



## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**“ Η διερεύνηση πάνελ αυτο-αντισωμάτων ως διαγνωστικό εργαλείο (screening test) αγγειίτιδων σε ασθενείς με εκτασίες των στεφανιαίων αγγείων**

**Υποψήφια διδάκτωρ: Ξανθοπούλου Άννα – Μαρία**

### Τριμελής Επιτροπή:

1. Επιβλέπων :Καθηγητής κ. Παπάζογλου Δημήτριος, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – ΠΓΝΑ
2. Μέλος : Καθηγητής κ. Τζιακάς Δημήτριος, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική – ΠΓΝΑ
3. Μέλος :Επίκουρος Καθηγητής κ. Χαλικιάς Γεώργιος, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική – ΠΓΝΑ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τελευταία, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες η ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην εκτασία των στεφανιαίων αγγείων και αυτοάνοσων νοσημάτων, σε ασθενείς που προσέρχονται για στεφανιογραφικό έλεγχο σε επείγουσα ή προγραμματισμένη βάση.

Τα νοσήματα αυτά, πιθανόν να ενοχοποιούνται στην απορρύθμιση παραγόντων που παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του εξωκυττάριου δικτύου και κατά συνέπεια οδηγούν στην εμφάνιση ανευρυσματικών διάτασεων των αγγείων είτε τοπικά είτε γενικευμένα καθ' όλη την έκταση του κυκλοφορικού συστήματος.

Μέρος των αυτοάνοσων νοσημάτων που πιθανόν να εμπλέκονται στην εμφάνιση εκτασιών των στεφανιαίων αγγείων είναι και οι αγγειίτιδες.

Με βάση τα παραπάνω, στόχος της μελέτης, θα είναι η δημιουργία ενός πάνελ αυτο-αντισωμάτων, το οποίο ευελπιστούμε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη το οποίο θα θέτει υπόνοια παρουσίας αγγειίτιδων σε ασθενείς όπου ο στεφανιογραφικός έλεγχος αναδεικνύει τοπική ή γενικευμένη εκτασία των στεφανιαίων αγγείων.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε στεφανιογραφικό έλεγχο, ύστερα από ενυπόγραφη συγκατάθεση και εφόσον πληρούν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη (με βάση προκαθορισμένο αλγόριθμο), θα υποβάλλονται ταυτόχρονα σε λήψη μιας επιπλέον ποσότητας αίματος (15ml) κατά τη διάρκεια της τακτικής αιμοληψίας (περιφερική φλέβα) και σε λήψη μιας επιπλέον ποσότητας αίματος (15ml) από τους κόλπους του Valsalva με τον καθετήρα στεφανιογραφίας (στα πλαίσια της συνήθους κλινικής πρακτικής).

Ο πληθυσμός της μελέτης θα αποτελείται από δύο ομάδες ασθενών. Η πρώτη ομάδα θα απαρτίζεται από ασθενείς με εκτασία στεφανιαίων αγγείων ενώ η δεύτερη ομάδα από ασθενείς με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (ομάδα ελέγχου). Η διερεύνηση των αυτό-αντισωμάτων θα γίνει και στις δυο ομάδες της μελέτης.

Ο συνολικός πληθυσμός της μελέτης θα είναι περίπου 100 ασθενείς με αναλογία 3 προς 1. Τα ληφθέντα δείγματα αίματος, θα τοποθετούνται σε ειδικά φιαλίδια και θα φυγοκεντρούνται (3500rpm). Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης θα γίνεται συλλογή του ορού και του πλάσματος, τα οποία θα φυλάσσονται σε βαθιά κατάψυξη στους (-80 °C).

Το πάνελ των αυτο-αντισωμάτων, θα περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των τίτλων των Αντιπυρηνικών Αντισωμάτων (ANA), Αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA), Αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA), Αντισωμάτων έναντι των λείων μυϊκών ινών (ASMA) και Αντισωμάτων έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων (AECA) μέσω της μεθόδου ELISA.

