

**Όνομα υποψήφιου διδάκτορος:** Νίκη Ρουγκάλα, Αιματολόγος

**Επιβλέπων Καθηγήτρια:** Μ-Χ. Κυρτσώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Θέμα:**

“ Ο ρόλος της απόπτωσης στην παθογένεια, πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία των B-non Hodgkin λεμφωμάτων με πλάσματοκυτταρική διαφοροποίηση.”

#### **Η τριμελής επιτροπή**

1. Μ-Χ. Κυρτσώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2. Π. Παναγιωτίδης, Καθηγητής Αιματολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. Ν-Α. Βύνιου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

#### **Περίληψη:**

Η απόπτωση είναι η διαδικασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (*programmed cell death*) που λαμβάνει χώρα στους πολυκύτταρους οργανισμούς. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές διαδικασίες όπως η εμβρυογένεση, η διατήρηση της ομοιόστασης και η γήρανση. Επίσης, εξασφαλίζει την εξουδετέρωση δυνητικά επικίνδυνων κυττάρων, όπως είναι τα καρκινικά, ή κυττάρων με μη επιδιορθώσιμες βλάβες. Απορρύθμιση της απόπτωσης, διαταράσσει το ισοζύγιο ανάμεσα στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται και εκείνα που αποθνήσκουν, οδηγώντας στη δημιουργία νεοπλασιών ή εκφυλιστικών νοσημάτων. Για το λόγο αυτό, βρίσκεται υπό τον έλεγχο ενός πολύπλοκου συντονιστικού δικτύου πρωτεϊνών, με αντικρουόμενη ή αλληλοσυμπληρωμένη δράση. Σε αυτό ανήκουν μεταξύ άλλων, οι κασπάσες, οι πρωτεΐνες της οικογένειας **Bcl-2**, και το αντιαποπτωτικό μόριο **p53**.

**Σκοπός:** Ο ρόλος της απόπτωσης στην πρόκληση ογκογένεσης και αντίστασης στην αντικαρκινική θεραπεία είναι αναμφισβήτητη. Ειδικά στο πλαίσιο της Αιματολογίας, έχει ιδιαίτερο αντίκτυπο στον τομέα της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας και άλλων ώριμων B-Non Hodgkin Λεμφωμάτων (**B-Non Hodgkin Lymphomas, B-NHL**). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει το ρόλο της απόπτωσης στην παθοφυσιολογία και απόκριση στη θεραπεία λεμφωμάτων με πλάσματοκυτταρική διαφοροποίηση. Εξ ορισμού, στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι πλάσματοκυτταρικές δυσκρασίες. Πλάσματοκυτταρική διαφοροποίηση μπορεί, όμως, να συμβεί σχεδόν σε οποιαδήποτε ομάδα B-NHL. Παρ'όλα αυτά, κατεξοχήν λεμφώματα με συμμετοχή κλωνικού πλάσματοκυτταρικού πληθυσμού θεωρούνται το **Λεμφοπλάσματοκυτταρικό Λέμφωμα (ΛΠΛ)**, η **Μακροσφαιριναιμία Waldenström (MW)** και τα **Λεμφώματα Οριακής Ζώνης (ΛΟΖ)**.

**Μέθοδοι:** Στη μελέτη θα λάβουν μέρος πάσχοντες από B-NHL με πλάσματοκυτταρική διαφοροποίηση, καθώς και ομάδα μαρτύρων. Η ανασκόπηση των φακέλων τόσο στη

διάγνωση όσο και κατά τη διάρκεια της πορείας των ασθενών, καθώς και η συλλογή βιολογικών δειγμάτων θα πραγματοποιηθεί ύστερα από ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεσή τους. Αρχικά, θα αναζητηθούν στον ορό, με ανοσολογική μέθοδο, τα επίπεδα μορίων όπως τα p53, FAS/FASL, bcl-2, bcl-XL, MCL-1, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη θεραπείας. Τα αποτελέσματα θα συσχετισθούν με δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και μοριακά χαρακτηριστικά. Η συνολική επιβίωση (OS), ο χρόνος έως την έναρξη θεραπείας (TTT), ο χρόνος χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) και ο χρόνος χωρίς εξέλιξη νόσου μετά την έναρξη θεραπείας επόμενης γραμμής (PFS2) θα υπολογιστούν για την μελέτη της προγνωστικής δύναμης των παραπάνω δεικτών, και το συσχετισμό με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν για την ανοσολογική και την μοριακή ανάλυση των βιολογικών υγρών και του γενετικού υλικού των ασθενών είναι η **Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης** και η **Ενζυμική Ανοσοπροσοφητική Δοκιμασία**. Η επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πραγματοποιηθεί με το πρόγραμμα **SPSS v.24**.

**Doctor candidate' s name:** Niki Rougkala, Hematologist

**Supervisor:** M-C. Kyrtseni, Associate Professor of Hematology, 1st Department of Propaedeutic Internal Medicine , National and Kapodistrian University of Athens

**Theme:**

“The role of apoptosis in pathogenicity, prognosis and response to treatment, of B-non Hodgkin Lymphomas with plasmacytic differentiation. ”

#### **The Committee**

1. M-C Kyrtseni, Associate Professor of Hematology, 1st Department of Propaedeutic Internal Medicine , National and Kapodistrian University of Athens
2. P. Panagotidis, Professor of Hematology, 1st Department of Propaedeutic Internal Medicine , National and Kapodistrian University of Athens
3. N-A Vyniou, Associate Professor of Hematology, 1st Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

#### **Abstract:**

Apoptosis is the well known procedure of programmed cell death, occurring in multicellular organisms. It has a key role in many cellular processes, including embryonic development, homeostasis, senescence. It is also vital for the elimination of potentially dangerous cells, like tumour cells or cells with unreparable damage. Inappropriate apoptosis is also a factor in many human conditions including neurodegenerative diseases and cancer. Thus, regulating apoptosis is of utmost importance, and the whole process is under the control of a delicate protein network with complementary or competitive action. Members of the above mentioned network are the family of bcl-2 protein, caspases, as well as the proapoptotic p53 molecule.



**Objectives:** In the field of Hematology, apoptosis has a well established role in the pathogenesis and resistance to treatment of many neoplasms, primarily B-cell Lymphocytic Leukemia and other low grade B-cell lymphomas. Little is known about it's function in the case of Lymphomas with plasmacytic differentiation. These are, by definition, Plasma Cell Dyscrasias, but theoretically, every type of B-cell lymphoma may have a plasmacytic component. Scope of this study is to assess the role of apoptosis in lymphomas with primarily plasmacytic differentiation, that is Waldenström's macroglobulinemia, Lymphoplasmacytic lymphoma and Marginal Zone Lymphomas.

**Methods:** First, we will detect the expression of proapoptotic and antiapoptotic molecules, like p53, FAS/FASL, bcl-2 family members (bcl-2, bcl-XL, MCL-1) in the serum of patients and controls, before and after treatment, with immunologic assays. All biological specimens will be collected with informed patient consent. Then the results will be interpreted with caution, to examine possible correlation with clinical, laboratory, molecular and cytogenetic characteristics. Of particular interest is the correlation, if any, with prognosis and response to treatment (Overall Survival, Time To Treatment, Progression Free Survival, will all be estimated). *Polymerase chain reaction* and *Enzyme linked immunosorbent assay* are the techniques to be used. Statistical analysis and data interpretation will be done with *SPSS.v.24*.