

## **Τίτλος: Μελέτη της συσχέτισης της εντερικής μικροχλωρίδας και του υποκειμένου ανοσολογικού συστήματος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ με σκοπό την ανάδειξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων**

**Υποψήφια διδάκτωρ:** Γεσθημανή Ταραπατζή

**Επιβλέπων:** Στέργιος Βραδέλης

**Μέλη Τριμελούς:** Ευάγγελος Μανωλόπουλος, Γεώργιος Κολιός

**Εισαγωγή:** Η Νόσος Crohn (Crohn's disease) και η Ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative colitis) αποτελούν τις κυρίαρχες Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και χαρακτηρίζονται από χρόνια εκτεταμένη φλεγμονή και διατάραξη της αρχιτεκτονικής του γαστρεντερικού σωλήνα, αποτέλεσμα υπερενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένας από τους κύριους παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση των ΙΦΝΕ είναι η αλληλεπίδραση του οργανισμού με την εντερική μικροχλωρίδα, με τα προβιοτικά σκευάσματα να έχουν θετικό ρόλο, και πρόσφατες μελέτες να υποστηρίζουν την πιθανή συμβολή τους στην επούλωση τραυμάτων.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος ατόμων με ΙΦΝΕ, η σύγκριση της με αυτή υγιών μαρτύρων, καθώς και η μελέτη της αλληλεπίδρασης μικροβιακών στελεχών της χλωρίδας και των μεταβολικών τους στοιχείων με κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Απώτερος σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η ταυτοποίηση πιθανών νέων στόχων για την ανάπτυξη αντι-ινωτικών και αντι-φλεγμονωδών θεραπειών.

**Μέθοδοι:** Θα ληφθούν ενδοσκοπικές βιοψίες παχέος εντέρου και δείγματα κοπράνων από άτομα με Νόσο Crohn, άτομα με Ελκώδη κολίτιδα και φυσιολογικούς μάρτυρες. Το εντερικό μικροβίωμα από τα κόπρανα, τα υπερκείμενα των βιοψιών και τις εντερικές βιοψίες θα αναλυθεί και θα χαρακτηριστεί ως προς τη σύσταση των μικροβιακών πληθυσμών και τους μεταβολίτες αυτών. Επιπρόσθετα, θα μελετηθεί η επίδραση που έχουν οι συγκεκριμένοι πληθυσμοί, καθώς και γνωστά προβιοτικά στελέχη, στον ινωτικό και φλεγμονώδη φαινότυπο των ανθρώπινων εντερικών υποεπιθηλιακών μυοϊνοβλαστών, που θα απομονωθούν από τις ενδοσκοπικές βιοψίες, των επιθηλιακών κυτταροσειρών Caco-2 και HT-29, καθώς και εντερικών οργανιδίων.

**Αναμενόμενα Αποτελέσματα και Συμπεράσματα:** Έχοντας χαρακτηρίσει τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος ατόμων με ΙΦΝΕ, η σύγκριση της με αυτή υγιών μαρτύρων, αλλά και η μελέτη της αλληλεπίδρασης μικροβιακών στελεχών της χλωρίδας και των μεταβολικών τους στοιχείων με διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς του εντερικού βλεννογόνου, θα προσφέρουν περαιτέρω πληροφορίες όσον αφορά στην ανοσοπαθολογία του εντερικού βλεννογόνου και στους μηχανισμούς που τον επηρεάζουν. Τα αποτελέσματα

της παρούσας μελέτης θα προσφέρουν πιθανούς νέους ανοσοπαθολογικούς στόχους, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αντι-ινωτικών και αντι-φλεγμονωδών επικουρικών θεραπειών για τις ΙΦΝΕ, χρησιμοποιώντας ήδη γνωστά προβιοτικά στελέχη, και ταυτόχρονα βελτιστοποιώντας τις δόσεις και τους συνδυασμούς τους.

# **Title: Study of the interactions between the microbiota and the gut immune system in IBD patients in order to provide new therapeutic strategies**

**PhD candidate:** Gesthimani Tarapatzi

**Supervisor:** Stergios Vradelis

**Advisory committee:** Evangelos Manolopoulos, George Kolios

**Background:** Crohn's disease (CD) and Ulcerative colitis (UC) are the most common Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and are characterized by chronic and relapsing/remitting inflammation of the gastrointestinal tract, as a result of the immune system's overactivation, due to both genetic and environmental factors. The importance of the interactions between the host and the gut microbiota for the development of IBD is often highlighted, and therefore probiotics may play a positive role, with recent literature suggesting that they might support mucosal healing and could be used as supplementary therapeutic approaches.

**Aim:** This study focuses on analyzing the composition of the gut microbiota and their key metabolites in IBD patients' stool and biopsy samples, and compare them with those of healthy control samples. Furthermore, the *in vitro* eubiotic and dysbiotic interactions between known probiotic strains and various gut cell populations will be assessed, in order to identify pathways and metabolites that can alter the immunopathological cascades of fibrosis and inflammation and could be used as novel therapeutic targets.

**Methods:** Endoscopic gut biopsies from patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, and healthy controls will be collected. The gut microbiota, their microbiome and metabolites from stool, biopsy and biopsies' supernatants samples will be analyzed and characterized. In addition, the fibrotic and inflammatory effect of those microorganisms, as well as the effect of known probiotic strains, will be assessed on human biopsy-isolated colonic subepithelial myofibroblasts, epithelial cell lines HT-29 and Caco-2 and intestinal organoids.

**Expected Results and Conclusions:** The composition, interactions and metabolome of the gut microbiota of IBD patients will be characterized, compared to that of healthy controls and associated with the immunopathological procedures of different cell populations contributing to fibrosis and inflammation, providing biomarkers and new information regarding IBD development, diagnosis and course. In addition, due to the identification of the microbial mediators and mechanisms involving known probiotic strains, new anti-fibrotic and anti-inflammatory therapeutic targets will be identified, including the optimal dosage and combinations of them in order to be use them as an auxiliary IBD treatment.