

**ΠΡΟΣ: ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΤΑΣΗ**  
**ΓΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

**του Δρ. Χαρίλαου Καντσού**

**με θέμα «Χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης για την διερεύνηση της αυτοταξίνης και καθιερωμένων διαγνωστικών/προγνωστικών βιοδεικτών στις μυοκαρδιοπάθειες και το εμφράγμα του μυοκαρδίου στον άνθρωπο»**

**Προτεινόμενος επικεφαλής Μεταδιδακτορικής Έρευνας**  
**Καθηγήτρια Αικατερίνη Σκουρολιάκου**

**ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

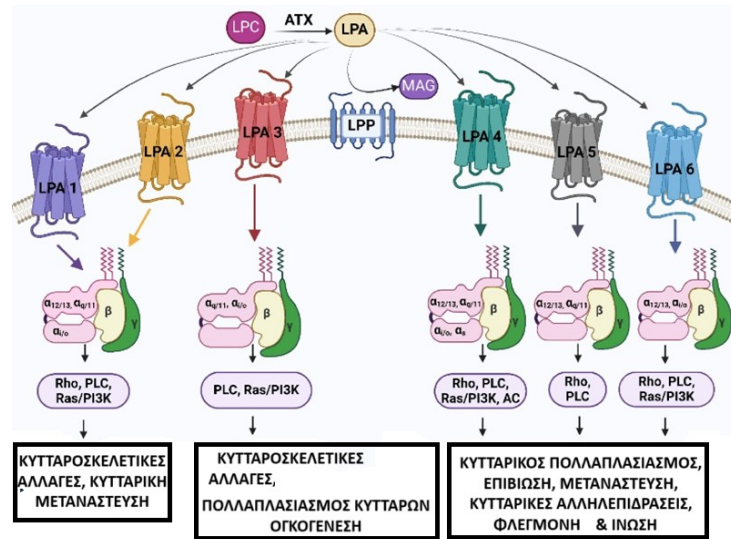
**1. Εισαγωγή**

**1.1 Ο άξονας αυτοταξίνης/λυσοφωσφατιδικού οξέος**

Η αυτοταξίνη (ATX) αναγνωρίστηκε αρχικά ως μια γλυκοπρωτεΐνη με αυτοκρινική δράση για την διέγερση της κινητικότητας των κυττάρων ανθρώπινου μελανώματος [1]. Ωστόσο η κύρια βιολογική δράση του εκρινόμενου αυτού ενζύμου, η οποία αφορά την παραγωγή του βιοενεργού φωσφολιπιδίου λυσοφωσφατιδικού οξέος (LPA), έγινε γνωστή με την μετέπειτα απομόνωση του ενζύμου από βόειο εμβρυικό ορό [2]. Έκτοτε, η αυτοταξίνη και η κυτταρική σηματοδότηση του LPA μέσω συγκεκριμένων διαμεμβρανικών υποδοχέων, γνωστή ως άξονας ATX-LPA (**Εικόνα 1**), συνδέθηκε με μια πληθώρα φυσιολογικών, αλλά και παθοφυσιολογικών διεργασιών. Η αναγκαία δράση της ATX για την φυσιολογική ανάπτυξη του αγγειακού και νευρικού συστήματος καθώς και την παραγωγή σχεδόν της ολότητας του LPA στην κυκλοφορία, έγινε γνωστή μέσα από μια σειρά πειραμάτων τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης του ενζύμου σε πειραματόζωα [3,4,5]. Επιπρόσθετα, είναι πλέον αντιληπτό πως η σηματοδότηση μέσω υποδοχέων LPA σε



διαφορετικούς κυτταρικούς στόχους μπορεί να οδηγήσει σε μια πληθώρα διαφορετικών αποκρίσεων όπως π.χ. στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς και στον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των ινοβλαστών, ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι βιολογικές αυτές δράσεις εμπλέκονται τόσο σε φυσιολογικούς μηχανισμούς όπως π.χ. στην επούλωση του τραύματος, αλλά και στην παθοφυσιολογία φλεγμονωδών ή/και ινωτικών νόσων, όπως η πνευμονική, ηπατική και νεφρική ίνωση καθώς και η αθηροσκλήρωση [6,7]. Αυξημένα επίπεδα της ATX (και του LPA) λόγω επαγωγής της γονιδιακής έκφρασης του ενζύμου από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες θεωρούνται σήμερα σημεία κατατεθέντα χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των νεοπλασματικών ασθενειών [8].



