

Υποψήφιος διδάκτορας: Νάστος Δημήτριος

Τριμελής Συμβουλευτική επιτροπή:

Τζιούφας Αθανάσιος, Καθηγητής, Εργαστήριο και Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας Γουδή, Ιατρική σχολή, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων).

Βλαχογιαννόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής, Εργαστήριο και Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας Γουδή, Ιατρική σχολή, ΕΚΠΑ.

Αϊδίνης Βασίλειος, Ερευνητής Α, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών επιστημών (ΕΚΕΒΕ) «Αλέξανδρος Φλέμινγκ».

Τίτλος Διατριβής

Εξερεύνηση της παθογένειας της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας και των συνδεόμενων ή μη διάμεσων νοσημάτων

Περίληψη

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία κοινή, χρόνια, φλεγμονώδης, αυτοάνοση νόσος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη και απώλεια λειτουργικότητας των αρθρώσεων, συστημικές επιπλοκές και πρόωμο θάνατο. Λόγω του αυξημένου επιπολασμού της (0,5-1%), η συγκεκριμένη ασθένεια αποτελεί ένα μείζων κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα, ενώ υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα τόσο ως προς την αιτιολογία όσο και ως προς την παθογένεια της ΡΑ. Πέρα από την παθογένεια των αρθρώσεων, παραπάνω από τους μισούς ασθενείς με ΡΑ, παρουσιάζουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Η πνευμονική προσβολή είναι μία σχετικά συχνή επιπλοκή της ΡΑ, η οποία υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής αλλά και αυξάνει την θνητότητα των ασθενών. Οι Διάμεσες Πνευμονοπάθειες (Interstitial lung diseases-ILDs), αποτελούν μία ετερογενή ομάδα διαταραχών του διάμεσου ιστού και των κυψελίδων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και ίνωση του πνεύμονα, η οποία τελικά οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην ΡΑ το κυρίαρχο μοτίβο είναι εκείνο της συνήθους διάμεσης πνευμονίας (Usual interstitial pneumonia-UIP), το οποίο μάλιστα συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση και παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση (Idiopathic pulmonary fibrosis-IPF). Επίσης, μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κάποιο αποδεκτό μοντέλο το οποίο να προσομοιάζει πιστά την ΡΑ-ILD. Η αυτοταξίνη (ΑΤΧ) είναι μία εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία, μέσω της δράσης της ως λυσοφωσφολιπάση D, αποτελεί την κύρια οδό παραγωγής του εξωκυττάριου λυσοφωσφατιδικού οξέος (LPA). Το LPA είναι ένα βιοδραστικό μόριο, το οποίο

δρα τοπικά παρακρινώς και αυτοκρινώς, σε σχεδόν όλους τους κυτταρικούς τύπους, μέσω των τουλάχιστον 6 υποδοχέων του (LPA1-6), οι οποίοι είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες. Έχει αποδειχθεί, πως στην ενήλικη ζωή, η απορρύθμιση του άξονα ATX/LPA, έχει συσχετιστεί με πολλές νόσους, όπως ο καρκίνος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι ινωτικές ασθένειες. Συνεπώς η φαρμακολογική στόχευση του, αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη των μηχανισμών της παθογένειας της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας και των σχετιζόμενων ή μη Διάμεσων νοσημάτων. Ο πρώτος στόχος της εργασίας είναι η εμβάθυνση στην κατανόηση του ρόλου του άξονα ATX/LPA στην παθογένεια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας. Για τη συγκεκριμένη μελέτη θα στηριχτούμε σε *in vitro* και *ex vivo* κυτταρικές δοκιμασίες και *in vivo* πειραματικά μοντέλα σε διαγονιδιακά ζώα. Ακόμα, θα μελετηθεί ο πνευμονικός ιστός σε ζωικά μοντέλα της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας με στόχο την προσπάθεια μοντελοποίησης της RA-ILD. Τέλος, θα γίνει προσπάθεια διερεύνησης και άλλων μορίων τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια των δύο αυτών ασθενειών (PA και IPF), με απώτερο σκοπό την ανακάλυψη κοινών μηχανιστικών μοτίβων και μονοπατιών, προσπαθώντας να δοθεί μία απάντηση στα ερωτήματα της προσβολής του πνεύμονα κάτω από συνθήκες συστημικής αυτοανοσίας και φλεγμονής.

Ph.D. candidate: Nastos Dimitrios

Advisory committee

Tzioufas Athanasios, Professor, Department of Pathophysiology (Goudi), Medical School of Athens, National and Kapodistrian University of Athens. (**Supervisor**)

Vlachogiannopoulos Panagiotis, Professor, Department of Pathophysiology (Goudi), Medical School of Athens, National and Kapodistrian University of Athens.

Aidinis Vasileios, Researcher A', Biomedical Sciences Research Center (BSRC) Alexander Fleming.

Title

Investigation of the pathogenesis of Rheumatoid arthritis and its associated or not interstitial lung diseases.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a common, chronic, inflammatory, autoimmune disease, which can lead to permanent damage and loss of joints function, systemic manifestations and premature mortality. Due to its high prevalence (0,5-1%), RA constitutes a major social and economic burden, while there are still many unmet needs regarding the etiology and pathology of the disease. Apart for joint symptoms, more than half of RA patients develop extra articular manifestations. Lung complications are common in RA patients and can lead to a decreased quality of life and premature mortality. Interstitial lung diseases (ILDs), comprise a large and heterogenous group of lung diseases that are characterized by inflammation and fibrosis of the lung tissue and can lead to progressive respiratory failure. The most common pattern, in RA-ILD is Usual interstitial pneumonia (UIP), which is characterized by worse prognosis and has many similarities with Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). To this date there is not a well-established animal model to study RA-ILD pathogenesis.

Autotaxin (ATX) is a secreted glycoprotein, which through its lysophospholipase D activity, is the major precursor of extracellular lysophosphatidic acid (LPA). LPA is a bioactive molecule that acts locally, both paracrine and autocrine, in almost every mammalian cell type, through its, at least 6 known LPA receptors (LPA1-6), which are G protein coupled receptors (GPCRs)., In adult life, the deregulation of the ATX/LPA axis has been correlated with a number of

disorders, such as cancer, rheumatoid arthritis and fibrotic diseases, making its pharmacological inhibition a promising therapeutic target.

The aim of this thesis is to study the mechanisms of the pathogenesis of RA and ILDs. First, we will try to better understand the role of ATX/LPA axis in the pathogenesis of RA using a variety of *in vitro* and *ex vivo* cell assays and *in vivo* animal models of RA.

Moreover, we are going to study the lung tissue in arthritic animal models, to try modeling RA-ILD characteristics. Lastly, we are going to search for more molecules of interest, that play a role in both RA and pulmonary fibrotic disease, in order to understand the lung pathology, under the inflammatory and autoimmune environment.