

**Τίτλος:** Τριτοταγείς λεμφικές δομές και ανοσιακό μικροπεριβάλλον σε πρωτοπαθή καρκινώματα ήπατος.

**ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ:** Δημοπούλου Κωνσταντίνα

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:** Φούκας Περικλής, Αναπληρωτής Καθηγητής  
Παθολογικής Ανατομικής

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1) Φούκας Περικλής (επιβλέπων)- Αναπληρωτής Καθηγητής
- 2) Αρκαδόπουλος Νικόλαος - Καθηγητής
- 3) Τηνιακού Κωνσταντίνα- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

### **Περίληψη**

Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, με κυριότερο το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) που αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων, αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας και είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Παρόλο που η θνητότητα οφειλόμενη σε άλλα είδη καρκίνου φαίνεται να μειώνεται, η θνητότητα του ΗΚΚ αυξάνεται λόγω της ιδιαίτερα μεγάλης συχνότητας των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου που προκαλούν χρόνια ηπατοπάθεια, με κυριότερους τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, τη σχετιζόμενη με το αλκοόλ ηπατική νόσο, και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που σχετίζεται κυρίως με την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου. Οι τριτοταγείς λεμφικές δομές (TLS) είναι έκτοποι λεμφικοί σχηματισμοί, οι οποίοι αναπτύσσονται σε έδαφος χρόνιων φλεγμονωδών (αυτοάνοσων ή λοιμωδών) καταστάσεων, σε απόρριψη μοσχευμάτων και στο μικροπεριβάλλον κακοήθων νεοπλασμάτων. Έχουν παρόμοια δομή με αυτή των λεμφαδένων και γενικότερα των δευτερογενών λεμφικών οργάνων, περιλαμβάνοντας T ζώνες, B λεμφοζδιακούς σχηματισμούς και φλεβίδια με υψηλό ενδοθήλιο (HEV), χωρίς να περιβάλλονται από κάψα. Λειτουργικά, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της τοπικής ανοσιακής απάντησης. Σε σχέση με τα κακοήγη νεοπλάσματα, έχει περιγραφεί μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συγκέντρωσης TLS στον όγκο και της μεγαλύτερης επιβίωσης των ασθενών σε περισσότερα από 10 είδη καρκίνου. Η παρούσα μελέτη θα είναι αναδρομική μελέτη παρατήρησης, αναλυτική, μη παρεμβατική. Θα επιλεγεί ομάδα Ελλήνων ασθενών (~150) με διάγνωση ΗΚΚ ή ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος και θα ανιχνεύσουμε την παρουσία TLS στο μικροπεριβάλλον του όγκου, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών μεθόδων. Η λεπτομερής και πιο εκτεταμένη μελέτη και κατανόηση του μικροπεριβάλλοντος του πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος και της αλληλεπίδρασης του καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές δυνατότητες που θα βελτιώσουν την πρόγνωση αυτού του ιδιαίτερα επιθετικού τύπου καρκίνου.

**Title: Tertiary lymphoid structures and immune microenvironment in primary liver cancer.**

**PhD candidate: Konstantina Dimopoulou**

**Supervisor Professor: Periklis Foukas**

**Advisory board:**

**1) Periklis Foukas (supervisor) - Associate Professor**

**2) Arkadopoulos Nikolaos - Professor**

**3) Tiniakou Konstantina – Associate Professor**

## **Abstract**

Primary liver cancer and particularly, hepatocellular carcinoma representing 90% of cases, is a major health problem, being the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. Although mortality caused by other types of cancer seems to be reduced, mortality due to HCC is increasing, because of high frequency of the underlying risk factors leading to chronic liver inflammation, such as viral hepatitis, alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Tertiary lymphoid structures (TLS) are ectopic lymphoid formations found in inflamed, infected, or tumoral tissues. They exhibit features in common with corresponding structures in the lymph nodes associated with the generation of an adaptive immune response, including a T cell zone with mature dendritic cells, a germinal center with follicular dendritic cells and proliferating B cells, and high endothelial venules. In tumors, they orchestrate local and systemic anti-tumor responses. A correlation has been found between high densities of TLS and prolonged patient's survival in more than 10 different types of cancer. The present study is going to be retrospective, observational and non interventional. We will examine ~150 HCC or intrahepatic cholangiocarcinoma cases of Greek patients and we are going to evaluate TLS and the immune microenvironment of the tumor using a combination of histological and immunohistochemical methods. The detailed and more extensive study and understanding of the microenvironment of primary liver cancer and the interaction between cancer and immune cells will lead to new treatment perspectives improving the prognosis of this aggressive type of cancer.