

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
"ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ"**

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2008

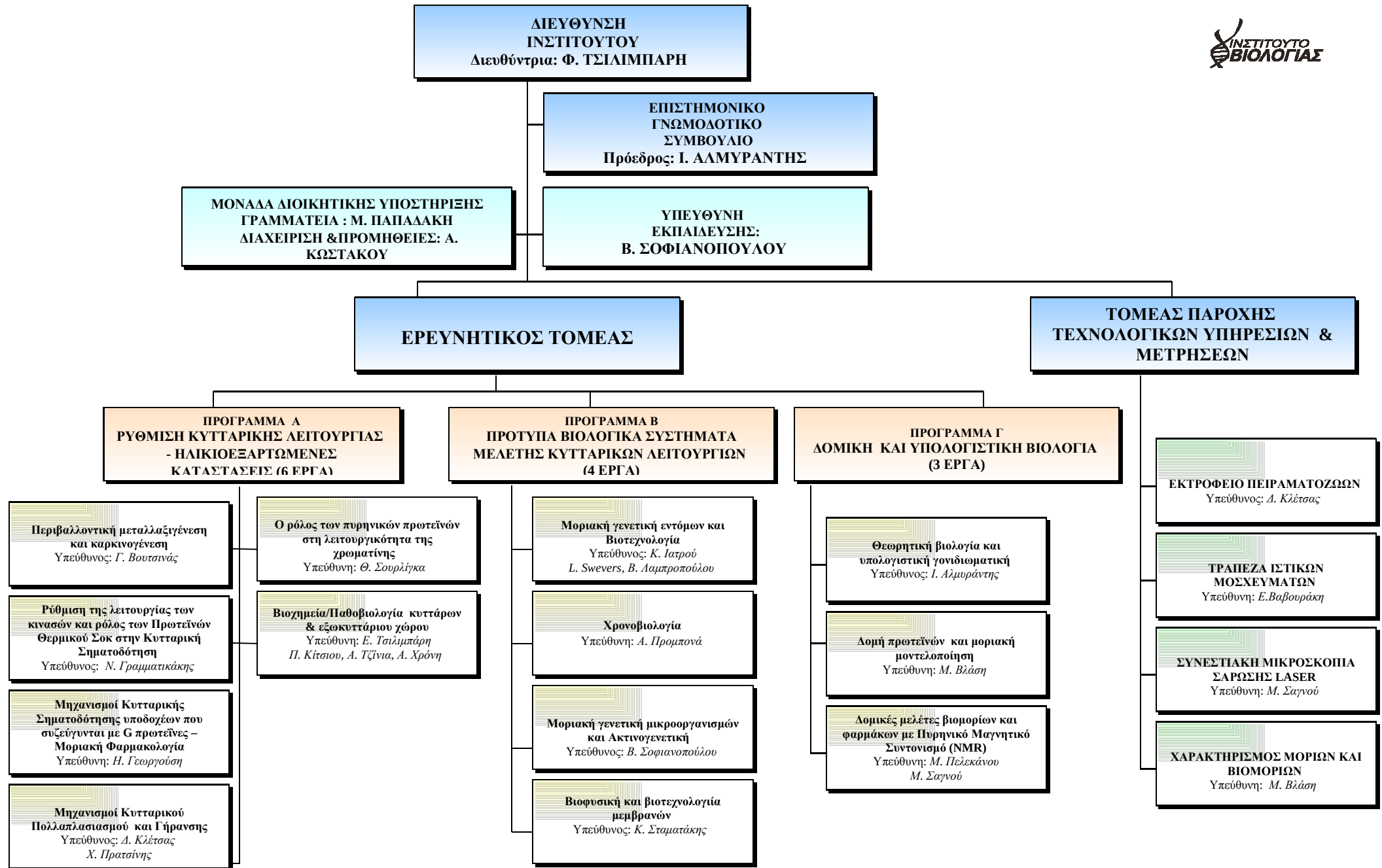
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2009

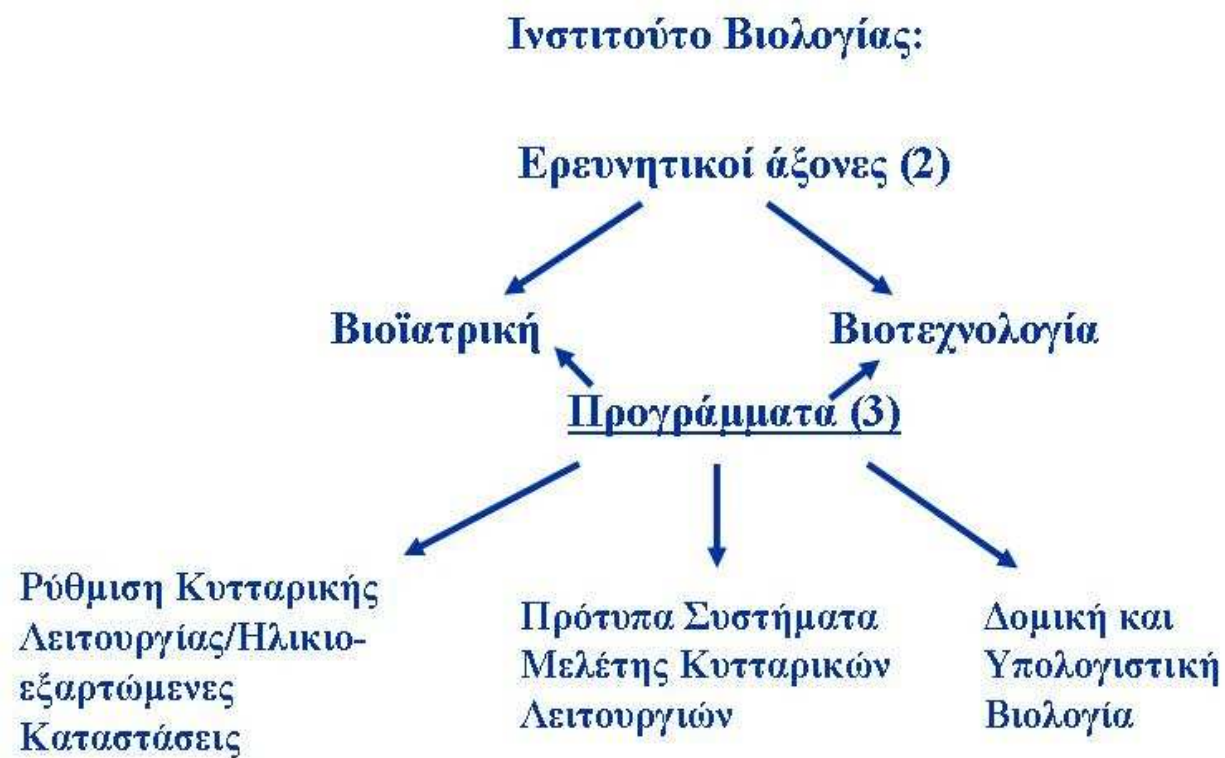
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΜΜΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	4
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ & ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	5
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ.....	6
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ.....	6
ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΕΧΝΙΚΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ.....	6
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΙ ΥΠΑΛΛΗΛΟΙ.....	7
ΟΜΟΤΙΜΟΙ & ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	7
ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ.....	7
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ.....	8
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	8
9	
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α :	11
«ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ – ΗΛΙΚΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ».....	11
Ερευνητικό Έργο: Περιβαλλοντική Μεταλλαξιγένεση και Καρκινογένεση.....	12
Ερευνητικό Έργο: Ρύθμιση της Λειτουργίας των Κινασών και Ρόλος των Πρωτεϊνών Θερμικού Σοκ στην Κυτταρική Σηματοδότηση	25
Sabath E., Negro H., Beaudry S., Paniagua M., Angelow S., Shah j., Grammatikakis N., Yu AS., Denker BM. (2008) Galpha12 regulates protein interactions within the MDCK cell tight junction and inhibits tight-junction assembly. J Cell Sci. 121: 814-24.....	25
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Β :	51
«ΠΡΟΤΥΠΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ».....	51
Ερευνητικό Έργο: Μοριακή Γενετική Εντόμων και Βιοτεχνολογία.....	52
Ιγνατιάδου Λ.: 47.....	58
Ιγνατιάδου Λ.: 179.....	58
Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 8.....	64
Βιβλιογραφικές Αναφορές 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 35.....	64
h-factor: 5	64
Ερευνητικό Έργο: Μοριακή Γενετική Μικροοργανισμών και Ακτινογενετική.....	65
Διδασκαλία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος του IB «Δομή της Χρωματίνης και Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης». Μετά-μεταφραστική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (20	

μέρος) (10 ώρες, 13 μεταπτυχιακοί φοιτητές) (Β. Σοφianoπούλου).....	69
Ερευνητικό Έργο: Βιοφυσική και Βιοτεχνολογία Μεμβρανών.....	71
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Γ :	74
«ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ».....	74
Ερευνητικό Έργο: Θεωρητική Βιολογία και Υπολογιστική Γονιδιωματική.....	75
Ερευνητικό Έργο: Δομικές Μελέτες Βιομορίων και Φαρμάκων με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR)	81
ΜΟΝΑΔΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ.....	86
ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ.....	87
ΕΚΤΡΟΦΕΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ.....	88
ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ LASER.....	90
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ	91
«ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ».....	92
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	93
ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ/ΑΠΟΝΟΜΗ.....	95
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΡΙΒΩΝ 2008.....	95
Ευαγγελία Μώρου	95
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ	96
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	96
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ 2008.....	97
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	97
Δρ. Α. Πίντζας	97
Καθ. Α. Γραβάνης	97
	99
«ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ».....	100
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2008.....	101
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	104
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	104
ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ 2005-2008.....	103
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ 2005-2008.....	105
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ	106

ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΜΜΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ





ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

Τσιλιμπάρη Έφη

MD., Δρ. Ανατομίας-Κυτταρικής
Βιολογίας

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Αλμυράντης Ιωάννης

Δρ. Θεωρητικής Βιολογίας

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

ΒΑΘΜΙΔΑ Α' (Δ/ντές Ερευνών)

Αλμυράντης Ιωάννης
Βλάση Μεταξία
Ιατρού Κώστας

Δρ. Θεωρητικής Βιολογίας
Δρ. Κρυσταλλογραφίας
Καθηγ. Βιοχημείας και Μοριακής
Βιολογίας
Δρ. Βιολόγος

Κλέτσας Δημήτρης

Πελεκάνου Μαρία
Σοφianoπούλου Βασιλική
Τσιλιμπάρη Φωτεινή

Δρ. Φαρμακοποιός
Δρ. Μοριακής Βιολογίας, Μικροβιολογίας
MD., Δρ. Ανατομίας-Κυτταρικής Βιολογίας

ΒΑΘΜΙΔΑ Β' (Κύριοι Ερευνητές)

Γεωργούση Ζαφειρούλα-Ηρώ
Γραμματικάκης Νίκος
Προμπονά Αναστασία
Σταματάκης Κωνσταντίνος
Swevers Luc

Δρ. Βιοχημικός
Δρ. Μοριακής Βιολογίας
Δρ. Μοριακής Βιολογίας Φυτών
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιολόγος

ΒΑΘΜΙΔΑ Γ' (Εντεταλμένοι Ερευνητές)

Βαβουράκη Ελένη
Βουτσινάς Γεράσιμος
Κίτσιου Παρασκευή
Κωνσταντοπούλου Μαρία
Λαμπροπούλου Βασιλική
Σουρλίγκα Θωμάς
Τζίνια Αθηνά
Χρόνη Αγγελική

Δρ. Φαρμακοποιός
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιοχημικός
Δρ. Βιολογίας
Δρ. Βιοχημικός
Δρ. Χημείας

ΒΑΘΜΙΔΑ Δ' (Δόκιμοι Ερευνητές)

Πρατσίνης Χάρης
Σαγνού Μαρίνα

Δρ. Χημικός
Δρ. Βιολόγος/ χημικός

ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΕΧΝΙΚΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ

Παναγιωτοπούλου Αγγελική
Στεφάνου Δήμητρα

Βιοχημικός
Γεωπόνος

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Αυγέρης Σωκράτης
 Δουλγερίδης Γεώργιος
 Ζαφειρόπουλος Ιωάννης
 Κάκκος Στυλιανός
 Καλοκύρη Στυλιανίδα Καλλιόπη
 Κοπανέλης Δημήτριος
 Κωτσοπούλου Ελένη
 Πανταζή-Μαζωμένου Αναστασία
 Τσολομύτη Γουργού Αρετή

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΙ ΥΠΑΛΛΗΛΟΙ

Κωστάκου Αθανασία
 Παπαδάκη Μαργαρίτα

Διαχειρίστρια
 Γραμματέας

ΟΜΟΤΙΜΟΙ & ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

Συνεργαζόμενος ή Ομότιμος Ερευνητής

Ιγνατιάδου Λυδία (Δρ. Υδροβιολόγος) – Ομότιμη
 Παπαγεωργίου Γεώργιος (Δρ. Βιοφυσικός) – Ομότιμος
 Παπαγεωργίου Σπύρος (Δρ. Φυσικός) – Ομότιμος
 Σέκερη Καλλιόπη (Δρ. Βιοχημικός) – Ομότιμη
 Σιδέρης Ελευθέριος (Δρ. Βιολογίας-Δρ. Γενετικής) – Ομότιμος
 Σταθάκος Δημήτριος (Δρ. Βιοχημικός) – Ομότιμος
 Τσιμίλλη – Μιχαήλ Μερόπη (Δρ. Βιολόγος) – Συνεργαζόμενη

Συνεργάτης Ι.Β.

Ιατρού Κ.
 Σταματάκης Κ.
 Αλμυράντης Ι.
 Σουρλίγκα Θ.
 Σοφianoπούλου Β
 Κλέτσας Δ.
 Σταματάκης Κ.

ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ

Συνεργάτης (Υποστήριξη)

Αγάλου Αδαμαντία (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
 Βλαχάκης Δημήτρης (Πρόγραμμα)
 Δροσοπούλου Γαρυφαλλιά (Πρόγραμμα)
 Efrose Rodica (Πρόγραμμα)
 Κοτζιά Γεωργία (Πρόγραμμα)
 Κούσης Κωνσταντίνος (Πρόγραμμα)
 Λαγός Δημήτρης (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
 Μαρτίνου Κέλλυ (Άλλες Πηγές)
 Μπενάκη Δήμητρα (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
 Νικολόπουλος Γιώργος (Πρόγραμμα)
 Σίσκος Ηλίας (Άλλες πηγές)
 Σκαμνάκη Βασιλική (Πρόγραμμα)
 Σπυροπούλου Αντωνία (Πρόγραμμα)
 Τσίτουρα Παναγιώτα (Πρόγραμμα)
 Φούρλα Δανάη (Πρόγραμμα)
 Φραγκούλη Αποστολία (ΕΚΕΦΕ «Δ»)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Γεωργούση Η.
 Βλάση Μ.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Ιατρού Κ.
 Ιατρού Κ.
 Ιατρού Κ.
 Σοφianoπούλου Β.
 Κωνσταντοπούλου Μ.
 Πελεκάνου Μ.
 Βλάση Μ.
 Κωνσταντοπούλου Μ.
 Χρόνη Α.
 Κλετσάς Δ.
 Ιατρού Κ.
 Γεωργούση Η.
 Τσιλιμπάρη Ε.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Φοιτητής/τρια (Υποστήριξη)

Αλιμπέρτη Σοφία (Εσωτ. Υπότροφος)
 Βαγγελάτος Ιωάννης (Εσωτ. Υπότροφος)
 Γεωργαντά Ειρήνη (Πρόγραμμα)
 Δανιήλ Γιώργος (Πρόγραμμα)
 Δάφνης Γιώργος (Πρόγραμμα)
 Δημόζη Αναστασία (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Ιωαννίδης Κωνσταντίνος (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Καποδίστρια Κατερίνα (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Καρκούλης Παναγιώτης (Εσωτ. Υπότροφος)
 Κωστομοίρη Μυρτώ (Εσωτ. Υπότροφος)
 Λεοντιάδης Λεωνίδας (Εσωτ. Υπότροφος)
 Μαγκριώτη Χριστιάννα (Πρόγραμμα)
 Μαυρογονάτου Ελένη (Εσωτ. Υπότροφος)
 Μπιλλίνη Μαρία (Πρόγραμμα)
 Μπουζαρέλου Δήμητρα (Εσωτ. Υπότροφος)
 Νινιός Γιάννης (Πρόγραμμα)
 Ξυδούς Μάριος (Εσωτ. Υπότροφος)
 Παπαδοπούλου Αδαμαντία (Πρόγραμμα)
 Παπακωνσταντίνου Μαρία (Εσωτ. Υπότροφος)
 Ρεπούσκου Αναστασία (Εσωτ. Υπότροφος)
 Ρουμελίωτη Κατερίνα (Πρόγραμμα)
 Σαλπέα Παρασκευή (Εσωτ. Υπότροφος)
 Ταλαμάγκας Ανάργυρος (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Τζανοπούλου Σταματία (Εσωτ. Υπότροφος)
 Τσαγκαράκη Ιωάννα (Εσωτ. Υπότροφος)
 Τσοτάκος Νίκος (Εσωτ. Υπότροφος)
 Χανδρής Παναγιώτης (Εσωτ. Υποτρόφος)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Γραμματικάκης Ν.
 Σοφianoπούλου Β.
 Γεωργούση Η.
 Χρόνη Α.
 Χρόνη Α.
 Κλέτσας Δ.
 Ιατρού Κ.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Βουτσινάς Γ.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Γεωργούση Η.
 Ιατρού Κ.
 Κλέτσας Δ.
 Σταματάκης Κ./ Σοφianoπούλου Β. –
 Ολοκλήρωσε
 Σοφianoπούλου Β.
 Σουρλίγκα Θ.
 Σουρλίγκα Θ.
 Κλέτσας Δ.
 Γεωργούση Η.
 Προμπονα Α.
 Σοφianoπούλου Β.
 Σουρλίγκα Θ.
 Τσιλιμπάρη Ε. – Ολοκλήρωσε
 Πελεκάνου Μ. – Ολοκλήρωσε
 Τζίνια Α. /Τσιλιμπάρη Ε.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Κλέτσας Δ.

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ

Συνεργάτης

Σελλής Διαμαντής (MSc)
 Μακρής Κωνσταντίνος (MD)

Υπεύθυνος Ερευνητής IB

Βλάση Μ.
 Βαβουράκη Ε.

ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Φοιτητής/τρια (Πανεπιστήμιο)

Αθανασοπούλου Λαμπρινή (Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, MSc)
 Αναστασίου Δήμητρα (Παν. Αθηνών)
 Αρματάς Ανδρέας (Παν. Αθηνών, MSc)
 Βεστάκη Κατερίνα (Παν. Αθηνών, MSc)
 Βάτση Σταματία (Παν. Αθηνών, MSc)
 Γκιώνη Βασιλική (Παν. Αθηνών, MSc)
 Καχρίλας Στέφανος (Παν. Αθηνών)
 Κλιμόπουλος Αλέξανδρος (Παν. Αθηνών, MSc)
 Κωνσταντακάτου Ευμορφία (Παν. Αθηνών)
 Λαγοπάτη Νεφέλη (Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο)
 Λαμπιδώνης Αντώνης (Γεωπονικό Αθηνών)
 Μπίχτας Νίκος (Παν. Αθηνών, MSc)
 Οικονομόπουλος Σπύρος (Παν. Αθηνών, MSc)
 Τσιάγκας Γιάννης (Παν. Αθηνών, MSc)
 Χρυσούλη Στεφανία (Παν. Αθηνών, MSc)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Αλμυράντης Ι.
 Βουτσινάς Γ.
 Κλέτσας Δ.
 Βουτσινάς Γ.
 Βλάση Μ. – Ολοκλήρωσε
 Κλέτσας Δ.
 Βουτσινάς Γ.
 Αλμυράντης Ι.
 Βουτσινάς Γ.
 Τσιλιμπάρη Ε. / Τζίνια Α.
 Βουτσινάς Γ.
 Κλέτσας Δ.
 Κλέτσας Δ.
 Αλμυράντης Ι.
 Κλέτσας Δ.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Φοιτητής/τρια (Πανεπιστήμιο)

Αντωνίου Δάφνη (Παν. Αθηνών)
 Γαλέου Αγγελική (Παν. Αθηνών)
 Δαρβάρη Κατερίνα (Παν. Ιωαννίνων)
 Δάφνη Αντωνίου (Παν. Αθηνών)
 Ζήση Σοφία (Παν. Ιωαννίνων)
 Καπή Μαριάννα (Παν. Αθηνών)
 Κατεΐφιδης Ανδρέας (Παν. Βοστώνης, ΗΠΑ)
 Κλουκίνα Βαΐα (Παν. Κρήτης)
 Κρασουδάκη Ελένη (Παν. Κρήτης)
 Λασπά Μαρίνα (Παν. Αθηνών)
 Λύρα Αικατερίνη – Μαρία (Univ. College London, UK)
 Μαλλιαράκης Γρηγόρης (Παν. Αθηνών)
 Νικολός Φώτης (Παν. Αθηνών)
 Νομικού Ειρήνη (Παν. Αθηνών)
 Πανταζοπούλου Μαρίνα (Παν. Αθηνών)
 Πετράκη Μαρία (Παν. Ιωαννίνων)
 Πίττης Αλέξανδρος (Παν. Αθηνών)
 Σαρρής Μιχάλης (Παν. Αθηνών)
 Τσιτσεκιάν Βαρτάν (Παν. Ιωαννίνων)
 Turnatori Rita (Παν. Κατανίας, Ιταλία)
 Φαίδωνος Αλεξία (Παν. Bath, UK)
 Χασάπης Κυριάκος (Παν. Αθηνών)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Προμπονά Α.
 Προμπονά Α.
 Χρόνη Α.
 Προμπονά Α.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Προμπονά Α. – Ολοκλήρωσε
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Σοφianoπούλου Β. . – Ολοκλήρωσε
 Χρόνη Α.
 Σοφianoπούλου Β.
 Γεωργούση Η.
 Προμπονά Α. . – Ολοκλήρωσε
 Σοφianoπούλου Β. . – Ολοκλήρωσε
 Χρόνη Α.
 Σοφianoπούλου Β. . – Ολοκλήρωσε
 Γεωργούση Η. – Ολοκλήρωσε
 Σοφianoπούλου Β.
 Γεωργούση Η.
 Χρόνη Α.
 Χρόνη Α.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Ινστιτούτο Βιολογίας (IB) αποτελεί ένα από τα οκτώ Ινστιτούτα του Εθνικού Κέντρου Ερευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος». Το Κέντρο έχει τη μοναδική ιδιότητα συγκεκριμένου διαφορετικών επιστημών και συνεργασιών ανάμεσα σε διαφορετικές ειδικότητες με στόχο την βέλτιστη προώθηση έρευνας και τεχνολογίας σε θεματικές περιοχές τις οποίες επικαλύπτουν τα ενδιαφέροντα ερευνητών των διαφορετικών Ινστιτούτων.

Το IB, αριθμεί 22 ερευνητές ενώ το Δεκέμβριο 2008 έγινε επιλογή μιας επιπλέον ερευνητριάς Δ' βαθμίδας και αναμένεται η πρόσληψη της εντός του 2009. Έχουν ήδη ζητηθεί νέες θέσεις ερευνητών για το 2009 και εκφράζεται η ελπίδα ότι θα υπάρξουν εξίσου καλές υποψηφιότητες όπως το προηγούμενο έτος. Κατά τη διάρκεια του 2008 προήχθησαν επάξια σε Β' βαθμίδα οι Δρς. Γ. Βουτσινάς, Β. Λαμπροπούλου, Α. Τζίνια και Α. Χρόνη, στους οποίους απευθύνονται θερμά συγχαρητήρια.

Το IB έχει αποκτήσει σημαντικό νέο και αναβαθμισμένο εξοπλισμό με το πρόγραμμα ΕΠΑΝ Υποδομών: Κατά την διάρκεια του 2008 συμπληρώθηκε η αγορά νέου εξοπλισμού αξίας ~ 250.000 €, και η αναβάθμιση του ήδη υπάρχοντος. Συμπληρώθηκε η διαδικασία πιστοποίησης του Εργαστηρίου Πειραματόζων το οποίο έχει επιτυχώς πολλαπλασιάσει τα έσοδα του, με τις προσπάθειες του Δρ. Κλέτσα, καθώς και των άλλων υπαλλήλων του Εκτροφείου (το Εργαστήριο Ιστικών Μοσχευμάτων έχει ήδη πιστοποιηθεί από το 2007). Το Εργαστήριο («Τράπεζα») Ιστικών Μοσχευμάτων, με προσπάθεια της Δρ. Βαβουράκη και των λοιπών υπαλλήλων του Εργαστηρίου, καθώς και το Εργαστήριο Πειραματόζων εξακολουθούν να προωθούν σημαντικό αριθμό εξωτερικών πωλήσεων (μοσχεύματα και πειραματόζωα, αντίστοιχα) και μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος «ΑΚΜΩΝ», με προοπτικές αύξησης εσόδων. Όμως θα πρέπει σταδιακά να συμπληρωθεί η αναβάθμιση των δύο εργαστηρίων, η οποία είναι ιδιαίτερα δαπανηρή αλλά αναγκαία για τη διατήρηση της πιστοποίησης, η οποία ανανεώνεται σε ετήσια βάση.

Τα οικονομικά και γενικότερα στοιχεία του IB είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, δείγμα της συνεχούς προσπάθειας και επιτυχίας των ερευνητών.

Οι συνταξιοδοτηθέντες (ομότιμοι) ερευνητές αποδείχτηκαν εκ νέου εξαιρετικά μάχιμοι, έδωσαν το παρόν με δημοσιεύσεις, σεμινάρια, συμμετοχή σε ερευνητικά έργα, κλπ., και γενικότερα με πολύτιμη συμβολή στο συνολικό έργο του Ινστιτούτου.

Απευθύνονται ευχαριστίες στα μέλη του ΕΓΣ για τη στήριξη του έργου αναβάθμισης IB, και στην Επιτροπή Εκπαίδευσης. Επίσης ευχαριστώ όλους τους ερευνητές που συμμετείχαν σε διάφορες επιτροπές και στον Αναπληρωτή Δ/ντή Δρ. Ι. Αλμυράνη, ο οποίος έμπρακτα συνετέλεσε στην εύρυθμη λειτουργία του IB και μου συμπαραστάθηκε στο διοικητικό έργο.

Παρά τις συνεχείς δυσκολίες και αντιξοότητες, η στήριξη και εμπιστοσύνη από την πλειοψηφία των ερευνητών αποτελεί ουσιαστική πηγή αισιοδοξίας και πεποίθηση στην επιτυχία των στόχων και στην αναβάθμιση του Ινστιτούτου. Θεωρώ ότι με βάση αντικειμενικούς δείκτες όπως: χρηματοδότηση, αριθμός δημοσιεύσεων, παραπομπών, κλπ., το IB σημειώνει ήδη εξακολουθητικά σημαντική αναβάθμιση, που ελπίζω να συνεχίσει βελτιούμενη. Με εξακολουθητική προσπάθεια και σύμπνοια κατά το δυνατόν, το IB βαθμιαία αναγνωρίζεται ως ένα Ινστιτούτο ανταγωνιστικό σε διεθνές επίπεδο. Έχω εμπιστοσύνη στο ερευνητικό δυναμικό του συνόλου των ερευνητών που καθημερινά αποδεικνύει τη συνεισφορά του και συνεχίζει με ανοδική πορεία, και εύχομαι σε όλους σας καλή επιτυχία.

Τέλος η Δ/ση ευχαριστεί θερμά την διαχειρίστρια κ. Κωστάκου, και την γραμματέα του IB, κ. Μαργαρίτα Παπαδάκη.

Εφη Κ. Τσιλιμπάρη, MD, PhD
Διευθύντρια IB
Φεβρουάριος 2008

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α :
**«ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ –
ΗΛΙΚΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ
ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ»**

Ερευνητικό Έργο: Περιβαλλοντική Μεταλλαξιγένεση και Καρκινογένεση

Προσωπικό

Γεράσιμος Βουτσινάς, Ερευνητής Γ'

Παναγιώτης Καρκούλης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Δήμητρα Αναστασίου, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Στέφανος Καχρίλας, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ευμορφία Κωνσταντάκου, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αντώνης Λαμπιδώνης, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Κατερίνα Βεστάκη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)

Σωκράτης Αυγέρης, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

1. Ταυτοποίηση και αξιολόγηση φαρμακευτικών στόχων για τη θεραπεία του καρκίνου
2. Ανάπτυξη και αξιολόγηση δεικτών για την διάγνωση και την πρόγνωση ασθενειών του ανθρώπου
3. Ανάπτυξη πρωτοκόλλων για τη μοριακή διάγνωση γενετικών παθήσεων του ανθρώπου

Πρόοδος κατά το 2008

1 Χαμηλή συχνότητα του μηδενικού γονότυπου *GSTT1* σε ασθενείς με πρωτογενές μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και έλλειμα στο χρωμόσωμα 5q.

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) περιλαμβάνουν μια ετερογενή ομάδα επίκτητων παθήσεων κλώνων των βλαστικών κυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από μη αποτελεσματική αιμοποίηση και ποικίλο βαθμό κινδύνου μετασχηματισμού σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Τα γονίδια αποτοξίνωσης *GSTT1* και *GSTM1* εμφανίζουν έναν πολυμορφισμό ομοζυγωτικού ελλείμματος (μηδενικός γονότυπος) που οδηγεί στην απουσία σχετικής ενζυμικής δραστηριότητας. Για να ερευνηθεί η συσχέτιση και ο πιθανός ρόλος των παραπάνω πολυμορφισμών στην παθογένεια των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων σε μια ομάδα ατόμων με ιδιαίτερα ομογενή εθνική βάση, μελετήθηκαν οι συχνότητες των μηδενικών γονοτύπων *GSTT1* και *GSTM1* σε ένα πληθυσμό 323 Ελλήνων ασθενών σε σύγκριση με έναν αντίστοιχο πληθυσμό 330 φυσιολογικών ατόμων. Αρχικά, βρέθηκε ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες μηδενικών γονοτύπων *GSTT1* και *GSTM1* μεταξύ ασθενών με MDS και υγιών δοτών. Όμως, όταν έγινε συσχέτιση των μηδενικών γονοτύπων με διαφορετικούς καρυότυπους ασθενών βρέθηκε ότι ο μηδενικός γονότυπος *GSTM1* παρουσίαζε υψηλή συχνότητα εμφάνισης (60%) μεταξύ ασθενών με έλλειμα στο χρωμόσωμα 7q, ενώ ο μηδενικός γονότυπος *GSTT1* παρατηρήθηκε μόνο σε 2 από 47 άτομα (4,2%) με έλλειμα στο χρωμόσωμα 5q, τα οποία είχαν επιπροσθέτως και μια σειρά άλλων κυτταρογενετικών αλλοιώσεων. Το τελευταίο εύρημα προτείνει έναν ενδεχόμενο αιτιακό ρόλο της έκφρασης του γονιδίου *GSTT1* στην παθογένεια της συγκεκριμένης αυτής κυτταρογενετικής ανωμαλίας σε πρωτογενή MDS.

2. Κλωνοποίηση και λειτουργικός χαρακτηρισμός των cDNAs της Ορμονοευαίσθητης Λιπάσης (HSL) του προβάτου

Η Ορμονοευαίσθητη Λιπάση (HSL) είναι ένα ένζυμο λεπτά ρυθμιζόμενο που διαμεσολαβεί την λιπόλυση στα αδιποκύτταρα. Η ενζυματική δραστηριότητα της HSL αυξάνεται από αδρενεργικούς αγωνιστές, όπως οι κατεχολαμίνες και τα γλυκαγόνα, που προκαλούν ενδοκυτταρική παραγωγή κυκλικού AMP (cAMP), ακολουθούμενη στη συνέχεια από ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και καθοδικές αντιδράσεις των σχετικών σηματοδοτικών καταρρακτών. Δεδομένου ότι η HSL αποτελεί το βασικό ένζυμο στη ρύθμιση των αποθεμάτων λιπιδίων και το μόνο ένζυμο που υποβάλλεται σε ορμονική ρύθμιση [σε σύγκριση με την πρόσφατα ταυτοποιημένη Τριγλυκεριδική Λιπάση του Λιπώδους ιστού (ATGL)], στην εργασία αυτή, απομονώθηκαν πλήρεις cDNA κλώνοι της Ορμονοευαίσθητης Λιπάσης του προβάτου (ονHSL),

χρησιμοποιώντας μια στρατηγική βασισμένη στην Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR). Οι δύο απομονωμένες ισομορφές onHSL-A και onHSL-B περιλαμβάνουν δύο υψηλά ομόλογες περιοχές με ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF) 2.089 Kb και 2.086 Kb αντίστοιχα, ενώ από την τελευταία λείπει η 688η τριπλέτα που κωδικοποιεί για τη γλουταμίνη (ΔQ^{688}). Οι εξαγόμενες αλληλουχίες 695 και 694 αμινοξέων αντίστοιχα παρουσιάζουν υψηλή ομολογία με άλλα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών HSL. Ανάλυση Southern αποκάλυψε ότι η HSL αντιπροσωπεύεται στο γονιδίωμα του προβάτου από ένα γονιδιακό αντίγραφο, ενώ πειράματα RT-PCR αποκάλυψαν ένα μεταβλητό προφίλ μεταγραφικής έκφρασης στους διαφορετικούς ιστούς που εξετάστηκαν. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, όπως αναμφισβήτητα επιβεβαιώθηκε με τη χρήση RT-PCR και ανοσοαποτύπωσης Western, η έκφραση του γονιδίου onHSL αυξάνεται αισθητά στον λιπώδη ιστό σε περίοδο νηστείας, χρόνο κατά τον οποίο η λιπόλυση αυξάνεται ιδιαίτερα στα μηρυκαστικά. Με βάση την κρυσταλλική δομή ενός ενζύμου του *Archaeoglobus fulgidus*, κατασκευάστηκε ένα τρισδιάστατο (3D) μοριακό μοντέλο της υποθετικής καταλυτικής περιοχής της onHSL, παρέχοντας έτσι μια αρχική γνώση γύρω από την ενζυματική δραστηριότητα και τους μηχανισμούς λειτουργικής ρύθμισης του γονιδιακού προϊόντος HSL των μηρυκαστικών.

3. Ολοκληρωμένο πρωτόκολλο για την δομική ανάλυση του εξωνίου 13 του γονιδίου MYH7 του ανθρώπου: Ανάπτυξη ενός διαγνωστικού εργαλείου για την υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Η οικογενής υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (FHC) αποτελεί μια γενετική ασθένεια του σαρκομερούς που χαρακτηρίζεται από μεντελικό τύπο κληρονόμησης. Μια ποικιλία διαφορετικών μεταλλάξεων που έχουν επιπτώσεις στα τουλάχιστον οκτώ σαρκομερικά γονιδιακά προϊόντα έχουν ταυτοποιηθεί και η πλειοψηφία τους φαίνεται να λειτουργεί μέσω ενός επικρατούς αρνητικού μηχανισμού ρύθμισης. Η ανάλυση οικογενειακού ιστορικού και η γενετική συμβουλευτική έχουν υιοθετηθεί ευρέως ως ολοκληρωμένα εργαλεία για την αξιολόγηση και διαχείριση πασχόντων με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια (HCM). Ο γενετικός έλεγχος για την ασθένεια εμφανίστηκε σταδιακά στην κλινική πρακτική, καθιστώντας συνεπώς την ανάπτυξη νέων και ισχυρών μοριακών διαγνωστικών πρωτοκόλλων έναν αναπόφευκτο στόχο. Προς αυτήν την κατεύθυνση, αναπτύξαμε ένα ολοκληρωμένο μοριακό πρωτόκολλο βασισμένο στην PCR, το οποίο μέσω της χρησιμοποίησης νέων εξονικών εκκινήτων επιτρέπει, μεταξύ άλλων, την δομική ανάλυση του 13ου εξωνίου του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανθρώπινης β-μυοσίνης (MYH7), που χαρακτηρίζεται κυρίως από το κρίσιμο για την HCM κατάλοιπο αργινίνης 403 (R^{403}). Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, μέσω μιας προσέγγισης αλληλούχησης DNA, ανιχνεύθηκε η αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου G σε T στο παρακείμενο 13ο ιντρόνιο, αποκαλύπτοντας κατά συνέπεια το ευπροσάρμοστο δυναμικό του παρόντος μοριακού πρωτοκόλλου στην κλινική πρακτική.

4. Το imatinib mesylate αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την σύνθεση κολλαγόνου σε ανθρώπινους ινοβλάστες του στρώματος

Το στρώμα των όγκων διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου. Σε μια ποικιλία όγκων, όπως τα καρκινώματα του μαστού, παρατηρείται μια δεσμοπλασματική ανταπόκριση, που χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση στρωματικών ινοβλαστών και κολλαγόνου, με συνεργιστικά αποτελέσματα στην πρόοδο της καρκινογένεσης. Εντούτοις, η επίδραση γνωστών αντικαρκινικών φαρμάκων σε στρωματικά κύτταρα δεν έχει ερευνηθεί λεπτομερώς. Το imatinib mesylate είναι ένας ειδικός αναστολέας διαφόρων πρωτεϊνικών κινασών τυροσίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα του PDGF, ενός σημαντικού διαμεσολαβητή της δεσμοπλασίας. Πρόσφατα, δείξαμε ότι το imatinib εμποδίζει την αύξηση και την εξάπλωση ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων καρκίνου του μαστού. Εδώ, μελετήσαμε την επίδραση του imatinib στον πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση κολλαγόνου σε στρωματικούς ινοβλάστες του μαστού. Δείξαμε ότι αυτό εμποδίζει την ενεργοποίηση των μονοπατιών της ERK και της Akt και ρυθμίζει θετικά τον αναστολέα κυκλινοεξααρτώμενων κινασών p21^{WAF1}, οδηγώντας στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, σταματώντας τους στη φάση G₀/G₁ του κυτταρικού κύκλου. Το imatinib εμποδίζει ισχυρότερα την διαμεσολαβούμενη από τον PDGF

υποκίνηση υποκίνηση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών του μαστού. Με τη χρησιμοποίηση ειδικών αναστολέων, διαπιστώσαμε ότι αυτό οφείλεται στην παρεμπόδιση του μονοπατιού της Akt. Επιπλέον, το imatinib εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από ινοβλάστες συσσώρευση κολλαγόνου. Συμβατική και ποσοτική ανάλυση PCR, καθώς επίσης και ζυμογραφία ζελατίνης, δείχνουν ότι αυτό οφείλεται στην αρνητική ρύθμιση της σύνθεσης mRNA των κολλαγόνων I και III - κύριων τύπων κολλαγόνου στο στρώμα του μαστού - και όχι στη θετική ρύθμιση ή ενεργοποίηση των κολλαγονασών MMP2 και MMP9. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι το imatinib έχει μια αντι-ινωτική επίδραση σε ανθρώπινους στρωματικούς ινοβλάστες του μαστού, που μπορεί να εμποδίσει την δεσμοπλασματική αντίδραση και έτσι την πρόοδο της καρκινογένεσης.

