θεραπείες για κάθε ασθενή (Jones M. et al., 2017).

Σε αυτό το πλαίσιο, μια μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο σε ασθενείς με βάση τα EHRs για την εκπαίδευση στην υγεία, την ψυχολογική συμβουλευτική και τη διακοπή του καπνίσματος έδειξε ότι τα ποσοστά επανεισδοχής 30 ημερών μειώθηκαν από 13,4% σε 1,9%, καταδεικνύοντας τη δυνατότητα για διεξοδικές EHRs να εντοπίσουν και να βοηθήσουν ασθενείς με ΧΑΠ στη διαχείριση της νόσου. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη χρήσης EHR για τον εντοπισμό συμπτωμάτων και αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών, καθώς και ψυχοκοινωνικών παραγόντων, όπως η συμμόρφωση με τα φάρμακα και η διακοπή του καπνού για θεραπείες που βοηθούν στην επιβράδυνση της παθογένεσης της νόσου (Liu Y. et al., 2015).

5.2 Ιατρική ακριβείας στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Όπως προαναφέρθηκε η ΧΑΠ είναι μια πολύπλοκη νόσος με ένα ευρύ φάσμα μοριακών και κυτταρικών αλλαγών, που έχουν ως αποτέλεσμα σχετικά κλινικά συμπτώματα, όπως βήχα, δύσπνοια και συριγμό. Υπήρξαν πολλοί περιορισμοί τόσο στην κατανόηση των χαρακτηριστικών των ασθενών και των φαινοτύπων της ΧΑΠ, όσο και στην ανάπτυξη νέων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των μοριακών αιτιών με αρκετές μη γραμμικές αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να υπάρχουν ή να μην υπάρχουν σε κάθε δεδομένο ασθενή σε ένα δεδομένο χρονικό σημείο. Η ΧΑΠ είναι πολύπλοκη τόσο στην αιτία όσο και στην εμφάνιση, γεγονός που δικαιολογεί την ανάγκη για μια προσέγγιση ιατρικής ακριβείας για τη βελτίωση της αξιολόγησης, της θεραπείας και των αποτελεσμάτων. Στόχος είναι, λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους βιολογικούς παράγοντες, σε συνδυασμό με τους ψυχοκοινωνικούς, το ακριβές φάρμακο να προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία βελτίωσης των τρεχόντων αποτελεσμάτων (Sidhaye V. K., et al. 2018).

Μέχρι τώρα στις περισσότερες μελέτες μετράται ένας μοναδικός βιοδείκτης ή θεραπευτικός στόχος. Ωστόσο, η ιατρική ακριβείας, εκτείνεται πέρα από ένα μόνο χαρακτηριστικό βιοδείκτη / θεραπευτικό στόχο, δεδομένου ότι ένας μεμονωμένος ασθενής δύναται να έχει πολλαπλά δυνητικά θεραπεύσιμα χαρακτηριστικά. Μέχρι σήμερα, λίγες μόνο μελέτες προσπάθησαν να εφαρμόσουν μια πολυδιάστατη αξιολόγηση ακολουθούμενη από εξατομικευμένη διαχείριση σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις των αεραγωγών.

5.2.1 Βιοδείκτες τύπου -OMICS

Η έως τώρα έλλειψη αξιόπιστων βιοδεικτών για τη ΧΑΠ υπογραμμίζει την εγγενή ανάγκη για μεγάλη συλλογή δεδομένων και αξιολόγηση αυτών, με στόχο την αποσαφήνιση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου. Το MultiOMICS είναι μια μέθοδος βιολογικής ανάλυσης στην οποία δεδομένα από πολλαπλές μελέτες omics ενσωματώνονται για να επιτρέψουν την καλύτερη κατανόηση των πολύπλοκων δεδομένων (Kim S, et al., 2017). Αυτό είναι ένα αναδυόμενο πεδίο που μπορεί δυνητικά να απαντήσει στην έλλειψη αξιόπιστων βιοδεικτών για τη ΧΑΠ. Ένας θεμελιώδης στόχος της χρήσης πολλαπλών-OMIC στη ΧΑΠ είναι η ικανότητα διαστρωμάτωσης του κινδύνου σε ασθενείς, γρήγορα και

οικονομικά, με βάση συγκεκριμένους δείκτες. Μεγάλες μελέτες multiOMICs γίνονται πιο διαδεδομένες, καθώς οι μέθοδοι γίνονται λιγότερο δαπανηρές, επιτρέποντας στους επιστήμονες να σαρώσουν το γονιδίωμα, το πρωτότυπο, το μεταγράφημα και το μικροβίωμα. Επιπλέον, η δυνατότητα αποθήκευσης όλων των δεδομένων σε μια ασφαλή, προσβάσιμη βάση δεδομένων αυξάνει τη σκοπιμότητα τέτοιων μεγάλων μελετών OMIC.

Μια μεγάλη μελέτη που ενσωμάτωσε δεδομένα από τρία διαφορετικά πειράματα OMIC έδειξε διαφορές στο τρανσκρίπτωμα, στο πρωτέωμα και στον μεταβολισμό στον πνευμονικό ιστό αρουραίων. Οι αρουραίοι εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρων για διάστημα 8 εβδομάδων και μολύνθηκαν με *Klebsiella pneumoniae* για να προκληθούν αλλαγές στους αεραγωγούς του αρουραίου, αντιπροσωπευτικές της ανθρώπινης αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών με ΧΑΠ. Μετά από αυτό, οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με ορό ελέγχου ή θεραπεία επιδείνωσης για 12 εβδομάδες και πραγματοποιήθηκαν πειράματα ανάλυσης-Omics στον πνευμονικό ιστό. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με χαρτογράφηση των μη ρυθμισμένων γονιδίων και μεταγραφών σε κοινές φυσιολογικές διεργασίες και έδειξαν μεταβολές στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Επιπλέον, οι ερευνητές εντόπισαν ότι ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος παρεμποδίστηκε με θεραπεία με αμινοφυλλίνη. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στη διαταραχή της φυσιολογίας, ωστόσο οι μεγάλες μελέτες omics είναι σε θέση να εντοπίσουν γρήγορα ποιες διεργασίες μπορεί να ενδιαφέρουν και ποια μόρια επηρεάζονται (Li J. et al., 2017).

Μια άλλη μελέτη από τους Wang et al., περιλαμβάνει την αλληλούχιση επόμενης γενιάς που εστιάζεται σε microRNAs (miRNAs) περιφερειακών λευκοκυττάρων από αίμα ασθενούς. Τα miRNAs είναι εύκολα ανιχνεύσιμα λόγω της σταθερότητάς τους στον ορό, καθώς είναι ανθεκτικά στην αποδόμηση και είναι ιδιαίτερα ανιχνεύσιμα με ποσοτική PCR, μικροσυστοιχίες DNA και RNA, καθώς και με αλληλούχιση miRNA (Liu Y. et al., 2015). Οι Wang et al. διαπίστωσαν ότι το miR-106b-5p θα μπορούσε να είναι βιοδείκτης της σοβαρότητας της ΧΑΠ. Ωστόσο, περισσότερα σχετικά με το miR-106b-5p πρέπει να κατανοηθούν, καθώς έχει εμφανιστεί σε αρκετές μελέτες ορού miRNA, συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης. Υπάρχουν πολλές άλλες μελέτες, όπου οι βιοδείκτες φαίνεται να συσχετίζονται με ασθένειες και αποτελέσματα, αλλά πολλές

από αυτές τις μελέτες είναι μικρές και πρέπει να επικυρωθούν πολλές φορές πριν από την εφαρμογή τους κλινικά. Η κατανόηση του συγκεκριμένου ρόλου που διαδραματίζουν μόρια, όπως το miR-106b-5p και άλλοι συσχετιστικοί δείκτες, στον πνεύμονα γενικά και πιο συγκεκριμένα στην παθογένεση ΧΑΠ, είναι κρίσιμη για τον καθορισμό του τρόπου χρήσης τους κλινικά, αλλά και για την εκτίμηση της έκβασης και της σοβαρότητας της νόσου (Wang R., et al., 2017).

Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει συσχετίσεις μεταξύ μικροβιώματος των πνευμόνων και εκδηλώσεων νόσου. Υπήρξε μια συζήτηση σχετικά με το εάν οι αλλαγές στο αναπνευστικό μικροβίωμα που εντοπίστηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι αιτιώδεις για επιδείνωση της νόσου ή ενδεικτικές της σοβαρότητας της νόσου ή / και του φαινοτύπου. Οι Dickson et al. μοντελοποίησαν την ιδέα ότι δεν είναι συγκεκριμένα τα μικρόβια των πνευμόνων που οδηγούν σε παροξύνσεις ΧΑΠ, αλλά μάλλον η νόσος οφείλονταν σε δυσβίωση του μικροβιακού πληθυσμού, λόγω διαφορετικών συνθηκών ανάπτυξης. Στο μοντέλο τους οι παροξύνσεις οφείλονταν σε φλεγμονώδεις ενεργοποιήσεις. Από τα αποτελέσματα τους κατέληξαν ότι η ύπαρξη βακτηριακών λοιμώξεων και μικροβιακού πληθυσμού συμβάλλουν σε παροξύνσεις και όχι τα νεοαποκτηθέντα βακτήρια. Σημαντικό αποτέλεσμα που προέκυψε από την έρευνα τους είναι ότι η βακτηριακή πυκνότητα σε σύγκριση με την αρχική τιμή παρέμεινε υψηλή κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, αλλά φυσιολογική κατά την επιδείνωση. Επιπλέον, ενώ υπάρχει σαφές κλινικό όφελος από τη θεραπεία με αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια λοιμώξεων, υπάρχει μόνο ένα ήπιο όφελος για τους ασθενείς κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων. Αυτές οι αλλαγές στο πνευμονικό περιβάλλον μπορούν να οδηγήσουν σε επιλεκτική ανάπτυξη και θανάτωση μικροβίων, οδηγώντας τελικά σε μικροβιακή δυσβίωση που τροφοδοτεί πίσω μηχανικά, δεινώνοντας την κατάσταση (Dickson R. et al., 2014).

Αυτό το μοντέλο ιατρικής ακριβείας που αναπτύχθηκε μπορεί να εξηγήσει τον φαινότυπο συχνής επιδείνωσης, στον οποίο μια υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ αντιμετωπίζει συχνές παροξύνσεις. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν είτε μια συγκεκριμένη αλλοίωση του μικροβιώματος των πνευμόνων είτε τις δομικές μεταβολές, απότοκες της ίδιας ή άλλων πνευμονικών παθήσεων που, ως αποτέλεσμα, καθιστούν πιο ευαίσθητη τη δυσβίωση και εμποδίζουν την πλήρη ανάρρωση σε μια ομοιοστατική κατάσταση. Οι χρόνιες θεραπείες με μακρολίδια (αζιθρομυκίνη)

συμβάλλουν στη μείωση των παροξύνσεων στη ΧΑΠ, αλλά ο μηχανισμός δεν είναι κατανοητός. Δυνητικά, η αζιθρομυκίνη θα μπορούσε να μειώσει τα περιστατικά δυσβίωσης διατηρώντας μια σωστή επιλεκτική πίεση στα μικροβιώματα των πνευμόνων.

Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία με αζιθρομυκίνη αυξάνει τους αντιφλεγμονώδεις βακτηριακούς μεταβολίτες που μπορεί να συμβάλλουν στη θεραπευτική δράση της. Η σχέση μεταξύ του μικροβιακού περιβάλλοντος των πνευμόνων και των παροξύνσεων της ΧΑΠ μπορεί να στοχευθεί από θεραπείες ακριβείας για ασθενείς με συχνό παροξυσμό. Ομοίως, η αζιθρομυκίνη βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των παροξύνσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια νόσο που έχουν σταματήσει το κάπνισμα (Liu Y. et al., 2015).

Παρά την αξιοσημείωτη χρησιμότητα της ιατρικής ακριβείας στη διάγνωση της ΧΑΠ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την εξατομικευμένη πρόληψη της ΧΑΠ. Σε άτομα με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΑΠ, η πιο σημαντική στρατηγική για την πρόληψή της είναι η αποφυγή έκθεσης σε αναπνευστικά ερεθιστικά. Ανάλογα με την πηγή έκθεσης, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διαδικασίες επαγγελματικής ασφάλειας, όπως μάσκες αναπνοής, πολιτικές για τη μείωση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, παρέχοντας εναλλακτικές λύσεις σε εσωτερικούς χώρους για μαγείρεμα και θέρμανση και - το πιο σημαντικό - πρόληψη και διακοπή του καπνίσματος. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης των τοξικών εκθέσεων, των διατροφικών αλλαγών και της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας, όχι μόνο θα μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης ΧΑΠ, αλλά και άλλων χρόνιων συννοσηροτήτων (Franssen F. et al., 2019).

Η πρόκληση σε αυτές τις καταστάσεις είναι η παρακίνηση όσων κινδυνεύουν να συμμετάσχουν ενεργά σε προληπτικά μέτρα και να ξεπεραστεί το υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής. Μια εξατομικευμένη κινητήρια προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη το ατομικό ψυχοκοινωνικό υπόβαθρο, πιθανότατα θα βελτιώνει την επιτυχία της επέμβασης. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη συγκεκριμένα προληπτικά μέτρα κατά των συννοσηρών παθήσεων, για παράδειγμα θεραπεία υπέρτασης ή δυσλιπιδαιμίας.

Τα προληπτικά μέτρα είναι ιδιαίτερα σημαντικά για ευάλωτα άτομα, για παράδειγμα με οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ, ανεπάρκεια άλφα 1-αντιτρυψίνης ή που έχουν παρουσιάσει σημαντικό μειονέκτημα στην πρώιμη ζωή (κάπνισμα μητέρας, χαμηλό βάρος γέννησης, άσθμα, συχνές και σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις κ.λπ.) και γι' αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις είναι καλό να εφαρμόζονται εξατομικευμένα μέτρα που βασίζονται και σε γενετικά χαρακτηριστικά (Franssen F. et al., 2019).

Τέλος, όσον αφορά τη θεραπεία, δεδομένης της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας της ΧΑΠ, καθίσταται αρκετά δύσκολο να εφαρμοστεί μια εξατομικευμένη θεραπεία. Έχει προταθεί μια προσέγγιση που βασίζεται σε «θεραπεύσιμα χαρακτηριστικά» τα οποία επιτρέπουν έναν πιο συγκεκριμένο φαινοτυπικό χαρακτηρισμό των ασθενών αντί να χρησιμοποιούν γενικές παραδοσιακές ετικέτες. Από τους Agusti et al. προτάθηκε ένας αλγόριθμος που προωθεί την αναγνώριση πνευμονικών, εξωπνευμονικών και συμπεριφορικών χαρακτηριστικών στη διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ (Assaf, S., & Hanania, N. A. 2019).

5.2.2 Βιοδείκτες τύπου 2

Μερικοί ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν γονιδιακή έκφραση φλεγμονής τύπου 2 στον αεραγωγό και αυτό το υποσύνολο συνδέθηκε με ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, γεγονός που εγείρει την υπόθεση ότι οι βιοδείκτες τύπου 2 ενδέχεται να προβλέψουν την ανταπόκριση σε αυτού του είδους τη θεραπεία στη ΧΑΠ. Στην πραγματικότητα, οι βιοδείκτες φλεγμονής τύπου 2, όπως τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και του αίματος, το κλάσμα εκπνεόμενου νιτρικού οξειδίου με ρυθμό ροής 50 ml s^{-1} (FeNO), η συγκέντρωση κυψελιδικού νιτρικού οξειδίου (Calv), η ανοσοσφαιρίνη E (IgE) και η ατοπία αναφέρθηκαν να έχουν δυνατότητα πρόβλεψης της απόκρισης στη θεραπεία στη ΧΑΠ. Ωστόσο δεν έχει αναφερθεί έως τώρα να έχουν διαγνωστική ή προληπτική χρήση για τη νόσο (Malerba, M., et al., 2014).

Μια πρόσφατη μελέτη από τους Yamaji et al., (2020) έδειξε ότι η συγκέντρωση του FeNO θα μπορούσε να είναι χρήσιμος βιοδείκτης για την πρόβλεψη βραχυπρόθεσμων βελτιώσεων στα συμπτώματα και στον περιορισμό της ροής του αέρα κατά τη

θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με συμπτωματική ΧΑΠ. Μάλιστα οι ερευνητές πρότειναν δύο τιμές αποκοπής για το FeNO: 35 ppb σχετίζεται με βεβαιότητα με θετική απόκριση και 20 ppb σχετίζεται με βεβαιότητα με αποκλεισμό απόκρισης. Η τιμή του, όμως, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τον αριθμό ηωσινόφιλων για τη διάγνωση και την πρόβλεψη της φλεγμονής, όπως συμβαίνει με το άσθμα, όπως θα αναλυθεί σε επόμενη παράγραφο (Yamaji, Y., et al., 2020).

5.3 Ιατρική ακριβείας στο άσθμα

Η εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας στο άσθμα έχει παρόμοια πρόοδο με αυτή στη ΧΑΠ, αν και είναι πιο καλά χαρακτηρισμένοι οι ενδοφαινότυποι. Μέχρι σήμερα αρκετά διεθνή προγράμματα που περιλαμβάνουν εκατοντάδες ασθματικούς ασθενείς, ενήλικες και παιδιά, έχουν αναπτυχθεί σε αρκετές χώρες, προκειμένου να κατανοήσουν καλύτερα το σοβαρό άσθμα, να προσδιορίσουν τις διαφορές μεταξύ των ασθενών με άσθμα και να αποκτήσουν νέα ευρήματα για τη δημιουργία νέων θεραπευτικών επιλογών.

