

**Ph.D. Candidate:** Anastasia Alexaki

**Three-member Consultative Committee:**

- 1) Panos Alexis Stathopoulos, Professor of Medical School (NKUA), (supervisor)
- 2) Leonidas Stefanis, Professor of Medical School (NKUA),
- 3) Georgios Pavlopoulos, Principal Investigator B', BSRC Alexander Fleming.

“Predicting therapeutic benefit of alemtuzumab in aggressive multiple sclerosis by measuring B cell tolerance checkpoint integrity”

**Project summary:** Despite extensive study of many multiple sclerosis (MS) therapeutics, our ability to predict their effectiveness and the development of adverse effects remains limited. Of particular interest are therapies that attempt to reset the immune system via temporary but profound depletion of its constituents, termed immune reconstitution therapies. One such approach is temporary depletion of CD52-positive cells with alemtuzumab, which has emerged as a highly efficacious MS treatment strategy but is limited by adverse effects of autoimmune nature (secondary autoimmunity) in almost 50% of patients. With the current study, we aim to inquire whether alemtuzumab treatment can reverse or potentiate known deficits of B cell tolerance occurring in patients with MS by studying patients that have developed secondary autoimmunity post alemtuzumab and patients that have not. First, we will assess tolerance by use of an established assay involving production of recombinant immunoglobulins from single naïve B cells and testing them for potential poly- and autoreactivity. Thereafter, we will examine if B cell repertoire characteristics, as assessed by next generation sequencing, can correlate to the established assay and serve as biomarkers that can be used to predict treatment response and therefore serve personalized, precision medicine. In addition, our results will provide novel insights into immunobiology of B cell deficits in MS and how targeted immunotherapy differentially perturbs already deregulated systems.

**Υποψήφια Διδάκτωρ:** Αναστασία Αλεξάκη

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

- 1) Πάνος Αλέξης Σταθόπουλος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
- 2.)Λεωνίδας Στεφανής, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
- 3.) Γιώργος Παυλόπουλος, Ερευνητής Β', BSRC, Alexander Fleming

«Προβλέποντας το θεραπευτικό όφελος του φαρμάκου Alemtuzumab στην πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, εκτιμώντας την ακεραιότητα του σημείου ελέγχου ανοχής των Β λεμφοκυττάρων»

**Περιγραφή:** Παρόλη την ενδελεχή έρευνα στις θεραπευτικές της πολλαπλής σκλήρυνσης κατά πλάκας, η δυνατότητα μας να προβλέψουμε την αποτελεσματικότητα και την ανάπτυξη αντίθετων επιδράσεων τους παραμένει περιορισμένη. Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος είναι θεραπείες που στοχεύουν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω προσωρινής και βαθιάς διαγραφής των συστατικών του, γνωστές ως ανοσολογικής ανασύστασης θεραπείες. Μια προσέγγιση είναι η προσωρινή διαγραφή των CD52-θετικών κυττάρων με alemtuzumab, η οποία έχει αναδειχθεί ως υψηλής απόδοσης θεραπευτική στρατηγική για την πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας αλλά είναι περιορισμένη λόγω ανεπιθύμητων και αντίθετων επιδράσεων ανοσοποιητικής λειτουργίας (δευτερεύουσα αυτοανοσία) σε περίπου 50% των ασθενών. Με την συγκεκριμένη μελέτη, αναζητούμε αν η θεραπεία με alemtuzumab μπορεί να αντιστρέψει ή να ενισχύσει γνωστά ελλείμματα της B κυτταρικής ανοχής που εξελίσσεται στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, μελετώντας ασθενείς που έχουν αναπτύξει δεύτερη αυτοανόσια μετά την θεραπεία με Alemtuzumab και στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ποτέ. Αρχικά, εκτιμήσαμε την B κυτταρική ανοχή χρησιμοποιώντας την καθιερωμένη δοκιμασία ανοχής συμπεριλαμβάνοντας την παραγωγή ανασυνδυασμένων ανοσοσφαιρινών από «παρθένα» B κύτταρα και εξετάζοντας τα για πιθανή πολύ- και αυτοαντιδραστικότητα. Μετέπειτα, θα εξετάσουμε αν τα χαρακτηριστικά του ρεπερτορίου των B κυττάρων, όπως υπολογίζονται από την αλληλούχιση νέα γενιάς, θα συσχετίσουμε την δοκιμασία ανοχής και θα την χρησιμοποιήσουμε για τον εντοπισμό βιοδεικτών που θα μας επιτρέψει να προβλέψουμε την απόκριση του ασθενούς στην θεραπεία και ύστερα να μπορούμε να κάνουμε εξατομικευμένη και ακριβή ιατρική. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας θα προσφέρουν καινοτόμα στοιχεία στην ανοσοβιολογία των ελαττωμάτων των B κυττάρων στην σκλήρυνση κατά πλάκας θα απαντήσει στο πώς η στοχευμένη ανοσοθεραπεία παρεμβαίνει διαφορετικά στα ήδη διαταραγμένα συστήματα.