

Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: «Μήκος τελομερών και φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου: Συσχέτιση με την ανάπτυξη της νόσου και την ανταπόκριση σε anti-TNF θεραπεία»

Υποψήφιος Διδάκτωρ: Στραβοδής Γεώργιος

Τριμελής Επιτροπή:

1. Παπακωνσταντίνου Ιωάννης, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
2. Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας-Νανοϊατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Μπάμιας Γεώργιος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Περίληψη

Τα τελομερή είναι εξειδικευμένες δομές νουκλεοπρωτεϊνών που βρίσκονται στο τέλος των γραμμικών χρωμοσωμάτων και η τελομεράση είναι το ένζυμο που ευθύνεται για την επιμήκυνση των τελομερών. Η τριβή των τελομερών προκαλείται από πολλούς παράγοντες όπως η αντιγραφή, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή. Τα κύτταρα με κοντά τελομερή είναι ικανά να προκαλέσουν φλεγμονή μέσω μη κυτταρικού αυτόνομου τρόπου. Με τις υπάρχουσες γνώσεις υπάρχει ένα κενό στην κατανόηση για το ποιο γεγονός προηγείται στις περισσότερες φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Πολλές μελέτες έχουν καταφέρει να συνδέσουν τη χρόνια φλεγμονή με τη διαταραχή της βιολογίας των τελομερών/τελομεράσης, ένα φαινόμενο που συμβάλλει μεταξύ άλλων στην έκπτωση του ανοσοποιητικού συστήματος αυτών των ασθενών.

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), συμπεριλαμβανομένης της Νόσου του Crohn (NC) και της Ελκώδους Κολίτιδας (ΕΚ), είναι χρόνιες πολυπαραγοντικές ασθένειες που προκαλούνται από γενετική προδιάθεση, περιβαλλοντικές αλλαγές, μη φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου και δυσλειτουργία της ανοσοαπόκρισης που οδηγεί σε υπερβολική φλεγμονή του εντέρου.

Βασικό θεραπευτικό εργαλείο για την διαχείριση των ΙΦΝΕ είναι οι βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν τον TNF (αντι-TNF παράγοντες) με κύριους εκπροσώπους την ινφλιξιμάβη (infliximab) και την αδαλιμουμάβη (adalimumab). Ο αντίκτυπος της δυσλειτουργίας των τελομερών στο γαστρεντερικό σύστημα έχει μελετηθεί, υποδεικνύοντας μια συσχέτιση μεταξύ της δυσλειτουργίας των τελομερών και της ανάπτυξης των ΙΦΝΕ και κυρίως της ΕΚ.

Η μελέτη αυτή έχει ως πρωταρχικό στόχο να εκτιμήσει τη συσχέτιση του μήκους των τελομερών με την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ και αν παρατηρείται διαφορά στο μήκος των τελομερών σε πιο εύκολα προσβάσιμα δείγματα όπως το ολικό αίμα, ικανή ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιομάρτυρας για την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Κύριος στόχος της μελέτης είναι να εκτιμηθεί αν το μήκος των τελομερών μπορεί να συσχετιστεί με την ανταπόκριση στην anti-TNF θεραπεία σε ΙΦΝΕ ασθενείς. Ανώτερος στόχος είναι να επιβεβαιωθεί αν η χρήση του μήκους των τελομερών μπορεί να αποτελέσει βιομάρτυρα για την πρόγνωση των νόσων αλλά και πρόβλεψης της ανταπόκρισης της θεραπείας.

Βασική επιδίωξη της μελέτης είναι η εύρεση προγνωστικών παραγόντων, τόσο για την νόσο της Ελκώδους Κολίτιδας όσο και της Crohn, η οποία θα συνεισφέρει και θα δύναται να κατευθύνει προς εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με δυνατότητα πρόβλεψης της απόκρισης ή όχι του εκάστοτε ασθενούς.

PhD Thesis: "Telomere length and inflammatory bowel diseases: Association with disease progression and response to anti-TNF therapy"

PhD Candidate: Stravodimos Georgios

Advisory Committee:

1. Papakonstantinou Ioannis, Professor of Surgery, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, (Supervisor)
2. Gazouli Maria, Professor of Biology-Nanomedicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
3. Mpamias Georgios, Professor of Gastroenterology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Summary

Telomeres are specialized nucleoprotein structures located at the end of linear chromosomes, and telomerase is the enzyme responsible for lengthening telomeres. Telomere attrition is caused by many factors including replication, oxidative stress and inflammation. Cells with short telomeres are capable of inducing inflammation. With existing knowledge there is a gap in understanding as to which event precedes in most inflammatory conditions.

Many studies have been able to link chronic inflammation with the disruption of telomere/telomerase biology, a phenomenon that contributes among other things to the decline of the immune system of these patients.

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (NC) and ulcerative colitis (UC), are chronic multifactorial diseases caused by genetic predisposition, environmental changes, abnormal gut microbiota, and dysfunction of the immune response leading to excessive inflammation of the intestine.

A basic therapeutic tool for the management of IBD is the biological agents that target TNF (anti-TNF agents), with infliximab and adalimumab being the main representatives. The impact of telomere dysfunction on the gastrointestinal system has been studied, indicating a correlation between telomere dysfunction and the development of IBD and especially UC.

The primary objective of this study is to assess the association of telomere length with the development of IBD and if a difference in telomere length is observed in more easily accessible samples such as whole blood, sufficient to be used as a biomarker for the development of IBD. The main objective of the study is to assess whether telomere length can be associated with response to anti-TNF therapy in IBD patients. The ultimate goal is to confirm whether the use of telomere length can be a biomarker for the prognosis of diseases and also for predicting treatment response.

The main aim of the study is to find prognostic factors, both for Ulcerative Colitis and Crohn's disease, which will contribute and may direct towards personalized therapeutic approaches, with the possibility of predicting the response or not of each patient.