5.3.1 Γονιδιωματική και πρωτεομική

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν τεχνολογίες βασισμένες στα -omics για να εντοπιστούν γονίδια και μοριακές οδοί που σχετίζονται με φλεγμονώδη και κλινικά χαρακτηριστικά στο άσθμα. Για την ταυτοποίηση μεταγραφικών ενδοτύπων άσθματος, η έκφραση αρκετών γονιδίων έχει αναλυθεί σε βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα πτυέλων σοβαρών ασθματικών. Πολλά από αυτά τα γονίδια συσχετίστηκαν με φλεγμονή υψηλού T2 ή χαμηλού T2, υποδηλώνοντας ποιοι ασθενείς θα μπορούσαν ενδεχομένως να ανταποκριθούν σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Papaioannou AI, et al., 2018).

Από προηγούμενες μελέτες είναι γνωστό πως η έκφραση διαφορετικών γονιδίων σχετίζεται με διαφορετική φλεγμονώδη απόκριση. Οι Choy et al., (2011) βρήκαν ότι η ασθματική φλεγμονή Th2 εκφράζεται σε ένα μεταβλητό συνεχές, που συσχετίζεται σημαντικά με τοπικά και συστηματικά μέτρα αλλεργίας και ηωσινοφιλίας. Αξιολόγησαν μια σύνθετη μέτρηση που περιγράφει 79 γονίδια που εκφράζονται

ταυτόχρονα σε φλεγμονή Th2 και περιλαμβάνουν γονίδια κυτοκινών, χημειοκινών και παραγόντων ανάπτυξης, εντοπίζοντας διακριτά πρότυπα φλεγμονωδών διαμεσολαβητών καθώς και Wnt, TGF- β σηματοδότηση. Αυτά τα γονίδια κατ' επέκταση θα μπορούσαν να επηρεάσουν και την φαρμακολογική απόκριση. (Choy et al., 2011).

Ομοίως, μελέτες έχουν διερευνήσει το προφίλ πρωτεωμικής του άσθματος σε διαφορετικά δείγματα, όπως BAL, βρογχικές βιοψίες και υπερκείμενα πτυέλων. Διαφορετικοί φλεγμονώδεις φαινότυποι έχουν αποδειχθεί ότι εκφράζουν διαφορετικές φλεγμονώδεις πρωτεΐνες. Τέλος, μελέτες σχετικά με το μεταβολισμό (δηλαδή την εξερεύνηση των βιοχημικών μορίων που προέρχονται από μεταβολικές διεργασίες) χρησιμοποιώντας δείγματα εκπνεόμενου αέρα, ούρων ή περιφερικού αίματος έδειξαν ότι μπορούσαν να προβλέψουν ηωσινόφιλα πτυέλων και κορτικοστεροειδή (Heffler E, et al., 2018).

Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν ρίξει φως σε διαφορετικές οδούς που συμβάλλουν στη φλεγμονή του άσθματος. Γονίδια των ιντερλευκινών, όπως HLA, IL13, IL33 που εμπλέκονται στην οδό Th2, σχετίζονται με την έναρξη του άσθματος. Αντιθέτως, είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος άσθματος στην παιδική ηλικία σχετίζεται με τον τόπο 17q21 που κωδικοποιεί τα γονίδια ORMDL3 και GSDML. Ταυτόχρονα το «μεθύλιωμα» (σύνολο των προτύπων μεθυλίωσης DNA) ερευνάται όλο και περισσότερο μέσω πολύ εξελιγμένων προσδιορισμών που βασίζονται σε ακολουθίες. Πρόσφατα, έχει περιγραφεί μια επιγενετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης IgE στον ορό και της μεθυλίωσης σε διαφορετικούς τόπους που προέρχονται από το DNA των λευκοκυττάρων. Η μεθυλίωση σε αυτά τα νησίδια CpG διέφερε σημαντικά στα απομονωμένα ηωσινόφιλα μεταξύ ατόμων με και χωρίς άσθμα και υψηλά επίπεδα IgE (Scelfo et al., 2018).

Σε αυτό το πλαίσιο έχουν μελετηθεί και από αρκετούς ερευνητές οι παροξύνσεις. Οι παροξύνσεις έχουν σημαντικό αντίκτυπο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες ασθματικούς ασθενείς και αποτελούν τον πιο συνηθισμένο λόγο εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η ικανότητα πρόβλεψης των παροξύνσεων σε επίπεδο μεμονωμένου ασθενούς, μπορεί να προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες θεραπείας για την θετικότερη έκβαση της πορείας της νόσου.

Οι παροξύνσεις προκαλούνται συχνά από ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις, αλλά δεν μπορεί κάθε λοίμωξη να οδηγήσει σε έξαρση της νόσου. Μελέτες γονιδιωματικής έχουν δείξει ότι ορισμένα παιδιά και ενήλικες είναι πιο επιρρεπείς σε σοβαρές παροξύνσεις, λόγω γενετικών παραλλαγών στο γονίδιο CDHR3, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα C του ρινοϊού. Αυτός ο υποδοχέας εντοπίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και είναι κρίσιμος για μόλυνση από ρινοϊό (Vijverberg, S. et al., 2020).

5.3.2 Αέρια

Ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης είναι η συγκέντρωση του εκπνεόμενου οξειδίου του αζώτου και πλέον οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν σε αυτόν. Η μέτρηση του FeNO έχει πλέον τυποποιηθεί για κλινική χρήση και, διευκολύνεται από τη διαθεσιμότητα της κινητής τεχνολογίας τηλεφωνίας και απομακρυσμένης παρακολούθησης, με την υιοθέτησή της στη γενική πρακτική να έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Η δοκιμή FeNO είναι σχετικά απλή στην εκτέλεση, με πολλές μελέτες να παρέχουν στοιχεία για τις εφαρμογές μέτρησης FeNO στην κλινική πρακτική. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NICE) προτείνουν τη χρήση FeNO για την αρχική διάγνωση ασθενών με υποψία για άσθμα. Στις ΗΠΑ, οι οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (ATS) προτείνουν το FeNO ως μέρος της αρχικής διάγνωσης του άσθματος και για την παρακολούθηση της φλεγμονής των αεραγωγών (Menzies-Gow, A., et al., 2020).



Εικόνα 10. Διάταξη συσκευής μέτρησης εκπνεόμενου οξειδίου του αζώτου (Πηγή: <https://www.openpr.com/news/1879386/fractional-exhaled-nitric-oxide-detector-market-size-share>).

Μια συγκέντρωση FeNO μεγαλύτερη από 50 μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb) είναι βιοδείκτης για ηωσινόφιλη φλεγμονή των αεραγωγών και προβλέπει την πιθανότητα απόκρισης σε κορτικοστεροειδή (Ricciardolo, F. L. M., et al., 2015). Κατά την παρακολούθηση ατόμων με διαγνωσμένο άσθμα, η παρουσία συμπτωμάτων με συγκέντρωση FeNO μεγαλύτερη από 50 ppb σε ενήλικες ή 35 ppb σε παιδιά, μπορεί να υποδεικνύει ανεπαρκή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, υψηλή έκθεση σε αλλεργιογόνα ή κίνδυνο επιδείνωσης. Επομένως, η μέτρηση του FeNO μπορεί να παρέχει επιπλέον προγνωστική αξία στον αριθμό των ηωσινοφίλων στο αίμα για σοβαρές παροξύνσεις σε ασθενείς με άσθμα και να αποτελέσει και εργαλείο για τη διάκριση μεταξύ των διαφορετικών τύπων άσθματος. Επιπλέον, η αυξημένη συγκέντρωση FeNO θεωρείται παράγοντας κινδύνου για επιδείνωση σε ενήλικες ασθενείς με άσθμα που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (de Abreu, F. C., et al., 2019).

Επιπρόσθετα, η μέτρηση FeNO σε ασθενείς με μη διαγνωσμένα χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα έδειξε προγνωστική ισχύ υψηλότερη από τη σπιρομετρία, όταν σχετίζεται με σπιρομέτρηση και BHR, ποσοστά ακρίβειας 94% και 93%, αντίστοιχα. Σε άτομα τα οποία δεν έχουν διαγνωσθεί με άσθμα, συγκέντρωση FeNO λιγότερο από 25 ppb ή 20 ppb στα παιδιά, υποδηλώνει ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών και η ανταπόκριση σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν είναι πιθανή και απαιτείται μια εναλλακτική διάγνωση (de Abreu, F. C., et al., 2019). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα παρόμοια με το άσθμα, η αυξημένη συγκέντρωση FeNO παρέχει χρήσιμα στοιχεία για τη διάγνωση άσθματος. Ωστόσο, ο περιορισμός του διαγνωστικού ρόλου FeNO στο άσθμα προκύπτει κυρίως από την ετερογένεια της φλεγμονής των αεραγωγών και την έλλειψη συσχέτισης με αυξημένη συγκέντρωση FeNO σε ορισμένους φαινοτύπους (π.χ. ουδετερόφιλους αεραγωγούς) (Price, D.B., et al. 2019).

