

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ:**

ΜΑΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

**ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΑΡΙΑ ΓΑΖΟΥΛΗ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΛΑΧΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΩΝ/ΝΑ ΤΗΝΙΑΚΟΥ

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:**

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ  
ΩΟΘΗΚΩΝ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:**

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (ΕΚΩ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου από γυναικολογική κακοήθεια και ο πέμπτος, κατά σειρά θνητότητας, μεταξύ όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στις γυναίκες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο ΕΚΩ διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο (FIGO III ή IV). Παρά τις προόδους, που αφορούν την αναγνώριση στη παθογένεση του ΕΚΩ των μεταλλάξεων των γονιδίων του ομόλογου ανασυνδυασμού και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών με τη χορήγηση PARP αναστολέων, η διάμεση επιβίωση των ασθενών με στάδια III και IV (περίπου 75% των περιπτώσεων) παραμένει περί τα 4 με 5 έτη. Η ευαισθησία στο πλατινούχο ανάλογο παραμένει η βάση της πρόγνωσης και αντιμετώπισης του ΕΚΩ. Η αναγνώριση των ασθενών με βάση ειδικά χαρακτηριστικά του όγκου που θα μπορούσαν να επιδείξουν μικρότερη ή μεγαλύτερη ευαισθησία στην πλατίνα και την πακλιταξέλη, αποτελεί σημαντικότερο παράγοντα τόσο προγνωστικό όσο και προβλεπτικό. Όσον αφορά την πλατίνα η επιδιόρθωση των βλαβών που προκαλεί στο DNA, γίνεται με εκτομή βάσεων, και η έκφραση της πρωτεΐνης ERCC1 έχει βρεθεί να σχετίζεται με την χημειοευαισθησία στο φάρμακο, χωρίς όμως τα αποτελέσματα των μελετών να είναι καθοριστικά. Από την άλλη μεριά η έκφραση της β-τουμπουλίνης 3 και ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου έχει συσχετιστεί με τη δραστικότητα της πακλιταξέλης.

Προγνωστικός επίσης ρόλος έχει αναγνωριστεί στη διήθηση μικροπεριβάλλοντος από T λεμφοκύτταρα.

Τα μακρά μη κωδικοποιητικά RNAs (lncRNAs) είναι ενδογενή RNAs άνω των 200 νουκλεοτιδίων, τα οποία δεν εκφράζονται σε πρωτείνες. Στον άνθρωπο έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα άνω 10.000 lncRNAs, τα οποία βρέθηκαν ότι επηρεάζουν σημαντικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως η γονιδιακή έκφραση, το μάτισμα του RNA, η τροποποίηση της χρωματίνης κ.λπ. Πιο πρόσφατα βρέθηκε ότι τα lncRNAs μπορεί να παρουσιάζουν απορρύθμιση ή να έχουν πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη διαφόρων κακοήθων νεοπλασμάτων, μεταξύ των οποίων είναι και ο ΕΚΩ. Ακόμη πολυμορφισμοί των lncRNAs μπορεί να σχετίζονται με τη πρόγνωση του ΕΚΩ αλλά επίσης και με την ευαισθησία στην πλατίνα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναλύσει αναδρομικά σε αρχειακό παθολογοανατομικό υλικό από ασθενείς με ΕΚΩ με μοριακές τεχνικές (όπως PCR-RFLP) και ανοσοϊστοχημεία την έκφραση διαφόρων παραγόντων-βιοδεικτών (lncRNAs, ERCC1, β-τουμπουλίνη 3, TILS κ.ά.) και να αξιολογήσει τη σχέση τους και να συσχετίσει την έκφρασή τους με τις επιβιώσεις (συνολική και διάμεση).

**NAME OF CANDIDATE:**

MARIOS PAPADIMITRIOU

**ADVISORY COMMITTEE:**

PROFESSOR MARIA GAZOULI (SUPERVISOR)

PROFESSOR NIKOLAOS VLACHOS

PROFESSOR KONSTANTINA TINIAKOU

**DISSERTATION TITLE:**

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS IN OVARIAN CANCER

**ABSTRACT:**

Epithelial ovarian epithelial cancer (EOC) is the leading cause of death from gynecological malignancies and the fifth most common of all malignancies in women. In most cases, EOC is diagnosed at an advanced stage (FIGO III or IV). Despite advances in the identification of pathogenic variants of genes involving in the homologous recombination (HR) repair pathway and the development of targeted therapies with PARP inhibitors, the median survival of stage III and IV patients (approximately 75% of cases) remains at about 4 to 5 years.

Sensitivity to the platinum analogues remains the basis of prognosis and treatment of EOC. The identification of patients based on specific tumor characteristics that could be more or less sensitive to platinum and paclitaxel, is a very important factor of both prognostic and predictive significance. Regarding platinum cytotoxicity, DNA induced damage is repaired by base excision, and the expression of ERCC1 protein has been found to be associated with chemosensitivity to the drug, but the results of the studies are not conclusive. On the other hand, the expression of  $\beta$ -tubulin 3 and cell cycle regulators has been associated with paclitaxel activity. A prognostic role has also been identified for T lymphocyte microenvironment infiltration.



Long non-coding RNAs (lncRNAs) are endogenous RNAs of more than 200 nucleotides that are not expressed in proteins. To date, more than 10,000 lncRNAs have been identified in humans, which have been found to affect important cellular processes, such as gene expression, RNA splicing, chromatin modification, etc. It has recently been found that lncRNAs may be deregulated or present with polymorphisms associated with the development and progression of various malignancies, including EOC. Even polymorphisms of lncRNAs may be related to EOC prognosis but also to platinum susceptibility. The aim of the present study is to analyze retrospectively in archival pathology material (paraffin blocks) from patients with EOC with molecular techniques (such as PCR-RFLP) and immunohistochemistry the expression of various biomarkers (lncRNAs, ERCC1,  $\beta$ -tubulin 3, TILS, etc.) to evaluate their relationship and correlate their expression with survival (total and median).