5. Μοριακή γενετική διάγνωση της Οζώδους Σκλήρυνσης

Η Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ) είναι μια κληρονομική επικριτής αυτοσωμική νόσος με συχνότητα εμφάνισης 1/5.800 γεννήσεις. Η διάγνωση της ασθένειας βασίζεται στα κλινικά ευρήματα, ενώ η ακρίβειά της είναι κρίσιμη προκειμένου να ανιχνευθούν και να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά οι νευρολογικές, νεφρικές, καρδιακές και πνευμονικές αλλοιώσεις, καθώς αυτές είναι οι κύριες αιτίες θανάτου. Δεδομένου ότι κανένα σύμπτωμα δεν είναι χαρακτηριστικό για την ασθένεια αυτή, συχνά η διάγνωση μπορεί να έρθει με μεγάλη καθυστέρηση και αβεβαιότητα. Τα γονίδια *TSC1* και *TSC2* είναι τα μόνα που έχουν συνδεθεί με την ΟΣ. Πρόκειται για δύο ογκοκατασταλτικά γονίδια, που ενέχονται στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού. Μεταλλάξεις στα γονίδια *TSC1* και *TSC2* έχει αποδειχτεί πως είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη της ΟΣ. Το γεγονός αυτό κάνει ιδιαίτερα σημαντική την ανάπτυξη ενός μοριακού γενετικού ελέγχου, όχι μόνο για γρηγορότερη και ακριβέστερη διάγνωση αλλά και για γενετική συμβουλευτική και προγεννητικό έλεγχο. Τέλος, ενώ η διαχείριση της ΟΣ παραμένει κατά ένα μεγάλο μέρος συμπτωματική, οι πρόσφατες ανακαλύψεις σχετικά με την συστατική ενεργοποίηση του μονοπατιού mTOR στην ΟΣ έχουν επιτρέψει την έναρξη κλινικών δοκιμών με τη χρήση στοχευμένων φαρμάκων στα πλαίσια νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων παρέμβασης.

6. Δομικός χαρακτηρισμός και λειτουργική ανάλυση της περιοχής του υποκινητή του γονιδίου *HSL* του προβάτου

Η Ορμονοευαίσθητη Λιπάση (*HSL*) καταλύει το καθοριστικό βήμα στην κινητοποίηση των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού, καθορίζοντας έτσι τον ανεφοδιασμό των ενεργειακών υποστρωμάτων στο σώμα. Η ενζυματική δραστηριότητα της *HSL* αυξάνεται από αδρενεργικούς αγωνιστές, όπως οι κατεχολαμίνες και τα γλυκαγόνα, που προκαλούν ενδοκυτταρική παραγωγή κυκλικού AMP (*cAMP*), ακολουθούμενη στη συνέχεια από ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (*PKA*) και καθοδικές αντιδράσεις των σχετικών σηματοδοτικών καταρρακτών. Η *HSL* αποτελεί το κρίσιμο ένζυμο στη διαμόρφωση των αποθεμάτων λιπιδίων και το μόνο συστατικό που υποβάλλεται σε ορμονικό έλεγχο σε σύγκριση με την πρόσφατα ταυτοποιημένη Τριγλυκεριδική Λιπάση του Λιπώδους ιστού (*ATGL*). Προκειμένου να αποκτηθεί λεπτομερής γνώση όσον αφορά στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου της *HSL* του προβάτου (*ovHSL*), απομονώσαμε αρχικά και κλωνοποιήσαμε τις εγγύς και ακραίες 5' περιοχές του υποκινητή μέσω μιας προσέγγισης περιπάτου στο γονιδίωμα (*genome walking*), με τη χρησιμοποίηση των ήδη χαρακτηρισμένων cDNAs του *ovHSL*. Όπως εκδηλώνεται από την ανάλυση BLAST και μια διαδικασία πολλαπλής ευθυγράμμισης (*multiple alignment*), το απομονωμένο γονιδιωματικό τμήμα μήκους 2,744 kb εμφανίστηκε να περιέχει την ήδη καθορισμένη 5' μη μεταφραζόμενη περιοχή (5'-UTR), η οποία διακοπτόταν από ένα σχετικά μεγάλο ιντρόνιο μήκους 1,448 kb. Όσον αφορά στο υπόλοιπο ανοδικό τμήμα μήκους 1,224 kb, καταδείχθηκε ότι αντιπροσωπεύει περιοχή υποκινητή χωρίς ρυθμιστικό στοιχείο TATA (*TATA-less*), ενώ φέρει διάφορα εγγύς ρυθμιστικά στοιχεία που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αναγνωριστούν από γενικούς μεταγραφικούς παράγοντες, κυρίως συμπεριλαμβανομένων των Sp1 (*Stimulating protein 1*), CBFs (*CCAAT-box Binding Factors*), AP2 (*Activator Protein 2*) και GR (*Glucocorticoid Receptor*), καθώς επίσης και άλλες εγγύς δρώσες περιοχές, όπως τις IRE (*Insulin Response Element*), GRE (*Glucose Response Element*), FSE (*Fat Specific Element*) και CRE (*cAMP*

Response Element), τα οποία θα μπορούσαν πιθανώς να παίξουν ρόλο σε ορμονοεξαρτώμενες καταστάσεις με στόχο την εκπλήρωση διατροφικών αναγκών. Όταν διαφορετικά γονιδιωματικά τμήματα κλωνοποιήθηκαν σε κατεύθυνση 5'-3' σε κατάλληλο φορέα αναφοράς ανοδικά ενός χωρίς υποκινητή γονιδίου λουσιφεράσης και επιμολύνθηκαν παροδικά σε κύτταρα 3T3-L1 (ινοβλάστες ποντικού) καθώς επίσης σε κύτταρα T24 (ανθρώπινου καρκίνου της ουροδόχου κύστης), ανιχνεύθηκε σαφώς ισχυρή ενεργότητα υποκινητή, με την νουκλεοτιδική αλληλουχία -140/+18 να παρουσιάζει την υψηλότερη μεταγραφική ανταπόκριση, δείχνοντας κατά συνέπεια ότι η 5' πλευρική περιοχή των 1,224 kb περιέχει πραγματικά τον υποκινητή του γονιδίου *ovHSL*. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρατήρηση ότι τα λειτουργικά τμήματα του υποκινητή μπορούσαν να επάγουν τη μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου της λουσιφεράσης μόνο κάτω από συνθήκες υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης και στις δύο κυτταρικές σειρές.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Stavropoulou, C., C. Sambani, H. Rigana, V.N. Georgakakos, G. Voutsinas, K.N. Manola, G.E. Pantelias and V. Makropoulos (2008) Low frequency of the glutathione-S-transferase T1-null genotype in patients with primary myelodysplastic syndrome and 5q deletion, *Leukemia* 22, 1643-1646. (IF: 6.146)

Lampidonis, A.D., A. Argyrokastritis, D.J. Stravopodis, G.E. Voutsinas, T.G. Ntouroupi, L.H. Margaritis, I. Bizelis and E. Rogdakis (2008) Cloning and functional characterization of the ovine Hormone Sensitive Lipase (HSL) full-length cDNAs: an integrated approach, *Gene* 416, 30-43. (IF: 2.721)

Stravopodis, D.J., A.Z. Zapheiropoulos, G.E. Voutsinas, L.H. Margaritis and I.S. Papassideri (2008) A PCR-based integrated protocol for the structural analysis of the 13th exon of the human beta-myosin heavy chain gene (MYH7): Development of a diagnostic tool for HCM disease, *Exp Mol Pathol* 84, 245-250. (IF: 1.377)

Gioni, V., T. Karabinas, G. Voutsinas, A.E. Roussidis, S. Papadopoulos, N.K. Karamanos and D. Kletsas (2008) Imatinib mesylate inhibits the proliferation and collagen synthesis in human breast stromal fibroblasts, *Molecular Cancer Research* 6, 706-714. (IF: 4.759)

Lampidonis, A.D., D.J. Stravopodis, G.E. Voutsinas, N. Messini-Nikolaki, G.C. Stefanos, L.H. Margaritis, A. Argyrokastritis, I. Bizelis and E. Rogdakis (2008) Structural characterization and functional analysis of the promoter region of *Hormone-Sensitive Lipase (HSL)* gene of the sheep (*Ovis aries*), *Gene* 427, 65-79. (IF: 2.721)

Αρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Vrtel, R., G. Voutsinas, R. Vodicka, H. Filipova, D. Konvalinka, A. Santava and J. Santavy (2008) Development of reliable and economical DNA diagnostics in tuberous sclerosis, Fifth International Symposium on Genetics, Health and Disease (V-ISGHD), February 17-19, 2008, Amritsar, India, p. 74, P54.

Vrtel, R., H. Filipova, R. Vodicka, G. Voutsinas, D. Konvalinka, A. Santava and J. Santavy (2008) DNA diagnostics in tuberous sclerosis - development of reliable and economical test, 40th European Human Genetics Conference (ESHG 2008), May 31-June 3, 2008, Barcelona, Spain, P06.290.

Voutsinas, G.E., R. Vrtel, E. Anastasiadou and D.J. Stravopodis (2008) Molecular genetic diagnosis of the Tuberous Sclerosis Complex, *Bio* 28, 24-29.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Avgeris, S., R. Vrtel, D. Anastasiou, P. Papadopoulou, R. Vodicka, E. Anastasiadou, D.J. Stravopodis and G.E. Voutsinas (2008) Development of a protocol for molecular diagnosis of tuberous sclerosis, Proceedings of the 30th Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 22-24 May 2008, Thessaloniki, Greece, p. 40-41.

Stravopodis, D.J., D. Wang, I.S. Papasideri, L.H. Margaritis and G.E. Voutsinas (2008) Reconstitution of erythropoietin signalling pathway in non-erythroid cellular environment, Proceedings of the 30th Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 22-24 May 2008, Thessaloniki, Greece, p. 454-455.

Stavropoulou, C., E. Rigana, V.N. Georgakakos, G. Voutsinas, K.N. Manola, G. Pantelias, V. Makropoulos, A. Symeonidis, A. Kouraklis, N. Zoumbos, N. Vyniou, E. Plata, A. Galanopoulos, T. Marinakis, N. Anagnostopoulos, P. Roussou, A. Fragou, A. Parcharidou, V. Papa, A. Lazaridou, C. Mitsouli, C. Megalakaki, M. Bakiri, N. Laoutaris, H. Papadaki, G. Bourikas, M. Protopappa, D. Georgiadou, P. Zikos, C. Sambani (2008) Polymorphisms of detoxification genes in patients with primary myelodysplastic syndrome, 19th Panhellenic Hematological Congress, November 19-22, 2008, Athens, Greece.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Συν-διδασκαλία του μαθήματος «Μελέτη κυτταροτοξικότητας συμβατικών και στοχευόντων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων» (σεμινάριο και εργαστηριακή άσκηση), στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» των τμημάτων Βιολογίας και Ιατρικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Συμμετοχή σε ελληνικά και διεθνή επιστημονικά όργανα και οργανισμούς:

1. Ταμίας στο Δ.Σ. της Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων.
2. Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής της Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων.
3. Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής της Ελληνικής Εταιρείας Οζώδους Σκληρύνσεως.

Άλλες διαλέξεις ή παρουσιάσεις επιστημονικού περιεχομένου:

1. Παρουσίαση με θέμα «Στοχευμένη θεραπεία στις σπάνιες παθήσεις» στο πλαίσιο της εκδήλωσης «Σπάνιες Παθήσεις: Μια Πρόκληση για την Κοινωνία» του «Φεστιβάλ Εθελοντισμού Χωρίς Σύνορα 2008-2009», 20 Δεκεμβρίου 2008, Ξενοδοχείο Χίλτον, Αθήνα.

Συμμετοχή στην εκπόνηση του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Υγεία, του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Συμμετοχή στην εξεταστική επιτροπή υποψηφίων υποτρόφων του Ινστιτούτου Βιολογίας (Σεπτέμβριος 2008) και σε 3 εσωτερικές συμβουλευτικές τριμελείς επιτροπές υποτρόφων που εκπονούν τις διατριβές τους (Α. Ρεπούσκου, Μ. Ξυδούς, Π. Καρκούλης)

Υπεύθυνος λειτουργίας του ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems), του συστήματος QPCR Mx3000P (Stratagene), του Image Analysis System (Vilber Lourmat), του LAS-4000 Luminescent Image Analyzer (Fuji-Film) και του FLA-7000 Fluorescent Image Analyzing System (Fuji-Film) του Ινστιτούτου Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος".

Παράγοντες απήχησης (για 5 δημοσιεύσεις): 17,724

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 44

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 128

h-factor: 9

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Διακρατική Συνεργασία Ελλάδας – Τσεχίας με τίτλο *Γενετικές αλλαγές στα γονίδια TSC1 και TSC2 στην οζώδη σκλήρυνση*, η οποία χρηματοδοτείται από τη ΓΓΕΤ με Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Γ. Βουτσινά

Διάρκεια:2006-2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 11.740 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2006-2008: 9.380,61 € μέχρι τις 31-3-2008. Μετά την τελική έκθεση προόδου 2.359,39 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Ανάπτυξη μιας φαρμακογονιδιωματικής πλατφόρμας ως ενός αξιόπιστου μοριακού εργαλείου για την αντιμετώπιση του ανθρώπινου καρκίνου της ουροδόχου κύστης*, χρηματοδοτούμενο από την Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος (ΕΟΠΕ) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Γ. Βουτσινά

Διάρκεια:1/11/2007 – 31/10/2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 3.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 3.000 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Δομική και λειτουργική ανάλυση γονιδίων του μονοπατιού μεταγωγής σήματος της PI3K στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης: επιπτώσεις στην πρόγνωση και την θεραπεία*, χρηματοδοτούμενο από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Γ. Βουτσινά

Διάρκεια:1/9/2008-31/8/2010

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 12.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 6.000 €.

Σημείωση: Επίσης έχουν υποβληθεί 3 προτάσεις για χρηματοδότηση που είναι υπό κρίση:

1. «Στοχευμένη θεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου της ουροδόχου κύστης», Ερευνητική πρόταση για οικονομική ενίσχυση από το Κληροδότημα Μιλτιάδου Εμπειρίκου.
2. «Μοριακή διάγνωση της οξώδους σκληρύνσεως», Ερευνητική πρόταση για οικονομική ενίσχυση από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.
3. «Αποκωδικοποίηση του αποπτωτικού δυναμικού του ειδικού αναστολέα της ενεργότητας του πρωτεασώματος Bortezomib (Velcade) στην στοχευμένη χημειοθεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου της ουροδόχου κύστης», Ερευνητική πρόταση για οικονομική ενίσχυση από την Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος.

Ερευνητικό Έργο: Μηχανισμοί Κυτταρικής Σηματοδότησης Υποδοχέων που συζεύγνυνται με G Πρωτεΐνες - Μοριακή Φαρμακολογία

Προσωπικό

Ηρώ Γεωργούση, Ερευνήτρια Β'

Αδαμαντία Αγάλου, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Δανάη Φούρλα, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Λεωνίδας Λεοντιάδης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ειρήνη Γεωργαντά, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Μαρία Παπακωνσταντίνου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

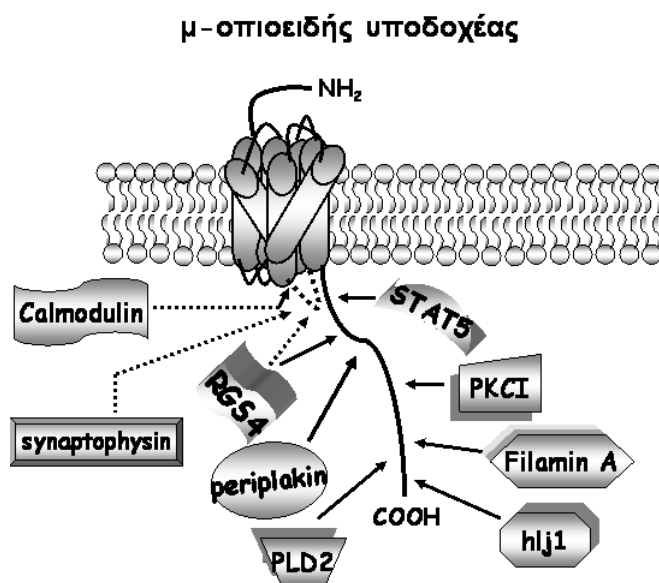
Μιχάλης Σαρρής, Διπλωματικός Φοιτητής

Φώτης Νικολός, Διπλωματικός Φοιτητής

Rita Turnaturi, Επισκέπτρια Φοιτήτρια

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Οι ερευνητικές δραστηριότητες της ομάδας εστιάζονται στους μοριακούς μηχανισμούς ρύθμισης της κυτταρικής σηματοδότησης των επταελικοειδών υποδοχέων που συζεύγνυνται με G πρωτεΐνες (GPCRs). Σαν μοντέλο χρησιμοποιούνται οι οπιοειδείς υποδοχείς οι οποίοι ευθύνονται για τα φαινόμενα άλγους καθώς και για την ανοχή και την εξάρτηση σε ναρκωτικές ουσίες. Πιο συγκεκριμένα στοχεύουμε:



- στον προσδιορισμό πρωτεϊνών με τις οποίες αλληλεπιδρούν οι επταελικοειδείς υποδοχείς (GPCRs) με σκοπό να διαλευκανθούν τα σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν και να προσδιορισθούν νέοι φαρμακολογικοί στόχοι
- στον προσδιορισμό μεταγραφικών παραγόντων και στην ανάλυση της λειτουργικότητας γονιδίων που η δράση τους μεταβάλλεται κατά την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων.
- στον φαρμακολογικό χαρακτήριση και την αξιολόγηση νέων παραγόντων για την θεραπεία του έντονου πόνου.

Πρόοδος κατά το 2008

Προσδιορισμός πρωτεϊνών με τις οποίες αλληλεπιδρούν οι μ- και δ- και κ-οπιοειδείς υποδοχείς.