Το συγκεκριμένο τεστ μπορεί επίσης να έχει αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με εισπνοή ή από του στόματος στεροειδή. Έτσι, το FeNO είναι πολύ σημαντικό για την αναγνώριση της απόκρισης στα στεροειδή στο άσθμα. Οι πρόσφατες οδηγίες κλινικής πρακτικής FeNO δείχνουν ότι το όριο των 26 ppb είναι το βέλτιστο σημείο για σημαντική παρουσία ηωσινοφίλων στα πτύελα.

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την προγνωστική αξία του συνδυασμού του αριθμού των ηωσινοφίλων αίματος και της συγκέντρωσης FeNO στο άσθμα. Τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός του FeNO και του αριθμού των ηωσινοφίλων στο αίμα έχει πρόσθετη επίδραση στην πρόβλεψη του συριγμού, των συχνών παροξύνσεων, της μειωμένης λειτουργίας των πνευμόνων και της βρογχικής υπερ-απόκρισης. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας Φροντίδας και η Βρετανική Εταιρεία Θωρακικών συνιστούν τη μέτρηση FeNO για καθοδήγηση της διάγνωσης και της θεραπείας του ηωσινοφιλικού άσθματος. Μάλιστα, στις πρακτικές πρωτοβάθμιας φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου, η παρακολούθηση του FeNO χρησιμοποιείται επίσης για την καθοδήγηση αποφάσεων σχετικά με τη χρήση κορτικοστεροειδών ή εντατικής θεραπείας (Mogensen, I., James, A., & Malinowski, A. 2020).

Επιπλέον, η έκθεση στρατηγικής 2019 της GINA προτείνει τη χρήση FeNO ή / και μετρήσεων ηωσινοφίλων αίματος για τον προσδιορισμό του φαινοτύπου του άσθματος και για επιλογή κατάλληλων βιολογικών βιοδεικτών. Έτσι, οι σύνθετοι, μη επεμβατικοί βιοδείκτες, όπως το FeNO και ο αριθμός ηωσινοφίλων αίματος, μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για τον κίνδυνο παροξύνσεων του ασθενούς καθώς και για τη θεραπεία του άσθματος (Mogensen, I., James, A., & Malinowski, A. 2020).

Καθώς η συλλογή εκπνεόμενου αέρα είναι μια απλή, φθηνή και μη επεμβατική διαδικασία, έχει μελετηθεί εκτεταμένα η μεθοδολογία συλλογής εκπνεόμενων αερίων, κυρίως οργανικών πτητικών ενώσεων, για την αποτύπωση ενός προφίλ των ασθενειών των αεραγωγών. Η μεθοδολογία αυτή φαίνεται ιδιαίτερα υποσχόμενη και αναμένεται στο μέλλον να αναπτυχθεί περαιτέρω. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι πτητικές οργανικές ενώσεις μπορεί επίσης να προέρχονται από εξωγενείς πηγές, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση του αέρα, και μπορούν να εισέλθουν στον οργανισμό μέσω του δέρματος, της κατάποσης ή της εισπνοής. Επομένως, θα πρέπει είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί η σύνθεση και τα επίπεδα τους στο εσωτερικό / εξωτερικό περιβάλλον όπου ο ασθενής περνά περισσότερο χρόνο έκθεσης για να διακρίνει εάν προέρχονται από ενδογενείς ή από εξωγενείς πηγές. Επιπλέον, ο μεταβολισμός των παθογόνων βακτηρίων μπορεί να είναι μια πιθανή πηγή πτητικών οργανικών ενώσεων (Price, D.B., et al. 2019).

Οι κλινικές χρήσεις των εκπνεόμενων οργανικών πτητικών ενώσεων ως βιοδεικτών για πνευμονικές παθήσεις έχουν ήδη αναθεωρηθεί σωστά από τους van de Kant et al. Η σύγχρονη ανάλυση πτητικών οργανικών ενώσεων μπορεί να εξεταστεί με μια από τις δύο βασικές μεθοδολογίες: αισθητήρες με βάση την αναγνώριση ή χημικές αναλυτικές τεχνικές. Οι αισθητήρες που είναι βασισμένοι στην αναγνώριση προτύπων, όπως για παράδειγμα οι ηλεκτρονικές μύτες, προσομοιάζουν τη μύτη των θηλαστικών. Αυτές οι ηλεκτρονικές μύτες περιέχουν έναν πίνακα διασταυρούμενων αντιδραστικών αισθητήρων, οι οποίοι αντιδρούν αόριστα και μη επιλεκτικά στις πτητικές οργανικές ενώσεις και το τελικό «αποτύπωμα» αντικατοπτρίζει τη διαφορική σηματοδότηση πολλαπλών αισθητήρων σε μερικώς αλληλεπικαλυπτόμενες ενώσεις. Στη συνέχεια, τα αποτύπωμα αναπνοής απαιτεί ανάλυση με αλγόριθμους αναγνώρισης προτύπων, παρόμοιοι με τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος θα ερμηνεύσει τις μυρωδιές. Οι χημικές αναλυτικές τεχνικές αναφέρονται συνήθως σε φασματομετρία μάζας (MS) ή υβριδικές τεχνικές MS, στις οποίες τα ιόντα που δημιουργούνται από τις πτητικές ενώσεις μπορούν να μετρηθούν με βάση αυτά (Fowler, S. J., & Sterk, P. J. 2019).

Μέχρι τώρα έχουν δημοσιευτεί αρκετές επιπλέον μελέτες σχετικά με την κλινική χρήση των πτητικών οργανικών ενώσεων για τη διάγνωση άσθματος. Σε μια μετα-ανάλυση από τους Rufo et al., (2015) αποδείχθηκε ότι τα εκπνεόμενα προφίλ πτητικών οργανικών ενώσεων έχουν υψηλές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας, αντίστοιχα, 87% και 86%, για τη διάγνωση του άσθματος. Επίσης σε αυτή τη μελέτη φάνηκε πως τα άτομα με άσθμα είχαν έξι φορές υψηλότερες πιθανότητες να διαγνωστούν μέσω εκπνεόμενων προφίλ πτητικών οργανικών ενώσεων από τους υγιείς μάρτυρες (Rufo et al. 2015).

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται συγκεντρωμένα:

Βιοδείκτης	Νόσος	Αξία	Αποτελέσματα	Μελλοντική χρήση
Γονιδίωμα και τρανσκριπτώμα	ΧΑΠ	Διάγνωση	Σε πειραματικά μοντέλα μόνο Τα περισσότερα γονίδια και πρωτεΐνες σχετίζονται με την φλεγμονώδη απόκριση	Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για συγκεκριμένα γονίδια, ώστε να υπάρχει σαφής εικόνα
miRNAs	ΧΑΠ	Στάδιο της νόσου	Θετική συσχέτιση με συγκεκριμένα μόρια miRNA	Δεν μελετάται εκτεταμένα
Μικροβίωμα	ΧΑΠ	Παρακολούθηση της θεραπείας	Περιορισμένα αποτελέσματα και χρήση	Δεν έχει ιδιαίτερη μελλοντική χρήση και αξία
FeNO	ΧΑΠ	Παρακολούθηση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή	Περιορισμένες μελέτες Αποτελέσματα για θετική συσχέτιση	Πολλά υποσχόμενο εργαλείο
FeNO	Άσθμα	Διάγνωση Πρόληψη Παρακολούθηση της θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	Αξιόπιστα και ειδικά αποτελέσματα Σε συνδυασμό με τη μέτρηση του αριθμού ηωσινόφιλων έχει	Πολλά υποσχόμενο εργαλείο

			μεγάλη διαγνωστική αξία	
Εκπνεόμενες πτητικές οργανικές ενώσεις	Άσθμα	Διάγνωση Παρακολούθηση της θεραπείας	Πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι εξωγενείς πηγές Είναι πιο αποτελεσματικοί στην παρακολούθηση της θεραπείας	Υποσχόμενο με τη χρήση των νέων τεχνολογιών ανίχνευσης

Πίνακας 1. Σύνοψη διαθέσιμων βιοδεικτών και της αξίας τους για τις αναπνευστικές ασθένειες ΧΑΠ και άσθμα.

5.3.3 Αυτοδιαχείριση και προγράμματα παρακολούθησης

Η αυτοδιαχείριση, αρχικά βασισμένη στη θεωρία αυτο-αποτελεσματικότητας του Albert Bandura (Creer & Christian, 1976), αναφέρεται στην καθημερινή διαχείριση μιας χρόνιας ασθένειας. Στηρίζεται στο ότι το κάθε άτομο μπορεί να διαχειριστεί τη χρόνια πάθησή του, η οποία διαρκώς μεταβάλλεται. Η διεργασία περιλαμβάνει 3 συστατικά από τα οποία απαραίτητα πρέπει να αποτελούνται τα προγράμματα αυτοδιαχείρισης:

- i. ιατρική διαχείριση, όπως η τήρηση των δόσεων φαρμάκων.
- ii. διαχείριση τρόπου ζωής, όπως ο εντοπισμός και η διαχείριση περιβαλλοντικών παραγόντων
- iii. ψυχολογική διαχείριση, όπως η εκμάθηση (Andrews, K. L., Jones, S. C., & Mullan, J.2014).

