Protein és glikán biomarkerek szerepe a krónikus obstruktív tüdőbetegség diagnosztikájában

The potential role of proteomic and glycomic biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease diagnostic

Szabó Miklós a, Kun Renáta c, Hajba László b, Koncz Roland a, Guttman András b,c* és Csánky Eszter a.

a.)

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Semmelweis Tagkórház, Tüdőgyógyászati Osztály, Magyarország, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

Department of Pulmonology, Semmelweis Hospital, of Borsod Abaúj Zemplén County Central Hospital, and University Teaching Hospital, Hungary, 3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

b.)

Transzlációs Glikomika Kutatócsoport, Bio-nanotechnológiai és Műszaki Kémiai Kutatóintézet, Pannon Egyetem, Veszprém, Magyarország

Translational Glycomics Research Group, Research Institute of Biomolecular and Chemical Engineering, University of Pannonia, Veszprém, Hungary

c.)

Horváth Csaba Laboratory of Bioseparation Sciences, Research Centre for Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Horváth Csaba Elválasztástudományi Laboratórium, Molekuláris Medicina Kutató Központ, Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen, Magyarország

Rövid nyilatkozat arról, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került:

Munkacsoportunk a fiziológiás és különböző pathológiás állapotokban zajló glikozilációs folyamatok vizsgálatával, valamint biomarker kutatással kapcsolatban folyamatosan publikál. Lehetnek átfedések más közleményekkel, de ebben a formában nem került beadásra és nem jelent meg a közlemény más folyóiratban.

A 2018-ban a Curr Med Chem-ben megjelent (25: 1) „Proteomic and Glycomic Markers to Differentiate Lung Adenocarcinoma from COPD” című közleményünk, ami kiindulópontját képezte jelen munkánknak, kiegészítve, klinikai szemlélettel, újabb adatokkal. A téma fontossága miatt átdolgozva magyar nyelven is kívántuk publikálni, hogy hazánkban is széles körben ismertté váljanak kutatásaink.

Nyilatkozat arról, hogy a levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót:

Ezennel nyilatkozom, hogy elolvastam a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás:

Köszönjük a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatását a K116263 kutatási pályázathoz, illetve a NN 127062 V4-Koreai közös kutatási pályázathoz. Továbbá köszönjük a BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017 projekt támogatását.

Szerzői munkamegosztás:

Szabó Miklós a, adatok gyűjtésé és feldolgozása, közlemény megírása, végleges korrektúra

Kun Renáta c, adatok gyűjtésé és feldolgozása

Hajba László b, irodalomkutatás, táblázatok készítése, közlemény megírása

Koncz Roland, adatok gyűjtésé és feldolgozása

Guttman András b,c* téma kijelölése, elvi tanácsadás, közlemény javítása, kiegészítése

Csánky Eszter: téma kijelölése, elvi tanácsadás, közlemény javítása, kiegészítése

A szerzők azonos mértékben járultak hozzá a kézirat elkészítéséhez. A szerzők nyilatkoznak, hogy a cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Összefoglalás:

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) világszerte előkelő helyet foglal el a morbiditási és mortalitási statisztikákban. A COPD egy megelőzhető és kezelhető betegég, kialakulásáért döntően a dohányzás tehető felelőssé. A prevenció kulcsfontosságú, de korlátozottan kivitelezhető, így a rizikó meghatározása és a korai noninvazív diagnosztika révén lehetne tovább csökkenteni a COPD miatti halálozást. A fejlődő diagnosztikus technikák ellenére az optimális szűrővizsgálat felfedezése még várat magára. Kellően szenzitív és specifikus biomarkerek felfedezése megfelelő eszközt adhat a klinikus kezébe a betegség korai diagnosztizálásához, a differenciáldiagnosztikához, a fenotipizáláshoz és a prognózis becsléséhez. A közleményünkben a COPD vonatkozásában a közelmúltban felfedezett potenciális fehérje és glikán biomarkereket foglaljuk össze.

Kulcsszavak: COPD, fehérje biomarker, glikán biomarker.

Abstract:

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is worldwide a significant representative of morbidity and mortality statistics. COPD is a preventable and treatable disease and smoking is the main risk factor of disease development. Prevention is crucial, but it has its limitations, so risk estimation and early non-invasive diagnostics are essential to decrease COPD mortality. Although diagnostic techniques are evolving, the perfect screening tool is lacking. Discovery of properly sensitive and

specific biomarkers is important. They could be effective diagnostic, differential diagnostic, phenotyping and prognostic tools to clinicians. The manuscript is focusing on potential protein and glycan biomarkers of COPD discovered recently.