Στα πλαίσια διερεύνησης των μηχανισμών ρύθμισης και λειτουργίας των μ και δ οπιοειδών υποδοχέων (μ-OR, δ-OR) βρήκαμε ότι και οι δύο υποδοχείς αλληλεπιδρούν με μέλη της οικογένειας των RGS πρωτεϊνών όπως είναι οι RGS4 και RGS2. Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται στον κύκλο ενεργοποίησης των G πρωτεϊνών και τροποποιούν την κυτταρική σηματοδότηση των επταελικοειδών υποδοχέων. Οι μελέτες μας έδειξαν ότι η RGS4 βοηθά τους ενεργοποιημένους υποδοχείς (μ και δ) να αλληλεπιδράσουν επιλεκτικά με συγκεκριμένες G πρωτεΐνες. Μελέτες κυτταρομετρίας ροής έδειξαν ότι η έκφραση της RGS4 και όχι της RGS2 σε κύτταρα HEK293 επιταχύνει το ρυθμό εσωτερίκευσης του δ-OR, ενώ πειράματα συνεστιακής μικροσκοπίας στα

ίδια κύτταρα έδειξαν την μετατόπιση της RGS4 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη όπου συνεντοπίζεται με τους μ -και δ -υποδοχείς μετά από την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Επιπλέον μελέτες με τη χρήση μεταλλαγμένων μορφών της RGS4 προσδιόρισαν το ρόλο που παίζει το αμινοτελικό άκρο στην λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

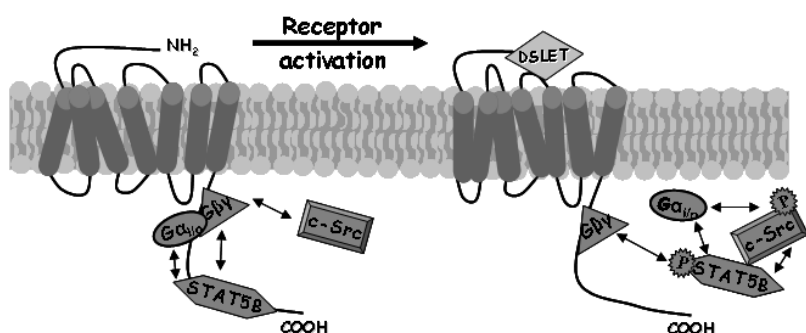
Μια παράλληλη προσπάθεια του μηχανισμού της κυτταρικής σηματοδότησης των οπιοειδών υποδοχέων ήταν να μελετήσουμε τον ρόλο μιας νέας πρωτεΐνης της σπινοφιλίνης. Η σπινοφιλίνη βρίσκεται σε αφθονία στους δένδριτες του εγκεφάλου και αλληλεπιδρά με διάφορους επταελικοειδείς υποδοχείς παίζοντας τον ρόλο ικριώματος για την στρατολόγηση νέων πρωτεϊνών στους υποδοχείς. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η σπινοφιλίνη αλληλεπιδρά με τους μ και δ οπιοειδείς υποδοχείς, και τροποποιεί την σηματοδότηση των υποδοχέων αυτών.

Τέλος, προκειμένου να μελετήσουμε το σηματοδοτικό μονοπάτι του κ -οπιοειδούς υποδοχέα (κ -OR), δημιουργήσαμε μια μετασχηματισμένη κυτταρική σειρά κυττάρων HEK293F που εκφράζουν σταθερά τον ανθρώπινο κ -OR σημασμένο με τον αντιγονικό επίτοπο myc, και προσδιορίσαμε φαρμακολογικά την ικανότητα του υποδοχέα να προσδένει διάφορα οπιοειδή ανάλογα και να τροποποιεί την αδενυλική κυκλάση παρουσία και απουσία διαφόρων RGS πρωτεϊνών.

Προσδιορισμός μεταγραφικών παραγόντων και ανάλυση της λειτουργικότητας γονιδίων που η δράση τους μεταβάλλεται κατά την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων.

Σε μια προσπάθεια να διαλευκάνουμε τους μηχανισμούς εκείνους που οδηγούν στη φωσφορυλίωση μεταγραφικών παραγόντων και στην ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων,

δ -opioid receptor-STAT5B signalling complexes



τα οποία πιθανώς να ευθύνονται για τις συνέπειες που προκαλεί η λήψη οπιοειδών ουσιών αποδείξαμε τη δημιουργία ενός ιδιόσυστατου λειτουργικού συμπλόκου μεταξύ του δ -οπιοειδούς υποδοχέα (δ-OR), της STAT5B και του Gβγ διμερούς. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην απομάκρυνση της STAT5B από το σύμπλοκο αυτό και

στην φωσφορυλίωσή της από τη Src κινάση. Στη συνέχεια, η φωσφορυλιωμένη STAT5B εισέρχεται στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί την μεταγραφική διαδικασία. Ο σχηματισμός ενός δυναμικού συμπλόκου μεταξύ του δ-OR, των Gβγ και της STAT5B αποκαλύπτει ένα νέο σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του οποίου ο δ-OR πιθανώς να ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων στο νευρικό σύστημα και τις προκαλεί αλλαγές στη συναπτοσωμική πλαστικότητα.

Παράλληλες μελέτες με μικροσυστοιχίες RNA από νευρικά κύτταρα SH-SY5Y τα οποία εκφράζουν ενδογενώς τον μ -OR και εκτίθενται σε μορφίνη για διαφορετικές χρονικές περιόδους έδειξαν έναν αριθμό γονιδίων τα οποία μειο-η/και από-ρυθμίζονται. Ενδιαφέρουν παρουσιάζουν οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ Hsp 90, και η συντροφίνη που απορυθμίζονται (upregulated) μετά από έξι ώρες επώαση των κυττάρων σε μορφίνη. (Συνεργασία με τον Καθ. Κ. Ιατρού, εργαστήριο Μοριακής Γενετικής Εντόμων και Βιοτεχνολογίας του I.B. και την Dr Mayi Arcellana-Panlilio του Παν/μιου του Calgary, Καναδάς).

Φαρμακολογικός χαρακτηρισμός και αξιολόγηση νέων παραγόντων για την θεραπεία του έντονου πόνου. Στα πλαίσια της Ερευνητικής κοινοπραξίας NORMOLIFE η οποία χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση γίνεται προσπάθεια για την εξεύρεση νέων φαρμακολογικών παραγόντων με αναλγητική δράση για την καταπράυνση του καρκινικού

πόνου. Για το σκοπό αυτό, μελετήσαμε την επίδραση νέων συνθετικών πεπτιδίων και αναλόγων στην κυτταρική σηματοδότηση των οπιοειδών υποδοχέων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα χιμαιρικό πεπτίδιο με δράση στον μ -οπιοειδή και νευροτενσινικό υποδοχέα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα νέο δυνητικό αναλγητικό για την θεραπεία του χρόνιου πόνου. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών απέσπασαν το χρυσό μετάλλο στο Διεθνή οργανισμό εφευρετών International Federation of Inventors' Association καθώς επίσης και στο Διεθνές Φόρουμ καινοτομίας (IWIS) της Βαρσοβίας τον Ιούνιο του 2008.

Μελέτη της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης υποδοχέων όσφρησης του ανωφελούς κώνωπα. Στα πλαίσια της ερευνητικής κοινοπραξίας ENAROMaTIC, η οποία χρηματοδοτείται από την ΕΕ σε συνεργασία με την ομάδα Μοριακής Γενετικής Εντόμων και Βιοτεχνολογίας του Ι.Β. (καθ. Κ. Ιατρού και Δρ L. Swevers) μελετώνται οι οσφρητικές λειτουργίες του κουνουπιού *Anopheles gambiae* σε μοριακό επίπεδο. Για το λόγο αυτό αναπτύξαμε ένα νέο assay ανίχνευσης νέων προσδετών για τους υποδοχείς όσφρησης OR1 και OR2 και γίνονται μελέτες της λειτουργικότητας αυτών.

Πρωτότυπα Άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

L.J. Leontiadis, M. Papakonstantinou and Z. Georgoussi (2009) "Regulator of G protein signaling 4 confers selectivity to specific G proteins to modulate μ - and δ -opioid receptor signalling", *Cellular signalling*, 21, 1218-1228, doi:10.1016/j.cellsig.2009.03.013 (I.F: 4,15)

Άρθρα Ανασκόπησης

Georgoussi Z. (2008) In "Molecular aspects of G protein-coupled receptors: Interacting proteins and function" on "Novel interactive partners regulating opioid receptor signalling beyond the G protein paradigm" (Invited review) Nova Science publishers (eds F. Ciruela and R. Lujan) Chapter 6, 169-206

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

E. Georganta, G. Mazarakou, A. Agalou and Z. Georgoussi (2008). The C-termini of the μ - and δ -opioid receptors differentially bind to Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT5A and STAT5B. *Epileptologiae Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes*, Vol. 22 (2), p 152-155.

E. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi (2008). STAT5B forms tight complexes with the δ -opioid receptor and G $\beta\gamma$ subunits. *The FEBS Journal*, Vol. 275, Supplement 1, p 324.

L.J. Leontiadis and Z. Georgoussi. RGS4: A novel interacting protein essential for μ - and δ - opioid receptor signaling. *The FEBS Journal*, Vol. 275, Supplement 1, p.338

L.J. Leontiadis, M-P. Papakonstantinou, M. Sarris and Z. Georgoussi. RGS4 and RGS2 differentially modulate opioid receptor signaling. *Epileptologiae Klinikes Farmakologias kai Farmakokinetikes*, Vol. 22 (2), p 214-216

L.J. Leontiadis, M-P. Papakonstantinou, M. Sarris and Z. Georgoussi. RGS4 protein interacts with μ - and δ - opioid receptors to modulate their internalization fate. "From Cells to Behavior", p. 111

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi (2008). Stimulation of the δ -opioid receptor triggers novel signaling pathways leading to transcriptional activation. "From Cells to Behaviour", p 41.

L. J. Leontiadis, E.-M. Georganta, M. Papakonstantinou, D. Fourla, M. Sarris, A. Agalou and Z. Georgoussi (2008) "Chimeric peptides corresponding to intracellular regions of opioid receptors as "baits" for screening novel receptor-interacting partners". 6th Hellenic Forum on Bioactive peptides (ed. P. A. Kordopatis) in press

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

M. Παπακωνσταντίνου «Νέες αλληλεπιδράσεις των οπιοειδών υποδοχέων με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες οδηγούν σε εναλλακτικά σηματοδοτικά μονοπάτια» 3η Ημερίδα, Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Τμήματος Φαρμακευτικής Παν/μίου Πατρών (Προφορική Παρουσίαση)

E. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi. Interaction of the δ -opioid receptor with STAT5B and G $\beta\gamma$ subunits reveals novel signaling pathways. European Opioid Conference – European Neuropeptide Club Joint Meeting, Απρίλιος 8-11, 2008, Φεράρα, Ιταλία (Προφορική Παρουσίαση)

E. Georganta, G. Mazarakou, A. Agalou and Z. Georgoussi. The C-termini of the μ - and δ - opioid receptors differentially bind to Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT5A and STAT5B. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φαρμακολογίας, Μάιος 23-24, 2008, Αθήνα, Ελλάδα (Προφορική Παρουσίαση)

D. Fourla . and Z. Georgoussi, «Novel opioid analogs with bifunctional activity for the μ and δ -opioid receptors” Ημερίδα “ Normolife” ΕΚΕΦΕ «Δ», 23 Μαΐου 2008

E. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi. STAT5B forms tight complexes with the δ -opioid receptor and G $\beta\gamma$ subunits. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, Ιούνιος 28- Ιούλιος 03, 2008, Αθήνα, Ελλάδα (Αναρτημένη Ανακοίνωση)

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi. Stimulation of the δ -opioid receptor triggers novel signaling pathways leading to transcriptional activation. 22nd Conference of the Hellenic Society for Neuroscience, Οκτώβριος 16-19, 2008, Eugenides Foundation Αθήνα, Ελλάδα (Προφορική Παρουσίαση)

L.J. Leontiadis and Z. Georgoussi. RGS4: A novel interacting protein essential for μ - and δ - opioid receptor signaling. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, Ιούνιος 28-Ιούλιος 3, 2008, Αθήνα, Ελλάδα (Αναρτημένη Ανακοίνωση)

L.J. Leontiadis, M-P. Papakonstantinou, M. Sarris and Z. Georgoussi. RGS4 and RGS2 differentially modulate opioid receptor signaling. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φαρμακολογίας, Μάιος 23-24, 2008, Αθήνα, Ελλάδα (Αναρτημένη Ανακοίνωση)

L.J. Leontiadis, M-P. Papakonstantinou, M. Sarris and Z. Georgoussi. RGS4 protein interacts with μ - and δ - opioid receptors to modulate their internalization fate. 22nd Conference of the Hellenic Society for Neuroscience, Οκτώβριος 16-19, 2008, Eugenides Foundation Αθήνα, Ελλάδα. (Αναρτημένη Ανακοίνωση)

Z. Georgoussi Προσκεκλημένη ομιλία στο συμπόσιο “*Opioid receptors and signaling*” με τίτλο “Novel interacting players regulating opioid receptor signaling” European Opioid Conference – European Neuropeptide Club (ENC) Joint Meeting, Απρίλιος 8-11, 2008, Φεράρα, Ιταλία

L. Leontiadis, M. Papakonstantinou, M. Sarris and Z. Georgoussi RGS4 regulates opioid receptor signaling, Ιουλίου 13-18, 2008 Charleston, SC, USA (Αναρτημένη Ανακοίνωση)

L.J. Leontiadis, E-M. Georganta, M-P. Papakonstantinou, D-D. Fourla, M. Sarris, A. Agalou, Z. Georgoussi. Chimeric peptides corresponding to intracellular regions of opioid receptors as “baits” for screening novel receptor-interacting partners”. 6th Hellenic Forum on Bioactive peptides, Μάιος 18-20, 2008, Πάτρα, (Προφορική Παρουσίαση)

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

-Ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή η Ευαγγελία Μώρου με τίτλο «Χαρτογράφηση των θέσεων σύζευξης των οπιοειδών υποδοχέων με τις G πρωτεΐνες και τους τελεστές τους» Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, ΕΚΠΑ Οκτώβριος 2008

-Ολοκλήρωσε τη διπλωματική του εργασία ο Μιχάλης Σαρρής με τίτλο «Ο ρόλος των RGS πρωτεϊνών στην κυτταρική σηματοδότηση και λειτουργία των οπιοειδών υποδοχέων » Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, ΕΚΠΑ Ιούλιος 2008

Συμμετοχή στο Μεταπτυχιακό μάθημα «Βιοχημεία» του Παν/μιου Αθηνών Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας του ΕΚΠΑ, Ιανουάριος 2008 (16 διδαχθέντες)

Τρίωρη διάλεξη με τίτλο «Κυτταρική σηματοδότηση διαμεμβρανικών υποδοχέων και Νέα Φάρμακα» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Παν/μιου Αθηνών Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας του Μεταπτυχιακού μαθήματος του ΕΚΠΑ «Βιοχημεία» Δεκέμβριος 2008 (16 διδαχθέντες)

Δίωρη διάλεξη με τίτλο «Νέα φάρμακα και επταελικοειδείς: το παρόν και το μέλλον» στο Θερινό Σχολείο του ΕΚΕΦΕ, “Δημόκριτος”, Ιούλιος 2008

Εποπτεία εργαστηριακών ασκήσεων του Παν/μιου Αθηνών Τμήμα Βιολογίας (ώρες , 35 φοιτητές) (Λεοντιάδης)

Υποστήριξη και συμβουλευτική γυναικών στην αναζήτηση και πραγματοποίηση μεταπτυχιακών σπουδών-ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ του Συνδέσμου Ελληνίδων Επιστημών (παρουσίαση Φεβρουάριος 2008) (Γεωργούση)

Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Παν/μιου της Catania στη Σικελία, Ιταλίας με ανταλλαγή σπουδαστών της Φαρμακευτικής Σχολής (Γεωργούση).

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Κριτής επιστημονικών άρθρων στα περιοδικά: “Molecular Pharmacology”, “Journal of Neurochemistry”, “Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics”, “Cellular Signaling”, “Neuropharmacology”

Κριτής αξιολόγησης ερευνητικών προτάσεων στα πλαίσια υποβολής ερευνητικών προτάσεων του Ιδρύματος Προώθησης Έρευνας της Κύπρου (ΙΠΕ).

Εκπρόσωπος του ΕΚΕΦΕ «Δ» του δικτύου Γυναικών Ερευνητριών «Περικτιόνη»

Μέλος της Διεθνούς Ερευνητικής κοινοπραξίας «Nomolife” σε θέματα που σχετίζονται με την παραγωγή νέων αναλγητικών φαρμάκων

Μέλος της WISE (Working group of Women in Science) της FEBS

Οργανώτρια Ημερίδας με θέμα «Novel opioid analgesics” της ερευνητικής κοινοπραξίας «Normolife» στο ΕΚΕΦΕ «Δ», 23 Μαΐου 2009.

Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής του Διεθνούς Συνεδρίου Νευροεπιστημών (Ιούνιος 2011)

Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής οργάνωσης “Women in Science” στο 33^ο FEBS & IUBMB συνεδρίου, Ιούνιος 2008

Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής του Επιστημονικού προγράμματος του 22ου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών (Οκτώβριος 2008)

Άλλες Διακρίσεις

Προσκεκλημένη ομιλήτρια (Ζ. Γεωργούση) στο Ινσ/το Ραδιοϊσοτόπων και ραδιοφαρμάκων του ΕΚΕΦΕ «Δ» με θέμα «Η αλληλεπίδραση των οπιοειδών υποδοχέων με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες πυροδοτεί νέα σηματοδοτικά μονοπάτια», 14 Φεβρουαρίου 2008.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια (Ζ. Γεωργούση) στο Ινσ/το Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του ΕΙΕ με θέμα “Novel interacting partners regulating opioid receptor signaling”, 4 Απριλίου 2008.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια (Ζ. Γεωργούση) στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Οπιοειδών σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό συνέδριο Νευροπεπτιδικής Χημείας με θέμα “Novel interacting players regulating opioid receptor signaling”, Συμπόσιο 5- Opioid receptor and signaling, στη Φεράρα της Ιταλίας, 8-11 Απριλίου 2008.

Προφορική παρουσίαση (Ε. Γεωργαντά) στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Οπιοειδών σε συνεργασία με το Ευρωπαϊκό συνέδριο Νευροπεπτιδικής Χημείας (Young Investigators Symposium) της κ. Ε. Γεωργαντά, μεταπτυχιακής υπότροφου του ΙΒ με θέμα, “Interaction of the δ-opioid receptor with

STAT5B and Gβγ subunits reveals novel signaling pathways” στο Συμπόσιο 3, , στη Φερόρα της Ιταλίας, 8-11 Απριλίου 2008.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια (Ζ. Γεωργούση) στο Ελληνικό Φόρουμ βιοενεργών πεπτιδίων με θέμα «Chimeric peptides corresponding to intracellular regions of opioid receptors as “baits” for screening novel receptor-interacting partners», Πάτρα 18-20 Μαΐου 2008

Προσκεκλημένη ομιλήτρια (Ζ. Γεωργούση) στη Φαρμακευτική Σχολή της Catania, Σικελία, Ιταλία με θέμα «Chimeric opioid peptides as “baits” for screening novel receptor-interacting partners», 26 Νοέμβριου 2008

Χρυσό μετάλλιο στο International Warsaw Invention Show (IWIS) , στην Πολωνία με θέμα «Χιμαιρικά πεπτίδια με οπιοειδή και νευροτενσινική δράση ως καινοτόμες νέες φαρμακευτικές ουσίες για την καταπολέμηση του έντονου πόνου» με τους Lipkowski A.W., Kleczkowska P., Kosson P., Klinowiecka A. (Κέντρο Αριστείας του τμήματος χημικής Ιατρικής και Νευροπεπτιδίων της Πολωνικής Ακαδημίας Επιστημών), **Georgoussi Z.**, Tourwe D. (Παν/μιο Vrije Βρυξελλών) Ιούνιος 2008

Χρυσό μετάλλιο στο Διεθνή οργανισμό εφευρετών στους Lipkowski A.W., Kleczkowska P., Kosson P., Klinowiecka A. (Κέντρο Αριστείας του τμήματος χημικής Ιατρικής και Νευροπεπτιδίων της Πολωνικής Ακαδημίας Επιστημών), **Georgoussi Z.**, Tourwe D. (Παν/μιο Vrije Βρυξελλών). The IFIA Scientific Gold Metal of the International Federation of Inventors’ Association με θέμα, “Chimeric opioid-neurotensin ligands as new prospective analgesics in chronic pain”, Οκτώβριος 2008

Δεύτερο Εθνικό βραβείο εφευρετών του Οργανισμού Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας στους Καθ. Κ. Ιατρού L. Swevers και **Ζ. Γεωργούση** στα πλαίσια του Φεστιβάλ Επιστήμης και Τεχνολογίας στο Ζάππειο Μέγαρο με θέμα, « Γενετικά Τροποποιημένες κυτταρικές σειρές λεπιδόπτρων εντόμων που εκφράζουν υψηλά επίπεδα λειτουργικών οπιοειδών υποδοχέων θηλαστικών ως συστήματα ταχείας ανίχνευσης οπιοειδών αγωνιστών και ανταγωνιστών», Νοέμβριος 2008

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Συντονίστρια του μαθήματος Ενδοκυτταρικής Σηματοδότησης του IB

Συντονίστρια των σεμιναρίων των ΥΜΥΔ του IB (-Μαρ.2008)

Μέλος της Επιτροπής Κρίσης Συνεργαζόμενων Ερευνητών του IB με προσόντα Δ’ βαθμίδας

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 28

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 78

h-factor: 10

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα ΕΕ με τίτλο NORMOLIFE - *Development of new therapeutic substances and strategies for treatment of pain patients with advanced stages of cancer*”, χρηματοδοτούμενο από ΕΕ με Επιστημονική Υπεύθυνη Προγράμματος την Δρα Η. Γεωργούση
Διάρκεια:12/2006-12/2009

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος (για όλη τη διάρκεια του προγράμματος):2.039.925 €

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 541.331 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 80.468,331 €.

