



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: Δημιουργία μητρώου ασθενών και τράπεζας βιολογικού υλικού ασθενών με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα νόσο Parkinson και νόσο Alzheimer

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ 2: Καταγραφή πασχόντων και δημιουργία τράπεζας βιολογικού υλικού των νευροεκφυλιστικών νόσων Alzheimer και Parkinson και των πρόδρομων μορφών τους

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΦΟΡΕΑΣ): ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΚΟΝΙΤΣΙΩΤΗΣ (ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ)

Δημιουργία μητρώου ασθενών και τράπεζας βιολογικού υλικού ασθενών με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα νόσο Parkinson και νόσο Alzheimer

Αντικείμενο του έργου

Κατά τη διάρκεια του έργου πραγματοποιήθηκε η δημιουργία ενός μητρώου για ασθενείς με διαγνωσμένη ιδιοπαθή νόσο Parkinson (NΠ) και του συνδρόμου φλοιοβασικής εκφύλισης (CBD) και διαφόρων τύπων άνοιας όπως νόσο Alzheimer (NA) και νόσο με σωμάτια Lewy (LBD). Εκτός των παραπάνω ομάδων ασθενών, στα πλαίσια μελέτης που πραγματοποιήθηκε στρατολογήθηκαν και υγιείς συμμετέχοντες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Από το σύνολο των συμμετεχόντων συλλέχθηκαν λεπτομερή δημογραφικά και κλινικά στοιχεία καθώς επίσης βιολογικό (ολικό αίμα και ορός) και απεικονιστικό υλικό. Η ομάδα ασθενών με NΠ παρακολούθηθηκε προοπτικά σε βάθος 12 μηνών και ελήφθησαν δείγματα βιολογικού υλικού στα διαστήματα 0 και 12 μηνών. Επιπλέον, σε αυτή την ομάδα ασθενών έγινε χρήση μιας εγκεκριμένης συσκευής τηλεπαρακολούθησης για την αντικειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων τους στο σπίτι. Βάση του πρωτοκόλλου μελέτης για τους ασθενείς με NA, CBD και LBD καθώς και των υγείων συμμετεχόντων εκτός του αναλυτικού ιστορικού της νόσου και της αγωγής, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης τους χρησιμοποιώντας τις κλίμακες Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, Frontal Assessment Battery, Verbal Fluency Task, Trail Making Test A and B, Neuropsychiatric Inventory, και την Geriatric Depression Scale. Οι ασθενείς με NΠ υποβλήθηκαν σε κλινική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας την κλίμακα MDS-UPDRS (όλα τα τμήματα) καθώς και αξιολόγηση της νοητικής τους κατάστασης χρησιμοποιώντας την κλίμακα Montreal Cognitive Assessment (MoCA) τόσο κατά την επίσκεψη στρατολόγησης όσο και στην παρακολούθηση των 12 μηνών. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις των απεικονίσεων εγκεφάλου MRI στους ασθενείς με NA, CBD και LBD καθώς και των υγείων συμμετεχόντων χρησιμοποιώντας την επιφανειακή μορφομετρία surface-based morphometry – SBM). Η τελευταία αποτελεί μια προηγμένη τεχνική νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιείται για την ποσοτική ανάλυση του πάχους και της επιφάνειας του εγκεφαλικού φλοιού με σκοπό τον ακριβή εντοπισμό ατροφίας στον φλοιού. Ο εντοπισμός δομικών αλλαγών στην φαιά και την λευκή ουσία του εγκεφάλου μεταξύ των ασθενών με NA, LBD και CBD καθώς και η σύγκριση αυτών με τους υγιείς συμμετέχοντες, μπορεί να ρίξει φως στους παθογεννητικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αυτές τις νόσους από τα πρώιμα στάδια. Αναφορικά με τους ασθενείς με NΠ πραγματοποιήθηκε απομόνωση εξωσωμάτων από τον ορό του αίματος με την τεχνική της υπερφυγοκέντρωσης και η περαιτέρω ανάλυσή τους με χρήση φασματοσκοπίας μάζας (LC-MS) με σκοπό τον χαρακτηρισμό των πρωτεϊνών που φέρουν αυτά τα κυστίδια. Απώτερος στόχος είναι η εύρεση και ο χαρακτηρισμός πρωτεϊνών που μεταβάλλονται με την πρόοδο της νόσου και οι οποίες μπορεί να αποτελέσουν πιθανούς βιοδείκτες προόδου της NΠ. Επιπλέον στο σύνολο των συμμετεχόντων συλλέχθηκε και αποθηκεύτηκε ολικό αίμα και ορός αίματος με σκοπό τον γενετικό έλεγχο και ποσοτικοποίηση χαρακτηριστικών για την κάθε νόσο πρωτεϊνών (α-συνουκλείνη, β αμυλοειδές, πρωτεΐνη Tau κ.α) στο μέλλον. Στόχος της συλλογής των στοιχείων αυτών

