

**Υποψήφιος διδάκτορας:** Λήδα-Ευαγγελία Ηλιοπούλου

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:** Γεώργιος Κόλλιας (Επιβλέπων), Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Βασιλική Κολιαράκη

**Τίτλος:** Διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου του Crohn, στον άνθρωπο και σε ζωικά πρότυπα.

Η νόσος του Crohn αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη ασθένεια του πεπτικού σωλήνα με αυξημένη επικράτηση και επίπτωση παγκοσμίως. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) είναι η κύρια παθογόνος κυτταροκίνη που συμμετέχει στην εξέλιξη της νόσου και οι αντι-TNF παράγοντες έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες στην κλινική πράξη. Τα τελευταία χρόνια έχει εγκριθεί για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αντι-TNF θεραπεία, χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος κατά των ιντερλευκινών 12 (IL-12) και 23 (IL-23). Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερείς κυτταροκίνες, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, που μοιράζονται την πρωτεΐνη IL-12B, ως κοινή υπομονάδα. Η IL-12B, εκτός από συστατικό των IL-12/23 έχει δειχθεί πως μπορεί να εκκριθεί ως μονομερές και ομοδιμερές. Τα ποντίκια  $TNF^{\Delta ARE}$  αποτελούν ζωικό πρότυπο της νόσου του Crohn, που αναπτύσσουν αυτόματη φλεγμονή στον τελικό ειλεό του εντέρου, λόγω γενετικής υπερέκφρασης του TNF. Γενετική απαλοιφή του *il12b* γονιδίου στα  $TNF^{\Delta ARE}$  ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της φλεγμονώδους ειλειϊτιδας, προτείνοντας ότι η IL-12B έχει παθογόνο ρόλο στο  $TNF^{\Delta ARE}$  πρότυπο. Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί η διαλεύκανση του μηχανισμού δράσης της IL-12B στη νόσο του Crohn, και η πιθανή εύρεση νέων IL-12B ετεροδιμερών που προωθούν την πορεία της νόσου. Θα χρησιμοποιηθούν και μελετηθούν πρότυπα  $TNF^{\Delta ARE}$  ποντίκια με γενετική απαλοιφή των υπομονάδων που συνδεόμενες με την IL12B σχηματίζουν τις IL-12/23 ενώ θα πραγματοποιηθεί πείραμα ανοσοκατακρημνισμού και πρωτεομική ανάλυση των αλληλεπιδρώντων πρωτεϊνών με την IL-12B. Ο ρόλος των πιθανών νέων συνδεόμενων πρωτεϊνών στη νόσο Crohn θα μελετηθεί με *in vivo* και *in vitro* πειράματα.

**PhD candidate:** Lida-Evangelia Iliopoulou

**Three-member advisory committee:** Georgios Kollias, Michail Koutsilieris, Vassiliki Koliarakis

**Title:** Uncovering novel molecular pathways driving Crohn's pathogenesis in human disease and animal models

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease that affects the gastrointestinal tract and shows increasing incidence and prevalence worldwide. Tumor necrosis factor (TNF) is one of the most highly upregulated cytokines in CD and anti-TNF drugs have been used extensively for the last decades. More recently, a monoclonal antibody targeting interleukin 12 (IL-12) and 23 (IL-23) has been approved as a therapy for non-responders to anti-TNF treatment. IL-12 and IL-23 are heterodimeric cytokines with distinct functions that share a common subunit, the IL-12B protein. IL-12B has been found also as a secreted monomeric and homodimeric form. TNF<sup>ΔARE</sup> model is a Crohn's disease-like model, where mice due to overexpression of TNF develop spontaneous ileitis. Deletion of Il12b in this model resulted in a severe amelioration of intestinal pathology. This study aims to uncover the pathogenic mechanism of IL-12B function in CD pathogenesis and identify novel IL-12B interactors that participate in disease progression. For that reason, TNF<sup>ΔARE</sup> mice with genetic deletion of known IL-12B interactors will be studied. Additionally, immunoprecipitation of IL-12B complexes, followed by mass spectrometry will be performed. The role of the novel potential IL-12B interactors will be studied *in vivo* and *in vitro*.