

**ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΩΣ
ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Φεβρουάριος 2019

Υποψήφια Διδάκτωρ

Μαρία-Άλκηστις Παπαθεοδωρίδη

Τριμελής επιτροπή

1. Χατχηγεωργίου Αντώνιος (επιβλέπων)
2. Κουτσιλέρης Μιχαήλ
3. Χολόγκιτας Ευάγγελος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β αντιμετωπίζονται με μακροχρόνια θεραπεία με αντιικά φάρμακα, επιτυγχάνοντας αναστολή του ιικού πολλαπλασιασμού στις περισσότερες περιπτώσεις και βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος και της συνολικής τους επιβίωσης. Ωστόσο, παρά την επιτυχή αντιική θεραπεία, κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν Ηπατοκυτταρικό Καρκίνο (ΗΚΚ), ο οποίος είναι και ο μοναδικός παράγοντας που επηρεάζει τη σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα των ασθενών αυτών. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντική η ακριβής πρόβλεψη του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ και η ταυτοποίηση των παραγόντων κινδύνου. Η κυτταρική γήρανση των ηπατοκυττάρων αλλά και των κυττάρων του ανοσοποιητικού έχειδειχθεί ότι εμπλέκεται σε όλες τις χρόνιες ηπατικές νόσους, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, και συνδέεται με πρόοδο νόσου και εμπλέκεται στην καρκινογένεση πολλών οργάνων αλλά και του ήπατος. Συνεπώς μοριακοί δείκτες που να σχετίζονται με την κυτταρική γήρανση μπορεί να αποτελούν αξιόπιστα διαγνωστικά εργαλεία για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Μάλιστα η ανάπτυξη τέτοιων δεικτών είναι σημαντικό να πραγματοποιηθεί μέσω μη επεμβατικών μεθόδων. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η ανάπτυξη μοριακών βιοδεικτών χρησιμοποιώντας κυκλοφορόν DNA από τον ορό, το οποίο θα αναλυθεί ως προς μία πληθώρα ποσοτικών και ποιοτικών αλλαγών του που πιθανά προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και συνεπώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μη επεμβατικοί δείκτες για την εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ.

**NON-INVASIVE MARKERS OF CELLULAR SENESCENCE AS RISK
FACTORS FOR THE PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF
HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS**

PHD THESIS

February 2019

PhD candidate

Papatheodoridi Maria Alkistis

Advisory committee:

- 1. Chantzigeorgiou Antonios**
- 2. Koutsilieris Michael**
- 3. Chologkitas Evangelos**

ABSTRACT

Currently, the vast majority of diagnosed CHB patients are treated with long-term monotherapy with entecavir, tenofovir disoproxil fumarate or tenofovir alafenamide which achieves virological remission in almost all compliant cases improving liver histological lesions and their overall outcome. One complication that may still develop in chronic hepatitis B (CHB) patients under effective oral antiviral therapy is hepatocellular carcinoma (HCC) which is the only factor that affects liver-related mortality. Therefore, the accurate predictability of HCC and the identification of HCC risk factors are of great importance. Senescence of hepatocytes and immune cells has been demonstrated in chronic liver disease, irrespective of aetiology, and has been associated with liver disease progression. Senescence has also been involved in carcinogenesis and therefore markers of senescence may represent important risk factors for prediction of the risk of cancer. It is of interest that these biomarkers are non-invasive and easily accessible. The current PhD Thesis will aim to develop a plethora of quantitative and qualitative markers at the circulating cell free DNA from serum, which may predispose to the development of HCC in CHB patients and therefore they could be potentially used as non-invasive biomarkers for the risk of HCC.