

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΑΝΔΡΕΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ Δ.Ε.Π: ΓΑΖΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑ

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1) ΓΑΖΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑ,
2)ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, 3) ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Τίτλος: «Ο ρόλος της αλληλεπίδρασης του μικροβιώματος και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης στην ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σε συνδυασμό με την απόκριση των ασθενών στους anti-TNF παράγοντες»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (IBD), χαρακτηρίζονται από χρόνια υποτροπιάζουσα εντερική φλεγμονή. Η αιτιολογία και η παθογένεια των IBD παραμένουν άγνωστοι, ωστόσο περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης, περιβαλλοντικών παραγόντων και ανοσοποιητικού συστήματος που μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή του μικροβιώματος. Η αλληλεπίδραση γονιδιακών παραγόντων και μικροβιακής χλωρίδας έχει ως αποτέλεσμα χρόνια ανοσολογική απόκριση, φλεγμονή, επιθηλιακή βλάβη, βακτηριακή μετανάστευση στον γαστρεντερικό σωλήνα και εν τέλει περαιτέρω ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Στην συγκεκριμένη έρευνα θα χρησιμοποιηθούν δείγματα από άτομα, τα οποία θα υποβληθούν σε εξέταση κολονοσκόπησης. Θα συλλεχθούν δείγματα ιστών και περιφερικό αίμα από ασθενείς με ενεργή νόσο πριν και μετά την χορήγηση anti-TNF παραγόντων. Αρχικά, θα απομονώσουμε DNA από τα δείγματα των ατόμων. Οι αλληλουχίες που θα προκύψουν από το shotgun metagenomic sequencing θα αξιολογηθούν με προγράμματα βιοπληροφορικής, ώστε να προκύψει η ταυτοποίηση του μικροβιώματος του κάθε ασθενή. Στην συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί απομόνωση RNA από δείγματα ιστών και περιφερικό αίμα από ασθενείς με ενεργή νόσο πριν και μετά την λήψη anti-TNF παραγόντων, προκειμένου να μελετηθεί η έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στο μονοπάτι της επίκτητης ανοσίας (BAFF, BAFF-R, APRIL) με ποσοτική RT-PCR, ενώ η επαλήθευση των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν θα γίνει με Western Blot. Τέλος, θα ακολουθήσει στατιστική ανάλυση, ώστε να διαλευκανθεί η εμπλοκή του μικροβιώματος και της θεραπευτικής προσέγγισης, στις παραπάνω διαδικασίες.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση της σπουδαιότητας του μικροβιώματος του εντέρου και η αναγνώριση της αμοιβαίας αλληλεπίδρασης ξενιστή-μικροβίων σε ανοσολογικά και μεταβολικά επίπεδα, που πιθανότατα οδηγήσουν στην εύρεση πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και νέων μεθόδων για τον επιλεκτικό χειρισμό του μικροβιώματος.

PHD CANDIDATE: NIKOLAOS PANAGIOTIS ANDREOU

SUPERVISOR: GAZOULI MARIA

THREE-MEMBER CONSULTATIVE COMMITTEE: 1) GAZOULI MARIA, 2) THEODOROPOULOS GEORGIOS, 3) KARAMANOLIS GEORGIOS

Title: "The interplay between microbiota and adaptive immune response in the development of inflammatory bowel diseases in combination with the response of patients to anti-TNF therapy"

Abstract

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are characterized by chronic, relapsing intestinal inflammation. The etiology and pathogenicity of IBD remains unknown, however, it involves a complex interaction of genetic predisposition, environmental factors and immune system that can lead to disorder of the microbiota. The interplay between genes and microbial flora leads to chronic immune response, inflammation, epithelial damage, bacterial migration in the gastrointestinal tract, and ultimately further enhancement of the inflammatory response.

In this study, will be used samples from patients that will undergo screening colonoscopy. Biopsies and blood samples from patients will be taken over two paired timepoints, before and after anti-TNF administration. Metagenomic DNA will be isolated from biopsy samples. Reads that will be created from shotgun metagenomic sequencing, will be analyzed with bioinformatics programs, and will give us a good understanding of the identity of the microbiota of each patient. Then, RNA isolation from tissue samples and peripheral blood will be performed, before and after anti-TNF administration, so to study the expression of genes that are involved in the adaptive immune pathway (BAFF, BAFF-R, APRIL) with quantitative RT-PCR, while verification of the results will be done with Western Blot. Finally, a statistical analysis will be undertaken, to clarify the involvement of the microbiota and the therapeutic approach in the above procedures.

Target of this study is to understand the importance of gut microbiota and to recognize the mutual interplay of host-microbes at immunological and metabolic levels, which most likely lead to find more effective therapeutic approaches and new methods for the selective manipulation of the microbiota.