## **ΣΚΟΠΟΣ**

Σε όλες τις ομάδες των ασθενών να γίνει προσδιορισμός των ειδικών αυτο-αντισωμάτων που ενδεχομένως ενοχοποιούνται σε αγγειίτιδες, ως παράγοντες πρόκλησης εκτασίας των στεφανιαίων αγγείων.

Επιπλέον, οι ασθενείς θα εξετάζονται κλινικά και θα κληθούν να απαντήσουν σε ειδικά ερωτηματολόγια με σκοπό τη δημιουργία ενός νέου διαγνωστικού μοντέλου, χρήσιμο στη διερεύνηση αγγειίτιδων που έλαθαν της προσοχή μας έως τώρα, συστήνοντας περαιτέρω διερεύνηση αυτών.



## TITLE OF RESEARCH-DOCTORAL THESIS

**“ Autoantibodies panel detection, as a screening test for vasculitis diagnosis in patients with coronary arteries ectasia”**

**PhD Candidate: Xanthopoulou Anna – Maria**

### **Three –member committee:**

1. Supervisor: **Professor Mr. Papazoglou Dimitrios** , 2<sup>nd</sup> University Internal Medicine Department - General University Hospital of Alexandroupolis Μέλος
2. Member : **Professor Mr. Tziakas Dimitrios** University Cardiology Department - General University Hospital of Alexandroupolis
3. Member : **Assistant Professor Mr. Chalikias Georgios**, University Cardiology Department - General University Hospital of Alexandroupolis

### **INTRODUCTION**

Over the last few decades, evidence has accumulated in published literature suggesting a relationship between coronary artery ectasia and autoimmune diseases, in patients undergoing an either urgent or elective coronary angiography. These diseases may be involved, perhaps in the context of a possible imbalance of factors, regulating extracellular matrix metabolism, in the deregulation of factors that play a dominant role in regulating the extracellular network metabolism and thus result in the occurrence of aneurysmal vascular disorders either locally or generalized throughout the circulatory system. One of the categories of autoimmune diseases likely to be involved, in the occurrence of ectatic coronary vessels, is vasculitis. Based on the above, this study aims to create an auto-antibody panel, which is expected to be used by clinicians as a tool in vasculitis suspicion in patients where a coronary angiography reveals, local or generalized ectasia of coronary arteries.

## **METHODS**

Patients who are going to undergo coronary angiography, after signing an informed consent and if they comply to the pre-defined entry criteria (based on a pre-determined study algorithm), will be performed in an additional blood sampling (15ml) from the periphery, but also centrally from the Valsalva sinuses in an extra amount of blood (15ml) through the coronary catheter (within the standard clinical setting practice).

The study population will consist of 2 patient groups. The first group will include patients with coronary artery ectasia, while the second group of patients with normal coronary vessels (control group). The study population will be approximately 100 patients with a ratio 3 to 1. Identification of autoantibodies will be performed in both study groups.

The obtained blood samples will be placed in specific vials and centrifuged (3500 rpm). After centrifugation of blood samples, serum and plasma will be collected and stored in aliquots at -80 ° C until measurement. The panel of autoantibodies whose titer will be tested, will include Anti-Nuclear Antibodies (ANA), Anti-Mitochondrial Antibodies (AMA), Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA), Anti- Smooth Muscle Antibodies (ASMA), and Antibody Antibodies against endothelial cells (AECA), using the ELISA method.

## **AIM**

The goal of the present study is to identify, in all patient groups, specific autoantibodies associated with vasculitis. Differences in assessed concentrations between groups may suggest undiagnosed vasculitis as the cause of coronary artery ectasia.

Furthermore, patients will be clinically examined and will be asked to respond to specific questionnaires, in order to create a new diagnostic tool, useful in clinical suspicion of vasculitis, that may have escaped diagnostic thinking so far and refer patients for further investigation.