

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Αξιολόγηση των μορίων miRNA ως βιοδεικτών στην χρόνια ηπατίτιδα Β

Υποψήφια Διδάκτορας: Σκεύα Αικατερίνη

Τριμελής Επιτροπή:

1. Πανοπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας
2. Μιμίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας
3. Χλίχλια Αικατερίνη, Καθηγήτρια Μοριακής Ανοσοβιολογίας

Εισαγωγή: Βασικοί δείκτες της χρόνιας ηπατικής νόσου είναι, η ανίχνευση του αντιγόνου S, ο προσδιορισμός των επιπέδων του HBV DNA (>2000 IU/ml), η μέτρηση των επιπέδων της ALT (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) και η παρουσία ιστολογικών ευρημάτων. Τα μέχρι τώρα θεραπευτικά σχήματα (NAs) στοχεύουν στην διακοπή της μεταγραφικής διαδικασίας του δίκλωνου κυκλικού χρωμοσώματος (cccDNA) του ιού. Ωστόσο, ο ενδοηπατικός του εντοπισμός γίνεται επεμβατικά μετά από βιοψία. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν το προγενωμικό RNA (pgRNA) ως πιθανό επικουρικό δείκτη της ενεργής μεταγραφικής δραστηριότητας του ιού. Επιπλέον, μικρομόρια, όπως τα microRNAs (miRNAs) φαίνεται να συμβάλλουν μέσω της διαφορικής τους έκφρασης, στην σταδιοποίηση των ασθενών σε επιμέρους ειδικότερες κατηγορίες, αναδεικνύοντας, τον ρόλο τους ως δεικτών σταδιοποίησης της νόσου.

Σκοπός: Η ανάδειξη των miRNAs ως βιοδεικτών διαφορικής έκφρασης στα επιμέρους στάδια της χρόνιας ηπατίτιδας Β, με στόχο την καθοδήγηση της θεραπευτικής αγωγής και η χρήση του pgRNA, ως επικουρικού δείκτη της μεταγραφικής δραστηριότητας του ιού σε συνδυασμό με τους ήδη γνωστούς διαγνωστικούς δείκτες.

Μέθοδοι: Θα συλλεχθούν ορός και πλάσμα από ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, διάφορων σταδίων κατά EASL. Θα μελετηθούν οι πιθανοί βιοδείκτες με μεθόδους αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS), κυτταρομετρίας ροής και ποσοτικής RT-PCR.

Αναμενόμενα αποτελέσματα: Από την μελέτη αυτήν αναμένεται να αναδειχθούν συγκεκριμένα μοτίβα διαφορικής έκφρασης miRNAs, για την σταδιοποίηση της νόσου και την πρόγνωση μετά την θεραπεία. Επιπλέον, θα αξιολογηθεί το pgRNA ως πιθανός δείκτης της μεταγραφικής δραστηριότητας του ιού, σχετιζόμενος με την πορεία και την ανταπόκριση στην θεραπεία.

THESIS TITLE: Evaluation of miRNA molecules as possible biomarkers in chronic hepatitis B

PhD Candidate : Skeva Aikaterini

Tree-member Committee:

1. Maria Panopoulou, Associate Professor of Microbiology
2. Konstantinos Mimidis , Professor of Pathology
3. Chlichlia Aikaterini, Professor of Molecular Immunobiology

Introduction: HBV is a DNA virus that infects the host cells, by creating a covalently closed circular domain (cccDNA). Until now the indexes that have been evaluated for the chronic hepatitis B are HBV DNA levels (>2000 IU/ml), the ALT levels and liver biopsy findings. The therapeutic process includes nucleos(t)ide analogs (NAs), that aim the transcriptional device of cccDNA. However, the intrahepatic cccDNA can be determined only by liver biopsy. Possible biomarkers detectable in serum, like pre-genomic RNA (pg-RNA), could be used as surrogate markers. In accordance to this miRNAs differential expression has newly been proposed as HBV illness stage indicator. As a result they can determine precisely the illness stage and guide the therapeutic procedure.

Aim: This study aims to investigate a strong relation between the HBV illness stages and the expression motif of specific miRNAs, which may function as possible stage features, and suggest pg-RNA as an accurate, surrogate index for active cccDNA transcription accompanied to the already existing diagnostic markers.

Materials: Samples from patients, usually visiting our hospital's hepatological office, will be collected and examined for miRNA expression motifs and pg-RNA levels. These EDTA plasma and serum samples will be classified according to EASL and processed with state of the art technologies like; Next Generation Sequencing, quantitative rtPCR and flow cytometry.

Expected results: The expected results aim to set light both on the miRNAs differential expression and pg-RNA levels in each stage of HBV illness; this approach could delineate the EASL classification criteria, predict the post therapeutic evaluation, and determine diagnostic features for cccDNA active transcription and therapy response. Especially, miR122 and pgRNA levels seem to be increased through illness deterioration, with the latter to be easily detectable already from the first illness stages.

1. EASL. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017 vol. 67 j 370–98.
2. Loureiro D, Tout I, Narguet S, Benazzouz SM, Mansouri A, Asselah T. miRNAs as Potential Biomarkers for Viral Hepatitis B and C. 2020;12(12):1440.
3. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research*. 2020;182:104925.
4. Lin N, Ye A, Lin J, Liu C, Huang J, Fu Y, et al. Diagnostic Value of Detection of Pregenomic RNA in Sera of Hepatitis B Virus-Infected Patients with Different Clinical Outcomes. 2020;58(2):e01275-19.
5. Ji F, Yang B, Peng X, Ding H, You H, Tien P. Circulating microRNAs in hepatitis B virus-infected patients. 2011;18(7):e242-e51.
6. Sartorius K, Makarova J, Sartorius B, An P, Winkler C, Chuturgoon A, et al. The Regulatory Role of MicroRNA in Hepatitis-B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma (HBV-HCC) Pathogenesis. 2019;8(12):1504.