**Εικόνα 1.** Ο άξονας αυτοταξίνης (ATX)/λυσοφωσφατιδικού οξέος (LPA). Η ATX είναι το ένζυμο που καταλύει την παραγωγή του LPA, από την λυσοφωσφατιδυλοχολίνη (LPC). Κύρια πηγή της αυτοταξίνης στην κυκλοφορία, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, είναι ο λιπώδης ιστός [9]. Το LPA μπορεί να δράσει σε 6 υπότυπους διαμεμβρανικών υποδοχέων (LPA1-6) συζευγμένους με πρωτεΐνες G (ετεροτριμερή α-β-γ) και να εκκινήσει εσωκυτταρικές διεργασίες με διαφορετικά τελικά αποτελέσματα, ανάλογα με τον τύπο υποδοχέα και κυτταρικό στόχο. Οι διεργασίες αυτές συμπεριλαμβάνουν κυτταροσκελετικές αλλαγές, τον πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων καθώς και την μετανάστευσή τους και εμπλέκονται όχι μόνο σε φυσιολογικούς μηχανισμούς κυτταρικής ρύθμισης, αλλά και σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως π.χ σε νεοπλασματικές και άλλες χρόνιες



φλεγμονώδεις και ινωτικές νόσους. Η εικόνα βασίζεται σε προηγούμενη δημοσίευση [10] με τροποποιήσεις.

## 1.2 ATX και LPA στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τις μυοκαρδιοπάθειες

### 1.2.1 Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ένας μικρός αριθμός κλινικών μελετών έχει έως σήμερα διερευνήσει την ATX και LPA στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM). Παλαιότερη μελέτη [11] έδειξε αύξηση των επιπέδων LPA **στον ορό ασθενών** μετά το OEM η οποία μεγιστοποιείται σε 8 ώρες από την έναρξη του. Η ίδια μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα LPA ακόμα και 7 ημέρες μετά από το OEM σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [11]. Μεταγενέστερη μελέτη δείχνει επίσης αρχική αύξηση των επιπέδων LPA **στο πλάσμα ασθενών** OEM χωρίς ωστόσο να επιβεβαιώνει παρατεταμένη αύξηση του LPA πέρα των 6 ωρών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [12]. **Η ίδια μελέτη έδειξε σημαντικά αυξημένο επίπεδο ATX σε ασθενείς με συγκέντρωση LPA άνω της διάμεσης τιμής, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζει το χρονικό πλαίσιο μεταβολών των επιπέδων ATX** [12]. Η ενεργότητα του ενζύμου στην προαναφερθείσα μελέτη δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές μεταβολές, ενώ διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων LPA και φλεγμονωδών κυττάρων του πλάσματος ασθενών, εύρημα το οποίο υποστηρίζει τη συμμετοχή του φωσφολιπιδίου σε φλεγμονώδεις διεργασίες μετά από το OEM [12]. Επιπρόσθετα, δεδομένα από χρήση προτύπου σε πειραματόζωα, δείχνουν πως η χορήγηση αναστολέα της ATX μετά από το OEM, μειώνει το μέγεθος της καρδιακής ουλής, της επιβλαβούς αναδιαμόρφωσης, υποστηρίζοντας την ανάκτηση της καρδιακής λειτουργίας [12]. **Η προγνωστική αξία της ATX ή του LPA για την έκβαση ασθενών OEM δεν έχει μέχρι σήμερα διερευνηθεί. Άγνωστη παραμένει επίσης η σχέση της ATX ή LPA με καθιερωμένους διαγνωστικούς/προγνωστικούς βιοδείκτες [13] καρδιακής βλάβης, αναδιαμόρφωσης ή ανεπάρκειας μετά από OEM.**

