

**Ο ρόλος της κυτταρικής γήρανσης στη μη
αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος**

Υποψήφιος Διδάκτωρ
Χρυσανγής Λάμπρος

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή
Χολόγκιτας Ευάγγελος (Επιβλέπων)
Παπαθεοδωρίδης Γεώργιος
Χατζηγεωργίου Αντώνιος

Ο ρόλος της κυτταρικής γήρανσης στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Περίληψη

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) είναι η πιο κοινή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας στο Δυτικό κόσμο και αφορά το ένα τέταρτο του παγκόσμιου πληθυσμού. Η επίπτωσή της στους ενήλικες αυξάνεται ραγδαίως καθώς σχετίζεται με τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται τόσο σε κλινικά όσο και σε ιστολογικά κριτήρια και χαρακτηρίζεται κυρίως από συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα (στεάτωση), σε ασθενείς που δεν καταναλώνουν σημαντική ποσότητα αλκοόλ. Η NAFLD διαθέτει ευρύ ιστολογικό φάσμα το οποίο κυμαίνεται από την «απλή» στεάτωση, η οποία γενικά έχει καλοήγη πορεία και είναι παρούσα σε όλους τους ασθενείς, έως τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis, NASH). Η NASH χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την παρουσία στεάτωσης, λοβιακής και ενίοτε πυλαίας φλεγμονής, ηπατοκυτταρικής βλάβης, με τη μορφή ηπατοκυτταρικής διόγκωσης, αποπτωτικών σωματίων ή/και νέκρωσης, και ίνωσης. Η προχωρημένη ίνωση που παρατηρείται σε μερικούς ασθενείς με NASH μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση στο 10-15% των περιπτώσεων αυτών και πιθανά σε ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η κυτταρική γήρανση των ηπατοκυττάρων έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων ηπατικών παρεγχυματικών διαταραχών και ασθενειών περιλαμβανομένων των NAFLD/NASH. Η φθορά των τελομερών που προκαλείται από τον επαναλαμβανόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό καθώς και κυτταρικά γεγονότα που σχετίζονται με την μεθυλίωση του DNA θεωρούνται κύριοι μηχανισμοί της γήρανσης των ηπατοκυττάρων στις χρόνιες ηπατοπάθειες. Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση δεικτών γήρανσης στον ορό με την παρουσία λιπώδους ήπατος ή στεατοηπατίτιδας, καθώς και με την ενεργότητα και το στάδιο ίνωσης της NASH. Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NAFLD, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε διαδερμική βιοψία ήπατος και πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Από τον ορό των συμμετεχόντων, θα απομονωθεί DNA, στο οποίο θα διερευνηθούν αρκετοί παράγοντες / δείκτες κυτταρικής γήρανσης όπως επίπεδα ολικής μεθυλίωσης DNA αλλά και τα επίπεδα μεθυλίωσης γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική γήρανση. Οι παράγοντες αυτοί θα συσχετιστούν με άλλους κλινικούς και εργαστηριακούς βιοδείκτες και σκορ εκτίμησης προόδου της NAFLD/NASH.

The role of cellular senescence in non-alcoholic fatty liver disease

PhD Student:

CHRYSAVGIS LAMPROS

Three Member Advisory Committee:

Cholongitas Evangelos (Supervisor)

Papatheodoridis Georgios

Chatzigeorgiou Antonios

The role of cellular senescence in non-alcoholic fatty liver disease

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in the Western world affecting approximately one fourth of the population worldwide. Its incidence is increasing rapidly in adults as it is associated with rising rates of obesity and type 2 diabetes mellitus. Its diagnosis is based on clinical and histological criteria and is mainly characterised by triglyceride accumulation in hepatocytes, defined as steatosis, in individuals that do not consume excessive amounts of alcohol. NAFLD has a broad histological spectrum ranging from "simple" steatosis, which generally has a benign course and is present in all patients, to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is characterized histologically by the presence of steatosis, lobular and sometimes portal inflammation, hepatocellular damage, in the form of hepatocellular ballooning and apoptotic particles, leading to fibrosis and necrosis. Advanced fibrosis observed in some non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients may lead to cirrhosis in 10-15% of these patients and possibly to development of hepatocellular carcinoma. Cellular senescence of hepatocytes has been proven to be involved in a wide range of chronic liver parenchymal disorders and diseases including NAFLD/NASH. Telomere damage caused by repeated cell proliferation as well as cellular events associated with DNA methylation are considered to be major mechanisms of aging hepatocytes in chronic liver diseases. The main purpose of the present study is to evaluate the validity of markers of cellular senescence in serum as biomarkers of the presence of fatty liver disease or steatohepatitis as well as correlate them to the activity and progress of NASH disease. The present study will include patients with histologically confirmed NAFLD who have undergone liver biopsy and they fulfill specific inclusion criteria. DNA isolated from serum of the participants will be assessed for cellular senescence markers such as total DNA methylation levels as well as the degree of DNA methylation of senescence-associated genes. These factors will be correlated with other clinical and laboratory biomarkers as well as progress assessment scores of NAFLD / NASH.