

**Ονοματεπώνυμο Υποψήφιου Διδάκτορα :** Σταματοπούλου Αλεξάνδρα

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :** Οι κ.κ. 1) Μαρία Ρουμπελάκη (Επιβλέπουσα)

2) Αριστείδης Ηλιόπουλος

3) Μαρία Ξυλούρη

**Τίτλος Διατριβής :** «Επιλεκτική τροποποίηση εξωκυττάρων κυστιδίων προερχόμενων από μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα για την θεραπεία ασθενειών του ήπατος»

### **Περίληψη**

Μία από τις πιο θανατηφόρες ασθένειες του ήπατος είναι η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) που αποτελεί ταχεία επιδείνωση της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας, η οποία συνδέεται με την εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι επικρατέστεροι αιτιολογικοί παράγοντες παγκοσμίως είναι δύο: η ιογενής ηπατίτιδα και η κατανάλωση ηπατοτοξικών φαρμάκων<sup>1</sup>. Μέχρι σήμερα, η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη επιτυχημένη διαδικασία για την AHF με περιορισμούς που σχετίζονται με την έλλειψη οργάνων δότη και τη δια βίου ανοσοκατασταλτική θεραπεία<sup>2-4</sup>. Τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση η κυτταρική θεραπεία με μεσεγχυματικά βλαστικά/στρωματικά κύτταρα (Mesenchymal stem/stromal cells, MSCs). Οι θεραπευτικές εφαρμογές των MSC προσφέρουν ηπατοπροστασία και ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας, ιδιαίτερα σε μοντέλα προκλινικής νόσου AHF<sup>5,6</sup>. Ομοίως, στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, οι περιορισμοί στις κυτταρικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη διαθεσιμότητα δότη που επιδεινώνεται από τον μεγάλο αριθμό κυττάρων και την περιορισμένη μεταμόσχευση<sup>7</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ηπατοειδικές θεραπείες που βασίζονται σε MSCs θα μπορούσαν να έχουν θετικό αποτέλεσμα για τις ηπατικές ασθένειες κυρίως λόγω της τους δράσης<sup>7</sup>. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει την έκκριση υδατοδιαλυτών παραγόντων που συμμετέχουν στην ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της φλεγμονής, της απόπτωσης κ.α. Ανάμεσα στους παράγοντες που εκκρίνουν βρίσκονται τα εξωσώματα. Τα α-κυτταρικά αυτά προϊόντα, μεγέθους 40-100 nm, αποτελούνται από ένα διπλό στρώμα λιπιδίων με κυριότερα την χοληστερόλη, και μεταφέρουν ένα ετερογενές φορτίο αποτελούμενο από κυτοσολικές πρωτεΐνες όπως ακτίνη, τουμπουλίνη, πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSP70/90), τετρασπανίνες (CD63/CD9), λιπίδια, DNA και

RNAs<sup>8</sup>. Το εκκρίτωμα των MSC κυττάρων μπορεί να παρουσιάσει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των εφαρμογών που βασίζονται σε κύτταρα όπως η έλλειψη ανοσογονικότητας, η ευκολία στην παραγωγή και αποθήκευση με μη τοξική κρυοσυντήρηση καθώς και η ευκολία χειρισμού για ασφάλεια και δοσολογία ως κοινός φαρμακευτικός παράγοντας<sup>9,10</sup>.

**Ph.D Candidate Name :** Stamatopoulou Alexandra

**Supervising Committee:** 1) Maria Roubelakis (Supervisor)

2) Aristides Eliopoulos

3) Maria Xilouri

**Thesis Title** “Selective modification of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal/stem cells for the treatment of liver diseases”

### **Abstract**

One of the most lethal liver diseases is acute liver failure (AHF) which is a rapid deterioration of hepatocellular function, which is associated with the onset of hepatic encephalopathy. The most predominant etiological factors are: the viral hepatitis and the consumption of hepatotoxic drugs<sup>1</sup>. To date, liver replacement is the sole successful procedure for AHF with concomitant limitations related to donor organ shortage and life-long immunosuppressive therapy<sup>2-4</sup>. In recent years, cell therapy with the use of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) has been proposed as a promising therapeutic approach. Therapeutic applications based on MSCs offer hepatoprotection and modulation of the inflammatory process, particularly in preclinical AHF disease models<sup>5,6</sup>. Similarly, to solid organ transplantation, limitations in cellular approaches include donor availability exacerbated by high number of cells and limited engraftment. Recent studies have shown that MSC-based liver-specific therapies could benefit liver diseases mainly due to their paracrine effects<sup>7</sup>. This term includes the secretion of water-soluble factors that participate in the regulation of cell proliferation, inflammation, apoptosis, etc. Exosomes are among the factors that they secrete. These cell-free products are typically 40-100 nm in diameter, consist of a double layer of lipid molecules- mainly cholesterol- and carry a heterogeneous cargo consisting of cytosolic proteins such as actin, tubulin, heat shock proteins (HSP70/90), tetraspanins (CD63 /CD9), lipids, DNA and RNAs<sup>8</sup>. Recent studies have demonstrated that MSC secretome may present considerable advantages over intact cell-based applications such as lack of immunogenicity, ease in manufacturing and storage with nontoxic cryopreservation as well as ease in manipulation for safety and dosage as common pharmaceutical agent<sup>9,10</sup>.