Keywords: COPD, protein biomarker, glycan biomarker.

1. A COPD

A COPD az egyik vezető ok a mortalitási és morbiditási statisztikákban világszerte. Jelenleg a 3-5. helyen áll. A WHO előrejelzése alapján a megelőzhető betegségek sorában 2020-ra a 12. helyről az 5. helyre fog előlépni és a 3. leggyakoribb halálok lesz a világon [1]. Országunkban is széles társadalmi réteget érint. 2018-ben a COPD magyarországi prevalenciája 193553 fő volt, ami a jéghegy csúcsát jelenti, és csak az ismert legsúlyosabb panaszos betegeket foglalja magában [2]. A becsült COPD-s betegszám hazánkban 500 000 fő körül lehet.

A COPD egy heterogén, progresszív légúti megbetegedés, melyet a nem teljesen reverzibilis légúti obstrukció jellemez. A klinikai képet a fokozott légúti váladékképződés és a tüdőszövet pusztulásának változó aránya alakítja ki. A COPD kialakulásáért döntően a dohányzás, a légszennyezés és a népesség öregedése felelős [3]. A belégzett káros anyagok oxidatív stresszhez, krónikus gyulladáshoz, mukociliáris diszfunkcióhoz és a bronchoalveoláris őssejtek aktivációjához vezetnek. A COPD kórlefolyása során a tüdőben irreverzibilis károsodások alakulnak ki. A leginkább veszélyeztetett betegek a gyakran exacerbálók. Az exacerbációk gyakorisága korrelál a halálozási kockázattal [4].

A COPD diagnózisa a jellegzetes klinikai tünetek, a rizikófaktorok megléte, valamint a spirometriával mérhető erőltetett kilégzési 1. másodperctérfogat és a forszírozott vitálkapacitás hányadosának 0,7 alatti értéke alapján mondható ki. A légzésfunkciós diagnosztikának több korlátja is ismert. Az egyszerű diagnosztika ellenére a legtöbb COPD-s beteget általában a betegség késői fázisában diagnosztizáljuk, amikor a COPD már előrehaladott állapotban van, és a tüdőben irreverzibilis strukturális változások következtek be. Az utánkövetéses vizsgálatok eredményei alapján a tüdőfunkció vesztése a betegség korai stádiumában a legnagyobb ütemű és mértékű, így a megfelelő kezelésnek ebben a stádiumban lenne kiemelt jelentősége [5]. Továbbá a légzésfunkciós vizsgálat nem ad információt a beteg exacerbációs kockázatáról és a jövőben bekövetkező funkcióvesztés várható üteméről [6]. A dohányosoknak 30-50%-nál alakul ki COPD és a COPD-seknek is csak a 85-90 %-a dohányos, így feltételezhető egyéb genetikai faktorok szerepe is a kórkép patogenezisében [7].

Bár a dohányzás prevenció és a dohányzás elhagyása lenne a leghatékonyabb beavatkozás a morbiditás és mortalitás visszaszorítására, úgy tűnik, hogy ez a betegek többségénél nehézségekbe ütközik. A biomarkerek a tünetmentes dohányos COPD-sek korai stádiumban való kiemelése, a COPD altípusok elkülönítése és az exacerbációs kockázat meghatározása révén olyan segítséget nyújthatnának számunkra, mely által a kiemelt betegek komplex ellátásával javíthatnánk életminőségüket, életkilátásaikat és hosszútávon a morbiditási és a COPD-vel kapcsolatos mortalitási statisztikákat is [6].

Tüdőbetegségekre jellemző proteomikai biomarkerek kinyerésére a megbetegített tüdőszövet vagy testi folyadékok egyaránt jól alkalmazhatók. Vérből és bronchoalveoláris lavázsból (BAL) történő biomarker meghatározásokról számottevő irodalom áll rendelkezésre [8-10]. A vérplazma esetében azonban nélkülözhetetlen a főbb plazmaalkotó fehérjék eltávolítása, hogy az akár nagyságrendekkel

kisebb mennyiségben jelenlévő, kórjelző fehérjék kimutathatók legyenek [11]. A biomarker kutatásban napjainkban is a legelterjedtebb forrás a vér, mivel minimál invazív módon nyerhető és jó eséllyel tartalmazhat a COPD patogenezisében szerepet játszó lipideket, proteineket a kapcsolódó glikánokkal, DNS-t, RNS-t és miRNS-t [12].