Συμμετοχή στο Πρόγραμμα ΕΕ με τίτλο ENAROMaTIC - *European Network for Advanced Research on Olfaction for Malaria Transmitting Insect Control*, χρηματοδοτούμενο από ΕΕ με Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια:12/2008-12/2012

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος (για όλη τη διάρκεια του προγράμματος): 2.500.000 €
Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος (προκαταβολή): 1.208.333 €
Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 20.000 € (μέσω επιστημονικού υπευθύνου).

Ερευνητικό Έργο: Ρύθμιση της Λειτουργίας των Κινασών και Ρόλος των Πρωτεϊνών Θερμικού Σοκ στην Κυτταρική Σηματοδότηση

Προσωπικό

Νίκος Γραμματικάκης, Ερευνητής Β'

Σοφία Αλιμπέρτη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

A) Κυτταρική σηματοδότηση.

- Μηχανισμοί ρύθμισης των κινασών θηλαστικών κατά τη φυσιολογική διαφοροποίηση και σε παθολογικές καταστάσεις.
- Χημειοθεραπευτική καταστολή της ενεργότητας ογκογονικών κινασών.
- Σηματοδοτικά μονοπάτια και μεσολαβητές που ρυθμίζονται από Διαιτητικούς Παράγοντες

B) Κυτταρική απόκριση στο Stress.

- Ρύθμιση της ενεργότητας των Συνοδών Πρωτεϊνών από Περιβαλλοντικούς και Διαιτητικούς παράγοντες
- Ταυτοποίηση Σηματοδοτικών Μεσολαβητών (συμπεριλαμβανομένου κινασών και μεταγραφικών παραγόντων) που ρυθμίζονται από την οικογένεια των Συνοδών Πρωτεϊνών σε απόκριση στο Stress και τη Διατροφή.

Γ) Ρυθμισμό του Κυτταρικού Κυκλου

Ρυθμισμό του Κυτταρικού Κυκλου από την οικογένεια των Συνοδών Πρωτεϊνών σε φυσιολογικές συνθήκες και κάτω από συνθήκες stress.

Δ) Νέες Πρωτεΐνες Μοριακοί Συνοδοί

Χαρακτηρισμός και μελέτη του πιθανού ρόλου τους ως μεσολαβητές της συγκρότησης και της ενεργότητας μιας ιδιαίτερης ομάδας κινασών (που περιλαμβάνει τις κινάσες ErbB2, Raf, Akt, Cdk4 και IKK) στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην πορεία του κυτταρικού κύκλου. Η μελέτη μας αποσκοπεί στην κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο η ενεργότητα αυτών των νέων σηματοδοτικών μεσολαβητών ρυθμίζεται από τις διαφορές συνθήκες Αύξησης, Διαιτητικούς Παράγοντες και Stress.

Πρωτοτυπες Δημοσιεύσεις

Sabath E., Negro H., Beaudry S., Paniagua M., Angelow S., Shah j., Grammatikakis N., Yu AS., Denker BM. (2008) Galpha12 regulates protein interactions within the MDCK cell tight junction and inhibits tight-junction assembly. J Cell Sci. 121: 814-24.

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση) : 6,42

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 99

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): -

h-factor: 14

Ερευνητικό Έργο: Μηχανισμοί Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού και Γήρανσης

Προσωπικό

Δημήτρης Κλέτσας, Ερευνητής Α'

Χάρης Πρατσίνης, Ερευνητής Δ'

Δημήτρης Σταθάκος, Ομότιμος Ερευνητής Α'

Αντωνία Σπυροπούλου, Μεταδιδακτορική Συνεργάτης

Παναγιώτης Χανδρής, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ελένη Μαυρογονάτου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αδαμαντία Παπαδοπούλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αναστασία Δημόζη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Βασιλική Γκιώνη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)

Στεφανία Χρυσούλη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)

Σπύρος Οικονομόπουλος, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc)

Ανδρέας Αρματάς, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc)

Νίκος Μπίχτας, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc)

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Το εργαστήριο εστιάζει στη μελέτη της ιστικής επούλωσης κατά την ανάπτυξη και τη γήρανση με έμφαση στο ρόλο των αυξητικών παραγόντων (και ιδιαίτερα του TGF-β). Εξετάζεται ο μηχανισμός της δράσης τους επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της σύνθεσης εξωκυττάριας μήτρας και διερευνώνται τα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια που ευθύνονται για τη δράση τους. Παράλληλα, μελετώνται εναλλακτικοί μηχανισμοί ρύθμισης του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, όπως μέσω αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων, της αλληλεπίδρασης κυττάρων-εξωκυττάριας μήτρας, εξωγενών στρες ή μηχανικών δυνάμεων.

Κεντρικό στόχο αποτελεί η μελέτη των μηχανισμών γήρανσης και μακροβιότητας. Μελετάται η γήρανση του κυττάρου, ως αποτέλεσμα διαδοχικών πολλαπλασιασμών *in vitro* και η πρόωρη γήρανση λόγω εξωγενών στρες. Εξετάζονται τα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του γηρασμένου κυττάρου, σε αντιδιαστολή με αυτά του νεαρού αλλά και του καρκινικού κυττάρου. Ιδιαίτερα μελετάται ο ρόλος του γηρασμένου σωματικού και στελεχιαίου κυττάρου στη διαδικασία της γήρανσης και της ανάπτυξης ηλικιο-εξαρθρώμενων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Στην κατεύθυνση αυτή εξετάζεται η αλληλεπίδραση γηρασμένων κυττάρων του στρώματος με καρκινικά κύτταρα. Έμφαση δίνεται επίσης σε ιστούς των οποίων ο εκφυλισμός συμβάλλει στην ανάπτυξη σοβαρών δυσλειτουργιών κατά τη γήρανση, όπως ο μεσοσπονδύλιος δίσκος. Τέλος μελετώνται τα χαρακτηριστικά των αιωνόβιων, ως ένα μοντέλο επιτυχούς γήρανσης.

Στόχος των ανωτέρω μελετών είναι η διαλεύκανση των μηχανισμών που διέπουν τη ρύθμιση της ιστικής ομοιοστασίας ιδιαίτερα κατά τη γήρανση, και μέσω ερευνητικών δικτύων η συμβολή στην παρέμβαση μέσω θεραπειών κυτταρικής αντικατάστασης. Τέλος, το εργαστήριο δραστηριοποιείται στην μελέτη φυσικών προϊόντων και νέων συνθετικών ενώσεων για την ανίχνευση νέων ενεργών συστατικών με αντικαρκινική, αντιγηραντική/αντιοξειδωτική και επουλωτική δράση και στη μελέτη του μηχανισμού δράσης τους.

Πρόοδος κατά το 2008

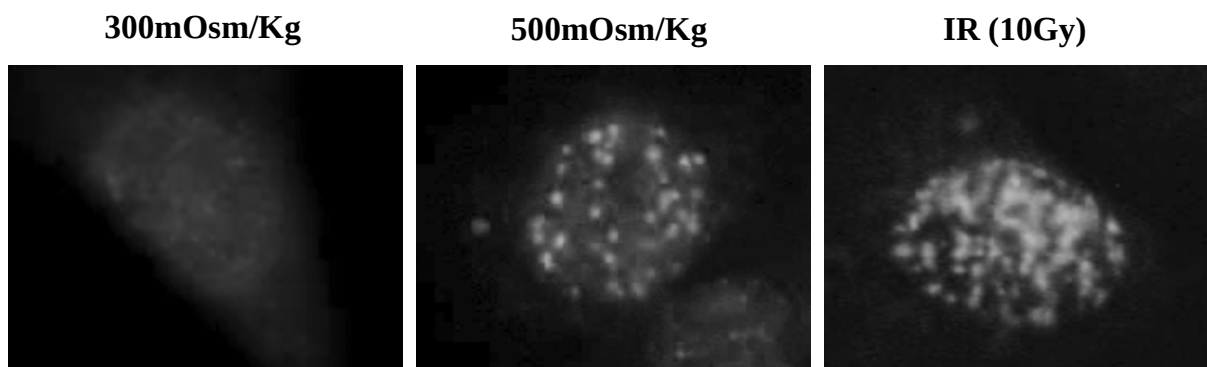
Στο πλαίσιο της μελέτης του ρόλου των εξωγενών αυξητικών παραγόντων στην ιστική επούλωση και έχοντας υπόψη τις διαφορετικές στρατηγικές επούλωσης μεταξύ εμβρύων και ενηλίκων εξετάζεται η δράση του αμνιακού υγρού που αποτελεί το φυσιολογικό περιβάλλον των εμβρυϊκών κυττάρων. Δείξαμε ότι το αμνιακό υγρό ρυθμίζει βασικές παραμέτρους της ιστικής επούλωσης, δηλ. διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη συστολή (contraction) των ινοβλαστών και την κολλαγονοσύνθεση, τόσο σε κύτταρα εμβρύου

όσο και ενηλίκου. Ο ρόλος των διάφορων αυξητικών παραγόντων που περιλαμβάνονται στο αμνιακό υγρό και οι μηχανισμοί που διέπουν τις δράσεις αυτές βρίσκονται υπό διερεύνηση.

Κεντρικός στόχος του εργαστηρίου είναι η μελέτη των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του γηρασμένου κυττάρου, αλλά και του ρόλου του στην εμφάνιση ηλικιο-σχετιζόμενων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Είναι πλέον αποδεκτός ο σημαντικός ρόλος του στρώματος στην ανάπτυξη του όγκου. Στο πλαίσιο αυτό δείχθηκε ότι επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας προκαλούν πρόωρη κυτταρική γήρανση σε στρωματικούς ινοβλάστες, μία διαδικασία που ελέγχεται αυστηρά από την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53. Επιπλέον, δείξαμε ότι τα γηρασμένα κύτταρα προωθούν την ανάπτυξη των παρακείμενων καρκινικών κυττάρων, τόσο *in vitro* όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους ποντικούς (SCID) *in vivo*. Σε αντίθεση με άλλες μελέτες, δείξαμε ότι το φαινόμενο αυτό δεν οφείλεται σε επιθηλιακή-προς-μεσεγχυματική διαφοροποίηση (EMT) των καρκινικών κυττάρων αλλά, τουλάχιστον εν μέρει, στην έκκριση μεταλλοπρωτεασών από τους γηρασμένους ινοβλάστες.

Η χρήση των στελεχιαίων κυττάρων μελετάται πλέον σε διάφορες βιο-ιατρικές εφαρμογές. Παράλληλα, υπάρχουν ερωτηματικά σχετικά με την ασφάλεια της χρήσης τους λόγω του πολυδύναμου χαρακτήρα τους. Το εργαστήριο συμμετέχει σε ένα πρόγραμμα που χρηματοδοτείται από την ΕΕ και που στοχεύει στη χρήση των κυττάρων αυτών για δημιουργία αυτόλογων υποκατάστατων ιστών. Πιο συγκεκριμένα, στόχος μας είναι η μελέτη των χαρακτηριστικών των στελεχιαίων μεσεγχυματικών κυττάρων που έχουν γεράσει *in vitro* και οι θετικές ή αρνητικές συνέπειες της χρησιμοποίησής τους σε θεραπείες κυτταρικής αντικατάστασης. Η μελέτη αυτή βρίσκεται υπό εξέλιξη.

Ένας από τους ιστούς που κατεχοχύν επηρεάζεται από την ηλικίωση είναι ο μεσοσπονδύλιος δίσκος. Μελετήσαμε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του δίσκου βασιζόμενοι στη υπόθεση ότι ο πολλαπλασιασμός τους αναστέλλεται υπό φυσιολογικές συνθήκες (λόγω δυσμενών διατροφικών συνθηκών) και ότι διεγείρεται κατά τον εκφυλισμό του δίσκου με σκοπό την ιστική επούλωση. Δείξαμε ότι ένα από τα στρες που δέχονται τα κύτταρα του δίσκου, το υπεροσμωτικό στρες, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του δίσκου ενεργοποιώντας τα σημεία ελέγχου στις φάσεις G1 και G2 του κυτταρικού κύκλου. Η αναστολή στη φάση G2 οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στην ενεργοποίηση της p38 MAPK. Παράλληλα, το υπεροσμωτικό στρες διεγείρει το μονοπάτι ATM-p53-p21^{WAF1}, που οδηγεί στην αναστολή στη φάση G1. Όπως δείξαμε με πειράματα siRNA η διαδικασία αυτή ελέγχεται από την πρωτεΐνη p53. Επίσης, βρέθηκε ότι το υπεροσμωτικό στρες προκαλεί βλάβες στο DNA, όπως φαίνεται και από τη φωσφορυλίωση της ιστόνης H2A.X (Εικόνα 1), και ενεργοποιεί μία αντίδραση (DNA damage response) αντίστοιχη αυτής που προκαλείται μετά από έκθεση σε ιονίζουσες ακτινοβολίες. Επιπλέον, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, δείξαμε ότι σε συνθήκες στρες τα κύτταρα διατηρούν την ικανότητα απόκρισης σε νέες βλάβες του DNA, αλλά έχουν και μία αυξημένη ικανότητα επιδιόρθωσης των βλαβών.



Φωσφορυλίωση της ιστόνης H2A.X σε κύτταρα πηκτοειδούς πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου μετά από επίδραση υψηλής οσμωμοριακότητας. Κύτταρα που εκτέθηκαν σε γ-ακτινοβολία χρησιμοποιήθηκαν ως θετικοί μάρτυρες

Τέλος, δείξαμε ότι οι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα κύτταρα του δίσκου σε συνθήκες ιστικής βλάβης, όπως οι PDGF, bFGF και IGF-I διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των σηματοδοτικών μονοπατιών MEK/ERK και PI3K/Akt. Με πειράματα ανοσοϊστοχημείας σε δείγματα ασθενών βρέθηκε ότι ιδιαίτερα σε συστοιχίες (clusters) κυττάρων, που χαρακτηρίζονται από έντονο πολλαπλασιασμό, παρατηρείται ιδιαίτερη ενεργοποίηση αυτών των σηματοδοτικών μονοπατιών.

Παράλληλα, εξετάσθηκε και η δράση γνωστών αντικαρκινικών ενώσεων επί της ομοιοστασίας των ινοβλαστών του στρώματος. Συγκεκριμένα,δείχθηκε ότι η γνωστή αντικαρκινική ένωση imatinib mesylate (STI571 ή Glivec) επάγει μία αντι-ινωσική δράση στους ανθρώπινους ινοβλάστες μαστού, αφού αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους και τη σύνθεση κολλαγόνου I και III. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ένωση αυτή πιθανόν να αναστέλλει τη δεσμοπλασία, σημαντική παράμετρο της εξέλιξης του καρκίνου του μαστού.

Επίσης, συνεχίσθηκαν οι μελέτες επί της κυτταροστατικής/κυτταροτοξικής αλλά και αντιγηραντικής και επουλωτικής δράσης φυσικών προϊόντων και νέων συνθετικών ενώσεων. Τέλος, μελετήθηκε ο ρόλος εξωγενών στρες (οξειδωτικό στρες, μηχανικής καταπόνησης ή επίδραση «κυανού» φωτός) επί του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης φυσιολογικών κυττάρων.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Gioni, V., Karampinas, T., Voutsinas, G., Roussidis, A.E., Papadopoulos, S., Karamanos, N.K., Kletsas, D. (2008). Imatinib mesylate inhibits proliferation and exerts an antifibrotic effect in human breast stroma fibroblasts. *Mol. Cancer Res.* 6, 706-714.

Israilides, C., Kletsas, D., Arapoglou, D., Philippoussis, A., Pratsinis, H., Ebringerová, A., Hríbalová, V., Harding, S.E. (2008). *In vitro* cytostatic and immunomodulatory properties of the medicinal mushroom *Lentinula edodes*. *Phytomedicine* 15, 512-519.

Taoufik, K., Mavrogonatou, E., Eliades, T., Papagiannoulis, L., Eliades, G., Kletsas, D. (2008). Effect of blue light on the proliferation of human gingival fibroblasts. *Dent. Mater.* 24, 895-900.

Chondrogianni, N., Trougakos, I.P., Kletsas, D., Chen, Q.M., Gonos, E.S. (2008). Partial proteasome inhibition in human fibroblasts triggers accelerated M1 senescence or M2 crisis depending on p53 and Rb status. *Aging Cell* 7, 717-732.

Pratsinis, H., Kletsas, D. (2008). Growth factors in intervertebral disc homeostasis. *Connect. Tissue Res.* 49, 273-276.

Tenta, R., Pitulis, N., Tiblalex, D., Consoulas, C., Katopodis, H., Konstantinidou, E., Manoussakis, M., Kletsas, D., Alexis, M.N., Poyatzi, A., Koutsilieris, M. (2008). Mechanisms of the Action of Zoledronic Acid on Human MG-63 Osteosarcoma Cells. *Horm. Metab. Res.* 40, 737-745.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Gioka, C., Eliades, T., Zinelis, S., Pratsinis, H., Athanasiou, A.E., Eliades, G., Kletsas D. (2008). Characterization and in vitro estrogenicity of orthodontic adhesive particulates produced by simulated debonding. *Dent Mater.* (Epub ahead of print) [IF: 2,99]

Kokkinos, P.A., Zarkadis, I.K., Kletsas, D., Deligianni, D.D. (2008). Effects of physiological mechanical strains on the release of growth factors and the expression of differentiation marker genes in human osteoblasts growing on Ti-6Al-4V. *J. Biomed. Mater. Res. A.* (Epub ahead of print) [IF: 2,612]

Trougakos IP, Lourda M, Antonelou MH, Kletsas D, Gorgoulis VG, Papassideri IS, Zou Y, Margaritis LH, Boothman DA, Gonos ES. (2009) Intracellular clusterin inhibits mitochondrial apoptosis by suppressing p53-activating stress signals and stabilizing the cytosolic Ku70-Bax protein complex. *Clin Cancer Res.* 15:48-59. [IF: 6,25].

