

**ΟΝΟΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ: Πάλλη Ελένη**

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1) Γκόγκα Ελένη (Επιβλέπων μέλος)**

**2) Μαντζουράνη Μαρίνα**

**3) Βεργίνης Παναγιώτης**

**ΤΙΤΙΛΟΣ: Μελέτη μηχανισμών αντίστασης του anti-PD1 σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα**

#### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

Μία από τις πιο επικίνδυνες μορφές καρκίνου του δέρματος αποτελεί το μελάνωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγάλη μεταστατική ικανότητα και διακρίνεται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με την πρόοδο της νόσου. Πληθώρα μεταλλάξεων έχει ενοχοποιηθεί για την έναρξη και την εξέλιξη του μελανώματος με τις πιο γνωστές μεταλλάξεις να αφορούν τα γονίδια BRAF, NRAS, p53. Αν και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του μελανώματος ποικίλουν, τα τελευταία χρόνια η ανοσοθεραπεία αποτελεί την πλέον υποσχόμενη θεραπεία έναντι των άλλων θεραπειών. Οι θεραπευτικοί στόχοι του T κυτταροτοξικού αντιγόνου, CTLA-4 και η πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1, PD-1, είναι τα πρώτα μονοκλωνικά αντισώματα που εγκρίθηκαν για τη θεραπεία του μελανώματος και έχουν δείξει θεαματικά αποτελέσματα. Ωστόσο υπάρχουν πολλοί ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνοντας αντι-CTLA-4 ή αντι-PD-1 σαν μονοθεραπεία, εμφανίζουν αντίσταση και δεν μπορούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα στην αντίσταση του αντι-PD-1 έχουν εμπλακεί διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί, όπως μεταλλάξεις και απορυθμίσεις των μονοπατιών της ιντερφερόνης τύπου I και τύπου II, μεταλλάξεις στα μονοπάτια MAPK, WNT και στο μόριο B2M.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση πιθανών μηχανισμών και μορίων που μπορεί να εμπλέκονται στην αντίσταση του αντι-PD-1 ασθενών με μελάνωμα, με απώτερο στόχο την πιθανή εύρεση νέων βιοδεικτών. Για το σκοπό αυτό, και έπειτα από γραπτή συναίνεση των ασθενών, θα γίνεται συλλογή βιολογικού υλικού και απομόνωση των περιφερικών μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος. Θα ακολουθήσει χαρακτηρισμός και απομόνωση συγκεκριμένων κυτταρικών πληθυσμών. Εν συνεχεία θα γίνει ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων, ανοσοϊστοχημικός έλεγχος της έκφρασης αυτών καθώς και προσδιορισμός έκφρασης κάποιων πρωτεϊνών του ορού. Τέλος, για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πραγματοποιηθεί στατιστική επεξεργασία.

**NAME OF PhD (DOCTORAL) CANDIDATE: Palli Eleni**

**APPONITMENT OF THREE-MEMBER COMMITTEE: 1) Gogas Helen (Supervisor)**

**2) Mantzourani Marina**

**3) Verginis Panagiotis**

**TITLE: Anti-PD1 resistance mechanisms research in patients with metastatic melanoma**

#### **ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION PROTOCOL**

One of the most dangerous forms of skin cancer is melanoma, which is characterized by great metastatic ability and is distinguished in four stages depending on the progress of the disease. A lot of mutations have been implicated in the initiation and the progression of melanoma; the most pronounced mutations are in the BRAF, NRAS, and p53 genes. Although therapeutic approaches in the treatment of melanoma vary, in recent years immunotherapy is proving to be the most promising treatment compared to other therapies. The therapeutic targets of the T-cell cytotoxic antigen, CTLA-4 and the programmed cell death-1 protein, PD-1, are the first monoclonal antibodies approved for the treatment of melanoma and have shown spectacular results. However, numerous patients taking anti-CTLA-4 or anti-PD-1 as monotherapy, have shown resistance and cannot respond to immunotherapy. In particular, various molecular mechanisms have been implicated in the anti-PD-1 resistance, such as mutations and deregulations in Interferon type I and type II molecular signaling, mutations in the MAPK, WNT and B2M pathways.

The purpose of this dissertation is to investigate potential mechanisms and molecules that may be involved in the anti-PD-1 resistance of patients with melanoma, with a view to find potential new biomarkers. For this purpose, and after a written consent form by the patients, biological material will be collected and the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) will be isolated. Characterization and isolation of specific cell populations will follow. Qualitative and quantitative determination of the expression of specific genes, immunohistochemical assessment of their expression, as well as determination of expression of certain serum proteins will then be performed. Finally, statistical analysis will be performed to interpret the results.