

#### ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«Δοσοεξαρτώμενη μελέτη των περιθωρίων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της χορήγησης τριωδοθυρονίνης (T3) σε in vivo πειραματικό μοντέλο σήψης σε μύες».

#### ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ

Αντωνία Παντελιδάκη, Εγγεγραμμένη Νοσηλεύτρια, MSc, Ph.D.(c)  
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Τμήμα Φαρμακολογίας, Μ. Ασίας 75, 11527,  
Αθηνά, Ελλάδα

#### ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ - ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ιορδάνης Μουρούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακολογίας  
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Τμήμα Φαρμακολογίας, Μ. Ασίας 75, 11527,  
Αθηνά, Ελλάδα

#### ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Κωνσταντίνος Πάντος, Καθηγητής Φαρμακολογίας  
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Τμήμα Φαρμακολογίας, Μ. Ασίας 75, 11527,  
Αθηνά, Ελλάδα

#### ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αικατερίνη Τυλιγάδα, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας  
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Τμήμα Φαρμακολογίας, Μ. Ασίας 75, 11527,  
Αθηνά, Ελλάδα

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η σήψη είναι μια σύνθετη διαταραχή που αναπτύσσεται ως μια απορυθμισμένη απόκριση του ξενιστή σε μία λοίμωξη και σχετίζεται με οξεία δυσλειτουργία οργάνων και υψηλό κίνδυνο θανάτου (Singer et al., 2016). Η μικροκυκλοφορική ανεπάρκεια είναι μια κοινή παθολογική απόκριση μετά από τραυματισμό, όπως συμβαίνει στη σήψη και το σηπτικό σοκ. Σε αυτά τα δύο παραδείγματα, παρά την αποκατάσταση της μακροκυκλοφορίας, η μικροκυκλοφορία αποτυγχάνει, οδηγώντας σε υποξία των ιστών, ακόμη και σε περιοχές που δεν επηρεάζονται άμεσα από την αρχική μόλυνση (Rhodes et al., 2017; Λουρμπόπουλος κ.ά. 2021). Η υποξία των ιστών μετά τη σήψη προκαλεί ένα εμβρυϊκό επαναπρογραμματισμό που φαίνεται να συμβαίνει σε αρκετούς ιστούς και κύτταρα. Επιπλέον, μεταβολές της νευροορμονικής απόκρισης και η εμφάνιση του «συνδρόμου χαμηλής T3» είναι πολύ συχνά κατά τη σήψη (Cavaillon et al., 2020). Η θυρεοειδική ορμόνη (TH) που είναι ένας κρίσιμος ρυθμιστής της ωρίμανσης οργάνων, της φυσιολογικής αγγειογένεσης και της μιτοχονδριακής βιογένεσης μπορεί να προσαρμόσει την καρδιά και άλλα όργανα στην υποξία κατά την ανάπτυξη και μετά από τραυματισμό ιστού αργότερα στην ενήλικη ζωή. Σε αυτή τη γραμμή, η παρούσα μελέτη θα διερευνήσει τη δυνατότητα της τριωδοθυρονίνης (T3) να αποτρέψει την υποξία των ιστών που εμφανίζεται νωρίς στην πειραματική σήψη παρά τη διατήρηση της καρδιακής αιμοδυναμικής. Η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί ένα «μεταφραστικό» μοντέλο πειραματικής σήψης σε ποντίκια (ποντίκια C57/bl6) και περιλαμβάνει τη

χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας και/ή υδροκορτιζόνης μετά τη χειρουργική επέμβαση, η οποία έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία της σηπτικής καταπληξίας στον άνθρωπο (Evans et al 2021). Προκαταρκτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η T3 μπορεί να αποτρέψει την υποξία των ιστών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (Mouruzis et al. 2021).

#### TITLE OF Ph.D. THESIS

"Dose-dependent study of effectiveness/safety evaluation after triiodothyronine administration in an experimental mouse model of sepsis".

#### Ph.D. CANDIDATE

Antonia Pantelidaki, Registered Nurse, MSc, Ph.D.(c)  
Medical School of Athens, Department of Pharmacology, 75 M. Asias, 11527,  
Athens, Greece

#### MAIN GRADUATE ADVISOR

Iordanis Mourouzis, Associate Professor of Pharmacology  
Medical School of Athens, Department of Pharmacology, 75 M. Asias, 11527,  
Athens, Greece

#### GRADUATE ADVISOR

Constantinos Pantos, Professor of Pharmacology  
Medical School of Athens, Department of Pharmacology, 75 M. Asias, 11527,  
Athens, Greece

#### GRADUATE ADVISOR

Aikaterini Tyligada, Professor of Pharmacology  
Medical School of Athens, Department of Pharmacology, 75 M. Asias, 11527,  
Athens, Greece

#### PROJECT SUMMARY

Sepsis is a complex disorder that develops as a deregulated host response to an infection and is associated with acute organ dysfunction and a high risk of death (Singer et al., 2016). Microcirculatory failure is a common pathological response after injury, as occurs in sepsis and septic shock. In these two examples, despite the restoration of macrocirculation, microcirculation fails, leading to tissue hypoxia, even in areas not directly affected by the initial infection (Rhodes et al., 2017; Loubopoulos et al. 2021). Tissue hypoxia after sepsis causes a fetal-like reprogramming that appears to occur in several tissues and cells. In addition, neurohormonal response changes and the appearance of the "low T3 syndrome" is very frequent during sepsis (Cavaillon et al., 2020). Thyroid hormone (TH) which is a critical regulator of organ maturation, physiologic angiogenesis and mitochondrial biogenesis can adapt heart and other organs to hypoxia during development and after tissue injury later in adult life. Along this line, the present study will explore the potential of triiodothyronine (T3) to prevent tissue hypoxia which occurs early in experimental sepsis despite cardiac hemodynamics being preserved. The present study uses a "translational" model of experimental sepsis in mice (C57/bl6 mice) and includes the administration of antibiotic treatment and/or hydrocortisone after surgery, which have been established in recent years for the treatment of septic shock in humans (Evans et al 2021). Preliminary evidence suggests that T3 can prevent tissue hypoxia, resulting in improvement of multiple organ failure (Mourouzis et al. 2021).