

### Περίληψη διδακτορικής διατριβής

**Τίτλος:** Η εφαρμογή της μεταγραφομικής (transcriptomics) για την ανεύρεση προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας με Ustekinumab

**Υποψήφιος διδάκτωρ:** Κανέλλος-Ραφαήλ Κουστένης

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- 1) Καραμανώλης Γεώργιος (επιβλέπων)
- 2) Γαζούλη Μαρία
- 3) Βλαχογιαννάκος Ιωάννης

**Εισαγωγή:** Η βελτιστοποίηση της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες αποτελεί ιδεατό στόχο για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκείς προγνωστικοί δείκτες ανταπόκρισης σε κάθε βιολογικό παράγοντα, γεγονός που δυσχεραίνει την εξατομίκευση της θεραπείας. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα πρότυπα βλεννογονικής φλεγμονής και τα προφίλ κυτταροκινών ορού διαφέρουν μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίνονται και όσων δεν ανταποκρίνονται στη βιολογική θεραπεία. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν κυρίως τους anti-TNFa παράγοντες και το Vedolizumab, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία για το Ustekinumab, που αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των ιντερλευκινών 12 και 23 και πρόσφατα έλαβε έγκριση για την θεραπεία των ασθενών με ΕΚ.

**Σκοπός της μελέτης:** Να αναδείξει προγνωστικούς δείκτες ανταπόκρισης (κλινικής και ενδοσκοπικής) στο Ustekinumab, ασθενών με ΕΚ, αξιοποιώντας πληροφορίες από το μεταγράφημά τους προ της έναρξης θεραπείας.

**Μεθοδολογία και σχεδιασμός:** Πρόκειται για μια προοπτική, μονοκεντρική μελέτη κοόρτης στην οποία θα συμπεριληφθούν ασθενείς με ενεργό ΕΚ που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με Ustekinumab. Η διάγνωση της νόσου θα είναι επιβεβαιωμένη ύστερα από κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική αξιολόγηση. Η ένταξη των ασθενών θα αρχίσει το Σεπτέμβριο 2022, ενώ θα απαιτείται έντυπη και ενημερωμένη συγκατάθεσή τους. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών θα είναι τουλάχιστον 6 μήνες από την έναρξη της βιολογικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση (ορθοσιγμοειδοσκόπηση ή ολική κολονοσκόπηση) με λήψη βιοψίας από το ορθοσιγμοειδές προ της έναρξης της βιολογικής θεραπείας και σε επαναληπτική ενδοσκόπηση 6 μήνες μετά. Θα καταγραφεί το προφίλ RNA των ασθενών ύστερα από απομόνωση του ολικού RNA από τις βιοψίες παχέος εντέρου. Ακολούθως, με τη χρήση μεθόδων βιοστατιστικής θα γίνει σύγκριση των μεταγραφωματικών προφίλ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στο Ustekinumab και όσων δεν ανταποκρίθηκαν στους 6 μήνες θεραπείας.

Ευελπιστούμε ότι η παρούσα μελέτη θα αναδείξει νέους μεταγραφωματικούς προγνωστικούς δείκτες ανταπόκρισης στο Ustekinumab με απώτερο στόχο την εξατομίκευση της θεραπείας και την ορθότερη επιλογή των ασθενών με ΕΚ που θα λάβουν αυτό το βιολογικό παράγοντα.

### **Summary of doctoral thesis**

**Title:** The application of transcriptomics for establishing potential prognostic markers of response to treatment of ulcerative colitis with Ustekinumab

**PhD Candidate:** Kanellos Rafail Koustenis

#### **Three-member advisory committee:**

- 1) Karamanolis Georgios (supervisor)
- 2) Gazouli Maria
- 3) Vlachogiannakos Ioannis

**Introduction:** Optimizing treatment with biological agents is an ideal goal for patients with ulcerative colitis (UC). At present, there are insufficient prognostic markers of response to each biological agent, which makes it difficult to individualize treatment. Recent data suggest that mucosal inflammation patterns and serum cytokine profiles differ between patients who respond and those who do not. These studies mainly focused on anti-TNF $\alpha$  agents and Vedolizumab, while there are no corresponding data for Ustekinumab, which is a monoclonal antibody to interleukins 12 and 23 and has recently been approved for the treatment of patients with UC.

**Aim of the study:** To highlight prognostic markers of response (clinical and endoscopic) to Ustekinumab, in patients with UC, utilizing information from their transcriptome before starting treatment.

**Methods:** This is a prospective, single-center cohort study that will evaluate transcriptomic markers of response to Ustekinumab in patients with active UC. The diagnosis of the disease will be based on the established clinical, endoscopic and histological criteria. The patients' recruitment will begin in September 2022, while their consent will be required. The duration of follow-up of patients will be at least 6 months from the start of biological treatment. Patients will undergo endoscopy (sigmoidoscopy or total colonoscopy) with a biopsy of the orthosigmoid before the start of biological treatment and a repeat endoscopy 6 months later. The RNA profile of the patients will be recorded after isolation of the total RNA from colon biopsies. Then, using biostatistics, the transcriptomic profiles of patients who responded to Ustekinumab and those who did not respond to 6 months of treatment, will be compared.

We hope that the present study will highlight new transcriptomic prognostic markers of response to Ustekinumab with the ultimate goal of individualizing treatment and making a more targeted selection of UC patients who will benefit from this biological agent.