

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΣΤΟ ΜΗΚΟΣ ΤΩΝ ΤΕΛΟΜΕΡΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΑΠΟ 50-70 ΕΤΩΝ, ΥΠΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗ

Περίληψη

Η **οστεοπόρωση**, μια διαδεδομένη σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, αποτελεί σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ενώ η παθογένεση της οστεοπόρωσης είναι πολυπαραγοντική, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν μια πιθανή σχέση μεταξύ της **κυτταρικής γήρανσης**, όπως αυτή αντανακλάται από το μήκος των τελομερών και της υγείας των οστών. Τα **τελομερή**, προστατευτικές δομές που βρίσκονται στα άκρα των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων, υφίστανται προοδευτική βράχυνση με κάθε κυτταρική διαίρεση, χρησιμεύοντας ως δείκτης κυτταρικής γήρανσης και γονιδιωματικής αστάθειας. Τα βραχύτερα τελομερή έχουν συσχετιστεί με διάφορες ασθένειες που επηρεάζονται από την ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης, προτρέποντας τη διερεύνηση του πιθανού ρόλου του μήκους των τελομερών ως βιοδείκτη της γήρανσης των οστών και ως προγνωστικοί παράγοντες της θεραπευτικής απόκρισης.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια μικρή πειραματική συγχρονική μελέτη, η οποία αποσκοπεί στην αποσαφήνιση της επίδρασης της αγωγής με **δενοσουμάμπη** στο μήκος των τελομερών σε μετεμμηνοπαυσιακές και μη γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι συμμετέχουσες της μελέτης ήταν ασθενείς της Γ' Ορθοπαιδικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ», το ιατρικό ιστορικό των οποίων αξιολογήθηκε πριν από την ένταξη στη μελέτη. Βασικός στόχος αυτής της έρευνας ήταν η διερεύνηση για πιθανή συσχέτιση της δενοσουμάμπης και του μήκους των τελομερών σε μετεμμηνοπαυσιακές και μη γυναίκες, ηλικίας 50-70 ετών, με οστεοπόρωση.

Συγκεκριμένα, έγινε σύγκριση του **μήκους** των **τελομερών** μεταξύ δύο (2) ομάδων: 1) των γυναικών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με δενοσουμάμπη και 2) των ομολόγων τους που δεν υποβλήθηκαν στην αγωγή, με έμφαση στην **εμμηνοπαυσιακή κατάσταση** ως πιθανό τροποποιητή της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της πιθανής επίδρασής της στη βράχυνση των τελομερών.

Από τη Γ' Ορθοπαιδική Πανεπιστημιακή Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ» επιλέχθηκαν συνολικά είκοσι τέσσερις (24) γυναίκες, μετεμμηνοπαυσιακές και μη, ηλικίας 50-70 ετών, με οστεοπόρωση από το σύνολο των παρακολουθούμενων γυναικών για οστεοπόρωση. Δώδεκα (12) συμμετέχουσες έλαβαν αγωγή με δενοσουμάμπη για τουλάχιστον δώδεκα (12) μήνες, ενώ οι υπόλοιπες δώδεκα (12) χρησίμευσαν ως μάρτυρες (δε λάμβαναν αγωγή). Η επιλογή των συμμετεχουσών βασίστηκε σε αυστηρά κριτήρια ένταξης, συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης της διάγνωσης της οστεοπόρωσης (με επίδειξη του προσωπικού τους t-score από την μέτρηση οστικής πυκνότητας), η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω σάρωσης απορρόφησης ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, **DEXA** (**D**ual-**E**nergy **X**-ray **A**bsorptiometry). Το μήκος των τελομερών προσδιορίστηκε σε λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης **qPCR** (**q**uantitative **P**olymerase **C**hain **R**eaction), μια ευρέως αποδεκτή μέθοδο για την εκτίμηση του μήκους των τελομερών. Συνοπτικά, το γονιδιωματικό DNA εξήχθη από δείγματα αίματος και πραγματοποιήθηκε qPCR ώστε να ποσοτικοποιηθεί ο αριθμός επαναλαμβανόμενων αντιγράφων τελομερών σε σχέση με ένα γονίδιο αναφοράς ενός αντιγράφου. Ακολούθησε σύγκριση του μήκους των τελομερών μεταξύ των δύο (2) ομάδων αναφοράς με τη χρήση ανεξάρτητων δειγμάτων **t-test** και ανάλυσης διακύμανσης (**ANOVA**), με προσαρμογές για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και τροποποιητές.