Η αυτοδιαχείριση περιλαμβάνει υψηλό επίπεδο ελέγχου του ασθενούς, κάποια αυτονομία όσον αφορά την προσαρμογή του και σκόπιμη λήψη αποφάσεων και επίλυση προβλημάτων. Όπως περιγράφουν οι Clark et al., η επιτυχημένη αυτοδιαχείριση απαιτεί την κυριότητα δύο συνόλων εργασιών από την πλευρά του ασθενούς:

- i. λήψη «ενημερωμένων αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα», εκτελώντας δραστηριότητες που στοχεύουν στη διαχείριση του

- ii. εφαρμογή των δεξιοτήτων που απαιτούνται για τη διατήρηση επαρκούς ψυχοκοινωνικής συμπεριφοράς

Παρόλο που ορισμένα καθήκοντα αυτοδιαχείρισης είναι εξειδικευμένα για την εκάστοτε ασθένεια, υπάρχει ένας κοινός πυρήνας εργασιών αυτοδιαχείρισης που μειώνεται σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενειών. Η αυτοδιαχείριση διαμορφώνεται από την κοινωνική γνωστική θεωρία, η οποία τονίζει τη αλληλεπίδραση μεταξύ των προσωπικών παραγόντων (ειδικά πεποιθήσεις και άλλες γνώσεις) και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες με στόχο μέσω της αλληλεπίδρασης τους να οδηγήσουν στην αλλαγή συμπεριφοράς. Η αυτοδιαχείριση της ασθένειας έχει σημαντικές επιπτώσεις στον σχεδιασμό παρεμβάσεων που στοχεύουν στην ενίσχυση της συμπεριφοράς αυτοδιαχείρισης και στην υγεία και ευεξία ατόμων με χρόνια ασθένεια (Gallant, M. P. 2003).

Σε αυτή την κατεύθυνση δρα το πλάνο δράσεων (WAAP, Written asthma action plans). Το WAAP είναι σχεδιασμένο με ένα σύνολο προσαρμοσμένων οδηγιών για να βοηθήσει ένα άτομο με άσθμα να κατανοήσει την επιδείνωση των συμπτωμάτων και την απαιτούμενη απόκριση, ώστε να βελτιώσει την αναπνευστική του λειτουργία, να μειώσει τις την αναγκαιότητα αναζήτησης ιατρικής βοήθειας και φυσικά να υπάρχουν λιγότερες απουσίες από την εργασία. Παράλληλα, ο κίνδυνος θνησιμότητας μειώνεται σημαντικά. Μια μελέτη από τον Abramson υπολόγισε μείωση κατά 70% στον κίνδυνο της θνησιμότητας για ασθενείς με WAAP (Andrews, K. L., Jones, S. C., & Mullan, J.2014).

Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Η ικανότητα ανάγνωσης και κατανόησης πληροφοριών για την υγεία (λειτουργικός γραμματισμός), η ικανότητά των ασθενών να εφαρμόζουν πληροφορίες (διαδραστικός αλφαριθμητισμός) και η ικανότητά τους να αναλύουν κριτικά και να αναλαμβάνουν δράση (κρίσιμος γραμματισμός για την υγεία) είναι σημαντικά για την εφαρμογή του πλάνου. Σε μια μελέτη του 2006, ένα ποσοστό 60% των Αυστραλών με άσθμα δεν είχε βασικά επίπεδα παιδείας για την υγεία (Αυστραλιανό Γραφείο Στατιστικής, 2008), το οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να συμβάλουν σε αποθαρρυντικά αποτελέσματα αυτοδιαχείρισης, υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας και χαμηλότερη πρόσβαση σε υπηρεσίες πρόληψης. Η εκπαίδευση και ενσυναίσθηση σχετικά με θέματα υγείας είναι επιτακτική για την επίτευξη της

αυτοαξιολόγησης και τη συμμετοχή του ασθενούς στη διαχείριση της νόσου του (Andrews, K. L., Jones, S. C., & Mullan, J.2014).

Όσον αφορά τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αυτοδιαχείριση, μια μελέτη από τους Barlow, J., et al. δείχνει πολύ μικρή διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ διαφορετικών προσεγγίσεων αυτοδιαχείρισης. Οι εξατομικευμένες προσεγγίσεις φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις ομαδικές προσεγγίσεις αν και πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές ομαδικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν εξατομικευμένες πτυχές (π.χ. πρόσβαση σε συμβουλευτική). Ωστόσο, ένα μείζον ζήτημα των εξατομικευμένων προσεγγίσεων που συνεπάγονται άμεση επαφή με επαγγελματίες υγείας, σχετίζεται με το κόστος. Τέλος, οι προσεγγίσεις αυτοδιαχείρισης φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικές με άλλες παρεμβάσεις γνωστικής συμπεριφοράς (Barlow, J., et al., 2002).

Εκτός όμως από τις μελέτες, όπως προαναφέρθηκε, έχουν αναπτυχθεί και έργα. Ένα παράδειγμα αυτών των έργων είναι το Πρόγραμμα Έρευνας για το Σοβαρό Άσθμα (SARP, Severe Asthma Research Program), το οποίο υποστηρίζεται από το NIH (National Heart, Lung and Blood Institute) στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό το πρόγραμμα είναι ένα δίκτυο στο οποίο εγγράφονται περισσότεροι από 700 ασθενείς, τόσο ενήλικες όσο και παιδιά που προέρχονται από διάφορες πολιτείες. Στο πρόγραμμα αυτό δοκιμάζονται κλινικά εξατομικευμένα φάρμακα προκειμένου να διαπιστωθεί η κατάλληλη θεραπεία (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01606826>).

Αυτά τα προγράμματα βοηθούν και στην περαιτέρω κατανόηση των ενδοτύπων. Επειδή προς το παρόν δεν υπάρχει σαφής οριοθέτηση μεταξύ αυτών των ομάδων, οι ενδοτύποι ενδέχεται να ποικίλλουν κάπως με την πάροδο του χρόνου, αλλά και να αλληλεπικαλύπτονται. Κατά συνέπεια, οι έννοιες της διάγνωσης, της πρόληψης και της θεραπείας σοβαρού άσθματος με στόχευση ενός μορίου ήταν επιτυχής μόνο σε πολύ περιορισμένες υποομάδες ασθενών. Η συνδυαστική διάγνωση βιοδεικτών και οι συνδυαστικές θεραπείες, που στοχεύουν αμοιβαία ρυθμισμένες φλεγμονώδεις και ενισχυτικές οδούς στο άσθμα, μπορεί να είναι μια πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για έναν ευρύτερο πληθυσμό ασθενών με σοβαρό άσθμα και να αποτελέσουν μια εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας (Godar M., et al., 2017).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ -ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθένειες των αεραγωγών είναι ετερογενείς και πολλές φορές η διάγνωση και η θεραπεία τους χρειάζονται ειδικούς χειρισμούς. Η ακριβής κλινική «εξατομικευμένη» αξιολόγηση, με ιδιαίτερη έμφαση στην κατανόηση του κλινικού προβλήματος και στην αντιμετώπιση της πνευμονικής νοσηρότητας κρίνονται σημαντικές για την πορεία της νόσου.

Ένας καλά χαρακτηρισμένος αιτιώδης παράγοντας για την ανάπτυξη ή την επιδείνωση αυτών των δύο παθήσεων είναι το περιβάλλον. Ειδικότερα, το κάπνισμα, είτε ενεργητικό είτε και παθητικό, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση της νόσου. Εκτός από το κάπνισμα, ρυπαντές, αλλά και τοξίνες μπορούν να συμβάλλουν στην έναρξη των συμπτωμάτων. Η ταυτόχρονη ανάγκη για ταχύτερη διάγνωση έχει οδηγήσει στην μελέτη των βιοδεικτών που σχετίζονται με τις δύο νόσους και παράλληλα διαφοροποιούνται μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.

Τα δείγματα που έχουν μελετηθεί είναι όλων των ειδών. Από την ανασκόπηση βέβαια των μελετών φαίνεται πως τα καλύτερα αποτελέσματα δίνει η μέτρηση του εκπνεόμενου αέρα και η μέτρηση της συγκέντρωσης του NO. Σε αυτό το αποτέλεσμα έχουν καταλήξει μελέτες που αφορούν και τη ΧΑΠ, αλλά και το άσθμα. Αυτό ίσως εξηγεί και το γεγονός ότι μέχρι και σήμερα η σπιρομετρία αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη διαγνωστική τεχνική. Η ευκολία μέτρησης των αερίων έχει οδηγήσει και στην ανάπτυξη καινοτόμων τεχνικών, όπως τα ηλεκτρόδια, που μελλοντικά αναμένεται να αναπτυχθούν περισσότερο, λόγω της ευκολίας χειρισμού και χρήσης στο κλινικό εργαστήριο.