2.1. A COPD fehérje biomarkerei

A fehérjék a szervezetünkben lejátszódó számtalan élettani folyamathoz nélkülözhetetlenek. A fehérjeexpressziós mintázat változásai markerként szolgálhatnak, a fiziológiás és pathológiás folyamatok elkülönítésében, a folyamatok követésében és indikátorai lehetnek a gyógyszeres kezelésekre mutatott válaszoknak. Korszerű proteomikai szűrővizsgálatok kifejlesztésével lehetővé válhatna a tüdőrák és a COPD korai diagnosztikája és a betegségek lefolyásának követése. A prognosztikus markerek segítik a betegség felfedezését és információt szolgáltatnak a betegség várható kórlefolyását illetően. A prediktív markerek bizonyos kezelésekre várhatóan mutatott terápiás választ segítenek megbecsülni, ezáltal segítve a klinikust a terápiás döntések meghozatalában [13]. Jelen közleményünkben a prognosztikus biomarkereket taglaljuk.

2.1.1. A COPD közelmúltban felfedezett fehérje biomarkerei

A plazma fibrinogén az eddig talán legstabilabbnak és legreprodukálhatóbbnak gondolt prognosztikus biomarker COPD-ben. Szintje több nagy betegszámú, nemzetközi vizsgálatban szignifikáns összefüggést mutatott a betegség meglétével, a légzésfunkciós károsodás mértékével, a tünetekkel, az exacerbációs rátával és a mortalitással. Nem mutatott azonban összefüggést a légzésfunkció romlásának ütemével [14-16].

A sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end products) biomarkerként való alkalmazhatóságát két nagy cohort vizsgálatban (TESRA, ECLIPSE) is elemezték. A különböző stádiumú COPD-s betegek és a dohányzó, illetve nem dohányzó kontrollok szérumában a sRAGE szintjét ELISA-val határozták meg. A sRAGE szignifikánsan alacsonyabb volt COPD-s betegekben (1351,1-6627,3 pg/ml), mint a dohányzó (1736,6-6675,1 pg/ml) és a nemdohányzó (1797,3-6639,7 pg/ml) kontrollokban és korrelált a betegség stádiumával. A LDCT segítségével megállapított emfizéma annál súlyosabb volt, minél alacsonyabb volt a sRAGE szérum szintje [17].

A Club (Clara) cell protein 16 (CC-16) elsősorban a tüdőben termelődik és a szérumban is mérhető koncentrációban van jelen. Park és munkatársai a Lung Health Study vizsgálatban 4,724 enyhe és közepesen súlyos légúti obstrukcióval bíró COPD-s beteg szérumában határozták meg ELISA módszerrel a CC-16 szintjét 9 éven át. Azt találták, hogy a CC-16 alacsonyabb koncentrációja és a gyorsabb FEV1 vesztés között fordított korreláció áll fenn, mely alapján a CC-16 COPD-ben a gyors funkcióvesztők azonosításának alkalmas biomarkere lehet [18].

A CCL-18 (chemokine (C-C motif) ligand 18) vagy más néven PARC (pulmonary and activation-regulated chemokine) elsősorban a tüdő monocitáiban és dendritikus sejtjeiben termelődő fehérje. Az ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), az LHS (Lung Health Study) és a PIS (prednisolone intervention study) vizsgálatok eredményei alapján a CCL-18 szérum szintje ELISA-val mérve szignifikánsan magasabb volt COPD-s betegekben, mint a dohányos vagy a nemdohányzó kontroll csoportban (105 vs. 81 vs. 80 ng/ml; $P < 0,0001$). A CCL-18

továbbá összefüggést mutatott a COPD-s betegek klinikai és a funkcionális paramétereivel és a mortalitással [19].