Η υπόθεση που εξετάστηκε στην παρούσα εργασία ήταν εάν υπάρχουν διαφοροποιήσεις στο μήκος των τελομερών μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν αγωγή με δενοσουμάμπη -μια θεραπεία για την οστεοπόρωση- σε σύγκριση με τις αντίστοιχες που δε λαμβάνουν τη συγκεκριμένη αγωγή. Αναλυτικότερα, έγινε σύγκριση του μήκους των τελομερών στα κύτταρα του περιφερικού αίματος μεταξύ των γυναικών που βρίσκονταν υπό αγωγή με δενοσουμάμπη και των αντίστοιχων που δεν υποβλήθηκαν στη συγκεκριμένη αγωγή. Παράλληλα με την βασική υπόθεση, αξιολογήθηκε η επίδραση της εμμηνόπαυσης στο μήκος των τελομερών μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν στην αγωγή και αυτών που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, που δε λάμβαναν την εν λόγω αγωγή και διερευνήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις.

Το σκεπτικό πίσω από αυτή την υπόθεση πηγάζει από τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που συνδέουν το μήκος των τελομερών με την παθογένεση της οστεοπόρωσης. Συγκεκριμένα, βραχύτερα τελομερή έχουν συσχετιστεί με μειωμένη οστική πυκνότητα (**Bone Mineral Density, BMD**), αυξημένο κίνδυνο κατάγματος και μεγαλύτερο ρυθμό οστικής γήρανσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, η δυσλειτουργία των τελομερών έχει συνδεθεί με την εξασθενημένη λειτουργία των οστεοβλαστών και την αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, βασικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης.

Για τις ανάγκες της μελέτης αυτής επιλέχθηκαν συνολικά είκοσι τέσσερις (24) γυναίκες, μετεμμηνοπαυσιακές (n=5) και μη (n=19), ηλικίας 50-70 ετών, με οστεοπόρωση, οι οποίες νοσηλεύονταν στη Γ' Ορθοπαιδική Πανεπιστημιακή Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «ΚΑΤ». Οι δώδεκα (12) από αυτές λάμβαναν αγωγή με δενοσουμάμπη για ένα διάστημα τουλάχιστον δώδεκα (12) μηνών, ενώ οι υπόλοιπες δώδεκα (12) δε λάμβαναν αγωγή και χρησίμευσαν ως μάρτυρες. Για τη συμμετοχή τους, ζητήθηκε επιβεβαίωση της διάγνωσης της οστεοπόρωσης μέσω επίδειξης του προσωπικού τους **t-score**, η εξέταση των οποίων πραγματοποιήθηκε μέσω DEXA. Προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν επαγωγή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας λόγω της επαγόμενης από τα τελομερή πολυλειτουργικής κυτταροκίνης **IL-6**, ως κριτήριο αποκλεισμού τέθηκε η μη συμμετοχή νεοπλασματικών ασθενών, που θα οδηγούσε, συνεπώς, σε μη ομοιογενή συμπεράσματα.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία πρώτη προσπάθεια για τον εντοπισμό πιθανών παραμέτρων που μπορεί να επηρεάζουν το τελομερικό μήκος σε σχέση με τη χορήγηση δενοσουμάμπης. Οι ομάδες που μελετήθηκαν δε διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά που πιθανά σχετίζονται με την οστεοπόρωση και το τελομερικό μήκος (π.χ. ηλικία). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο τελομερικό μήκος μεταξύ των γυναικών που λάμβαναν δενοσουμάμπη και αυτών που δεν ελάμβαναν θεραπεία. Επιπλέον, το τελομερικό μήκος δεν φάνηκε να σχετίζεται με την ηλικία, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, την ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων (όπως θυρεοειδοπάθειες, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία ή νεφρολιθίαση), το κάπνισμα, την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, ούτε με το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων. Παράλληλα, δεν διαπιστώθηκε επίδραση της εμμηνόπαυσης στο τελομερικό μήκος μεταξύ των ομάδων. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνουν την αρχική υπόθεση ότι η αγωγή με δενοσουμάμπη ενδέχεται να επηρεάζει το τελομερικό μήκος και, κατ' επέκταση, τη διαδικασία της οστικής γήρανσης. Η απουσία στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων πιθανώς οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος, στο περιορισμένο ηλικιακό εύρος και στη συγχρονική φύση της μελέτης.

Λέξεις-κλειδιά: οστεοπόρωση, δενοσουμάμπη, τελομερή, τελομερικό μήκος, κυτταρική γήρανση