### 1.2.2 Μυοκαρδιοπάθειες

Προηγούμενες μελέτες σε **ασιατικά δείγματα ασθενών** υποστηρίζουν την πιθανή προγνωστική αξία της αυτοταξίνης σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθειες. Στη μη-ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια **αυξημένα επίπεδα ATX στον ορό έχουν συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση ασθενών** [14]. Σε δεύτερη μελέτη η οποία υποστηρίζει τη σημαντική συμβολή των ATX/LPA στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία μυοκαρδιοπάθεια, το επίπεδο της αυτοταξίνης στην κυκλοφορία έδειξε θετική συσχέτιση με τον ευρέως μελετημένο στις μυοκαρδιοπάθειες προγνωστικό βιοδείκτη N-terminal pro-brain natriuretic peptide, αλλά όχι τον βιοδείκτη high-sensitivity C-reactive protein [15]. **Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τα επίπεδα της ATX ή του LPA στην κυκλοφορία ασθενών σε άλλες βασικές κατηγορίες μυοκαρδιοπαθειών όπως η υπερτροφική [16], περιοριστική και αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας. Επίσης υπάρχουν ελάχιστα**



δεδομένα, για τη σχέση ATX/LPA με άλλους προγνωστικούς βιοδείκτες στις μυοκαρδιοπάθειες [17, 18, 19, 20] .

## 2. Σκοπός

Η προτεινόμενη ερευνητική πρόταση έχει τους εξής στόχους:

### ΠΑΚΕΤΟ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 1

- Να εξετάσει πιθανές μεταβολές της αυτοταξίνης και της ενεργότητάς της στην κυκλοφορία μετά από OEM.
- Να διερευνήσει την πιθανή προγνωστική αξία της αυτοταξίνης και της ενεργότητάς της στην κυκλοφορία για την έκβαση ασθενών OEM.
- Να προσδιορίσει τη σχέση της αυτοταξίνης και της ενεργότητάς της στην κυκλοφορία μετά από OEM με καθιερωμένους διαγνωστικούς/προγνωστικούς βιοδείκτες καρδιακής βλάβης, αναδιαμόρφωσης ή ανεπάρκειας.

### ΠΑΚΕΤΟ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2

- Να προσδιορίσει το επίπεδο της αυτοταξίνης και της ενεργότητάς της και πιθανές διαφορές τους στην κυκλοφορία ασθενών που ανήκουν σε βασικές κατηγορίες μυοκαρδιοπαθειών.
- Να προσδιορίσει τη σχέση της αυτοταξίνης και της ενεργότητάς της στην κυκλοφορία με καθιερωμένους διαγνωστικούς/προγνωστικούς βιοδείκτες μυοκαρδιοπαθειών.

## 3. Καινοτομία/Σημαντικότητα

### ΠΑΚΕΤΟ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 1

- Η προτεινόμενη έρευνα θα αποτελέσει την πρώτη κλινική έρευνα που εξετάζει την πιθανή προγνωστική αξία της ATX στο OEM καθώς και τη σχέση της ATX με καθιερωμένους διαγνωστικούς/προγνωστικούς βιοδείκτες.
- Εφόσον αποδειχθεί η προγνωστική αξία της ATX, μελλοντικές μελέτες μπορούν να εξετάσουν την χρησιμότητα της ATX συνδυαστικά με άλλους βιοδείκτες καθώς και με τα κλινικά/δημογραφικά/ανθρωπομετρικά δεδομένα ασθενών με OEM [22].
- Τα αποτελέσματα της έρευνας ενδέχεται μελλοντικά να υποστηρίξουν το σχεδιασμό νέων εργαλείων, με απώτερο σκοπό τη βελτίωση του προσδιορισμού του ρίσκου και της πρόγνωσης σε ασθενείς με OEM και επομένως της έγκαιρης παρέμβασης και εξατομικευμένης θεραπείας.