A Chitinase-3-like protein (YKL-40) egy 40 kDa méretű, szekretált glikoprotein, melyet makrofágok, kondrociták és vaszkuláris simaizomsejtek egyaránt termelnek. Szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban, a remodellingben és a szubepiteliális fibrózisban. Lai és munkatársai ELISA-val szignifikánsan magasabb YKL-40 szintet mértek a COPD-s betegek szérumában, mint az egészséges kontrollokéban, illetve még emelkedettebb volt COPD akut exacerbációjában. Ugyanezt észlelték tüdőszövetben immunhisztokémiával történő kvantitatív mérés során. Eredményeik megerősítik, hogy az YKL-40 protein fontos szerepet játszhat a COPD patogenezisében, a légúti gyulladásban és a remodellingben, így alkalmas COPD biomarker lehet [20].

A szérum fetuin-A egy transzportfehérje, melynek gyulladást gátló szerepe is van. Minas és munkatársai ELISA-val szignifikánsan alacsonyabb szérum Fetuin-A szintet mértek COPD-sekben, mint a dohányos kontroll populációban. GOLD IV. stádiumú COPD-ben szintje alacsonyabb volt, mint a korábbi stádiumokban. A fetuin-A szintje exacerbációban alacsonyabb volt, mint stabil állapotban, illetve szintje fordított arányban állt az első exacerbációig eltelt idővel. Az eredmények alapján a fetuin-A COPD markerként alkalmasnak tűnik az exacerbációs kockázat felmérésére is [21].

A microfibrillar-asszociált protein 4 (MFAP4) egy extracelluláris mátrix fehérje, mely az elasztikus rost képződésében és a sejtadhézióban játszik szerepet. Az interalveoláris szeptumokban és a pulmonális artériák elasztikus laminájában egyaránt jelen van. Johansson és munkatársai AlphaLISA immonoassay segítségével igazolták COPD-s betegek szérumából, hogy a MFAP4 szérum szintje a COPD súlyosságával korrelál és az exacerbáció során megemelkedik, így biomarkerként alkalmazható lehet [22].

A szérum surfactant protein D (SP-D) egy nagyméretű, összetett, tüdő specifikus glycoprotein molekula, melyet nagyrészt a tüdő 2. típusú epiteliális sejtjei és a Clara sejtek termelnek. Az SP-D a keringésbe bejutva a szérumból is kimutatható. Ju és munkatársai ELISA-val mérték a SP-D szérum szintjét stabil és exacerbáló COPD-s, valamint kontroll betegeknél. Vizsgálatukban a SP-D szintje már az exacerbáció korai fázisában megemelkedett, illetve stabil COPD-s betegekben a betegség súlyosságával mutatott pozitív korrelációt. Eredményeik alapján a SP-D alkalmas biomarkere lehet a COPD exacerbációjának és súlyosságának [23].

Az IL-33 citokin az IL-1 család tagja, melyet többek között a bronchiális epitél sejtek és a vérben keringő limfociták is termelnek. Xia és munkatársai ELISA-val az IL-33 és szolubilis receptorának emelkedett szérum szintjét mérték COPD-s betegekben a kontrollokéhoz viszonyítva [24].

A C-reaktív protein (CRP) a szisztémás gyulladás egyik biomarkere, melyet nagyrészt a májsejtek termelnek szöveti sérülés és gyulladásos folyamatok során. A CRP-t több klinikai vizsgálatban is a COPD exacerbáció egyik alkalmazható markerének találták [25].

A CRP mellett az IL-6, IL-8, és a tumor nekrózis faktor-α esetében is találtak hasonló összefüggést. Ezek azonban a szisztémás gyulladás mediátoraiként ugyancsak nem specifikusak COPD-re, ezért stabil COPD-ben szerepük ellentmondásos [26].

Silva és munkatársai nem dohányzó, stabil COPD-s betegekben összefüggést találtak a szérum CRP szint és a légzésfunkciós vizsgálatban mért erőltetett kilégzési vitálkapacitás értéke között [27].

A pentraxin 3 (PTX3) a pentraxin szupercsalád tagja. Gyulladásos szignálok hatására nagy mennyiségben termelődik mononukleáris fagocitákban, dendritikus sejtekben, fibroblasztokban és endoteliális sejtekben. Fontos szerepe van a komplement aktivációban és a patogén felismerésben.

Kurt és munkatársainak eredményei alapján az ELISA módszerrel meghatározott plazma PTX3 szint szignifikánsan emelkedett COPD-s betegekben [1,65 (0,32-12,72) ng/ml] a kontrollokéhoz viszonyítva [1,05 (0,43-3,26) ng/ml; p = 0,005]. Ez alapján a PTX3-nak a COPD diagnosztikában lehet biomarker szerepe [28].

