

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΠΑΚΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ: ΕΛΕΝΗ ΓΚΟΓΚΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΚΠΟΝΟΥΜΕΝΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

1. ΕΛΕΝΗ ΓΚΟΓΚΑ

2. ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ ΜΠΑΜΙΑΣ

3. ANNA ΑΓΓΕΛΟΥΣΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Η αξιοποίηση της πρόσφατης γνώσης στο ανοσοποιητικό σύστημα και των σημείων ελέγχων του (immune checkpoints) οδήγησαν στην παραγωγή και εφαρμογή των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (immune checkpoint inhibitors). Ο οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ από το 2011 μέχρι και σήμερα έχει εγκρίνει διάφορους αναστολείς του ανοσοποιητικού συστήματος για την θεραπεία πολλών κακοηθειών, όπως είναι τα anti-PD-1 Pembrolizumab και Nivolumab και το anti-CTLA-4 Ipilimumab. Όπως όμως όλα τα φάρμακα έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, το ίδιο ισχύει και με την ανοσοθεραπεία. Καθώς υπέρ-ενεργοποιείται η δραστηριότητα του ανοσοποιητικού προκαλούνται φλεγμονώδεις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποικίλα συστήματα, οι οποίες συχνά αποκαλούνται σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (immune-related adverse events ή irAEs). Οι ενδοκρινοπάθειες που αφορούν το θυρεοειδή και την υπόφυση αποτελούν τις πιο συχνές και συχνά συμπτωματικές ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία.

Συνεπώς, φαίνεται πως η κατανόηση των μοριακών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών των ενδοκρινολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με μελάνωμα είναι αναγκαία. Αντικείμενο της διδακτορικής διατριβής θα είναι να προσδιοριστούν τα κλινικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μελάνωμα που εμφάνισαν ενδοκρινολογικές διαταραχές, συγκεκριμένα υποφυσίτιδα ή θυρεοειδοπάθεια, και έλαβαν ανοσοθεραπεία με anti-CTLA-4 ή/και anti-PD-1 μονοκλωνικά αντισώματα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν την ίδια ανοσοθεραπεία και δεν εμφάνισαν αυτές τις επιπλοκές. Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών που μπορεί να προκαλούν τη θυρεοειδοπάθεια, μελετώντας τα επίπεδα έκφρασης διαφόρων φλεγμονωδών κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα των ασθενών και το πώς αυτά επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία των ασθενών. Σε κυτταρικό επίπεδο, θα διερευνηθούν πιθανά μοριακά μονοπάτια σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα NK κύτταρα, τα Τ βοηθητικά κύτταρα και τα Τ κυτταροτοξικά, που μπορεί να εμπλέκονται στη θυρεοειδοπάθεια-σχετιζόμενη με μελάνωμα, λόγω anti-PD-1 θεραπείας. Τέλος, θα προσδιοριστούν ποσοτικά τα επίπεδα έκφρασης διαφόρων γονιδίων, τα οποία εικάζουμε ότι εμπλέκονται στο μηχανισμό αυτό.

Με αυτόν τον τρόπο στοχεύουμε στην ταυτοποίηση παραγόντων που σχετίζονται άμεσα με τη θυρεοειδική δυσλειτουργία. Αναγνωρίζοντας στοιχεία του μοριακού μηχανισμού της ενδοκρινοπάθειας θα είναι πιθανή η πρόβλεψη των ασθενών που ενδέχεται να εμφανίσουν κάποιου είδους τοξικότητα του ενδοκρινικού, αλλά και η πρόληψη των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών.

PhD CANDIDATE: KONSTANTINOS BAKOGIANNIS

SUPERVISOR: ELENI GKOGKA

PhD TITLE: IMMUNOTHERAPY-RELATED ENDOCRINOPATHIES IN MELANOMA PATIENTS AND POTENTIAL MOLECULAR MECHANISMS.

THREE-MEMBER ADVISORY COMMITTEE:

1. ELENI GKOGKA
2. ARISTOTELIS BAMIAS
3. ANNA ANGELOUSI

SUMMARY:

The knowledge of the last decade regarding the immune system and immune checkpoints resulted in the production and implementation of the immune checkpoint inhibitors. The checkpoint inhibitors that have been approved by F.D.A. are the anti-PD-1 Pembrolizumab and Nivolumab, as well as the anti-CTLA-4 Ipilimumab. However, immune checkpoint blockade may have inflammatory side effects, the so called immune-related adverse events. The most common immunotherapy-related endocrinopathies are thyroid and pituitary disorders.

Thus, we believe the understanding of molecular and pathophysiological mechanisms of immunotherapy-related endocrinopathies in melanoma patients is imperative. This PhD will be about specifying the clinical and hormonal characteristics of melanoma patients with immunotherapy-related endocrinopathies. Specifically, we will concentrate in patients with hypophysitis or thyroid disorders due to anti-CTLA-4 and/or anti-PD-1 treatment and we will compare the data that we will compile with the data from the patients who had the same treatments and did not have any immunotherapy-related endocrinopathies. The primary objective is the investigation of the mechanisms that induce thyroid disorders, by researching the inflammatory cytokines levels in patients' peripheral blood and their relationship with the thyroid disorders of the patients. We will research the potential molecular pathways some NK and T cells may be implicated, which we believe that are linked to the immunotherapy-related thyroiditis in melanoma due to anti-PD-1 treatment. Finally, we will analyze the gene expression and quantification of specific genes we speculate they relate with these mechanisms.

In this way, our aim is to identify the factors that are involved in the thyroid dysregulation. We believe that if we identify the molecular mechanisms behind the immunotherapy-related endocrinopathies it will be possible to predict the patients who will present with endocrine toxicities as well as to prevent these adverse events.