**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

- Όνομα διδάκτορα: Μπακάκος Αγαμέμνων
- Ονόματα τριμελούς επιτροπής:
  - 1) Παπαϊωάννου Ανδριάννα (επιβλέπουσα)
  - 2) Λουκίδης Στυλιανός
  - 3) Ροβίνα Νικολέτα
- Τίτλος διατριβής:

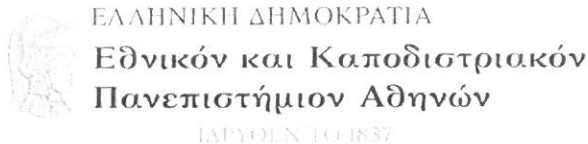
Προβλεπτικοί δείκτες ανταπόκρισης σε anti-IL-5/R αγωγή στο σοβαρό βρογχικό άσθμα

- Μικρή περίληψη της διατριβής:

Το βρογχικό άσθμα είναι μια χρόνια ετερογενής φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών. Στην εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής οι «φαινότυποι» του άσθματος ορίζονται με βάση κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά που εκφράζει ο κάθε ασθενής. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ των ανωτέρω χαρακτηριστικών, των κλινικών φαινοτύπων και της ανταπόκρισης στη θεραπεία δεν έχει εξηγηθεί σε επαρκή βαθμό. Αν και στο ήπιο και μέτριας βαρύτητας άσθμα αυτό δεν είναι απαραίτητο, διότι η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι ικανοποιητική, στο σοβαρό άσθμα είναι αναγκαίο να φαινοτυπηθούν οι ασθενείς ώστε να λάβουν την ενδεδειγμένη θεραπεία σε εξατομικευμένο επίπεδο.

Στο σοβαρό άσθμα με T2 φλεγμονή, η οποία αφορά κυρίως την ηωσινοφιλική φλεγμονή, υπάρχουν τη δεδομένη στιγμή διαθέσιμες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν κυτταροκίνες όπως η IL-4, η IL-5, ο υποδοχέας της IL-5R και η IL-13. Το κύριο αποτέλεσμα αυτής της αγωγής είναι η πολύ σημαντική μείωση των παροξύνσεων της νόσου και η σημαντική μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών από του στόματος, σε συνδυασμό με την εκμηδένιση του αριθμού των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να ορίσει και να αναδείξει πιθανούς προβλεπτικούς παράγοντες απάντησης στη βιολογική θεραπεία με anti-IL-5/R και προβλεπτικούς ύφεσης της νόσου με τη βιολογική θεραπεία σε επίπεδο ιστού με τη λήψη ενδοβρογχικών βιοψιών και βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος πριν από την έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Έως τώρα, δεν υπάρχουν βιοδείκτες στο αίμα, τα πτύελα, ή τον ιστό που να μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα ένας ασθενής να ανταποκριθεί με ύφεση της νόσου στη βιολογική θεραπεία. Θεωρούμε πως οι αλλαγές σε επίπεδο ιστού, η μοριακή ανάλυση του ιστού για στοιχεία της T2 φλεγμονής και η σύγκριση των στοιχείων μεταξύ ασθενών με διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία με anti-IL-5/R θα μπορέσει να μας δώσει στοιχεία σχετικά με τους λόγους που υπάρχει διαφορετική ανταπόκριση στη βιολογική θεραπεία μεταξύ των ασθενών.

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Name of candidate: Agamemnon Bakakos

Names of committee:

- 1) Andriana I Papaioannou (supervisor)
- 2) Stylianos Loukides
- 3) Nikoleta Rovina

Title of thesis:

Predictive markers of response in severe asthma under IL-5/R biologic treatment

Abstract of thesis:

Asthma is a chronic heterogeneous inflammatory airway disease. "Phenotypes of asthma" are defined based upon multiple clinical and / or pathophysiological characteristics. However, there is a limited association between pathological characteristics, clinical phenotypes and treatment responses. Severe asthma is defined as asthma that requires treatment with GINA steps 4–5, while mild-to-moderate asthma requires treatment with GINA steps 1-3. While in mild-moderate asthma phenotyping patients is not necessary, in severe asthma it is imperative to phenotype patients in order for them to receive the most appropriate therapy in a personalized level.

In severe asthma, the T2 high phenotype which mostly refers to eosinophilic asthma, has led to personalized treatment with anti-IL-5/R and/or anti-IL-4 & IL-13 monoclonal antibodies, thus achieving a significant reduction of exacerbations and an oral steroid sparing effect, in parallel with the reduction/elimination of blood eosinophils.

The aim of this study is to define possible predictive markers of remission in severe T2 high asthma patients that receive biologic treatment by examining endobronchial biopsies and bronchoalveolar lavage (BAL) before the commencement of the biologic. So far, there are no plausible biomarkers to predict which patient is more likely to respond to biologic therapy with asthma remission. We assume that the changes which manifest at the tissue level and the comparison between patients with complete or partial remission through lung biopsies can yield findings which will assist experts in predicting the remission attributed to a certain biologic. Furthermore, in asthmatics that receive biological treatment, we aim to examine possible differences in biopsies and/or BAL between those who achieved a response, those who achieved asthma remission and more importantly those who failed to respond to biologic therapy.