A fentiekben már tárgyalt surfactant protein D (SP-D) és CRP mellett El-Deek és munkatársai a soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) szérum szintjét is vizsgálták ELISA módszerrel COPD-sekben és kontrollokban. Arra a következtetésre jutottak, hogy mindhárom fehérje szérum szintje szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb COPD-ben a kontrollokéhoz viszonyítva, illetve rosszabb légzésfunkciós stádiumban (GOLD III, IV) szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb értékeket mértek, mint korai stádiumban (GOLD I, II) [29].

A proteoglycan 4 (PRG4) Lee és munkatársainak kis betegszámú vizsgálata alapján bírhat biomarker szereppel COPD-ben. Eredményeik alapján a PRG4 ELISA módszerrel meghatározott szérum koncentrációja szignifikánsan ($P<0,05$) magasabb volt a COPD-s csoportban, mint a kontroll populációban, illetve szignifikáns összefüggés mutatkozott a COPD-s betegek szérum PRG4 szintje, valamint a légzésbeszűkülés (FEV1 csökkenés) mértéke, éves progressziója és az exacerbációs kockázat között [30].

A D-dimer az endogén fibrinolítikus aktivitás eredményeként képződik, mely összefüggésben áll a gyulladásos folyamatokkal. Zhang és munkatársai egészséges stabil és exacerbáló COPD-s betegekben, valamint egészséges kontrollokban határozta meg a D-dimer szintjét ELISA módszerrel. A D-dimer mediánja 2839 μg/l (2078-4389 μg/l) szignifikánsan magasabb volt ($P<0,001$) az exacerbáló COPD-s, mint a stabil COPD-s betegekben 1799 μg/l (1205-2196 μg/l). A kontrollokban a D-dimer mediánja szignifikánsan ($P<0,001$) alacsonyabb 433 μg/l (369-456 μg/l) volt. A D-dimer korrelációt mutatott a COPD súlyosságának (FEV1 %) mértékével [31].

Napjainkban a tömegspektrometria alapú ”Shotgun Proteomics” vizsgálatok egyre népszerűbbek a biomarker kutatásban. Ennek segítségével egyes kórképekben a proteomban bekövetkező változások sokkal szélesebb körben vizsgálhatók. Ezt a módszert alkalmazva vizsgálta Merali munkatársaival COPD-s és egészséges kontrollok szérumait. A leggyakoribb szérum proteinek immundepletálását követően 1 D-gélelektroforézis szeparáció és LC-tandem tömegspektrometriás frakcionálás történt. 31 proteint azonosítottak, melyek eltérően expresszálódtak a két csoportban. Ezek közül négy kis koncentrációban előforduló fehérjében (GRP78, szolubilis CD163, IL1AP and MSPT9) szignifikáns eltérés volt kimutatható, melyek a betegség súlyosságával is korreláltak [32].

2.2. A COPD közelmúltban felfedezett glikán biomarkerei

Az élő sejtek felszínét nagyszámú és igen változatos glikán struktúrák borítják, amelyek különböző betegségek során specifikusan módosulhatnak. Számos tudományos közlemény által megerősített tény, hogy daganatos és gyulladásos folyamatokban, mint a tüdőrák, prosztatarák, COPD vagy tüdőgyulladás jellegzetes változások következnek be a glikán-bioszintézisben, a sejtfelszíni és vérben keringő glikoproteinek ko- és poszttranszlációs módosulásában számos eltérést eredményezve. Ezek közé sorolható többek közt a csonkolt szénhidrátláncok megjelenése, az N-glikánokon található