είναι η διασύνδεσή τους σε μια βάση δεδομένων με στόχο την αναζήτηση συσχετίσεων μεταξύ του κλινικού φαινότυπου και γενετικών και βιοχημικών δεικτών με στόχο την ανάπτυξη νέων αλγορίθμων διάγνωσης και θεραπείας ασθενών με νευροεκφυλιστικές νόσους.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΝΟΤΗΤΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα ενότητα εργασίας αφορά την δημιουργία μητρώου Ασθενών και Τράπεζας Βιολογικού Υλικού ασθενών με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα νόσο Parkinson και νόσο Alzheimer, στο πλαίσιο του ΠΕ: «Καταγραφή πασχόντων και δημιουργία Τράπεζας Βιολογικού Υλικού των νευροεκφυλιστικών νόσων Parkinson και Alzheimer και των πρόδρομων μορφών τους». Η καταγραφή θα εστιάζεται στην πρώιμη-προκλινική διάγνωση που θα επιτρέψει την έγκαιρη πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση αλλά και την, σε δεύτερο χρόνο, πραγματοποίηση κλινικών μελετών σε ανθρώπους που βρίσκονται στα αρχικά-προκλινικά στάδια της ασθένειας και όχι μέσα στην κλινική φάση της νόσου ή ακόμη και στα τελικά στάδια, όπως πραγματοποιείται σήμερα, λόγω της έλλειψης διαγνωστικών και προγνωστικών εργαλείων. Στόχοι της παρούσας δράσης είναι: - Η δημιουργία μητρώου ασθενών με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα νόσο Parkinson και νόσο Alzheimer στο οποίο θα καταγράφονται κατ ελάχιστον τα παρακάτω στοιχεία: α) Λεπτομερή κλινικά χαρακτηριστικά στα οποία θα συμπεριλαμβάνονται ευρήματα της κλινικής νευρολογικής εξέτασης, στοιχεία ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, επίδοση σε νευροψυχολογικά τεστ (συστοιχίες δοκιμασιών), συστοιχία απεικονιστικών δεικτών (SPECT/PET, MRI, fMRI), β) Δημιουργία τράπεζας δεδομένων βιολογικού υλικού των ασθενών, για αναζήτηση βιοχημικών και γενετικών χαρακτηριστικών των ασθενών, γ) τη δημιουργία βάσης δεδομένων με τη δυνατότητα απαρτίωσης των ανωτέρω χαρακτηριστικών με τη βοήθεια υπολογιστικών μοντέλων δ) η ανάδειξη νέων κλινικών και παρακλινικών συσχετίσεων, νέων κλινικών προτύπων και νέων στοιχείων στα ήδη γνωστά νοσήματα, ε) τη σύνθεση των ανωτέρω ευρημάτων, με σκοπό τον επαναπροσδιορισμό της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσπέλασης των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΕ – ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την περίοδο αναφοράς (Νοέμβριος 2024 – Δεκέμβριος 2025) καταγράφηκαν συνολικά 73 άτομα στα Εξωτερικά Ιατρεία Άνοιας και Κινητικών Διαταραχών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων: 25 ασθενείς με ΝΠ, 12 με ΝΑ, 8 με άνοια με σωμάτια Lewy, 7 με άνοια νόσου Πάρκινσον, 10 με φλοιοβασική εκφύλιση και 11 υγιείς μάρτυρες. Στον ανωτέρω πληθυσμό πραγματοποιήθηκε νευρολογικός και νευροψυχιατρικός έλεγχος, όπως προαναφέρθηκε, καθώς και νευροαπεικόνιση με MRI 3T, ενώ παράλληλα έγινε και λήψη δειγμάτων αίματος. Για τους 25 ασθενείς με ΝΠ διενεργήθηκε λεπτομερής κλινική αξιολόγηση κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων, καθώς και της ποιότητας ζωής, μέσω επικυρωμένων ερωτηματολογίων (MDS UPDRS, PDQ-8). Παράλληλα σε ένα μέρος των ασθενών με ΝΠ (5) πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση νευρογνωστικών διαταραχών μέσω χρήσης ενός συνόλου δοκιμασιών (ACE-R, MoCA, Trail Making Test και Δοκιμασία Λεκτικής Ροής) με στόχο τη διερεύνηση της επιρροής των γνωστικών μη γλωσσικών λειτουργιών. Τα βιολογικά δείγματα επεξεργάστηκαν, ανωνυμοποιήθηκαν και κωδικοποιήθηκαν σύμφωνα με το εκάστοτε κλινικό πρωτόκολλο και αποθηκεύτηκαν στους -80°C. Όλα τα ανωτέρω δεδομένα, μαζί με αναλυτικό ιατρικό ιστορικό των