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

- E. Mavrogonatou, D. Kletsas (2008) High osmolality activates the G1 and G2 cell cycle checkpoints and affects the DNA integrity of nucleus pulposus intervertebral disc cells triggering an enhanced DNA repair response. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- A. Papadopoulou, D. Kletsas (2008) Ionizing radiation provokes premature senescence in human lung fibroblasts that enhance the growth of malignant lung epithelial cells *in vitro* and *in vivo*. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- H. Pratsinis, G. Sapkas, D. Kletsas (2008) Growth Factor-Stimulation of Intervertebral Disc Cell-Proliferation: Involvement of Pivotal Signalling Pathways. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- O. Kousidou, A. Berdiaki, D. Kletsas, G. Tzanakakis, N. Karamanos (2008) Genistein as a key factor affecting the expression of matrix proteoglycans and metalloproteinases implicated in breast cancer. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- O.C. Kousidou, A. Berdiaki, D. Kletsas, G.N. Tzanakakis, N.K. Karamanos (2008) The importance of estrogen receptors in mediating the effect of estradiol in the expression of matrix proteoglycans in breast cancer. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- P.A. Kokkinos, I.K. Zarkadis, D. Kletsas, D.D. Deligianni (2008) Release of mitogenic factors and expression of differentiation marker genes resulting from physiological mechanical stimulation of human osteoblasts growing on an orthopedic alloy of titanium. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- A. Koryllou, T.G. Sourlingas, H. Pratsinis, M. Patrino-Georgoula, V. Pletsa. p53-dependent differential sensitivity of lung cancer cell lines to the chemotherapeutic agents N-methyl-N-nitrosourea and trichostatin A. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- I.P. Trougamos, M. Lourda, M.M. Antonelou, D. Kletsas, V.G. Gorgoulis, I.S. Papassideri, Y. Zou, L.H. Margaritis, D.A. Boothman, E.S. Gonos (2008). Clusterin binds to the cytoplasmic Ku70-Bax nexus and suppresses Bax activation and relocation to mitochondria. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece.
- N. Fokialakis, N. Aligiannis, X. Alexi, M.N. Alexis, H. Pratsinis, E. Kalpoutzakis, A.L. Skaltsounis (2008). Isolation of bioactive compounds from *Genista halacsyi* (Leguminosae) and evaluation of their estrogenic activity. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, August 3-8, 2008, Athens, Greece.
- K. Metwally, H. Pratsinis, D. Kletsas (2008). Pyrimido[4,5-c]quinolin-1(2H)-ones as a novel class of antimitotic agents: Synthesis and *in vitro* cytotoxic activity. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, August 3-8, 2008, Athens, Greece.
- M. Anastasiadi, H. Pratsinis, D. Kletsas, A.L. Skaltsounis, S.A. Haroutounian (2008). Determination of biologically interesting polyphenols from grapes, wines and vinification byproducts of Greek origin –assessment of their *in vitro* antioxidant activity. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, August 3-8, 2008, Athens, Greece.
- M. Anastasiadi, H. Pratsinis, D. Kletsas, S.A. Theotokatos, S.A. Haroutounian (2008). Determination and quantitative analysis of the principal polyphenolic compounds present in stem extracts of native Greek islands grape varieties—assessment of their antioxidant activity *in vitro*. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, August 3-8, 2008, Athens, Greece.

M. Anastasiadi, H. Pratsinis, D. Kletsas, A. Papras, A. Panagiotou, S.A. Haroutounian (2008). Changes during ripening in the content of the principal bioactive polyphenols in five Greek native *Vitis vinifera* cultivars. 7th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, August 3-8, 2008, Athens, Greece.

D. Kletsas (2008) Cellular senescence and tissue homeostasis. European Tissue Research Society Annual Meeting, September 10-12, St. George's Bay, Malta. (προσκεκλημένος ομιλητής)

D. Kletsas (2008) Cellular senescence and cancer development. 8th International Conference on Anticancer Research, October 17-22, Kos, Greece. (προσκεκλημένος ομιλητής)

D. Kletsas, A. Papadopoulou (2008) Human lung fibroblasts prematurely senescent after exposure to ionizing radiation enhance the growth of malignant lung epithelial cells in vitro and in vivo. 6th European Congress of Biogerontology. November 30 - December 3, Noordwijkerhout, The Netherlands.

D. Kletsas (2008) Mechanisms of cell senescence and its role in age-related loss of homeostasis. LINK-AGE Satellite Working Research Group Meeting. November 29-30, Noordwijkerhout, The Netherlands. (προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2008) Μηχανισμοί κυτταρικής γήρανσης και ρόλος της στην ιστική ομοιοστασία. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες. 18-21 Σεπτεμβρίου, Πράμαντα Ιωαννίνων. (προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2008) Κυτταρικός Πολλαπλασιασμός και γήρανση στο μεσοσπονδύλιο δίσκο. 2^ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Πειραματικής Βιοϊατρικής Έρευνας. 20-22 Νοεμβρίου, Αθήνα. (προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2008). Προς μια κυτταρική θεραπεία στο μεσοσπονδύλιο δίσκο: Μελέτη του μηχανισμού ρύθμισης του κυτταρικού πληθυσμού. 14ο Σεμινάριο Εμβιομηχανικής της Σπονδυλικής Στήλης, 05 - 07 Δεκεμβρίου, Αθήνα. (προσκεκλημένος ομιλητής και οργανωτής στρογγυλής τράπεζας)

Δ. Κλέτσας (2008) Κυτταρική γήρανση και ομοιοστασία. 4^ο Ετήσιο Συνέδριο της Εταιρείας Έρευνας Νοσημάτων Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού. 6 Δεκεμβρίου, Αθήνα. (προσκεκλημένος ομιλητής)

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Αναπληρωματικό μέλος του ΤΕΣ Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας και Τεχνολογίας (Δ. Κλέτσας)

Μέλος (Γενικός Γραμματέας) του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (Δ. Κλέτσας)

Μέλος (Ειδικός Γραμματέας) του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες (Δ. Κλέτσας)

Μέλος (Γραμματέας) της Ομάδας Έρευνας Συνδετικού Ιστού της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (Δ. Κλέτσας)

Μέλος του ΔΣ της European Tissue Repair Society. (Δ. Κλέτσας)

Μέλος του Editorial board των περιοδικών "Biogerontology", "Fibrogenesis and Tissue Repair", "Open Longevity Science" και "Dental Biomechanics". Μέλος του Advisory editorial board του περιοδικού "European Spine Journal". (Δ. Κλέτσας)

Οργάνωση του τμήματος "Science and Society" του 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 – July 3, 2008, Athens, Greece. (Δ. Κλέτσας)

Κρίση δημοσιεύσεων στα περιοδικά PLoS ONE, Am. J. Pathol., Int. J. Cancer, Biogerontology, European Spine Journal, J. Cell. Physiol., Scand. J. Rheumatol., Plant Foods for Human Nutrition, IUBMB Life, Am. J. Orthodont. Dentof. Orthoped., J. Mol. Med. (Δ. Κλέτσας)

Μέλος επιτροπής κρίσης ερευνητών του ΙΙΒΕΑΑ (Δ. Κλέτσας)

Ο Δρ. Χ. Πρατσίνης εξελέγη σε θέση ερευνητή Δ' βαθμίδας με γνωστικό αντικείμενο «Κυτταρικός Πολλαπλασιασμός & Γήρανση» στο Ι.Β. του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

«Κυτταρική γήρανση και ιστική ομοιοστασία», Θερινό Σχολείο ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 2 ώρες, 25 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

«Κυτταρική Γήρανση και ιστική ομοιοστασία» Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης στη Βιοχημεία, Τμήμα Χημείας ΕΚΠΑ, 2 ώρες, 10 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

«Κυτταροκαλλιέργειες-Ιστοκαλλιέργειες» Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Εξειδίκευσης «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» Τμήματος Βιολογίας ΕΚΠΑ, 6 ώρες, 20 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας και Χ. Πράσινης)

«Ρύθμιση κυτταρικής αύξησης» Μάθημα στον κύκλο μεταπτυχιακών μαθημάτων «Βιολογία του Καρκίνου» Ιατρική Αθηνών. 2 ώρες, 50 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

Ο Ν. Μπίχτας παρέλαβε το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» από το Τμήμα Βιολογίας του ΕΚΠΑ. Τίτλος Εργασίας «Ανάπτυξη ανοσοχημικού προσδιορισμού για την ανίχνευση μεταλλοπρωτεασών σε βιολογικά υγρά» (Επιστημονικός Υπεύθυνος Δ. Κλέτσας).

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Δ. Κλέτσας:

Μέλος του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του Ι.Β.

Επιστημονικός Υπεύθυνος του Εκτροφείου Πειραματοζώων

Υπεύθυνος λειτουργίας FACS.

Χ. Πρατσίνης:

Συμμετοχή στην εξεταστική επιτροπή υποψηφίων υποτρόφων του Ινστιτούτου Βιολογίας (Σεπτέμβριος 2008) και σε μία εσωτερική συμβουλευτική τριμελή επιτροπή υποτρόφου (Α. Δημόζη)

Παράγοντες Απήχησης:

Δ. Κλέτσας(για 6 δημοσιεύσεις): 18,317

Χ. Πράσινης (για 2 δημοσιεύσεις): 2,902

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές):

Δ. Κλέτσας: 363

Χ. Πρατσίνης:58

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές):

Δ. Κλέτσας:1091

Χ. Πρατσίνης: 161

h-factor:

Δ. Κλέτσας: 18

Χ. Πρατσίνης: 9

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα με τίτλο *“Disc-degeneration linked pathologies: novel biomarkers and diagnostics for targeting treatment and repair (GENODISC)”*, χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Dr. J. Urban - (Υπεύθυνος από την ελληνική πλευρά: Δρ. Δ. Κλέτσας).

Διάρκεια: 2008-2012

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος : 2.997.144 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 69.462,46 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *“MYJOINT: Growing a new joint in a human back”*, χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Dr. P. Warnke - (Υπεύθυνος από την ελληνική πλευρά: Δρ. Δ. Κλέτσας).

Διάρκεια: 1/1/2007-31/12/2009

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος : 2.344.478 €

Συνολική Χρηματοδότηση Εργαστηρίου: 140.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *«Χαρακτηρισμός του γηρασμένου κυττάρου: Εξεύρεση νέων στόχων για αντιγηραντική θεραπεία»*, χρηματοδοτούμενο από την ΓΓΕΤ (Συνεργασίες με χώρες εκτός ΕΕ) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Δ. Κλέτσα

Διάρκεια προγράμματος: 15/11/2006- 31/3/2008

Συνολική χρηματοδότηση (για όλη τη διάρκεια του προγράμματος) : 60.000,00 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *«Αξιοποίηση φυσικών προϊόντων ελληνικής προέλευσης με αντιγηραντική δράση»*, χρηματοδοτούμενο από την ΓΓΕΤ (ΠΑΒΕΤ) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Αν. Καθ. Ι. Χήνου (Φαρμακευτική Σχολή ΕΚΠΑ)

Διάρκεια προγράμματος: 1/3/2006- 31/12/2007

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *«Οστική νόσος στον καρκίνο: Βιοχημική και μοριακή μελέτη ανάπτυξης δεικτών διάγνωσης και παρακολούθησης της νόσου και δράση του ζολενδρονικού οξέος σε βιολογικά δείγματα ασθενών με οστικές μεταστάσεις καθώς και σε οστικά κύτταρα»*, χρηματοδοτούμενο από την ΓΓΕΤ (ΠΕΝΕΔ) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Καθ. Ν. Καραμάνο (Τμήμα Χημείας Παν/μιου Πατρών)

Διάρκεια προγράμματος: 1/3/2007- 31/3/2008

Συνολική Χρηματοδότηση Προγράμματος: 120.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 2.786,16 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Γήρανση των κυττάρων του μεσοσπονδύλιου δίσκου*, χρηματοδοτούμενο από την ΑΟ Foundation και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Δ. Κλέτσα.

Διάρκεια προγράμματος: 1/1/2006-31/12/2007

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου: 60.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Κυτταρική γήρανση και καρκινογένεση: Ο ρόλος των στρωματικών ινοβλαστών*, χρηματοδοτούμενο από το ΚΕΣΥ και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Δ. Κλέτσα.

Διάρκεια προγράμματος: 1/1/2006-31/12/2007

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου: 14.650 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Αλληλεπίδραση όγκου και στρώματος: Ο ρόλος της πρόωρης κυτταρικής γήρανσης στρωματικών ινοβλαστών μετά από έκθεση σε γ-ακτινοβολία*, χρηματοδοτούμενο από το ΚΕΣΥ και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Δ. Κλέτσα.

Διάρκεια προγράμματος: 1/1/2007-31/12/2008

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου: 12.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 5.983 €.

Ερευνητικό Έργο: Ο Ρόλος των Πυρηνικών Πρωτεϊνών στη Λειτουργικότητα της Χρωματίνης

Προσωπικό

Θωμαΐς Σουρλίγκα, Ερευνήτρια Γ'

Καλλιόπη Ε. Σέκερη, Ομότιμη Ερευνήτρια Α'

Μάριος Ξυδούς, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Παρασκευή Σαλπέα, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Γιάννης Νινιός Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Καλλιόπη Καλοκύρη-Στυλιανίδη, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- (1) Μελετώνται αναδιατάξεις της στερεοδιαμόρφωσης της χρωματίνης που συντελούνται κατά την γήρανση και την απόπτωση και είναι αποτέλεσμα μεταξύ άλλων (1) μεταβολών της έκφρασης ιστονικών ποικιλομορφιών του συνδέτου DNA του νουκλεοσώματος και (2) επιγενετικών τροποποιήσεων, ειδικότερα φωσφορυλίωσης των ιστονών της οικογενείας H1 και ακετυλίωσης και μεθυλίωσης των ιστονών του πυρήνα του νουκλεοσώματος. Ειδικότερα, διερευνάται ο ρόλος του προτύπου έκφρασης των ποικιλομορφιών των ιστονών του συνδέτου DNA (σωματικοί υποτύποι και η H1^o) καθώς και των επιγενετικών τροποποιήσεων, φωσφορυλίωσης, ακετυλίωσης και μεθυλίωσης, στην δημιουργία ετεροχρωματινικών περιοχών ή στην αναδιάταξη των ευχρωματινικών/ετεροχρωματινικών περιοχών της χρωματίνης κατά την γήρανση και την απόπτωση σε κυτταρικά συστήματα ινοβλαστών, λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ανθρώπου και καρκινικές σειρές.
- (2) Παράλληλα μελετάται η ακετυλίωση ιστονικών και μη ιστονικών μορίων μετά από επίδραση αναστολέων των αποακετυλασών των ιστονών με σκοπό τον εντοπισμό παραγόντων με λειτουργική δράση στην πορεία της απόπτωσης.
- (3) Στο γονιδιακό επίπεδο μελετώνται μεταβολές που επιφέρουν επιγενετικές τροποποιήσεις στην έκφραση ηλικιο-εξαρτώμενων γονιδίων σε συστήματα λευκοκυττάρων (λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων). Ειδικότερα μελετώνται τα επίπεδα ακετυλίωσης και μεθυλίωσης συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων κατά την γήρανση.
- (4) Μελετάται η ακετυλίωση υποκινητών γονιδίων του κερκαδικού ρολογιού σε κυτταρικά συστήματα θηλαστικών και ο ρόλος της ακετυλίωσης στην ρύθμιση της έκφρασης αυτών των γονιδίων καθώς και η επίδραση των προϊόντων των γονιδίων του κερκαδικού ρολογιού στην έκφραση γονιδίων του κυτταρικού κύκλου και την καρκινογένεση.
- (5) Διερευνάται η συμβολή της σύστασης, των επιγενετικών αλλαγών και των επιπέδων έκφρασης των H1 ιστονών του συνδέτου DNA στις παρατηρούμενες αλλαγές της στερεοδιαμόρφωσης της χρωματίνης σε λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος ατόμων που πάσχουν από σχιζοφρένεια..

Πρόοδος κατά το 2008

- (1) Μελετήθηκαν τα επίπεδα φωσφορυλίωσης των σωματικών υποτύπων των H1 ιστονών του συνδέτου DNA του νουκλεοσώματος σε σύστημα λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος ανθρώπου σε συνάρτηση με την ηλικία του δότη. Βρέθηκε ότι υπάρχει μια σημαντική μείωση στις μονο-φωσφορυλιωμένες μορφές των σωματικών υποτύπων, H1.4 και H1.5, στους ηλικιωμένους δότες. Αυτό το αποτέλεσμα συνδυάζεται με την παρατηρούμενη αύξηση της ετεροχρωματινικής πρωτεΐνης, HP1α στους ίδιους ηλικιωμένους δότες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνδέουν για πρώτη φορά την αποφωσφορυλίωση δύο υποτύπων των H1 ιστονών με την αύξηση της HP1α στους ηλικιωμένους δότες και την ενδεχόμενη λειτουργική σημασία αυτής της συγκεκριμένης επιγενετικής αλλαγής στην αναδιαμόρφωση ή αύξηση ετεροχρωματινικών περιοχών κατά την γήρανση.