### ΠΑΚΕΤΟ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 2

- Η προτεινόμενη έρευνα θα αποτελέσει την πρώτη κλινική έρευνα που αξιολογεί συγκριτικά τα επίπεδα της ATX και της ενεργότητάς της σε Ευρωπαϊκό δείγμα



ασθενών μυοκαρδιοπαθειών καθώς και τη σχέση της με καθιερωμένους βιοδείκτες στις εν λόγω νόσους.

-Τα δεδομένα αυτά μπορούν να αποτελέσουν τη βάση μελλοντικών ερευνών για την αξιολόγηση της ATX ή της ενεργότητάς της.

#### 4. Μεθοδολογία

-**Ασθενείς:** στη έρευνα θα συμπεριληφθούν ασθενείς με OEM ή μυοκαρδιοπάθειες καθώς και υγιείς μάρτυρες (N=30-120 ανα κατηγορία). Οι διαγνώσεις των ασθενών θα προκύψουν βάσει διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων. Η έκβαση ασθενών OEM αφορά την νοσοκομειακή έκβαση, καθώς και την έκβαση εως 1 έτος μετά το OEM.

-**Δειγματοληψία:** η λήψη αίματος σε ασθενείς OEM θα πραγματοποιηθεί (0 ώρες έως 7 ημέρες μετά το OEM, [11], [12]). Η λήψη αίματος για τον προσδιορισμό του επιπέδου αναφοράς βιοδεικτών σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθειες θα πραγματοποιηθεί βάσει προηγούμενων μελετών ([14][15][16][17][18][19][20][21]).

-**Βιοδείκτες:** ο προσδιορισμός του επιπέδου βιοδεικτών στον ορό των ασθενών ή υγιών μαρτύρων, θα προκύψει βάσει νοσοκομειακού πρωτοκόλλου (εργαστηριακή διαγνωστική ρουτίνα) ή με χρήση ανοσο-απορροφητικής μεθόδου συνδεδεμένου ενζύμου με αντιδραστήρια διαθέσιμα στο εμπόριο. Η ενεργότητα της αυτοταξίνης στον ορό θα προσδιοριστεί με χρήση διαθέσιμου στο εμπόριο kit. Από αναλυτική σκοπιά η ανάλυση της ATX, έχει το πλεονέκτημα της σταθερότητας έναντι του προσδιορισμού του LPA, με τα επίπεδα του δεύτερου να παρουσιάζουν μεταβολές ανάλογα π.χ με τον τρόπο επεξεργασίας του αίματος ή τη διάρκεια αποθήκευσης [23].

Πέρα από την ATX, το επίπεδο των ακόλουθων βιοδεικτών θα προσδιοριστεί: τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας, νατριουρετικά πεπτίδια, sST2, MR-proADM.

-**Ανάλυση δεδομένων:** Η ανάλυση των δεδομένων θα περιλαμβάνει στατιστική επεξεργασία και επαγωγικές δοκιμασίες καθώς και βασικές τεχνικές μηχανικής μάθησης για τον προσδιορισμό του βέλτιστου συνδυασμού βιοδεικτών που μπορεί να συσχετίζονται με OEM ή συγκεκριμένες μυοκαρδιοπάθειες.