συμμετεχόντων, καταχωρήθηκαν σε τοπική βάση δεδομένων. Η ανάλυση των MRI απεικονίσεων ασθενών με NA, CBD και LBD, καθώς και των υγιών συμμετεχόντων, ανέδειξε σημαντικές πρώιμες δομικές μεταβολές της φαιάς ουσίας στους ασθενείς με NA, συγκριτικά με τις ομάδες LBD και CBS, ιδίως στον μετωπιαίο φλοιό, περιοχή που δεν συνδέεται κλασικά με τη νόσο. Επιπλέον, οι ασθενείς με NA παρουσίασαν εκτεταμένο μοτίβο ημισφαιρικών αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, σε αντίθεση με τις περιορισμένες μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις ομάδες LBD και CBS (DOI: 10.1177/08919887241302110). Τα αποτελέσματα της προοπτικής παρακολούθησης των ασθενών με ΝΠ κατέδειξαν βελτίωση τόσο των κινητικών όσο και των μη κινητικών συμπτωμάτων, όπως αποτυπώνεται στις κλίμακες MDS-UPDRS III και MDS-UPDRS I & II, αντίστοιχα. Στη δημοσιευμένη εργασία (<https://doi.org/10.1080/17582024.2025.2562754>) αναδεικνύεται η σημασία της χρήσης τηλεϊατρικών εργαλείων για τη διαχείριση ασθενών με ΝΠ μετά από εξάμηνη παρακολούθηση. Μέρος των ασθενών αυτών συμπεριλήφθηκε στο παρόν έργο μετά την ολοκλήρωση 12 μηνών παρακολούθησης. Όσον αφορά την ανάλυση του περιεχομένου εξωσωμάτων ορού, η αρχική διερεύνηση σε 10 ασθενείς ανέδειξε σύνολο 14 πρωτεϊνών με στατιστικά σημαντικές μεταβολές ($p < 0,05$) στους 12 μήνες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι συγκεκριμένες πρωτεΐνες συσχετίζονται με βελτιωμένη κλινική εικόνα, ενώ άλλη ομάδα εμφανίζει διακριτά πρότυπα έκφρασης ανάλογα με την πορεία της νόσου (θετική συσχέτιση). Συνοπτικά, η βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων φαίνεται να χαρακτηρίζεται από πρότυπο πρωτεϊνικής έκφρασης που οδηγεί σε καταστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (C1QB, C8G) και της χυμικής ανοσίας (LPA, PTGS), σε συνδυασμό με ενίσχυση μηχανισμών αναστολής πρωτεασών (SERPIN), σταθεροποίησης του αγγειακού συστήματος και νευροπροστατευτικής/μεταβολικής λειτουργίας (MYH9, ALDOB). Αντιθέτως, η επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων χαρακτηρίζεται από απώλεια ελέγχου της πρωτεολυτικής δραστηριότητας, μείωση της αγγειακής και εξωκυττάριας δομικής υποστήριξης, καθώς και εμμένουσα ενεργοποίηση ανοσολογικών και συμπληρωματικών φλεγμονωδών σημάτων. Λόγω σοβαρής υποχρηματοδότησης της συγκεκριμένης ΕΕ στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, δεν κατέστη εφικτή η επίτευξη των στόχων που αφορούσαν τη μεταφορά δεδομένων στη βάση δεδομένων του έργου, καθώς και την ανάλυση του αποθηκευμένου βιολογικού υλικού (γενετικοί δείκτες).