

ΕΓΓΡΑΦΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΟΝΟΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ: ΔΑΓΚΩΝΑΚΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΟΝΟΜΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ ΜΕΛΟΥΣ ΔΕΠ: ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΝΕΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΜΥΕΛΙΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ:

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣΚΠ) είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης εκφυλιστική ασθένεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα. Χαρακτηρίζεται από καταστροφή της μυελίνης (του μονωτικού περιβλήματος των νευραξόνων), την οποία διαδέχεται η καταστροφή των νευραξόνων με αποτέλεσμα την εκδήλωση νευρολογικών συμπτωμάτων στους ασθενείς. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται σήμερα για την ΣΚΠ, επικεντρώνονται στη γενικευμένη καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα να σχετίζονται με σοβαρές παρενέργειες όπως οι λοιμώξεις και ο καρκίνος. Υπάρχει ανάγκη λοιπόν για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες να στοχεύουν ειδικά τα κύτταρα εκείνα που ευθύνονται για την καταστροφή της μυελίνης και των νευραξόνων, δηλαδή τα μυελινο-ειδικά αυτοδραστικά Τ λεμφοκύτταρα. Η επαγωγή πεπτιδο-ειδικής ανοχής ως θεραπευτική στρατηγική, αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη προοπτική για την ανάπτυξη ασφαλέστερων και αποτελεσματικών θεραπειών για την ΣΚΠ και ένα από τα κύρια πεδία έρευνας του Εργαστηρίου Μοριακής Γενετικής είναι ο χαρακτηρισμός πεπτιδίων μυελίνης και αναλόγων τους που έχουν την ικανότητα επαγωγής πεπτιδο-ειδικής ανοχής έναντι αντιγόνων του ΚΝΣ και να παρέχουν προστασία από την Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα (ΠΑΕ), ένα πειραματικό μοντέλο της ΣΚΠ. Επομένως τέτοιου είδους πεπτίδια και πεπτιδικά ανάλογα αποτελούν πολλά υποσχόμενους στόχους για την ανοσοθεραπεία της ΣΚΠ. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη του μηχανισμού ανοσολογικής ανοχής που επάγεται από τέτοια πεπτίδια τόσο σε *in vivo* μοντέλα ποντικού όσο και σε *in vitro* μοντέλα με κύτταρα και συστήματα συν-καλλιέργειας. Οι μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν είναι η κυτταρομετρία ροής, η ανάλυση του RNA (qRT-PCR), η ιστοπαθολογική ανάλυση, η οπτική μικροσκοπία και μικροσκοπία φθορισμού και ανάλυση των αποκρίσεων της προσαρμοστικής ανοσίας. Ο χαρακτηρισμός του μηχανισμού ανοσολογικής ανοχής που επάγεται από τα πεπτίδια μυελίνης σε προκλινικό επίπεδο είναι σημαντικός για την ένταξη τους σε κλινικές δοκιμές, με σκοπό τον έλεγχο της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των πεπτιδο-ειδικών θεραπειών σε ασθενείς με ΣΚΠ.

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ) ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ ΜΙΧΑΗΛ
2. ΑΡΜΑΚΟΛΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
3. PROBERT LELSEY

NAME OF CANDIDATE: DAGKONAKI ANASTASIA

NAME OF SUPERVISOR: KOYTSLIERIS MICHAEL

TITLE OF THESIS: NEW STRATEGIES FOR INDUCING IMMUNE TOLERANCE AGAINST MYELIN AUTOANTIGENS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS.

ABSTRACT:

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory degenerative disease of the central nervous system (CNS) which is mediated by the immune system. It is characterized by the disruption of myelin (that insulates the axons of nerve cells) and axonal damage, and is manifested clinically by neurological symptoms. Current therapies for MS are focused on inhibiting immune responses, but in a non-selective way, resulting in increased susceptibility of treated patients to infection and cancer.. There is an urgent need for new more specific therapies that specifically target the cells responsible for the damage of myelin and axons, which are the myelin-specific autoreactive T cells. The induction of peptide-specific tolerance as a therapeutic strategy is a promising approach for the development of safer and effective therapies for MS. One of the main research areas of Molecular Genetics' Laboratory is the characterization of myelin peptides and peptide analogues which can induce peptide-specific tolerance against CNS autoantigens and protect from the development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an experimental model for MS. Such peptides and peptide analogues represent promising drug candidates for MS immunotherapy. The purpose of this thesis is to study the mechanism of immune tolerance induced by myelin peptide antigens, using *in vivo* mouse models of MS and also *in vitro* using cells and co-culture systems. The methods that will be used include flow cytometry, RNA expression analysis (qRT-PCR), neuropathological analysis, light and confocal microscopy and analysis of adaptive immune responses. Characterization of the mechanism of immune tolerance induced by myelin peptide analogues at the preclinical level will facilitate the progress of clinical studies aimed at testing the safety and efficacy of peptide-specific therapies in human MS patients.

ADVISORY COMMITTEE MEMBERS:

1. (SUPERVISOR) KOYTSLIERIS MICHAEL
2. ARMAKOLAS ATHANASIOS
3. PROBERT LESLEY