#### 5. Χρονοδιαγράμματα

ΠΑΚΕΤΑ ΕΡΓΑΣΙΩΝ 1 & 2	ΕΤΟΣ 1		ΕΤΟΣ 2		ΕΤΟΣ 3	
	1 <sup>ο</sup> Εξάμηνο	2 <sup>ο</sup> Εξάμηνο	1 <sup>ο</sup> Εξάμηνο	2 <sup>ο</sup> Εξάμηνο	1 <sup>ο</sup> Εξάμηνο	2 <sup>ο</sup> Εξάμηνο



ΔΗΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ/ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ						
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ						
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ/ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ/ΑΡΘΡΩΝ						

### Βιβλιογραφία

1. Stracke M., Liotta L.A., Schiffmann E. The Role of Autotaxin and Other Motility Stimulating Factors in the Regulation of Tumor Cell Motility. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1993;47:197–214.
2. Umezū-Goto M., Kishi Y., Taira A., Hama K., Dohmae N., Takio K., Yamori T., Mills G.B., Inoue K., Aoki J., et al. Autotaxin Has Lysophospholipase D Activity Leading to Tumor Cell Growth and Motility by Lysophosphatidic Acid Production. *J. Cell Biol.* 2002;158:227–233.
3. van Meeteren L.A., Ruurs P., Stortelers C., Bouwman P., van Rooijen M.A., Pradère J.P., Pettit T.R., Wakelam M.J.O., Saulnier-Blache J.S., Mummery C.L., et al. Autotaxin, a Secreted Lysophospholipase D, Is Essential for Blood Vessel Formation during Development. *Mol. Cell. Biol.* 2006;26:5015–5022.
4. Yukiura H., Kano K., Kise R., Inoue A., Aoki J. Autotaxin Overexpression Causes Embryonic Lethality and Vascular Defects. *PLoS ONE.* 2015;10:e0126734. doi: 10.1371/journal.pone.0126734.
5. Tanaka M., Okudaira S., Kishi Y., Ohkawa R., Iseki S., Ota M., Noji S., Yatomi Y., Aoki J., Arai H. Autotaxin Stabilizes Blood Vessels and Is Required for Embryonic Vasculature by Producing Lysophosphatidic Acid. *J. Biol. Chem.* 2006;281:25822–25830.
6. Sugden M., Holness M. Lysophosphatidic Acid Effects on Atherosclerosis and Thrombosis. *Clin. Lipidol.* 2011;6:413–426. doi: 10.2217/clp.11.38. [
7. Benesch M.G.K., Ko Y.M., McMullen T.P.W., Brindley D.N. Autotaxin in the Crosshairs: Taking Aim at Cancer and Other Inflammatory Conditions. *FEBS Lett.* 2014;588:2712–2727. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.009.
8. MacIntyre I., McMullen T., Brindley D. Coming of Age for Autotaxin and Lysophosphatidate Signaling: Clinical Applications for Preventing, Detecting and Targeting Tumor-Promoting Inflammation. *Cancers.* 2018;10:73.
9. Nishimura, S., Nagasaki, M., Okudaira, S., Aoki, J., Ohmori, T., Ohkawa, R., et al. 2014. ENPP2 contributes to adipose tissue expansion in diet induced obesity. *Diabetes*, 63: 4154–4164. doi:10.2337/db13-1694.



