

## ***Molecular Mechanisms of Hepatocellular Carcinoma***

**PhD Candidate (Name/Surname):** Papanastasatou Maria

**Three- member Committee:** 1) Supervisor: Aristides Eliopoulos, Professor of Biology and Genetics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens.  
2) Mihalís Verykokakis, Researcher C', Institute for Fundamental Biomedical Research, BSRC "Alexandros Fleming".  
3) Antonios Chatzigeorgiou, Assistant Professor of Experimental Physiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens.

### **Abstract**

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is a leading cause of death and accounts for ~80% of cases of liver cancer worldwide. Because there are no biomarkers that allow the early diagnosis, HCC is diagnosed at late stages when the tumor is developed enough and is resistant to chemotherapy. The liver is characterized by an immunosuppressive environment and due to this environment, liver is prone to HCC development. Once HCC is developed, the function of immune cells that fight the tumor such as dendritic cells, natural killer cells, helper and cytotoxic T cells is suppressed while the function of regulatory T cells and myeloid- derived suppressor cells is enhanced. However, the role of Natural Killer T cells (NKT) is not known. SMYD2, a protein lysine methyltransferase, is found to be upregulated in HCC and is associated with poor prognosis in patients with HCC. We will use genetic models that lack or overproduce NKT cells, to investigate the role of NKT cell in chemical-induced HCC (DEN) that recapitulates the development of human HCC. In addition, using mouse model which targets Smyd2 expression in T cells we aim to unveil the molecular circuits that shape the function of both NKT cells and other T cells populations in HCC upon Smyd2 depletion. By defining NKT cells biology in HCC we will open new avenues in development of targeted immunotherapies.

## **Μοριακοί Μηχανισμοί του Ηπατοκυτταρικού Καρκινώματος**

**Ονοματεπώνυμο Υποψήφιας Διδάκτορα:** Παπαναστασάτου Μαρία

**Μέλη Τριμελούς Επιτροπής:** 1) Επιβλέπων: Αριστείδης Ηλιόπουλος, Καθηγητής Βιολογίας

και Γενετικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

2) Μιχάλης Βερυκοκάκης, Ερευνητής Γ', Τμήμα Βασικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Ε.ΚΕ.ΒΕ «Αλέξανδρος Φλέμινγκ».

3) Αντώνιος Χατζηγεωργίου, Επίκουρος Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

### **Περίληψη**

Το Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΗΚΚ) είναι μια κύρια αιτία θανάτου και αποτελεί περίπου το 80% περιπτώσεων καρκίνου του ήπατος παγκοσμίως. Αυτό συμβαίνει διότι δεν υπάρχουν βιοδείκτες που να επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση, με αποτέλεσμα το ΗΚΚ να διαγιγνώσκεται σε μεταγενέστερα στάδια στα οποία ο όγκος έχει αναπτυχθεί αρκετά και είναι ανθεκτικός σε χημειοθεραπείες. Το ήπαρ χαρακτηρίζεται από ένα ανοσοκατεσταλμένο περιβάλλον και εξαιτίας αυτού του περιβάλλοντος, το ήπαρ είναι επιρρεπές στην ανάπτυξη του ΗΚΚ. Μόλις το ΗΚΚ αναπτυχθεί, η λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που δρουν εναντίον του όγκου όπως δενδριτικά κύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα, βοηθητικά και κυτταροτοξικά Τ κύτταρα καταστέλλεται ενώ η λειτουργία των ρυθμιστικών Τ κυττάρων και των μυελικών – προερχόμενων κατασταλτικών κυττάρων ενισχύεται. Ωστόσο ο ρόλος των Φυσικών Φονικών Τ κυττάρων (NKT) δεν είναι γνωστός. Η SMYD2, μια πρωτεϊνική μεθυλοτρανσφεράση της λυσίνης, έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται στο ΗΚΚ και σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ΗΚΚ. Θα χρησιμοποιήσουμε μοντέλα τα οποία δεν παράγουν ή υπερ-παράγουν NKT κύτταρα, για να διερευνήσουμε τον ρόλο των NKT κύτταρα σε ένα χημικά επαγόμενο ΗΚΚ το οποίο μιμείται την ανάπτυξη του ανθρώπινου ΗΚΚ. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ποντικού, το οποίο στοχεύει την έκφραση της Smyd2 στα Τ κύτταρα, στοχεύουμε να αποκαλύψουμε τα μοριακά δίκτυα τα οποία εμπλέκονται στην λειτουργία των NKT κυττάρων καθώς και άλλων Τ κυττάρων στο ΗΚΚ μεστά από έλλειψη της Smyd2. Ορίζοντας την βιολογία των NKT κυττάρων στο ΗΚΚ, θα ανοίξουμε νέες διόδους στην ανάπτυξη στοχευμένων ανοσοθεραπειών.