

## **Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione**

**Nome: Suhel Gabriele**

**Cognome: Al Khayyat**

**Ciclo: 39°**

**Laurea: Medicina e Chirurgia**

**ORCID: 0000-0003-0035-6632**



Le malattie reumatiche caratterizzate da coinvolgimento articolare infiammatorio, degenerativo o misto rappresentano un'importante causa di riduzione della qualità della vita dei pazienti, di disabilità, di aumento della mortalità e dei costi per la salute pubblica. Sebbene negli ultimi decenni siano stati fatti diversi progressi nella comprensione della fisiopatologia e nel trattamento del coinvolgimento articolare, sia nell'artrosi che nell'artrite, talora le terapie sistemiche non riescono a garantire un completo ripristino della qualità della vita dei pazienti. Più specificamente, le artropatie possono mostrare un coinvolgimento oligo-/monoarticolare subclinico che richiede l'utilizzo di indagini di imaging ecografico per essere individuato e che, qualora documentato, può essere oggetto di terapia infiltrativa loco-regionale al fine di ottenere il controllo completo di malattia. In un simile contesto, la ridotta mobilitazione del paziente dovuta ad un'artropatia può portare alla riduzione patologica della densità minerale ossea e delle masse muscolari del paziente stesso e, conseguentemente, allo sviluppo di osteoporosi e sarcopenia, aumentando così il rischio di cadute e di fratture. L'uso di trattamenti intra-articolari può svolgere un ruolo significativo nel determinare un miglioramento della mobilità e della qualità della vita dei pazienti, aiutando a prevenire la mancata mobilitazione, la sarcopenia e l'osteoporosi. Diverse evidenze testimoniano che le iniezioni intra-articolari ecoguidate portano ad un maggior successo terapeutico rispetto alla classica tecnica non ecoguidata, indipendentemente dall'articolazione trattata. A questo proposito, la combinazione di esercizio fisico e iniezioni articolari guidate da ultrasuoni può portare a un maggiore miglioramento del benessere generale del paziente e del successo del trattamento. Tuttavia, sebbene la terapia infiltrativa sia un'importante alleato nella pratica clinica, ad oggi manca un parametro laboratoristico che, sia nelle artropatie infiammatorie che in quelle degenerative come l'artrosi, informi con precisione il clinico sul grado di attività della malattia: la proteina C-reattiva e la velocità di eritrosedimentazione, che rappresentano i parametri di laboratorio maggiormente sfruttati nell'ambito del follow-up laboratoristico delle artropatie infiammatorie, possono apparire entro i limiti di normalità nonostante un'elevata attività di malattia mentre per la valutazione dell'attività di patologia artrosica ad oggi non esiste nessun biomarcatore che sia stato validato con tale scopo. Per questi motivi la ricerca di nuovi biomarcatori laboratoristici è urgentemente richiesta al fine di implementare un approccio terapeutico di tipo treat-to-target sia nelle artropatie infiammatorie che degenerative, migliorare la gestione clinica dei pazienti ed individuare la finestra temporale migliore per sottoporre il paziente al trattamento infiltrativo al fine di massimizzarne il beneficio clinico. Infine, come spesso accade per le malattie reumatologiche, anche per le artropatie la prevalenza e la gravità dell'interessamento articolare sembrano essere più marcate nel genere femminile e pertanto lo studio di tale differenza di genere potrebbe aiutare a comprenderne più a fondo i determinanti fisiopatologici e a sviluppare nuovi farmaci in grado di modificarne la storia naturale di malattia. Lo scopo del presente progetto di ricerca sarà quello di individuare possibili biomarcatori da poter impiegare nella pratica clinica per migliorare la gestione quotidiana delle artropatie, sia infiammatorie che degenerative, valutare l'effetto della terapia infiltrativa ecoguidata sulla storia naturale della patologia oggetto di studio, obbiettivare il miglioramento della qualità di vita del paziente sottoposto al trattamento e, infine, esplorare eventuali differenze di genere utili a comprendere più a fondo i meccanismi patogenetici dell'impegno articolare nei pazienti reumatologici. I risultati

derivanti dall'analisi dei dati raccolti verranno auspicabilmente pubblicati su riviste impattate e presentati a congressi internazionali.

Rheumatic diseases characterized by inflammatory, degenerative or mixed joint involvement represent a major cause of deterioration in patients' quality of life, disability, increased mortality and public health costs. Although in the recent decades several advances have been made in the understanding of the pathophysiology and treatment of joint involvement, both in osteoarthritis and arthritis, sometimes systemic therapies fail to guarantee a complete restoration of patients' quality of life. More specifically, arthropathies may display a subclinical oligo-/monoarticular involvement that requires the use of ultrasound imaging investigations to be detected and that, if documented, can be subjected to loco-regional injection therapy in order to achieve complete control of the disease. In such context, the reduced mobilization of the patient due to an arthropathy may lead to the pathological reduction of the patients' bone mineral density, muscle masses and, consequently, to the development of osteoporosis and sarcopenia, thus increasing the risk of falls and fractures. The use of intra-articular treatments can play a pivotal role in providing an improvement in patients' mobility and quality of life, thus helping to prevent patients' lack of physical exercise, sarcopenia, and osteoporosis. Several evidence testify that ultrasound-guided intra-articular injections lead to a greater therapeutic success than the classic non-ultrasound-guided, regardless of the treated joint. In this regard, the combination of exercise and ultrasound-guided joint injections can lead to a greater improvement in the patient's overall well-being and treatment success. However, although infiltrative therapy is an important ally in clinical practice, to date there is still a lack of a laboratory parameter that, both in inflammatory arthropathies and in degenerative arthropathies such osteoarthritis, precisely informs the clinician about the disease activity: the C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate, which represent the most exploited laboratory parameters in the follow-up of inflammatory arthropathies, may appear within normal limits despite a high disease activity, while to date no biomarker has been validated for the evaluation of osteoarthritis activity. For these reasons, the search for new laboratory biomarkers is urgently required in order to implement a treat-to-target therapeutic approach in both inflammatory and degenerative arthropathies, improve the clinical management of patients and identify the best timing to subject the patient to an intra-articular guided procedure to maximize the clinical benefit. Finally, as often occurs in rheumatological diseases, it would seem that the prevalence and severity of joint involvement is more marked in women and, therefore, the study of this gender difference could help to better understand the pathophysiological determinants of rheumatological arthropathies and to develop new drugs capable of modifying their natural history. The aim of the present research project will be to identify possible biomarkers that can be used in clinical practice to improve the daily management of both inflammatory and degenerative arthropathies, to evaluate the effect of ultrasound-guided injective therapy on the natural history of the pathology under study, to point out the improvement of the quality of life of the patient undergoing treatment and, finally, to explore the gender differences that could be useful to better understand the pathogenetic mechanisms of such conditions. The results from the analysis of the collected data will hopefully be published in impacted journals and presented at international conferences.