10. Jose A., Fernando, J.J, Kienesberger, P.C. Lysophosphatidic acid metabolism and signaling in heart disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2024 Jul 5. doi: 10.1139/cjpp-2024-0077.
11. Chen X, Yang XY, Wang ND, Ding C, Yang YJ, You ZJ, Su Q, Chen JH. Serum lysophosphatidic acid concentrations measured by dot immunogold filtration assay in patients with acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest.* 2003;63(7-8):497-503.
12. Tripathi H, Al-Darraj A, Abo-Aly M, Peng H, Shokri E, Chelvarajan L, R Donahue R, Levitan BM, Gao E, Hernandez G, Morris AJ, Smyth SS, Abdel-Latif A. Autotaxin inhibition reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;149:95-114. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.09.011.
13. Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers.* 2020;2020:1215802. doi: 10.1155/2020/1215802.
14. Araki T, Okumura T, Hiraiwa H, Mizutani T, Kimura Y, Kazama S, Shibata N, Oishi H, Kuwayama T, Kondo T, Morimoto R, Takefuji M, Murohara T. Serum autotaxin as a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1304-1313. doi: 10.1002/ehf2.13817.
15. Weng J, Jiang S, Ding L, Xu Y, Zhu X, Jin P. Autotaxin/lysophosphatidic acid signaling mediates obesity-related cardiomyopathy in mice and human subjects. *J Cell Mol Med.* 2019 Feb;23(2):1050-1058. doi: 10.1111/jcmm.14005.
16. Axelsson Raja A, Wakimoto H, DeLaughter DM, Reichart D, Gorham J, Conner DA, Lun M, Probst CK, Sakai N, Knipe RS, Montesi SB, Shea B, Adam LP, Leinwand LA, Wan W, Choi ES, Lindberg EL, Patone G, Nosedá M, Hübner N, Seidman CE, Tager AM, Seidman JG, Ho CY. Ablation of lysophosphatidic acid receptor 1 attenuates hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(28):e2204174119.
17. Jansen M, Algül S, Bosman LP, Michels M, van der Velden J, de Boer RA, van Tintelen JP, Asselbergs FW, Baas AF. Blood-based biomarkers for the prediction of hypertrophic cardiomyopathy prognosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3418-3434. doi: 10.1002/ehf2.14073.
18. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, Kożuch K, Wróbel A, Mazurkiewicz Ł, Baranowski R, Marczak M, Grzybowski J. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):997-1004. doi: 10.5603/KP.a2017.0118.
19. van der Voorn, S.M.; Bourfiss, M.; Muller, S.A.; Çimen, T.; Saguner, A.M.; Duru, F.; te Riele, A.S.J.M.; Remme, C.A.; van Veen, T.A.B. Circulating



- Biomarkers of Fibrosis Formation in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Biomedicines* 2023, 11, 813. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030813>
20. Oz F, Onur I, Elitok A, Ademoglu E, Altun I, Bilge AK, Adalet K. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular -arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol.* 2017 Aug;72(4):453-459. doi: 10.1080/00015385.2017.1335371.
21. Szczygieł JA, Michałek P, Truszkowska G, Drozd-Sokołowska J, Wróbel A, Franaszczyk M, Gawor-Prokopczyk M, Mazurkiewicz Ł, Ziarkiewicz M, Waszczuk-Gajda A, Legatowicz-Koprowska M, Walczak E, Stawiński P, Lutyńska A, Płoski R, Jędrzejczak WW, Bilińska ZT, Grzybowski J. Clinical features, etiology, and survival in patients with restrictive cardiomyopathy: A single-center experience. *Kardiol Pol.* 2023;81(12):1227-1236.
22. Yu Q, Yu S. The Value of Combined Detection of Serum BNP, Cardiac Troponin-I and Dynamic Electrocardiogram in Early Clinical Diagnosis and Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Discov Med.* 2024 Mar;36(182):598-603.
23. Yagi T, Shoaib M, Kuschner C, Nishikimi M, Becker LB, Lee AT, Kim J. Challenges and Inconsistencies in Using Lysophosphatidic Acid as a Biomarker for Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):520. doi: 10.3390/cancers11040520.

**Ο αιτών**

**Χάρης Καντσός**

.....

8

**Ψηφιακή Βεβαίωση Εγγράφου**

Μπορείτε να ελέγξετε την ισχύ του εγγράφου  
σκανάροντας το QR code ή εισάγοντας τον κωδικό  
στο [docs.gov.gr/validate](https://docs.gov.gr/validate)



**Κωδικός εγγράφου:** F02EZMS5mcbHxBddDZLYzg

: 8/8

Υπογραφή:  
ΧΑΡΙΛΑΟΣ ΚΑΝΤΣΟΣ  
Πατρώνυμο: ΑΡΓΥΡΙΟΣ  
ΑΦΜ: 068551373  
Ημ. Υπογραφής: 23/09/2024 10:38:29