



Δράση «Εμβληματικές δράσεις σε διαθεματικές επιστημονικές περιοχές με ειδικό ενδιαφέρον για την σύνδεση με τον παραγωγικό ιστό» ID 16618

Εθνικό δίκτυο έρευνας για την ανάδειξη της γενετικής βάσης των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson, την ανίχνευση αξιόπιστων βιοδεικτών και την ανάπτυξη καινοτόμων υπολογιστικών τεχνολογιών και θεραπευτικών στρατηγικών στη βάση της ιατρικής ακριβείας (BRAIN PRECISION, TAEDR-0535850)

ΤΙΤΛΟΣ ΠΑΡΑΔΟΤΕΟΥ: Μελέτη νέων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα.

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 4: Ανάπτυξη κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και νέων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες Alzheimer και Parkinson.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, Αττικό Νοσοκομείο (ΕΚΠΑ)

Μελέτη νέων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα.

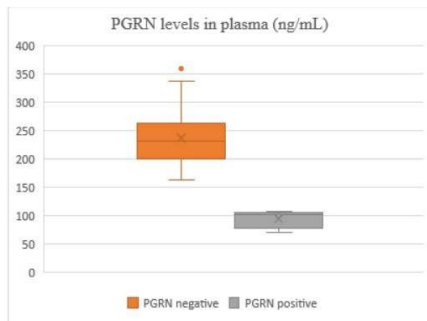
EE4. Ανάπτυξη κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και νέων βιοδεικτών για τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες Alzheimer και Parkinson.

Παραδοτέο 4.1. Μελέτη νέων βιοδεικτών νευροεκφύλισης στα ανοϊκά σύνδρομα.

ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ 4.1.B. Βιοχημικές μελέτες στο Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας, Αττικό Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ

Βιοδείκτες στο αίμα (προγρανουλίνη)

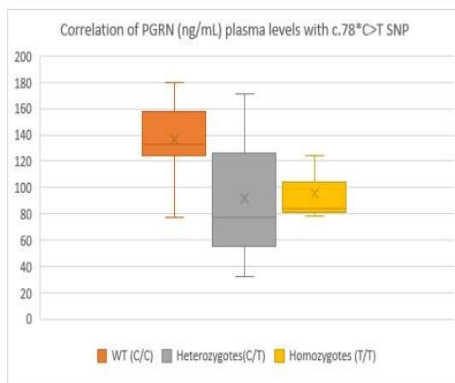
Στο Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας του Αττικού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου, σε 50 FTD ασθενείς της γενετικής μελέτης ελήφθη πλάσμα μετά από έγγραφη ενημερωμένη συγκατάθεσή τους. Στο πλάσμα, έγινε μέτρηση προγρανουλίνης (μέθοδος ELISA, Adirogen) ως ένας surrogate βιοδείκτης που μπορεί να υποδηλοί παθολογική *PGRN* μετάλλαξη. Οι μετρήσεις προγρανουλίνης πλάσματος των ασθενών όπου δεν ανιχνεύθηκε παθολογική μετάλλαξη παρουσίαζαν κανονική κατανομή και διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τους *PGRN* (+) θετικούς ασθενείς, με cut-off όριο 106,2 ng/ml ($p < 0,001$, σχήμα 1). Ασθενείς κάτω του cut-off ορίου, θα πρέπει να παραπέμπονται σε γενετική ανάλυση ώστε να μπορούν να ωφεληθούν από τις αναδυόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις της εξατομικευμένης Ιατρικής, είτε με γονιδιακή θεραπεία είτε με αντισώματα αντισορπιλίνης. Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση ενδιαμέσων επιπέδων προγρανουλίνης πλάσματος μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της παθογένειας VUS μεταλλάξεων του γονιδίου όπως σε δύο ασθενείς όπου οι παρανοηματικές μεταλλάξεις c.928A>C/p.Thr310Pro και c.1445G>A/p.Cys482Tyr με επίπεδα προγρανουλίνης 134,7 ng/ml και 149,2 ng/ml αντίστοιχα ταξινομήθηκαν ως καλοήθεις παραλλαγές.



Σχήμα 1. Επίπεδα προγρανουλίνης στο πλάσμα σε γενετικά ελεγμένους FTD ασθενείς είτε θετικούς είτε αρνητικούς.

