

**«ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΗ ΚΩΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ RNA (ncRNAs) ΚΑΙ ΕΛΕΥΘΕΡΟΥ ΚΥΤΤΑΡΩΝ DNA (cell free DNA) ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.»**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

Σουρέας Κωνσταντίνος

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

**Αυγέρης Μαργαρίτης**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Διαγνωστικής, Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. **(Επιβλέπων)**

**Τσολιά Μαρία**, Καθηγήτρια, Διευθύντρια, Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

**Σκορίλας Ανδρέας**, Καθηγητής, Τομέας Μοριακής Βιολογίας και Βιοχημείας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι αιματολογικές κακοήθειες αποτελούν περίπου το 7% του συνόλου των μορφών καρκίνου στον άνθρωπο, μεταξύ των οποίων το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Παρά την αξιοσημείωτη πρόοδο των θεραπευτικών πρωτοκόλλων αντιμετώπισης τόσο του ΠΜ, όσο και της ΧΛΛ, τα υψηλά ποσοστά υποτροπής και αντίστασης στη θεραπεία παραμένουν σημαντική πρόκληση για τη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών. Συνεπώς, η ακριβής πρόγνωση και πρόβλεψη ανταπόκρισης στην θεραπεία των ασθενών αποτελούν σημαντικά εργαλεία τόσο για την παρακολούθηση των ασθενών, όσο και για την χρήση εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Στο πλαίσιο αυτό, η ανάπτυξη συγχρόνων τεχνικών μοριακής βιολογίας/διαγνωστικής, έχει διευρύνει το φάσμα αναζήτησης βιοδεικτών, με το ενδιαφέρον να έχει στραφεί στα μη κωδικά μόρια RNA, καθώς και στην μελέτη και ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών υγρής βιοψίας. Όσον αφορά τα μη κωδικά μόρια RNA (ncRNAs) αποτελούν μόρια τα οποία δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες και μπορούν να διακριθούν με βάση το μέγεθος τους, σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τα μικρά μη κωδικά μόρια RNA (small ncRNAs, sncRNAs), με μήκος λιγότερο από 200 νουκλεοτίδια, και τα μεγάλα κωδικά μόρια RNA (long ncRNAs, lncRNAs) με μήκος μεγαλύτερο των 200 νουκλεοτιδίων. Τα ncRNAs αποτελούν ισχυρούς ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης σε μετα-μεταγραφικό και επιγενετικό επίπεδο, διαδραματίζοντας κεντρικό ρόλο στην καρκινογένεση, γεγονότα που τα καθιστούν ως ανερχόμενους μοριακούς βιοδείκτες και πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. Από την άλλη μεριά έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνει η ανάπτυξη τεχνικών υγρής βιοψίας και ιδιαίτερα η ανάλυση του ελεύθερου κυττάρων DNA (cell free DNA, cfDNA). Το cfDNA αποτελεί το σύνολο των θραυσμάτων του DNA που εντοπίζονται στην κυκλοφορία σε τμήματα μήκους 160-180bp. Ο μη επεμβατικός τρόπος λήψης των δειγμάτων μελέτης, συνδυάζει την εύκολη παρακολούθηση του ασθενούς με ταυτόχρονα μειωμένο κόστος,

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

καθιστώντας την μελέτη του cfDNA ως μια δεξαμενή παροχής χρήσιμων, μη επεμβατικών, διαγνωστικών και προγνωστικών εφαρμογών στον τομέα της ογκολογίας.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η διερεύνηση του βιολογικού και κλινικού ρόλου των διαφορετικών τάξεων μη κωδικών μορίων RNA, μέσω ανάπτυξης μεθοδολογιών ανίχνευσης και αξιολόγησης τους σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Παράλληλα, στόχος μας είναι και η μελέτη και κλινική αξιολόγηση του cfDNA σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.



**"STUDY AND CLINICAL EVALUATION OF NON-CODING RNAs (ncRNAs) AND CELL FREE DNA (cfDNA) IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES."**

**Ph.D. Candidate**

Soureas Konstantinos

**Advisory Committee**

**Avgeris Margaritis**, Associate Professor, Laboratory of Clinical Biochemistry and Molecular Diagnostics, 2nd Department of Pediatrics, Medical School of Athens, National and Kapodistrian University of Athens. (**Supervisor**)

**Tsolia Maria**, Professor, Director of 2nd Department of Pediatrics, Medical School of Athens, National and Kapodistrian University of Athens.

**Scorilas Andreas**, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biology, National and Kapodistrian University of Athens.

**ABSTRACT**

Hematological malignancies account for 7% of all types of cancer in humans, including multiple myeloma (MM) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Despite the progress of new therapeutic protocols against MM and CLL, high levels of relapse and cure resistance remain a challenge for improving patients' management. Therefore, an accurate prognosis and prediction of response to the treatment of patients are important tools, both for monitoring patients and for the use of personalized treatment protocols. Due to those facts, the investigation and establishment of new cancer biomarkers are an emerging necessity. The development of modern molecular biology/diagnostics techniques has broadened the search for biomarkers, bringing non-coding RNAs and non-invasive liquid biopsy techniques to the spotlight, underlying their dynamics as biomarkers. Non-coding RNAs are stratified based on their length to small non-coding RNAs, sncRNAs (<200nt), and long non-coding RNAs, lncRNAs (>200nt), and have emerged as the most potent regulators of gene expression at a post-transcriptional and epigenetic level, playing a central role in carcinogenesis, making them potential molecular indicators and therapeutic targets. Cell-free DNA (cfDNA), double-stranded, highly fragmented extracellular DNA, 160-180nt in length, is released into the circulation through mechanisms of cell death and carries information about the dynamics of cancer-specific genetic and epigenetic alterations. Several studies, considering the non-invasive methodologies of extracting cfDNA, combining the easy monitoring of the patients at a reduced cost, have marked the potential value of cfDNA in diagnostic and prognostic applications in the field of oncology.

Among the objectives of this doctoral dissertation is the investigation of both the biological and clinical role of various non-coding RNA classes, through the development of methodologies for their detection and evaluation in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia patients. Furthermore, a key

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

purpose is the study and clinical evaluation of cfDNA in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia patients.

**ΑΘΗΝΑ  
2022**