



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Όνομα Υποψήφιας Διδάκτορος: **Μαριάννα Γρινιεζάκη**

Τριμελής Επιτροπή:

- **Τσιριγώτης Παναγιώτης**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπων)
- **Καστρίτης Ευστάθιος**, Καθηγητής Θεραπευτικής/ Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
- **Τσιτσιλώνη Ουρανία**, Καθηγήτρια Ανοσολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τίτλος Διατριβής: «Μελέτη των μηχανισμών αντίστασης στην ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα»

Περίληψη:

Η ανοσοθεραπεία με κύτταρα CAR-T, μονοκλωνικά (mAbs) και διειδικά αντισώματα (BiAbs) έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία του καρκίνου, βελτιώνοντας σημαντικά τα ποσοστά απόκρισης και συνολικής επιβίωσης των ασθενών με ορισμένους τύπους αιματολογικών κακοηθειών, όπως είναι το πολλαπλούν μυέλωμα και το λέμφωμα non Hodgkin. Παρόλο που οι ανοσοθεραπείες αυτές είναι πολλά υποσχόμενες, υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης της αποτελεσματικότητάς τους, καθώς τόσο το ποσοστό των ασθενών που δεν αποκρίνονται στη θεραπεία όσο και αυτών που υποτροπιάζουν μετά τη θεραπεία, παραμένει υψηλό. Το γεγονός αυτό είναι πιθανόν να οφείλεται στη σχετιζόμενη με την ασθένεια δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, και κυρίως, στην ανοσοκατασταλτική επίδραση του μικροπεριβάλλοντος (TME) που δυσχεραίνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η παρούσα διατριβή αποσκοπεί στην εκτενή εξέταση των μηχανισμών αντίστασης στην ανοσοθεραπεία, εστιάζοντας στην ανάλυση της ανοσοαπόκρισης και της βιολογίας των κυττάρων-στόχων, με επίκεντρο τους ασθενείς με λέμφωμα non-Hodgkin και με πολλαπλούν μυέλωμα, στους οποίους θα χορηγηθούν μονοκλωνικά (mAbs) ή διειδικά αντισώματα (BiAbs) ως μονοθεραπεία, και των οποίων το προσδόκιμο ζωής εκτιμάται πως θα είναι άνω των 6 μηνών. Συγκεκριμένα, οι στόχοι της Διδακτορικής διατριβής είναι: 1) να μελετηθεί η επίδραση της θεραπείας με μονοκλωνικά και διειδικά αντισώματα στην ικανότητα απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος, στο

περιφερικό αίμα και στο μικροπεριβάλλον του όγκου, σε ασθενείς με λέμφωμα non-Hodgkin και με πολλαπλούν μυέλωμα και 2) να ταυτοποιηθούν οι παράμετροι που σχετίζονται με την αποτυχία της επαγωγής του ανοσοποιητικού συστήματος ή με την επακόλουθη αδυναμία απόκρισης στη θεραπεία. Για το σκοπό αυτό, θα συλλεχθούν δείγματα περιφερικού αίματος, ορού, πλάσματος και μυελού των οστών τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές κατά της διάρκεια της θεραπείας, έως και 18 μήνες μετά. Θα χρησιμοποιηθούν διάφορες προηγμένες τεχνικές για την απάντηση των επιστημονικών ερωτημάτων, όπως είναι η πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής για την ανάλυση των ανοσοφαινοτύπων, η ανοσοϊστοχημία για την αξιολόγηση του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου σε FFPE δείγματα μυελού των οστών, η τεχνική ELISA για την αξιολόγηση των διαλυτών επιπέδων BCMA και η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Τα ευρήματα της παρούσας Διατριβής, θα συμβάλλουν στον προσδιορισμό και την κατανόηση καίριων παραγόντων που επηρεάζουν την αποτυχία των συγκεκριμένων ανοσοθεραπειών, προκειμένου να αναπτυχθούν νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας αυτών.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Name of Phd Candidate: **Marianna Griniezaki**

Advisory Committee:

- **Tsirigotis Panagiotis**, Professor in Hematology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens (Επιβλέπων)
- **Kastritis Efstathios**, Professor in Clinical Therapeutics/ Internal Medicine-Oncology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens
- **Tsitsiloni Ourania**, Professor in Immunology, Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens

Doctorate title: **“Study of Resistance Mechanisms to Immunotherapy in Patients with Malignant Hematological Diseases”**

Summary

Immunotherapy with CAR-T cells, monoclonal antibodies (mAbs) and bi-specific antibodies (BiAbs) has revolutionized cancer treatment, significantly improving response rates and overall survival of patients with certain types of hematological malignancies, such as multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. Although these immunotherapies are promising, there is room for improving their effectiveness, as both the percentage of patients who do not respond to treatment and those who relapse after treatment remain high. This is likely to be due to disease-related immune dysfunction, and in particular, to the immunosuppressive effect of the microenvironment (TME) which hampers the effectiveness of treatment. The current PhD thesis aims to comprehensively examine the mechanisms of resistance to immunotherapy, focusing on the analysis of the immune response and target cell biology, regarding patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma, who will be administered monoclonal antibodies (mAbs) or bi-specific antibodies (BiAbs) as monotherapy, and whose life expectancy is estimated to be more than 6 months. Specifically, the objectives of this PhD thesis are: 1) to study the effect of treatment with monoclonal and bispecific antibodies on the immune system's ability to respond, in the peripheral blood and

tumor microenvironment in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma and 2) to identify the parameters associated with the failure of immune system induction or the subsequent failure to respond to treatment. For this purpose, peripheral blood, serum, plasma and bone marrow samples will be collected both before the start of treatment and at predefined time points during treatment, up to 18 months afterwards. Several advanced techniques will be used to answer the scientific questions, such as multiparameter flow cytometry for immunophenotyping, immunohistochemistry to evaluate the tumor immune microenvironment in FFPE bone marrow samples, ELISA technique to evaluate soluble BCMA levels and statistical analysis of the results. The findings of this thesis will contribute to the identification and understanding of key factors that influence the failure of specific immunotherapies, in order to develop new strategies to improve their effectiveness.