(2) Μελετήθηκε η ενεργοποίηση του παράγοντα κατακερματισμού του DNA (DFF) μετά από επαγωγή απόπτωσης με αναστολείς των αποακετυλασών των ιστονών σε έξη λευχαιμικές κυτταρικές σειρές. Η ενεργοποίηση του DFF, ετεροδιμερές σύμπλοκο δύο πρωτεϊνών, DFF45/DFF40, προϋποθέτει την πρωτεόλυση της πρωτεΐνης DFF45 από την ενεργοποιημένη κασπάση 3. Βρέθηκε ότι ο βαθμός απόπτωσης καθώς και ο βαθμός πρωτεόλυσης του DFF45 (1) είναι χρονο-εξαρτώμενοι, (2) διαφέρουν ανάλογα με την κυτταρική σειρά και (3) η πρωτεολυτική διάσπαση του DFF45 είναι ανάλογη με τα επίπεδα απόπτωσης. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα:

- Επελέγησαν δύο κυτταρικές σειρές με την καλύτερη απόκριση στο αποπτωτικό ερέθισμα το επαγόμενο από τριχοστατίνη A (TSA) και έγιναν πειράματα συν-ανοσοκατακρήμνισης από ολικό λύμα κυττάρων για την διερεύνηση της συμμετοχής της ιστόνης H1 στην ενεργοποίηση του DFF40. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ιστόνη H1 συν-κατακρημνίζεται με τον DFF40, αποτέλεσμα που δείχνει ότι και σε λευχαιμικά κυτταρικά συστήματα, η ιστόνη του συνδέτου DNA συνδέεται με το DFF40, όπως συμβαίνει σε *in vitro* συστήματα με ανασυνδυασμένο DFF, στα οποία έχειδειχθεί ότι για την πλήρη ενζυμική ενεργοποίηση του DFF40 είναι απαραίτητες οι ιστόνες H1.
- Στην συνέχεια, απομονώθηκε χρωματίνη από μια από τις δυο επιλεγμένες λευχαιμικές κυτταρικές σειρές και έγιναν πειράματα ανοσοσύσπωσης (Westerns) για τον εντοπισμό του DFF40 και DFF45, όπου εντοπίστηκαν και τα δυο μόρια στο κλάσμα της χρωματίνης. Για να διαλευκανθεί αν αυτά τα μόρια βρίσκονται πραγματικά στην χρωματίνη ή στο πυρηνικό έλασμα, το οποίο απομονώνεται μαζί με την χρωματίνη, χρησιμοποιήθηκε η μικροκοκκική νουκλεάση η οποία κόβει μόνο DNA, και βρέθηκε ότι ο DFF40, καθώς και ο DFF45 συν-παρασύρονται στο υπερκείμενο μαζί με το κομμένο DNA. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει για πρώτη φορά πως το ετεροδιμερές DFF40/45 σε μια ανθρώπινη λευχαιμική σειρά βρίσκεται συνδεδεμένο με την χρωματίνη ακόμη και σε μη αποπτωτικές συνθήκες. Στην περίπτωση που χρησιμοποιήθηκε η TSA (αποπτωτικές συνθήκες) ο DFF45 πρωτεολύεται και εντοπίζεται μόνο ο DFF40.
- Τέλος έγιναν πειράματα συν-ανοσοκατακρήμνισης αποκλειστικά με το κλάσμα της χρωματίνης με αντισώματα για τον DFF40 και την H1 (ολική). Στο προϊόν της ανοσοκατακρήμνισης με τον DFF40 ελέγχθηκε η συν-κατακρήμνιση των H1.1, H1.3, H1.5 και H1^o υποτύπων της H1 τάξης. Μετά από ποσοτική ανάλυση των υποτύπων που προσδέθηκαν παρουσία και απουσία της TSA βρέθηκε ότι ενώ απουσία της TSA ο λόγος των υποτύπων είναι ο ίδιος όπως αυτός προσδιορίστηκε στην αρχική χρωματίνη, μετά την επαγωγή απόπτωσης με την TSA παρατηρείται μία αυξημένη πρόσδεση των H1.5 και H1^o σε σχέση με τους H1.1 και H1.3. Οι υποτύποι H1.5 και H1^o από βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν εντοπιστεί σε ετεροχρωματινικές περιοχές (συμπυκνωμένη χρωματίνη). Είναι γνωστό πως κατά τα τελευταία στάδια της απόπτωσης σχηματίζονται συμπυκνωμένα χρωματινικά σωμάτια. Πειράματα είναι σε εξέλιξη με αντίσωμα έναντι της ετεροχρωματινικής πρωτεΐνης, HP1α, για να διαπιστωθεί αν στο σύστημά μας, κάτω από αποπτωτικές συνθήκες, έχουμε αύξηση της ετεροχρωματίνης.

(3) Μελέτη των επιγενετικών αλλαγών της χρωματίνης, οι οποίες λαμβάνουν χώρα στην περιοχή γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική γήρανση. Τα αποτελέσματα αυτά θα συνδυαστούν με τα επίπεδα έκφρασης αυτών των γονιδίων. Τα γονίδια που επιλέχθηκαν για αυτήν την μελέτη είναι τα γονίδια της H1^o και του *dfna5*. Η H1^o είναι γνωστή ως ιστόνη διαφοροποίησης δεδομένου ότι τα επίπεδά της αυξάνουν σε κύτταρα ή και ιστούς που βρίσκονται σε τελικά στάδια διαφοροποίησης. Από παλαιότερες μελέτες του εργαστηρίου μας, βρέθηκε να έχει επίσης αυξημένα επίπεδα έκφρασης και σε συστήματα κυτταρικής γήρανσης. Ο *dfna5* συνδέεται επίσης με την διαφοροποίηση και από πειράματα μικροσυστοιχειών βρέθηκε πως η έκφραση του γονιδίου *dfna5* αλλάζει κατά την κυτταρική γήρανση. Τα συστήματα μελέτης είναι λεμφοκύτταρα (για την H1^o) και μονοκύτταρα καθώς και μονοκύτταρα που έχουν διαφοροποιηθεί σε δένδριτικά κύτταρα *in vitro* (για το *dfna5*) από περιφερικό αίματος δοτών

διαφόρων ηλικιακών ομάδων. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα σε περιορισμένο αριθμό δοτών έδειξαν:

- Αύξηση των επιπέδων ακετυλίωσης των ιστονών στην περιοχή του *dfna5*, κι εφόσον η ακετυλίωση συνδέεται με ενεργοποίηση της μεταγραφής εξηγεί και την αύξηση της έκφρασης του γονιδίου αυτού στα δενδριτικά κύτταρα που επίσης παρατηρήσαμε στους ίδιους δότες.
- Στην περιοχή του *dfna5* τα επίπεδα μεθυλίωσης της λυσίνης 4 της ιστόνης H3 ήταν υψηλότερα σε δείγματα από νεογννήτο σε σχέση με τα επίπεδα δειγμάτων από νέους δότες (20-30 ετών). Η μεθυλίωση της λυσίνης 4 της ιστόνης H3 είναι μία τροποποίηση που συνδέεται με την ενεργοποίηση της μεταγραφής. Αυτό συμφωνεί με τα δεδομένα για την έκφραση του *dfna5*, όπου παρατηρήσαμε πως τα επίπεδα του mRNA του *dfna5* είναι πολύ υψηλότερα στα νεογννήτα σε σχέση με τους νεαρούς δότες.
- Η ακετυλίωση στην περιοχή του γονιδίου της *H1*^o σε ενεργοποιημένα ή μη λεμφοκύτταρα είναι μεγαλύτερη στον ηλικιωμένο απ' ότι στον νέο δότη. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν αναμενόμενο, αφού η ακετυλίωση των ιστονών συνδέεται με ενεργοποίηση της μεταγραφής και είναι γνωστό ότι η έκφραση της *H1*^o αυξάνεται σε συστήματα κυτταρικής γήρανσης.

(4) Μελετάται επίσης η επίδραση χημικών ουσιών που τροποποιούν τον βαθμό ακετυλίωσης ιστονικών μορίων επί της έκφρασης γονιδίων του βιολογικού ρολογιού και γονιδίων του κυτταρικού κύκλου που μπορεί να ελέγχονται από το βιολογικό ρολόι. Είναι γνωστό ότι ο βαθμός ακετυλίωσης των ιστονών H3 και H4 των υποκινητών των γονιδίων του ρολογιού, *per1*, *per2* και *cry*, παρουσιάζουν ρυθμικότητα ανάλογη με τον ρυθμό των mRNAs αυτών των γονιδίων μέσα στο κύτταρο. Αυτό αποτελεί ισχυρότατη ένδειξη για άμεση σχέση ανάμεσα στην ακετυλίωση των ιστονών και τη ρύθμιση του ρολογιού. Το ενδιαφέρον της παρούσας μελέτης εστιάζεται στην διερεύνηση του κατά πόσον η δράση χημικών ουσιών που τροποποιούν τον βαθμό ακετυλίωσης, επηρεάζει την έκφραση γονιδίων των βασικών στοιχείων του ταλαντωτή καθώς και γονίδια του κυτταρικού κύκλου που ενδεχομένως να ελέγχονται από το ρολόι.

Χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες αθανатоποιημένων ινοβλαστών ποντικού NIH3T3, στις οποίες συγχρονίστηκε το κυρκαδικό ρολόι για 48 ώρες. Οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν για την μεταβολή των επιπέδων ακετυλίωσης σε συγκεκριμένους κυρκαδικούς χρόνους είναι η τριχοστατίνη A, αναστολέας των αποακετυλασών των ιστονών και η κουρκουμίνη, αναστολέας της ακετυλομεταφοράς των ιστονών, p300. Με qPCR βρέθηκε ότι τα επίπεδα έκφρασης γονιδίων του ρολογιού (*per1*, *per2*, *cry1*) καθώς και των *c-myc* και *wee1* μεταβάλλονται με τη χρήση της τριχοστατίνης A ή της κουρκουμίνης. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές αυτές διαφοροποιούνται ανάλογα με τον κυρκαδικό χρόνο εφαρμογής των αναστολέων στην καλλιέργεια.

Οι γενικοί στόχοι αυτής της μελέτης διεξάγονται στα πλαίσια της συνεργασίας μας με το εργαστήριο της Δρ. Αναστασίας Προμπονά στο Ινστιτούτο Βιολογίας του ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ».

(5) Μελετάται η σύσταση, καθώς και η έκφραση, συγκεκριμένων H1 υποτύπων σε ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος ατόμων με σχιζοφρένεια. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν δείξει πως οι υπότυποι των H1 ιστονών εντοπίζονται επιλεκτικά σε ετερο- και ευχρωματινικές περιοχές της χρωματίνης και ενδέχεται να έχουν εξειδικευμένους ρόλους στην στερεοδιαμόρφωσή της. Επιπλέον, μελέτες HM έχουν δείξει πως η χρωματίνη σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ασθενών με σχιζοφρένεια είναι λιγότερο συμπυκνωμένη (ευχρωματίνη, ενεργή χρωματίνη) σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Απώτερος σκοπός αυτής της μελέτης είναι να συνδυαστούν τα βιοχημικά αποτελέσματα με τις παρατηρούμενες ιστοχημικές αλλαγές στην στερεοδιαμόρφωση της χρωματίνης. Πρωταρχικά πειράματα δείχνουν πως υπάρχει μια μείωση του υπότυπου H1.5, ο οποίος συνδέεται με

ετεροχρωματίνη (συμπυκνωμένη χρωματίνη, μη ενεργή) στα λευκοκύτταρα ασθενών σε σχέση με αυτά των φυσιολογικών ατόμων, αποτέλεσμα το οποίο υποδηλώνει μια μείωση της μη ενεργής χρωματίνης σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχουν επίσης σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των mRNA των H1 υποτύπων (H1.1, H1.3, H1.4, H1.5, H1⁰) μεταξύ των ασθενών και των φυσιολογικών ατόμων. Παράλληλα γίνονται παρατηρήσεις στο ιστοχημικό επίπεδο. Η μελέτη αυτή διεξάγεται στα πλαίσια της συνεργασίας μας με το Νευροβιολογικό Ερευνητικό Ινστιτούτο του Ιδρύματος Θ. Θ. Κότσικα.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Happel, N., Doenecke, D., Sekeri-Pataryas, K.E., Sourlingas, T.G. (2008). H1 Histone subtype constitution and phosphorylation state of the ageing cell system of human peripheral blood lymphocytes. *Exp. Gerontol.*, 43, 184-199

Porras, A., Kozar, S., Russanova, V., Salpea, P., Hirai, T., Sammons, N., Mittal, P., Kim J.Y., Ozato, K., Romero, R. Howard, B.H. (2008). Developmental and epigenetic regulation of the human TLR3 gene. *Mol. Immunol.*, 46, 27-36

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Kassi, E., Sourlingas, T.G., Spiliotaki, M., Papoutsis, Z., Aligiannis, N., Pratsinis, H., Moutsatsou, P. Ursolic acid triggers apoptosis and bcl-2 downregulation in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Inv.*, in press. (I. F: 2.106)

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Y. Ninios, K. E. Sekeri-Pataryas, T. G. Sourlingas, Differential sensitivity of leukemic cell lines to trichostatin A. 33rd FEBS Congress. Athens, Greece, 2008.

P. Salpea, V. R. Russanova, K. E. Sekeri-Pataryas, B. H. Howard, T. G. Sourlingas. Age - related changes at the histone *H1⁰* gene region. 33rd FEBS Congress. Athens, Greece, 2008.

M. Xidous, K. E. Sekeri-Pataryas, A. Prombona, T. G. Sourlingas. Effects of the histone deacetylase inhibitor, trichostatin A, on clock and cell cycle-related gene expression levels as a function of circadian time in NIH3T3 mouse fibroblasts. 33rd FEBS Congress, Athens, Greece. 2008.

A. Repouskou, K. E. Sekeri-Pataryas, T. G. Sourlingas, A. Prombona. Resetting of the mammalian clock by TSA has phase-dependent effects on the expression levels of *c-myc* and *wee1* genes in N2A murine cells. 33rd FEBS Congress. Athens, Greece. 2008.

A. Koryllou, T. G. Sourlingas, H. Pratsinis, M. Patrino-Georgoula, V. Pletsa. P53-dependent differential sensitivity of lung cancer cell lines to the chemotherapeutic agents *N*-methyl-*N*-nitrosourea and trichostatin A. 33rd FEBS Congress. Athens, Greece. 2008.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Θερινό Σχολείο (IB/EΚΕΦΕ «Δ»): «Ιστονικές Ποικιλομορφίες και Μεταφραστικές Τροποποιήσεις: Βασικοί Παράγοντες για την Στερεοδιαμόρφωση της Χρωματίνης κατά την Γήρανση και Απόπτωση» (1 ώρα).

Τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος "Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (Masters') – «Κυτταροκαλλιέργειες-Ιστοκαλλιέργειες», Εφαρμογές της Βιολογίας στη Ιατρική": «Κυτταρικός κύκλος: σημεία ελέγχου και συνέπειες για την φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου» (6 ώρες, 15 διδαχθέντες).

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Μέλος της Πενταμελούς Επιτροπής Εκπαίδευσης του IB/EΚΕΦΕ «Δ».

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής για την επιλογή Υποτρόφων Υποψηφίων Διδασκόντων στο IB/EΚΕΦΕ «Δ» (Σεπτ. 2008).

Μέλος της Τριμελούς Εσωτερικής Επιτροπής επιλογής εξωτερικού επιστημονικού συνεργάτη με εξειδίκευση σε μεθόδους κυτταρικής και μοριακής βιολογίας και βιοχημείας στα πλαίσια του προγράμματος «Myjoint – Growing a new joint in a human back».

Μέλος της Εξαμελούς Εσωτερικής Επιτροπής για το άνοιγμα και αξιολόγηση της προσφορών του Ανοικτού Δημόσιου Διαγωνισμού για την «Προμήθεια, εγκατάσταση, θέση σε λειτουργία και εκπαίδευση χρηστών ενός αναλυτή εικόνας κατάλληλο για την ανίχνευση χημειοφωταύγειας, φθορισμού χημειοφθορισμού, ορατού φωτός υπεριώδους και ραδιενεργών ισοτόπων από πηκτώματα και μεμβράνες».

Μέλος της Τριμελούς Εσωτερικής Επιτροπής για την «Προμήθεια, εγκατάσταση και θέση σε καλή λειτουργία Διάταξης Διαλυτοποιήσεως Φαρμακευτικών Συστημάτων Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης».

Μέλος Τριμελών Επιτροπών (1) επιλογής, (2) παραλαβής και (3) καταστροφής αχρήστου υλικού.

Μέλος της Τριμελούς Εσωτερικής Επιτροπής παρακολούθησης της εκπόνησης των διδακτορικών διατριβών του Μ. Χυδούς, Π. Σαλπέα, Α. Ρεπούσκου και Ι. Νινιού.

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών του Μ. Χυδούς (μεταπτυχιακός υπότροφος του IB), του Ι. Νινιού (μεταπτυχιακός φοιτητής, ΠΕΝΕΔ) και της Π. Σαλπέα (μεταπτυχιακή υπότροφος του IB).

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Κρίση δημοσιεύσεων στο περιοδικό International Journal of Immunopathology and Pharmacology και στο βιβλίο "Epigenetics of Aging" (Springer Science).

Επιστημονικές Συνεργασίες:

- Με το εργαστήριο του Prof. Bruce Howard, Head of the Laboratory of Molecular Growth Regulation of the National Institute of Child Health and Human Development; National Institutes of Health (NIH). Στα πλαίσια αυτής της συνεργασίας η Π. Σαλπέα, βιολόγος, η οποία εκπονεί την διδακτορική της διατριβή στο εργαστήριό μας έλαβε μια δεύτερη ετήσια υποτροφία (pro-Fogarty) προς το τέλος του 2008 που θα διεξαχθεί μέσα στο 2009 για επιστημονική συνεργασία στο Εργαστήριο του Dr. Howard σε θέμα που αφορά μέρος της διδακτορικής διατριβής της.
- Με το εργαστήριο της Δρ. Α. Προμπονά (Εργο: «Χρονοβιολογία»), Ινστιτούτο Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος». Η συνεργασία αφορά στην μελέτη της επίδρασης των επιπέδων ακετυλίωσης των ιστονών σε γονίδια που ρυθμίζουν το βιολογικό ρολόι θηλαστικών (κιρκαδικός ρυθμός) και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις στην κυτταρική λειτουργία και καρκινογένεση.
- Με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών (Δρς. Μ. Πατρινού-Γεοργούλα, Β. Πλέτσα, Α. Γκιάλη). Η συνεργασία είναι στα πλαίσια του «ΠΕΝΕΔ 2003» και αφορά στην «Μελέτη του μηχανισμού δράσης αντικαρκινικών ενώσεων στην αποπτωτική πορεία του κυττάρου και της αποτελεσματικότητά τους ως χημειοθεραπευτικών μέσων».
- Με το Τμήμα της Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επ. Καθ. Κ. Τρούγκος). Η συνεργασία είναι στα πλαίσια του «ΠΕΝΕΔ 2003» και αφορά στην «Μελέτη του μηχανισμού δράσης αντικαρκινικών ενώσεων στην αποπτωτική πορεία του κυττάρου και της αποτελεσματικότητά τους ως χημειοθεραπευτικών μέσων».
- Με το Τμήμα της Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών (Αν. Καθ. Π. Μουτσάτσου). Η συνεργασία αφορά στην μελέτη της «Επαγωγής απόπτωσης από το Ουρσολικό οξύ σε MCF-7 καρκινικά κύτταρα μαστού».
- Με το Νευροβιολογικό Ερευνητικό Ινστιτούτο του Ιδρύματος Θ. Θ. Κότσικα. Το Πρόγραμμα αυτό μελετά αλλαγές στην σύσταση της χρωματίνης σε υπότυπους της

τάξης των H1 ιστονών και στη έκφραση γονιδίων των H1 ιστονών σε λευκοκύτταρα ασθενών με σχιζοφρένεια. Στα πλαίσια αυτής της συνεργασίας το Ίδρυμα Θ. Θ. Κότσια χρηματοδότησε το εργαστήριό μας με 9.000 Ευρώ για το έτος 2008.

- Με το Πανεπιστήμιο Goettingen, Καθ. D.Doenecke. Η συνεργασία αφορά στην ανάλυση του προτύπου των ιστονών του συνδέτου DNA με την μέθοδο της Capillary Zone Electrophoresis (CZE) κατά την γήρανση.
- Με το Εθνικό Κέντρο Ανοσο-ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο «Γιώργος Γεννηματάς. Διευθύντρια Δρ. Α. Σταυροπούλου. Η συνεργασία αφορά στην μελέτη και σύγκριση του βαθμού απόπτωσης φυσιολογικών λεμφοκυττάρων ανθρώπου και λευχαιμικών κυττάρων υπό την επίδραση αναστολέων των αποακετυλασών των ιστονών, με σκοπό την διερεύνηση διαφορών στους μηχανισμούς απόπτωσης μεταξύ των δύο συστημάτων.