elágazások számának növekedése, a magas szialilációs és fukozilációs index. A glikozilációs állapot a sejtfelszíni és plazma fehérjék számos tulajdonságát (élettartam, receptorfunkció) befolyásolhatja, illetve az adott betegségre jellemző, szabálytalan glikozilációs mintázat megjelenését eredményezheti. A glikozilációs mintázatban bekövetkező jellegzetes változások használhatók adott betegségek diagnosztizálása során [33]. A COPD-ben észlelt glikozilációs módosulások egyes receptormolekulák működésében változást okozhatnak. Ilyen lehet például a TGF-béta (transforming growth factor beta) receptor kapcsolt proteáz aktivitás upregulációja. Környezeti faktorok, mint a cigarettafüst, a légszennyezés és bakteriális vagy virális infekciók ugyancsak hatással lehetnek a glikoziltranszferázok működésére, amivel megváltoztathatják a glikoproteinek N-glikán csoportjait [34]. A tüdőben termelt surfactant protein D N-glikozilációja COPD-ben eltér az egészségeseknél észlelttől és az exacerbáció is befolyásolja a mintázatát [35]. Ito és munkatársai a surfactant protein D N-glikozilációját vizsgálták COPD-ben mátrix asszisztált lézer deszorpció / ionizációs quadrupola ion csapdás tömegspektrometria (MALDI-QIT-TOF) módszerével. A surfactant protein D N-glikánjainak centrális fukozilációja szignifikánsan magasabb volt dohányos COPD-sekben, mint dohányos nem COPD-sekben. Az emfizéma mértéke arányos volt a centrális fukoziláció mértékével, ami arra utalhat, hogy a surfactant protein D centrális fukozilációja összefüggésben állhat az emfizéma kialakulásával és alkalmas prognosztikus marker lehet a COPD kialakulási hajlamának megítélésére [36].

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a COPD közelmúltban felfedezett legfontosabb glikán biomarkereket.

3. Összefoglalás

A COPD világszerte a vezető halálokok között van. Fő rizikófaktora a dohányzás, így a primer prevenció kézenfekvő, de sajnos korlátozottan megvalósítható. A rizikó meghatározása, a korai noninvazív diagnosztika és időben elkezdett terápia révén lehetne tovább csökkenteni a COPD miatti halálozást. A betegek légzési kapacitásaik jelentős részét a korai stádiumban veszítik el. A betegség korai stádiumban gyakran tünetmentes, mely miatt az érintettek többnyire előrehaladott stádiumban kerülnek felfedezésre, amikor már csak szerény terápiás eredmények érhetők el. Az eltérő fenotípusok különböző terápiás megközelítést igényelnek. COPD korai felfedezésében és fenotipizálásában noninvazív szűrővizsgálatként kellően szenzitív és specifikus molekuláris markerek felfedezése jelenthetne új reményt. A biomarker kutatás előtérbe kerülésének köszönhetően számos protein és glikán marker ismert már COPD-ben, de a napi klinikai gyakorlatban is alkalmazható diagnosztikus markereknek még híján vagyunk.

Rövidítések jegyzéke:

BAL: bronchoalveoláris lavázs

CC-16: club (Clara) cell protein 16

CCL-18: chemokine (C-C motif) ligand 18

CE: capillary electrophoresis

CRP: C-reaktív protein

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat

FFPÁ, FFPE: formalin fixált- paraffinba ágyazott

IL: interleukin

LIF: laser induced fluorescence

MALDI-QIT-TOF:mátrix asszisztált lézer deszorpció / ionizációs quadrupola ion csapdás tömegspektrometria

MS: mass spectrometry (tömegspektrometria)