Σχετικά με τους άλλους βιοδείκτες, παρά τις πολύ καλές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας, οι μετρήσεις κοτινίνης στο αίμα ή στα ούρα, δεν επιτρέπουν άμεση αξιολόγηση της κατάστασης του καπνίσματος και κατ' επέκταση της συσχέτισής τους με τις νόσους, καθώς οι μέθοδοι ανίχνευσης απαιτούν χρόνο. Αντίστοιχα αποτελέσματα δείχνουν ότι και άλλοι μεταβολίτες, παρόλα αυτά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαχωρίσουν τους ενδότυπους της νόσου. Για τη ΧΑΠ οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες είναι οι πρωτεΐνες είτε του πλάσματος είτε του ορού και φαίνεται η έκφραση τους να σχετίζεται και με το κάπνισμα. Αντίθετα για το

άσθμα χρησιμοποιούνται κυρίως οι υποπληθυσμοί των κυττάρων που επιτρέπουν τη διάγνωση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Όπως φαίνεται από τις μελέτες των βιοδεικτών από τα σημεία που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση είναι τα γονίδια και οι γενετικοί τόποι. Έχει ήδη βρεθεί ότι το κάπνισμα επηρεάζει διαφορετικά γονίδια και φαίνεται πως κάποια από αυτά σχετίζονται με την εμφάνιση των νόσων. Αντίστοιχα, οι γενετικοί τόποι και οι θέσεις μεθυλίωσης φαίνεται να σχετίζονται με την πρόγνωση και τη διάγνωση, δεν υπάρχουν όμως σαφή συμπεράσματα.

Οι περισσότερες μελέτες έχουν περιορισμούς που αφορούν τον αριθμό των ασθενών, τον τρόπο λήψης των μετρήσεων, την ύπαρξη συν-νοσηρών καταστάσεων που μπορεί να επηρεάσουν τους μετρούμενους βιοδείκτες. Μελλοντικές μελέτες στις οποίες θα υπερνικούνται οι περιορισμοί θα δώσουν πιο σαφή συμπεράσματα. Επίσης, στο μέλλον πρέπει να εξεταστούν διαφορετικά σχέδια μελέτης για την ιατρική ακριβείας και είναι πιθανό ότι το φάρμακο ακριβείας θα εξαρτάται όλο και περισσότερο από τη γρήγορη, επιτόπια (στο "σημείο φροντίδας") αξιολόγηση πολλαπλών βιοδεικτών που προέρχονται από πλατφόρμες «omic» υψηλής απόδοσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agustí, A., Bafadhel, M., Beasley, R., Bel, E.H., Faner R., et al., (2017), “Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice”, *Eur Respir J.* 50(4), pp. 1701655, doi: 10.1183/13993003.01655-2017. PMID: 29051276.
- Al-Daghri ,N. M., Alokail, M. S., Abd-Alrahman, S. H., Draz, H. M., Yakout, S. M & Clerici M., (2013), “Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and pediatric asthma in children: a case–control study”, *Environmental Health*, 12(1). doi:10.1186/1476-069x-12-1.
- Andrews, K. L., Jones S. C., & Mullan J., (2014), “Asthma self management in adults: A review of current literature” *Collegian*, 21(1), pp. 33–41, doi:10.1016/j.colegn.2012.12.005.
- Assaf, S. & Hanania N. A., (2019), “Novel therapeutic targets and drug development for the precision treatment of COPD”, *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, pp. 1–8, doi:10.1080/23808993.2019.1614438.
- Baccarelli, A., Rusconi, F., Bollati, V., Catelan, D., Accetta, G., et al. (2012), “Nasal cell DNA methylation, inflammation, lung function and wheezing in children with asthma”, *Epigenomics*, 4, pp. 91–100, 10.2217/epi.11.106.
- Barnes, PJ, (1996), “Pathophysiology of asthma”, *Br J Clin Pharmacol.* 42(1), pp. 3-10. doi: 10.1046/j.1365-2125.1996.03721.x. PMID: 8807137; PMCID: PMC2042645.
- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., Brooks, H., (2016), “*Ganong’s Review of Medical Physiology*”, 25th edition. LANGE.
- Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A., & Hainsworth, J., (2002), “Self-management approaches for people with chronic conditions: a review”, *Patient Education and Counseling*, 48(2), pp. 177–187, doi:10.1016/s0738-3991(02)00032-0.
- Bioanalysis-zone, (2015), Ανακτήθηκε από: <https://www.bioanalysis-zone.com/>.
- Berry, A., Busse, WW. (2016), “Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment?” *J Allergy Clin Immunol.*, 137(5), pp. 1317-24, doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.009. PMID: 27155028.

- Bertrams, W., Griss, K., Han, M. et al., (202), “Transcriptional analysis identifies potential biomarkers and molecular regulators in pneumonia and COPD exacerbation”, *Sci Rep*, 10(241), <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57108-0>.
- Bradicich, M., & Schuurmans, M. M. (2020), “Smoking status and second-hand smoke biomarkers in COPD, asthma and healthy controls”, *ERJ open research*, 6, 00192-2019.
- Breton, C. V., Byun, H.-M., Wang, X., Salam, M. T., Siegmund, K. and Gilliland, F. D. (2012), “DNA methylation in the arginase–nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma”, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 184(191), doi: 10.1164/rccm.201012-2029OC.
- Brode, S. K., Ling, S. C., Chapman K. R., (2012), “Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease” *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(12), pp. 1365–1371, <https://doi.org/10.1503/cmaj.111749>.
- Callard Preedy, E. & Prokopovich P., (2013), “Anatomy and pathophysiology of the respiratory system”, *Inhaler Devices*, pp. 3–12, doi:10.1533/9780857098696.1.3.
- Cardenas, A., Sordillo, J.E., Rifas-Shiman, S.L., et al. (2019), “The nasal methylome as a biomarker of asthma and airway inflammation in children”, *Nat Commun*, 10, 3095, July 2019, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11058-3>.
- Cavaleiro Rufo, J., Madureira, J., Oliveira Fernandes, E., & Moreira, A. (2015), “Volatile organic compounds in asthma diagnosis: a systematic review and meta-analysis”, *Allergy*, 71(2), pp. 175–188, doi:10.1111/all.12793.
- Centers for Disease Control and Prevention, Ανακτήθηκε από <https://www.cdc.gov/>.
- Chen, Q., Deeb, R. S., Ma, Y., Staudt, M. R., Crystal, R. G. & Gross, S. S., (2016), “Serum Metabolite Biomarkers Discriminate Healthy Smokers from COPD Smokers” *PLOS ONE*, 10(12), e0143937, doi:10.1371/journal.pone.0143937.
- Choy, D. F., Modrek B., Kummerfeld, A. R., ClarkWu, H., Fedorowicz, C., G., Modrusan, Z., Fahy, J. V., Woodruff, P. G. & Arron, J. R., (2011), “Gene expression patterns of Th2 inflammation and intercellular communication in asthmatic airways.” *Journal of immunology* 186(3), pp. 1861–1869, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002568>

- Clinical trials, (2021), Ανακτήθηκε από:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01606826>.
- Cui, Y., Dai, Z., Luo, P., Chen, L., & Chen, Y., (2019), "Classification and treatment of chronic obstructive pulmonary disease outpatients in China according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: comparison with GOLD 2014", *Journal of thoracic disease*, 11(4), pp. 1303–1315, <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.99>.
- Dahl, M., (2008), "Biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease: surfactant protein D and C-reactive protein", *Am J Respir Crit Care Med*, 177(11), pp. 1177-1178,
- Dadvand, P., Nieuwenhuijsen, MJ., Agustí, À., de Batlle, J., Benet, M., Beelen, R., Cirach, M., Martinez, D., Hoek, G., Basagaña, X., Ferrer, A, et al., (2014) "Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients", *Eur Respir J*, 44(3), pp. 603-13, doi: 10.1183/09031936.00168813. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24558180.
- de Abreu, F. C., da Silva Júnior, J., & Rabahi, M. F. (2019), "The Fraction Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker of Asthma Control", *Biomarker insights*, 14, 1177271919826550. <https://doi.org/10.1177/1177271919826550>.
- Des Jardins, T., (2018), *Cardiopulmonary Anatomy & Physiology: Essentials of Respiratory Care*, 5th ed. Clifton Park, NY: Delmar.
- Dezube, R., (2019), "Overview of Tests for Lung Disorders", Ανακτήθηκε από <https://www.msmanuals.com/>.
- Dickson, R., Martinez, F., Huffnagle, G. (2014) "The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases", *Lancet*, 384, pp. 691–702.
- Disabled World, (2020), Ανακτήθηκε από: <https://www.disabled-world.com/health/respiratory/>.
- Doyle, T. J., Pinto-Plata, V., Morse, D., Celli, B. R. & Rosas, I. O. (2012), "The expanding role of biomarkers in the assessment of smoking-related parenchymal lung diseases", *Chest*, 146, pp. 1027–1034, <https://doi.org/10.1378/chest.12-1540>.
- Duvoix, A., Dickens, J., Haq, I., Mannino, D., Miller, B., Tal-Singer, R., Lomas, DA, (2013), "Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease",

Thorax. 68(7), pp. 670-6, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201871. Epub 2012 Jun 28.
PMID: 22744884; PMCID: PMC3711372.