Σε νέα κοόρτη 26 FTD ασθενών, σε ασθενή με ιδιαίτερα χαμηλό επίπεδο προγρανουλίνης 32,3 ng/ml ελέγχονται δύο παρανοηματικές αλλαγές οι *PGRN* c.116A>T (p.Tyr39Phe) και c.970G>A→ p.Ala324Thr ενώ σε άλλον με 34,3 ng/mL, ελέγχεται η ιντρονική c.-7-31C>T, rs376607880 παραλλαγή.

Μελετήθηκε παράλληλα σε *PGRN*(-) αρνητικούς ασθενείς ο 3'-UTR ιντρονικός πολυμορφισμός *PGRN* c.*78C>T (rs5848) ο οποίος οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα προγρανουλίνης στο πλάσμα και επιβεβαιώθηκε στους ομοζυγώτες TT (σχήμα 2).



Σχήμα 2. Επίπεδα προγρανουλίνης στο πλάσμα σε FTD ασθενείς με διαφορετικούς γονοτύπους *PGRN* c.*78C>T.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abstracts σε διεθνή συνέδρια και σε Proceedings (2023-2025):

Poulopoulou A. A. Simoudis, V. Papastefanopoulou, N. Petri, C. Koros, R. Antonellou, E. Stanitsa, J.D. Papatriantafyllou, L. Stefanis, S.G. Papageorgiou and C. Kroupis (2023) "Evaluation of plasma progranulin levels in frontotemporal dementia (FTD) patients: need for standardization" (25th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine-WorldLab IFCC, May 21-25, Rome) *Clin. Chem. Lab Med* 61, S818

Abstract σε Ελληνικό συνέδριο (2024):

Πουλοπούλου Α., Χ. Τσίγγκα, Α. Μυλωνά, Α. Σιμούδης, Χ. Β. Παπαστεφανοπούλου, Χ. Κορός Ι. Τσάντζαλη, Γ. Παπατριανταφύλλου, Λ. Στεφανής, Σ. Παπαγεωργίου, Γ. Παρασκευάς και Χ. Κρούπης «Χρήση επιπέδων προγρανουλίνης πλάσματος για την ανίχνευση και αξιολόγηση *PGRN* μεταλλάξεων σε Έλληνες ασθενείς με μετωπικοροταφική άνοια», 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΣΙΓΕ, Αθήνα, 3-4 Φεβ., 2024

Related Publications:

- 1) Ramos E.M., C. Koros, D.R. Dokuru, V. van Berlo, C. Kroupis, K. Wojta, Q. Wang, N. Andronas, S. Matsi, I.N. Beratis, A.Y. Huang, S.E. Lee, A. Bonakis, C. Florou-Hatziyiannidou, S. Fragkiadaki, D. Kontaxopoulou, D. Agiomyrgiannakis, V. Kamtsadelis, N. Tsinia, V. Papastefanopoulou, M. Stamelou, B. L. Miller, L. Stefanis, J.D. Papatriantafyllou, S.G. Papageorgiou and G. Coppola (2019) "Frontotemporal dementia spectrum: first genetic screen in a Greek cohort" *Neurobiology of Aging* 75, 224.e1-224.e8
- 2) Bourbouli M., G.P. Paraskevas, M. Rentzos, L. Mathioudakis, V. Zouvelou, A. Bougea, A. Tychalas, V.K. Kimiskidis, V. Constantinides, S. Zafeiris, M. Tzagournissakis, G. Papadimas, G. Karadima, G. Koutsis, C. Kroupis, C. Kartanou, E. Kapaki and I. Zaganas (2021) "Genotyping and Plasma/Cerebrospinal Fluid Profiling of a Cohort of Frontotemporal Dementia-Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients" *Brain Sci.* 11 (9), 1239
- 3) Koumasopoulos E., E. Stanitsa, E. Angeopoulou, C. Koros, V. Barbarousi, G. Velonakis, C. Michaletou, S.K. Alevetsovitis, V.C. Constantinides, A. Kyrozi, L. Stefanis, C. Kroupis and S.G. Papageorgiou (2025) "Heterozygous *pC2/SQSTM1* mutation and right temporal variant of frontotemporal dementia: A case report" *Neurocase* 31(2):70-73
- 4) Koumasopoulos E., E. Stanitsa, E. Angeopoulou, C. Koros, V. Barbarousi, G. Velonakis, A. Koulouris, C. Michaletou, S.K. Alevetsovitis, V.C. Constantinides, A. Kyrozi, L. Stefanis, C. Kroupis and S.G.

Papageorgiou (2025) "Predominant right temporal and frontal brain atrophy and progressive behavioral dementia. A case of prion gene mutation (*PRNP*)" *Neurocase* 31(4):149-154.