



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ | DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE

Προς: Τμήμα Ιατρικής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης

Θέμα Διατριβής στην Ελληνική και Αγγλική Γλώσσα:

«ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ»

“NEUTROPHIL PLASTICITY AND REGULATION OF THE INFLAMMATORY RESPONSE”

Υποψήφια Διδάκτωρ:

Αντωνιάδου Χριστίνα, Ειδικευόμενη Παθολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

-Σκένδρος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας (επιβλέπων καθηγητής)

-Μητρούλης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

-Παπαγώρας Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας

Ιούλιος 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η διαφορική διάγνωση της μεγάλης ποικιλίας των φλεγμονωδών καταστάσεων και η έγκαιρη επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπείας για κάθε ασθενή, παραμένουν από τις σημαντικότερες προκλήσεις στην ιατρική παγκοσμίως. Η φλεγμονή αποτελεί κοινό παρονομαστή για ένα ευρύτατο φάσμα νοσημάτων, όπως λοιμώδη, αυτοάνοσα, αυτοφλεγμονώδη και νεοπλασματικά, ενώ κυρίαρχο ρόλο στην ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης κατέχουν τα ουδετερόφιλα, ο πολυπληθέστερος τύπος λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος.

Τα ουδετερόφιλα επιτυγχάνουν την αντιμικροβιακή και φλεγμονώδη δράση τους με τους μηχανισμούς της φαγοκυττάρωσης, της αποκοκκίωσης και της απελευθέρωσης εξωκυττάρια ουδετεροφιλικών δικτύων/παγίδων (Neutrophil Extracellular Traps/NETs). Τα NETs αποτελούν εξωκυττάρια σχηματισμούς από δίκτυα χρωματίνης πάνω στα οποία βρίσκονται προσκολλημένες πρωτεΐνες προερχόμενες από τα κοκκία και το κυτταρόπλασμα των ουδετερόφιλων. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, τα ουδετερόφιλα, όπως και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί, εμφανίζουν πλαστικότητα, δηλαδή έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζονται φαινοτυπικά και λειτουργικά, ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχονται από το μικροπεριβάλλον κάθε νόσου. Η πλαστικότητά τους έχει ως αποτέλεσμα την διαφορετική πρωτεϊνική τους σύσταση, και κατά συνέπεια των NETs που απελευθερώνουν, ανάλογα με την υποκείμενη κατάσταση/νόσο.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να μελετηθεί πώς η πλαστικότητα των ουδετεροφίλων σχετίζεται με τη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης σε καταστάσεις λοίμωξης ή άσηπτης φλεγμονής. Πρόκειται για μη παρεμβατική μελέτη, που θα εκπονηθεί στο Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας και στην Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική του Δ.Π.Θ. Για την πραγματοποίησή της θα συλλεχθούν δείγματα περιφερικού αίματος από ασθενείς με πυρετό/φλεγμονή αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, ενεργό αυτοάνοσο ή αυτοφλεγμονώδες νόσημα και λοίμωξη/σήψη, σύμφωνα με τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια. Θα χρησιμοποιηθεί αντίστοιχη ομάδα υγιών μαρτύρων. Στόχοι της μελέτης αποτελούν: α) η διερεύνηση της λειτουργικής ικανότητας των ουδετεροφίλων να σχηματίζουν NETs, β) η μελέτη της ρύθμισης του σχηματισμού και της δράσης των NETs, γ) ο προσδιορισμός ουδετεροφιλικών πρωτεϊνών που εκφράζονται ενδοκυττάρια και στα NETs, και δ) η συσχέτιση μοριακών δεικτών των ουδετεροφίλων με τον κλινικό φαινότυπο της φλεγμονής.

SUMMARY

The differential diagnosis of the wide variety of inflammatory conditions, as well as the timely selection of the appropriate treatment for each patient, remain among the most important unmet medical needs today. Inflammation is a common denominator for a broad range of disorders, such as infectious, autoimmune, autoinflammatory and neoplastic diseases. Neutrophils, the most abundant type of leukocytes in peripheral blood, play a key role in the regulation of the inflammatory response.

Neutrophils exert their antimicrobial and anti-inflammatory action by the mechanisms of phagocytosis, degranulation and release of neutrophil extracellular traps (NETs). NETs are extracellular networks of chromatin fibers decorated with active nucleic and cytoplasmic proteins. Recent studies indicate that neutrophils exhibit substantial plasticity and express a wide variety of surface receptors that gives them the ability to respond quickly to disease environmental cues and undergo transcriptional reprogramming that allows them to acquire disease specific phenotypes. Their plasticity results in their diverse protein composition depending on the underlying condition or disease. This implies that plasticity of neutrophils is reflected also onto the NETs that they release.

The main aim of this PhD study is to investigate how the plasticity of neutrophils is associated with the inflammatory response in infectious or aseptic conditions. This is a non-interventional study, which will be held at the Laboratory of Molecular Hematology and at the First Department of Internal Medicine of the Democritus University of Thrace (DUTH). Peripheral blood samples will be collected from patients with fever/inflammation of unknown origin, active autoimmune or autoinflammatory diseases, and infections/sepsis, according to standard diagnostic criteria. Samples from healthy individuals will be used as control. Objectives of the study include: a) to investigate the functional capacity of neutrophils to form NETs, b) to study how NET formation is regulated, c) to determine disease specific neutrophil proteins and NET-associated proteins, and d) to associate neutrophil/NET molecular markers with different clinical inflammatory phenotypes.