Emsworld, (2020), Ανακτήθηκε από: <https://www.emsworld.com/>.

European Pharmaceutical Review. Discovery and validation of protein biomarkers, (2020), Ανακτήθηκε από europeanpharmaceuticalreview.com/article/13690/discovery-and-validation-of-protein-biomarkers/.

Faner, R., Tal-Singer, R., Riley, J. H., Celli, B., Vestbo, J., et al., (2013), “Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers”, *Thorax*, 69(7), pp. 666–672, doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204778.

Filippidis, F. T, Gerovasili, V., Man, W. D.-C. & Quint, J. K. (2016), “Trends in mortality from respiratory system diseases in Greece during the financial crisis”, *European Respiratory Journal*, 48(5), pp. 1487–1489, doi:10.1183/13993003.01232-2016.

Feghali-Bostwick, CA., et al., (2008), “Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease”, *Am J Respir Crit Care Med*, 177(2), pp. 156–163,

Fowler, S. J., & Sterk, P. J. (2019), “Breath biomarkers in asthma: we’re getting answers, but what are the important questions?”, *European Respiratory Journal*, 54(3), 1901411, doi:10.1183/13993003.01411-2019.

Franssen, F., Alter, P., Bar, N., Benedikter, B., Iurato, S., Maier, D., Maxheim, M., Roessler, FK., Spruit, M., Vogelmeier, C., Wouters, E., Schmeck, B. (2019), “Personalized medicine for patients with COPD: where are we?” *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 14, pp. 1465-1484, <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>.

Gallant, M. P., (2003), “The Influence of Social Support on Chronic Illness Self-Management: A Review and Directions for Research”, *Health Education & Behavior*, 30(2), pp. 170–195, doi:10.1177/1090198102251030.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary lung disease [Internet] (2015). Ανακτήθηκε από <http://goldcopd.org/gold-reports/External-Web-Site-Policy>.

Godar, M., Blanchetot, C., de Haard, H., Lambrecht, B. N., Brusselle, G., (2017), “Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status

- and future prospects. *mAbs*, 10(1), pp. 34–45, doi:10.1080/19420862.2017.1392425.
- Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., Hoshida, Y., (2015), “Cancer biomarker discovery and validation” *Cancer Res.* 4(3), pp. 256–269.
- Hedenstierna, G., Borges, J., (2016), “*Normal physiology of the respiratory system*”. Oxford University Press. UK.
- Heaney, L. G., McGarvey, L. P. A. (2017), “Personalised Medicine for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*”, 93(3), pp. 153–161, doi:10.1159/000455395.
- Heffler, E., Canonica, G., Diamant, Z., Fonseca, J., Malinovschi, A. (2018), “Personalized Approach to Severe Asthma”, *Biomed Res Int*, 24(246517), doi: 10.1155/2018/2465172. PMID: 30671448; PMCID: PMC6323523.
- Hogg, J.C. (2014), “Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease”, *Lancet*, 364, pp. 709–721.
- Holgate, S. (2008), “Pathogenesis of Asthma”, *Clinical & Experimental Allergy*, 38(6), pp. 872–897. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02971.x.
- Holgate, S. T., Davies, D. E., Powell, R. M. et al., (2007), “Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms”, *European Respiratory Journal*, 29(4), pp. 793–803, doi:10.1183/09031936.00087506
- Holgate, S., Polosa, R. (2006), “The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults”, *Lancet*, 368(9537), pp. 780–93.
- Jedrychowski, W., Galas, A., Pac, A., Flak, E., Camman, D., Rauh, V., Perera, F., (2005), “Prenatal ambient air exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the occurrence of respiratory symptoms over the first year of life” *Eur J Epidemiol*, 20, pp. 775–782.
- Johns, D. P., Walters, J. A., & Walters, E. H. (2014), “Diagnosis and early detection of COPD using spirometry”, *Journal of thoracic disease*, 6(11), pp. 1557–1569, <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18>.
- Jones, M., Koziel, C., Larsen, D. et al., (2017), “Progress in the enhanced use of electronic medical records: data from the Ontario experience”. *JMIR Med Inform*, 5.

- Jouret, J. (2013), "Novel methods for diagnosis of respiratory disease", *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(3), pp. 198, doi:10.1016/s2213-2600(13)70019-5.
- Kasahara, Y. et al. (2000), "Inhibition of vascular endothelial growth factor receptors causes lung cell apoptosis and emphysema", *J Clin Invest.*, 106(11), pp. 1311–1319.
- Kim, S., Oesterreich, S., Kim, S. (2017), "Integrative clustering of multi-level omics data for disease subtype discovery using sequential double regularization", *Biostatistics*, 18, pp. 165–179.
- Kotsiou, O. S., Zouridis, S., Kosmopoulos, M., & Gourgoulianis, K. I. (2014), "Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study", *European Respiratory Review*, 27(147), pp. 170106, doi:10.1183/16000617.0106-2017.
- Kuruville, M.E., Lee, F.E.H., & Lee, G.B. (2016), "Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease", *Clinic Rev Allerg Immunol*, 56, pp. 219–233, September 2019, <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>.
- Levy, M. L. (2016), "Is spirometry essential in diagnosing asthma? No", *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 66(650), pp. 485, <https://doi.org/10.3399/bjgp16X686965>.
- Leung, J. M., Obeidat, M., Sadatsafavi, M., & Sin, D. D. (2019), "Introduction to Precision Medicine in COPD", *European Respiratory Journal*, 1802460, doi:10.1183/13993003.02460-2018.
- Li, J., Zhao, P., Yang, L. et al. (2017), "Integrating 3-omics data analyze rat lung tissue of COPD states and medical intervention by delineation of molecular and pathway alterations", *Biosci Rep.*, 37, BSR20170042.
- Lim, M. Y & Thomas, P. S. (2013), "Biomarkers in Exhaled Breath Condensate and Serum of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Non-Small-Cell Lung Cancer", *International journal of chronic diseases*, 578613. <https://doi.org/10.1155/2013/578613>.
- Liu, Y., Pleasants, R.A., Croft, J.B. (2015), "Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥45 years with a smoking history", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 5, pp. 1409–1416.
- Lung. org, (2020), Ανακτήθηκε από: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup>.

- MacNee, W. (2005), "Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease", *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), pp. 258–291, <https://doi.org/10.1513/pats.200504-045SR>.
- Malerba, M., Radaeli, A., Olivini, A., Damiani, G., Ragnoli, B., Montuschi, P., & Ricciardolo, F. L. (2014), "Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities", *BioMed research international*, 271918. <https://doi.org/10.1155/2014/271918>.
- Manian, P., (2019), "Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment", *Journal of thoracic disease*, 11(Supp.l 14), S1761–S1766, <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.05.10>.
- Matsumura, K., Ito, S. (2020), "Novel biomarker genes which distinguish between smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients with machine learning approach" *BMC Pulm Med*, 20(29), <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1062-9>.
- Mayeux, R. (2004), "Biomarkers: potential uses and limitations", *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), pp. 182–188, <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>.
- McDermott, J.E., Wang, J., Mitchell H. et al. (2013), "Challenges in biomarker discovery: combining expert insights with statistical analysis of complex omics data", *Expert Opin. Med. Diagn*, 7(1), pp. 37–51.
- McDonald, V., Higgins, I., Wood L. et al. (2013), "Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense?", *Thorax*, 68, pp. 691–694.
- Mendy, A., Forno, E., Niyonsenga, T., & Gasana, J. (2018), "Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD", *The Clinical Respiratory Journal*, 12(5), pp. 1891–1899, doi:10.1111/crj.12752.
- Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., & Brightling, C. E. (2020), "Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in severe asthma management" *European Respiratory Journal*, 1901633. doi:10.1183/13993003.01633-2019
- Merkus, P. (2003), "Effects of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system", *Paediatric Respiratory Reviews*, 4, pp. 28–39.

- Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., & Brightling, C. E. (2020), "Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in severe asthma management", *European Respiratory Journal*, 1901633, doi:10.1183/13993003.01633-2019.
- Mogensen, I., James, A., & Malinovschi, A. (2020), "Systemic and breath biomarkers for asthma: an update", *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 20(1), pp. 71–79, <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000599>.
- Montuschi, P. Kharitonov, SA. Barnes P. (2001), "Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD" *Chest*, 120, pp. 496–501.
- Moon, J.-Y., Leitao Filho, F. S, Shahangian, K. Takiguchi, H. & Sin, D. D. (2018), "Blood and sputum protein biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)", *Expert Review of Proteomics*. doi:10.1080/14789450.2018.1539670.
- Morrow, J. D., Cho, M. et al., (2016), "DNA methylation profiling in human lung tissue identifies genes associated with COPD", *Epigenetics*, 11, pp. 730–739, October 2016, doi: 10.1080/15592294.2016.1226451.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Guidelines for the diagnosis and management of asthma (EPR-3) [Internet]. Bethesda, MD: NHLBI. Ανακτήθηκε από: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>.
- National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); (2007).
- National Institute of Environmental Health Sciences, (2020), Ανακτήθηκε από: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/science/biomarkers/index.cfm>).
- Naylor, S. (2003), "Biomarkers: current perspectives and future prospects", *Expert Rev Mol Diagn*, 3, pp. 525–529.
- Ongay, S., Sikma, M., Horvatovich, P., Hermans, J. et al., (2015), "Free Urinary Desmosine and Isodesmosine as COPD Biomarkers: The Relevance of Confounding Factors", *Chronic obstructive pulmonary diseases* (Miami, Fla.), 3(2), pp. 560–569. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.2.2015.0159>.
- Open PR , Ανακτήθηκε από: <https://www.openpr.com/news/1879386/fractional-exhaled-nitric-oxide-detector-market-size-share>.

- O'Reilly, P. & Bailey, W. (2007), "Clinical use of exhaled biomarkers in COPD", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2(4), pp. 403–408.
- Papaioannou, Al., Diamant, Z., Bakakos, P., Loukides, S. (2018), "Towards precision medicine in severe asthma: Treatment algorithms based on treatable traits", *Respir Med*, 142, pp. 15-22, doi: 10.1016/j.rmed.2018.07.006. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30170796.
- Papi, A. et al. (2000), "Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Crit Care Med*, 162, pp. 1773–7,
- Pathways.nice.org, (2020), Ανακτήθηκε από: <https://pathways.nice.org.uk/>.
- Patwa, A. & Shah, A. (2015), "Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia", *Indian journal of anaesthesia*, 59(9), pp. 533–541, <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>.
- Pinto-Plata, V., Müllerova, H., Toso, JF., Feudjo-Tepie, M., Soriano, JB, Vessey, RS., Celli, BR. (2006), "C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers" *Thorax*, 61(1), pp. 23-8, doi: 10.1136/thx.2005.042200. Epub 2005 Sep 2. PMID: 16143583; PMCID: PMC2080714.
- Price, D.B., Bosnic-Anticevich, S., Pavord, I.D. et al. (2019), "Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations", *Clin Transl Allergy*, 9(41), <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0282-7>.
- Qiu, W., Wan, E., Morrow, J., Cho M. H., et al., (2015), "The impact of genetic variation and cigarette smoke on DNA methylation in current and former smokers from the COPD Gene study", *Epigenetics*, 10, pp. 1064–1073, doi: 10.1080/15592294.2015.1106672.
- Rabinovitch, N., Reisdorph, N., Silveira, L. & Gelfand, E. W (2012), "Urinary leukotriene E4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation" *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(2), pp. 323–327, doi:10.1016/j.jaci.2011.05.035.
- Ratnovsky, A., Elad, D. and Halpern, P. (2008), "Mechanics of respiratory muscles" *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 163, pp. 82–89.

- Rifai, N., Gillette, MA., Carr, SA. (2006), "Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility", *Nat Biotechnol.*, 24, pp. 971–983.
- Ricciardolo, F. L. M., Sorbello, V., & Ciprandi, G. (2015), "FeNO as biomarker for asthma phenotyping and management", *Allergy and Asthma Proceedings*, 36(1), pp. 88–88, doi:10.2500/aap.2015.36.3805
- Saglani, S. & Menzie-Gow, A. N. (2019), "Approaches to Asthma Diagnosis in Children and Adults" *Frontiers in pediatrics*, 7, pp. 148, <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00148>.
- Sato, M., Nishimura, K., et al. (2003), "Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD", *Chest*, 124, pp. 1749–1754, doi:10.1378/chest.124.5.1749.
- Scelfo, S. et al., (2018) "Towards precision medicine: The application of omics technologies in asthma management", *F1000Res*, 7(423).
- Sidhaye, VK., Nishida, K., Martinez FJ., (2018), "Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go?", *Eur Respir Rev*, 1(27), pp. 180-190, doi: 10.1183/16000617.0022-2018. PMID: 30068688; PMCID: PMC6156790.
- Silva, CI., Colby, TV., Müller, NL. (2004), "Asthma and associated conditions: high-resolution CT and pathologic findings", *AJR Am J Roentgenol.*, 183(3), pp. 817-24.
- Sidhaye, V. K., Nishida, K. & Martinez, F. J. (2018), "Precision medicine in COPD: where are we and where do we need to go?", *European Respiratory Review*, 27(149), pp. 180022. doi:10.1183/16000617.0022-2018.
- Sims, E., Price, D. (2012), "Spirometry: an essential tool for screening, case-finding, and diagnosis of COPD", *Prim Care Respir J*, 21, pp. 128–130, <https://doi.org/10.4104/pcrj.2012.00046>.
- Snider, G., Kleinerman, LJ., Thurlbeck, WM., Bengali ZH, (1985), "The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop", *Am Rev Respir Dis.*, 132, pp. 182–185.
- Solazzo, G., Ferrante, G. & Grutta, S. La (2020), "DNA Methylation in Nasal Epithelium: Strengths and Limitations of an Emergent Biomarker for Childhood Asthma", *Frontiers in pediatrics*, 8, pp. 256, <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00256>.

- Sonntag, H. J., Filippi, S, Pipis, S. & Custovic, A. (2019), "Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma" *Frontiers in pediatrics*, 7, pp. 251. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00251>.
- Stockley, R. A., Halpin, D. M. G., Celli, B. R., Singh, D. (2018) "COPD Biomarkers and their Interpretation", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, doi:10.1164/rccm.201810-1860so.
- Stockley, RA. (2007), "Biomarkers in COPD: time for a deep breath", *Thorax*, 62(8), pp. 657-660.
- Strimbu, K. & Tavel, J. A. (2015), "What are biomarkers?", *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6), pp. 463–466, <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- Suhaimi, NF., Jalaludin J., (2015), "Biomarker as a research tool in linking exposure to air particles and respiratory health", *Biomed Res Int.*, 2015, doi: 10.1155/2015/962853.
- Szeffler, S. J., Wenzel, S., Brown, R., Erzurum, C., Fahy, J. V., Hamilton, R. G., Hunt, J. et al., (2012), "Asthma outcomes: biomarkers.", *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129 (3 Suppl), pp. S9–S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.979>
- Taraseviciene-Stewart, L. Voelkel, NF. (2008), "Molecular pathogenesis of emphysema", *J Clin Invest.*, 118(2), pp. 394–402,
- Technology Networks, Ανακτήθηκε από <https://www.technologynetworks.com/proteomics/news/new-pathway-for-copd-biomarker-development-202853>.
- Tiotiu A. (2018), "Biomarkers in asthma: state of the art", *Asthma research and practice*, 4(10). <https://doi.org/10.1186/s40733-018-0047-4>.
- Titz, B., Luettich, K., Leroy, P., Boue, S., Vuillaume, G. et al., (2016), "Alterations in Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids in Patients with Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)", *Int J Mol Sci*, 20(2) doi: 10.3390/ijms17091583. PMID: 27657052; PMCID: PMC5037848.
- Tuder, RM., Petrache, I. (2005), "Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease", *J Clin Invest.*, vol. 122(8), pp. 2749-55, doi: 10.1172/JCI60324.

- Turino, GM., Lin, YY., He, J., Cantor, JO., Ma, S. (2012), "Elastin degradation: An effective biomarker in COPD", *COPD*. 9(4), pp. 435-438. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2012.697753>.
- Vellopoulou, K., Bakakos, P., Loukides, S., Maniadas, N., Kourlaba G., (2019), "The Economic Burden of Asthma in Greece: A Cross-Sectional Study", *App.I Health Econ Health Policy*, 17(5), pp. 629-640, doi: 10.1007/s40258-019-00469-4. PMID: 30997609.
- Vijverberg, S., Brinkman, P., Maitland-van der Zee, A.(2020), "Precision medicine in severe pediatric asthma", *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 26, pp. 77-83, doi: 10.1097/MCP.0000000000000633.
- Yamaji, Y., Oishi, K., Hamada, K., et al, (2020), "Detection of type2 biomarkers for response in COPD" *Journal of breath research*, 14(2), 026007. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab71a4>.
- Wang, R., Xu, J., Liu, H. et al., (2017), "Peripheral leukocyte microRNAs as novel biomarkers for COPD", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 12, pp. 1101–1112.
- Wang, M., Huang, Y. et al. (2016), "Plasma miRNAs might be promising biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease" *Clin Respir J*, 10(1), pp. 104-111, doi: 10.1111/crj.12194. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25102970.
- Wang, C., Sahay P. (2009), "Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limit", *Sensors (Basel)*, 9(10), pp. 8230–8262.
- Woods, AQ., Lynch, DA. (2009), "Asthma: an imaging update", *Radiol Clin North Am*. 47(2), pp. 317-29, doi: 10.1016/j.rcl.2008.11.008. PMID: 19249459.
- World Health Organization, 2020, Ανακτήθηκε από: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf.