

**Υποψήφια Διδάκτορας : Απαλάκη Παρασκευή**

**Επιστημονικός Υπεύθυνος : Αικατερίνη Αλεξίου-Χατζάκη**

**Τριμελής επιτροπή: Αικατερίνη Αλεξίου-Χατζάκη, Νικόλαος Παπάνας, Γεώργιος Γαρίνης**

## **«Ελεύθερα κυττάρων νουκλεϊκά οξέα στην παχυσαρκία και στον διαβήτη: κλινικές εφαρμογές και νέοι θεραπευτικοί στόχοι»**

Τα ελεύθερα κυττάρων κυκλοφορούντα νουκλεϊκά οξέα (ccfNA), DNA και RNA, ελευθερώνονται στην κυκλοφορία ενός οργανισμού υπό φυσιολογικές συνθήκες και μπορεί να ανιχνευτούν σε όλα -σχεδόν- τα βιολογικά υγρά. Συνήθως, ελευθερώνονται με κανονικές κυτταρικές λειτουργίες, νεκρωτικές και αποπτωτικές διαδικασίες. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις ccfDNA σε οργανισμούς που νοσούν από ασθένειες, μεταξύ των οποίων συνήθως εμφανίζονται διαφορετικοί τύποι καρκίνου και καρδιαγγειακές παθήσεις. Ακόμη, πρόσφατες ενδείξεις υποστηρίζουν πως το ccfDNA συμβάλλει ως μόριο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2), παρόλα αυτά οι μηχανισμοί δράσης του δεν έχουν διερευνηθεί. Καθώς ο διαβήτης έχει χαρακτηριστεί ως η νέα πανδημία της σύγχρονης εποχής και με περιστατικά ασθενών τριπλάσια σε αριθμό την τελευταία τριακονταετία, κρίνεται απαραίτητη η αναζήτηση νέων, πιο αποτελεσματικών και λιγότερο παρεμβατικών μεθόδων πρόγνωσης και διάγνωσης του καθώς και νέων φαρμάκων. Τα ccfNA είναι «ενεργά» μόρια και ενδέχεται να εμπλέκονται στο μηχανισμό ανάπτυξης της ανοχής στην γλυκόζη και κατ' επέκταση του ΣΔΤ2, φαινόμενα που σχετίζονται άμεσα με την παχυσαρκία. Η συγκεκριμένη πρόταση προσανατολίζεται στη μελέτη των φλεγμονωδών και ανοσο-μεταβολικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται σε περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων ccfNAs στην κυκλοφορία οργανισμού με υπόβαθρο παχυσαρκίας ή/και ΣΔΤ2. Προβλέπεται να διεξαχθεί σε προκλινικά μοντέλα και ασθενείς. Η βαθύτερη κατανόηση των βιολογικών μονοπατιών που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας και την εμφάνιση ανοχής στην ινσουλίνη θα συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη στοχευμένων και πιο αποτελεσματικών μεθόδων πρόγνωσης, διάγνωσης και θεραπείας.

***Λέξεις κλειδιά:** ελεύθερο κυττάρων κυκλοφορούν νουκλεϊκό οξύ (ccfNA), φλεγμονή λιπώδους ιστού, ανοσο-μεταβολισμός, ανοχή στην ινσουλίνη, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2)*

## **“Cell-free nucleic acids in obesity and diabetes; clinical implications and new therapeutic targets”**

Circulating cell free nucleic acids (ccfNA) are naturally deposited in the circulation of an organism and can be detected in almost all biological fluids. They are created either by normal cellular activities or necrotic and apoptotic processes. Contemporary data indicate that the concentration of free nucleic molecules is elevated in the periphery during abnormal medical conditions and diseases, like in different types of cancer and cardiovascular diseases. Still, there is lack of evidence addressing the role of ccfNA in Type 2 diabetes mellitus (T2DM). T2DM has been characterized as the new pandemic, with the number of patients increasing 3-fold the last 30 years. The urgent need of finding new, efficient, less invasive, and more targeted methods of prediction and diagnosis of T2DM for precision management as well as additional/alternative/optimized pharmacotherapy lead us to investigate ccfNA. These ‘active’ molecules may answer important questions over the pathophysiology of insulin resistance that can result in T2DM and has been associated to obesity. The orientation of this project includes investigation of the inflammatory and immuno-metabolic pathways that may be activated through aberrant ccfNA in pre-clinical models and patients. The better understanding of the regulation of an obese-diabetic organism may present new targets which can be exploited therapeutically.

**Key words:** *circulating cell free nucleic acid (ccfNA), adipose tissue inflammation, immune-metabolism, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (T2DM)*