sICAM-1: soluble intercellular adhesion molecule-1

SP-D: serum surfactant protein D

sRAGE: soluble receptor for advanced glycation end products

YKL-40: Chitinase-3-like protein

Irodalomjegyzék

[1] Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:938.
[2] Böszörményi NGY. Kovács Gábor[COPD.] Korányi Bulletin. 2019; 1: 24 –31. [Hungarian]
[3] Braido F, Bagnasco D, Canonica G W et al. Biomarkers in obstructive respiratory diseases: an update. Panminerva Med. 2012; 54(2): 119-127.
[4] Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1579-1586.
[5] Tantucci, Modina D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7: 95–99.
[6] Csánky E, Takács L. A biomarkerek szerepe a COPD pathogenezisében Tüdőgyógyászat. 2007; 12: 3-11.
[7] Lamprecht B, Buist S Soriano J B et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. Chest. 2015; 148(4): 971-985.
[8] Csanky E, Rühl R, Hempel W M et al. Lipid metabolite levels of prostaglandin D2 and eicosapentaenoic acid recovered from bronchoalveolar lavage fluid correlate with lung function of chronic obstructive pulmonary disease patients and controls. Electrophoresis. 2009;30: 1228-1234.
[9] Poliska S, Csanky E, Nagy L et al. Respiration. Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Specific Gene Expression Signatures of Alveolar Macrophages as well as Peripheral Blood Monocytes Overlap and Correlate with Lung Function. Respiration. 2011; 81: 499-510.
[10] Csanky E, Olivova P, Takacs L. Monoclonal Antibody Proteomics: Discovery and Pre-Validation of COPD Biomarkers in a Single Step. Electrophoresis. 2007; 28: 4401–4406.
[11] Indovina P, Marcelli E, Tarro G et al. Lung Cancer Proteomics: Recent Advances in Biomarker Discovery. International Journal of Proteomics. 2011; 2011: 726869.
[12] Zamay T N, Zamay G S, Kichkailo A S et al. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. Cancers. 2017; 9(11): 155.
[13] Nalejska E, Maczynska E, Lewandowska M A. Prognostic and Predictive Biomarkers: Tools in Personalized Oncology. Mol Diagn Ther. 2014; 18(3): 273-284.
[14] Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). Eur Respir J. 2008;31: 869–73.
[15] Duvoix A, Dickens J, Haq I, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2013;68:670–676.
[16] Mannino DM, Tal-Singer R, Lomas DA, et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD. J COPD F. 2015; 2(1): 23-34.
[17] Cheng DT, Kim DK, Cockayne DA, et al. Systemic sRAGE is a biomarker of emphysema and associated with AGER genetic variants in COPD patients. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 948–957.
[18] Park HY, Churg A, Wright J L, et al. Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(12): 1413-1419.
[19] Sin DD, Miller BE, Duvoix A, et al. Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9): 1187-1192.
[20] Lai T, Wu D, Chen M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling. Respir Res. 2016; 17: 31.

[21] Minas M, Mystridou P, Georgoulias P, et al. Fetuin-A is Associated with Disease Severity and Exacerbation Frequency in Patients with COPD. Copd. 2013; 10(1): 28-34.
[22] Johansson SL, Roberts NB, Schlosser A, et al. Microfibrillar-associated protein 4: A potential biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. Resp Med. 2014; 108(9): 1336-1344.
[23] Ju CR, Liu W, Chen RC. Serum surfactant protein D: Biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. Dis Markers. 2012; 32(5): 281-287.
[24] Xia J, Zhao JL, Shang J, et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Physiol-Lung C. 2015; 308(7): L619-L627.
[25] Chen YW, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. PLoS One. 2016; 11(7): e0158843.
[26] Jaswal S, Saini V, Kaur J, et al. Evaluation of Circulating Protein Biomarkers of Inflammation in COPD. Journal of Medical Science And Clinical Research. 2017; 05(04): 20202-20206.
[27] Silva DR, Gazzana MB, Knorst MM. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. Int J Chronic Obstr. 2015; 10: 1719-1725.
[28] Kurt OK, Tosun M, Kurt EB, et al. Pentraxin 3 as a Novel Biomarker of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Inflammation. 2015; 38(1): 89-93.
[29] El-Deek SE, Makhlouf HA, Saleem TH, et al. Surfactant Protein D, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and High-Sensitivity C-Reactive Protein as Biomarkers of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Med Prin Pract. 2013; 22(5): 469-474.
[30] Lee KY, Chuang HC, Chen TT, et al. Proteoglycan 4 is a diagnostic biomarker for COPD. Int J Chronic Obstr. 2015; 10: 1999-2007.
[31] Zhang M, Zhang J, Zhang Q, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD. Clin Chim Acta. 2016; 455: 55-59.
[32] Merali S, Barrero CA, Bowler RP, et al. Analysis of the plasma proteome in COPD: Novel low abundance proteins reflect the severity of lung remodeling. Copd. 2014; 11(2): 177-189.
[33] Kovacs Z, Simon A, Guttman A et al. Capillary electrophoresis analysis of N-glycosylation changes of serum paraproteins in multiple myeloma. Electrophoresis. 2017; 38(17): 2115-2123.
[34] Gao C, Taniguchi N. In Sugar Chains: Decoding the Functions of Glycans. Suzuki, T.; Ohtsubo, K.; Taniguchi, N., Eds.; Springer Japan: Tokyo, 2015, pp 259-266.
[35] Angata T, Fujinawa R, Kurimoto A, et al. Integrated approach toward the discovery of glyco-biomarkers of inflammation-related diseases. Ann Ny Acad Sci. 2012; 1253: 159-169.
[36] Ito E, Oka R, Ishii T, et al. Fucosylated surfactant protein-D is a biomarker candidate for the development of chronic obstructive pulmonary disease. J Proteomics. 2015; 127: 386-394.