Παράγοντες απήχησης (για 2 δημοσιεύσεις): 7,776

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 8

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 38

h-factor: 6

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα ΠΕΝΕΔ (2005) με τίτλο *Μελέτη του μηχανισμού δράσης αντικαρκινικών ενώσεων στην αποπτωτική πορεία του κυττάρου και της αποτελεσματικότητάς τους ως χημειοθεραπευτικών μέσων*, χρηματοδοτούμενο από ΓΓΕΤ με Επιστημονικό Υπεύθυνο την Δρα Κ. Σέκερη.

Διάρκεια: 1/1/2006-31/12/2008

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος για το 2008: 36.867 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου κατά το 2008: 17.822 €

Ερευνητικό Έργο: Βιοχημεία/Παθοβιολογία Κυττάρων & Εξωκυττάριου Χώρου

Προσωπικό

Φωτεινή-Εφη Κ. Τσιλιμπάρη, Ερευνήτρια Α'

Αθηνά Τζίνια, Ερευνήτρια Γ'

Παρασκευή Κίτσιου, Ερευνήτρια Γ'

Αγγελική Χρόνη, Ερευνήτρια Γ'

Αποστολία Φραγκούλη, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Γαρυφαλία Δροσοπούλου, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Βασιλική Σκαμνάκη, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Αργύρης Ταλαμάγκας, Μεταπτυχιακός Φοιτητής – Ολοκλήρωσε

Ιωάννα Τσαγκαράκη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Νίκος Τσοτάκος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Μυρτώ Κοστομοίρη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Κατερίνα Καποδίστρια, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Νεφέλη Λαγοπάτη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Γιώργος Δανιήλ, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ιωάννης Δάφνης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Αλεξία Φαίδωνος, Διπλωματική Φοιτήτρια

Σοφία Ζήση, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Βαϊα Κλουκίνα, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Ελένη Κρασουδάκη, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Αντρέας Κατεΐφιδης, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Μαρία Δαρβάρη, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Κυριάκος Χασάπης, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Μαρία Πετράκη, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Αικατερίνη-Μαρία Λύρα, Θερινή Φοιτήτρια

Ελένη Κωτσοπούλου, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης της επιφανειακής σιαλοπρωτεΐνης ποδοκαλυκίνης σε νεφρικά πειραματικά κύτταρα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, καθώς και σε φυσιολογικές ή διαβητικές συνθήκες
- Βιολογική δράση καινοτόμων νανοϋλικών για διαγνωστική και θεραπευτική χρήση
- Γλυκο-επαγόμενη απόπτωση παγκρεατικών β-κυττάρων διά μέσου της ινσουλινο-εξαρτώμενης μεταγωγής σήματος
- Μελέτη του ρόλου του ενζύμου MMP-9 σε νευρο-εκφυλιστικές καταστάσεις του ΚΝΣ/Alzheimer
- Μοριακοί μηχανισμοί της αθηροσκλήρωσης. Σχέση δομής και λειτουργίας πρωτεϊνών που εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών
- Ρόλος των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στη νόσο του Alzheimer. Κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην απολιποπρωτεΐνη Ε4 και το μεταβολισμό του Α_β στον εγκέφαλο
- Ρύθμιση μεταφορέων γλουταμικού σε φυσιολογικές και νευρο-εκφυλιστικές συνθήκες
- Μηχανισμοί επιβίωσης και απόπτωσης οστεοβλαστικών κυττάρων σε συνθήκες φλεγμονής

Πρόοδος κατά το 2008

1. Μελέτης της γονιδιακής ρύθμισης της νεφρικής σιαλοπρωτεΐνης ποδοκαλκίνης (PCLP).

Στόχος της ερευνητικής ομάδας αποτελεί η μελέτη της ρύθμισης της έκφρασης της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης PCLP. Τα έως τώρα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκφραση της PCLP σε «διαβητικά» HGEC δεν επανεμφανίζεται ακόμα και μετά από μακρόχρονη καλλιέργεια τους παρουσία φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης. Μέχρι την παρούσα φάση, έχει δειχθεί ότι η χρόνια έκθεση των ποδοκυττάρων σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του διαβήτη, έχει σαν αποτέλεσμα την πιθανή αποσιώπηση του γονιδίου της PCLP με αποτέλεσμα την αποκόλληση των ποδοκυττάρων. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε πιθανή ελάττωση της διασύνδεσης του μεταγραφικού παράγοντα της PCLP (WT1) με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο παράγοντας CBP γεγονός που ενδεχομένως μεταβάλλει τη μεταγραφική ικανότητα του WT1. Επιπροσθέτως, στα πλαίσια της διερεύνησης και κατανόησης των μηχανισμών που ευθύνονται για την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, έχει μελετηθεί η επίδραση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης στην έκφραση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την ανάπτυξη και λειτουργία του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η έκφραση του NPHS1 (η μεταγραφή του οποίου ελέγχεται από τον παράγοντα WT1) και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νεφρίνη, η έκφραση του ZO-1 το οποίο κωδικοποιεί πρωτεΐνη η οποία αλληλεπιδρά έμμεσα με τη νεφρίνη μέσω άλλων μορίων, και του γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CD2AP η οποία σχετίζεται με τη νεφρίνη, παίζει ρόλο στη διατήρηση των συνδέσεων του ηθμού διήθησης με την ακτίνη και είναι υπεύθυνη για τις ταχείες αλλαγές στο σχήμα των ποδοκυττάρων. Τα επίπεδα του mRNA όλων των γονιδίων αυτών μειορρυθμίζονται σε ποδοκύτταρα που καλλιεργούνται σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης.

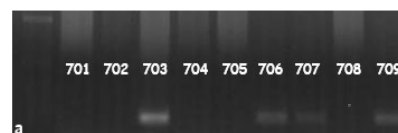
2. Μηχανισμοί απόπτωσης παγκρεατικών β-κυττάρων σε διαβήτη τύπου 2

A) Ρόλος μεταγωγής σήματος διά μέσου υποδοχέα ινσουλίνης: Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία και απόπτωση των παγκρεατικών β-κυττάρων. Διερευνήθηκε η επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στο σηματοδοτικό μονοπάτι επιβίωσης που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη σε ινσουλινο-παραγωγά παγκρεατικά β-κύτταρα ποντικού (βTC-6). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρόνια έκθεση των βTC-6 κυττάρων σε υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης προκαλεί σημαντική μειωρύθμιση της ενεργοποίησης των συστατικών του συστήματος σηματοδότησης της ινσουλίνης (Insulin receptor/IRS-2/PI3-kinase/Akt/FoxO) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση κασπασών και την αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης. Στα πλαίσια της διερεύνησης του μηχανισμού δια μέσου του οποίου η γλυκόζη προκαλεί αλλοιώσεις στο insulin signaling, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης επάγει την αύξηση της έκφρασης της κυτταροκίνης ιντερλευκίνης-1β και συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση του SOCS-1. Το SOCS-1 αναστέλλει κυρίως την διαμεσολαβούμενη από τον IRS-2 σηματοδότηση. Συμπερασματικά, η γλυκο-επαγόμενη έκφραση της IL-1β από τα βTC-6 κύτταρα προκαλεί μειωρύθμιση του συστήματος σηματοδότησης της ινσουλίνης πιθανόν δια μέσου της αύξησης της έκφρασης του SOCS-1 και συνοδεύεται από αύξηση της απόπτωσης των β-κυττάρων. Οι αλλοιώσεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης πιθανόν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόπτωση των β-κυττάρων που παρατηρείται στον διαβήτη τύπου 2.

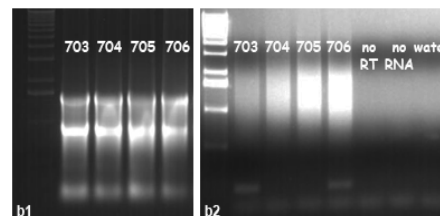
B) Ρόλος της επιφανειακής πρωτεΐνης μεγαλίνης: Η megalin είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των LDL υποδοχέων και συμμετέχει στο μηχανισμό της ενδοκύτωσης μεγάλου αριθμού μορίων όπως βιταμίνες, λιπίδια, κυτταροκίνες, ορμόνες, συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης. Η megalin ως συστατικό του μηχανισμού ενδοκύτωσης ρυθμίζει μονοπάτια σηματοδότησης. Μεταβολές στην έκφραση της megalin και αλληλεπίδραση της με σηματοδοτικά μονοπάτια επιβίωσης στα παγκρεατικά β-κύτταρα πιθανόν να παίζουν ρόλο στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2. Διερευνήθηκε η επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στην έκφραση της μεγαλίνης σε καλλιέργειες ινσουλινο-παραγωγών παγκρεατικών β-κυττάρων ποντικού (βTC-6). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι η χρόνια έκθεση των βTC-6 κυττάρων σε υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης προκαλεί σημαντική

αύξηση της έκφρασης της μεγαλίνης. Διερευνάται η πιθανή συμμετοχή του συστήματος σηματοδότησης της ινσουλίνης στην ρύθμιση της έκφρασης της μεγαλίνης.

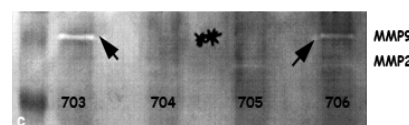
3. Μελέτη του ρόλου του ενζύμου MMP-9 σε νευρο-εκφυλιστικές καταστάσεις του ΚΝΣ/Alzheimer: In vitro μελέτη του ρόλου της Κολλαγονάσης Β (MMP-9) στην παρεμπόδιση της δημιουργίας και συσσώρευσης του αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ υπό μορφή πλακών στον εγκέφαλο διαγονιδιακών ποντικών. Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η MMP-9 ενέχεται στην μείωση των επιπέδων του Αβ πεπτιδίου αποικοδομώντας την APP με δράση όμοια με αυτή των α-σεκρετασών. Προκειμένου να μελετηθεί In vitro η συμβολή της MMP-9 στην παρεμπόδιση της δημιουργίας και συσσώρευσης του αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ υπό μορφή πλακών στον εγκέφαλο διαγονιδιακών ποντικών, κατασκευάστηκαν πλασμίδια που περιέχουν διαφορετικής ενεργότητας μορφές της MMP-9. Οι ανωτέρω κατασκευές αφού ελέγχθηκαν σε κύτταρα χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία Tg-MMP-9 και ήδη έχουν αναπτυχθεί θετικοί απόγονοι (MMP-9+/MMP9-) (Εικόνα 1α) με άμεσο στόχο την ανάπτυξη διπλά διαγονιδιακών ποντικών-μοντέλων Alzheimer (APP+/APP-)(Εικόνα 1β), ώστε να εξεταστεί πιθανή ευεργετική δράση της MMP-9.



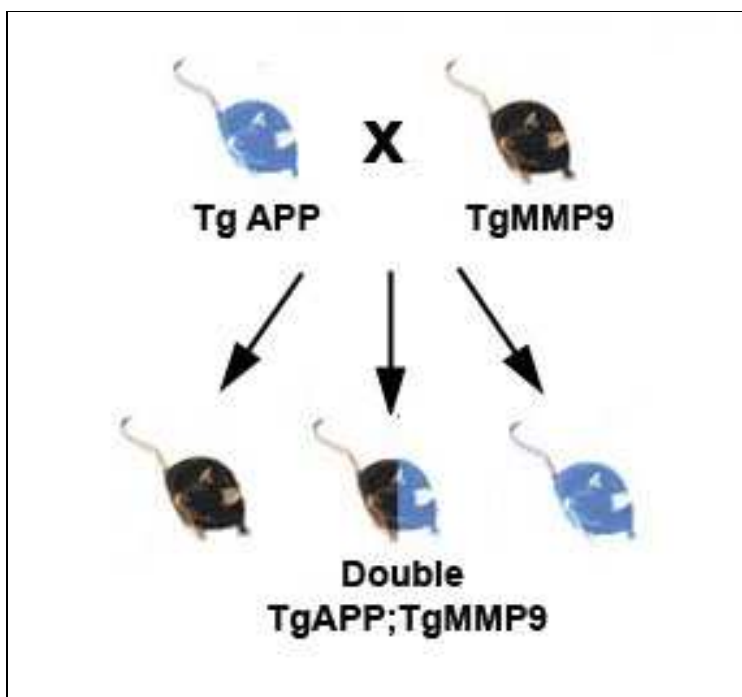
a. PCR analysis using DNA isolated from tail tissue



b. RNA isolated from brain tissue (b1), used for reverse transcription and PCR with human MMP9 specific primers (b2)



c. Zymographic analysis using proteins isolated from brain tissue



Εικόνα 1α): Ενσωμάτωση cDNA για την MMP-9 στο DNA ποντικών και έκφραση της MMP-9 σε ζυμογράφημα από εκχύλισμα κυττάρων εγκεφάλου διαγονιδιακών ποντικών (TgMMP-9). 1β) Δημιουργία διπλά διαγονιδιακών ποντικών (MMP-9+/ APP+) για τη μελέτη πιθανής προστατευτικής δράσης της MMP-9 εναντίον του σχηματισμού αμυλοειδών πλακών

4. Διαφοροποίηση PC12 κυττάρων παρουσία NGF / Ρόλος MMP-9: Κύτταρα PC12 καλλιεργημένα παρουσία του νευροτροφικού παράγοντα NGF εμφάνισαν ελάττωση του APP και ταυτόχρονη αύξηση του υδατοδιαλυτού sAPP α , όπως και αύξηση της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-2 και MMP-9 καθώς και της ADAM17 (BACE). Παρουσία του SB-3CT, αναστολέα των δύο μεταλλοπρωτεασών SB-3CT αναστάλη ο σχηματισμός sAPP α BACE, και μεταλλοπρωτεασών. Κατά συνέπεια ερευνάται ο ρόλος α -σεκρετασών (MMP-9, BACE) στη διαφοροποίηση των PC12 από NGF.

5. Μηχανισμοί επιβίωσης και απόπτωσης οστεοβλαστικών κυττάρων σε συνθήκες φλεγμονής:

Μελέτη του ρόλου του TIMP-1 στην προστασία από την απόπτωση που διαμεσολαβείται από τον TNF- α σε οστεοβλαστικά κύτταρα MG63. Στην εργασία αυτή δείχτηκε ότι ο ειδικός αναστολέας των μεταλοπρωτεασών TIMP-1 αλληλεπιδρώντας κυρίως με τον ιντεγκρινικό υποδοχέα ανβ3 συμβάλλει στην προστασία των οστεοβλαστικών κυττάρων MG63 από την επαγόμενη από τον TNF- α απόπτωση.

6. Μοριακοί μηχανισμοί της αθηροσκλήρωσης. Σχέση δομής και λειτουργίας πρωτεϊνών που εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.

Η μεταφορά των λιπιδίων μεταξύ κυττάρων και πλάσματος γίνεται μέσω των λιποπρωτεϊνών (χυλομικρά, VLDL, LDL, HDL), οι οποίες αποτελούν σύμπλοκα αμφιπαθθικών πρωτεϊνών με λιπίδια. Οι λιποπρωτεΐνες συντίθενται και καταβολίζονται μέσα από σύνθετα και αλληλένδετα μονοπάτια, στα οποία συμμετέχει ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών, όπως απολιποπρωτεΐνες (αποΑ-I, αποΕ), ένζυμα (LCAT), πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων, υποδοχείς λιποπρωτεϊνών και αντλίες λιπιδίων (ABCA1, ABCG1). Γενετικές αλλαγές σε διάφορα στάδια του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών οδηγούν σε διαταραχή της ομοιόστασης των λιπιδίων στην κυκλοφορία και στα κύτταρα, και στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.

Α) Γονιδιακή μεταφορά μέσω αδενοϊών σε αποΑ-I^{-/-} ποντίκια έδειξε ότι τα αρνητικά φορτισμένα αμινοξέα της αποΑ-I Asp89, Glu91 και Glu92 παίζουν σημαντικό ρόλο στις φυσιολογικές λειτουργίες των HDL αφού όταν μεταλλαχθούν σε Ala οδηγούν σε σοβαρή δυσλιπιδαιμία και συσσώρευση HDL με διαταραγμένη σύσταση, οι οποίες μπορεί να μην προστατεύουν από την καρδιαγγειακή νόσο. Απώτερος στόχος είναι οι φαινότυποι που δημιουργούνται στους μύες λόγω μεταλλάξεων στην αποΑ-I, όπως επίσης στον ABCA1, την LCAT και σε άλλες πρωτεΐνες του μονοπατιού των HDL, να βοηθήσουν την έγκαιρη διάγνωση παρόμοιων φαινοτύπων στους ανθρώπους, να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες διάγνωσης και πρόγνωσης της δυσλιπιδαιμίας και/ή της αθηροσκλήρωσης.

Β) Ο χαρακτηρισμός των HDL ασθενών με χαμηλή συγκέντρωση HDL, που φέρουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1 ή στο ένζυμο LCAT, έδειξε ότι έχουν παρόμοιο φαινότυπο με αυτόν που είχαμε παρατηρήσει σε μύες που εκφράζουν μεταλλάξεις στην αποΑ-I που εμποδίζουν την αλληλεπίδραση της με τον ABCA1 ή την LCAT.

Γ) Μελέτη της αλληλεπίδρασης αποΑ-I/ABCG1 έδειξε ότι η απαλοιφή της C-τελικής περιοχής της αποΑ-I μειώνει πλήρως την εκροή χοληστερόλης μέσω ABCG1.

7. Ρόλος των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στη νόσο του Alzheimer. Κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην απολιποπρωτεΐνη E4 και το μεταβολισμό του A β στον εγκέφαλο.

Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου του Alzheimer είναι ο σχηματισμός στον εγκέφαλο πλακών που αποτελούνται από συσσωματώματα αμυλοειδούς πεπτιδίου β (A β). Ο σχηματισμός και ο καταβολισμός του A β επηρεάζονται από τα επίπεδα της χοληστερόλης στα κύτταρα του εγκεφάλου, και από πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της χοληστερόλης. Η αποΕ (299 αμινοξέα, 3 τρεις ισομορφές αποΕ2, αποΕ3, αποΕ4) είναι η μόνη απολιποπρωτεΐνη στον εγκέφαλο που συμμετέχει στο σχηματισμό λιποπρωτεϊνών. Η αποΕ4 είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη νόσο Alzheimer και έχει βρεθεί να είναι πιο επιρρεπής σε πρωτεόλυση από τις αποΕ3 και αποΕ2, σχηματίζοντας ελλειμματικές στο καρβοξυ-τελικό άκρο μορφές της αποΕ4. Οι ελλειμματικές αυτές μορφές που έχουν βρεθεί στους εγκεφάλους ασθενών με νόσο Alzheimer και όχι στους εγκεφάλους υγιών είναι πιθανό να σχετίζονται με την παθογένεση της νόσου Alzheimer.

Α) Η ελλειμματική στο καρβοξυ-τελικό άκρο μορφή της αποΕ4, αποΕ4[Δ(166-299)], οδηγεί σε πρόσληψη του εξωγενώς προστιθέμενου A β (1-40) και A β (1-42) από κύτταρα ανθρώπινου νευροβλαστώματος σε αντίθεση με την αργίου τύπου αποΕ4. Η αποΕ4[Δ(166-299)] βρέθηκε ότι οδηγεί σε 20% μείωση των επιπέδων σφιγγομυελίνης των κυττάρων. 50% του προσληφθέντος A β (1-42) παραμένει στα κύτταρα μετά από 24h και οδηγεί σε δημιουργία ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS), σε αντίθεση με το A β (1-40) που δεν εντοπίζεται μετά από 3h και δεν προκαλεί σχηματισμό ROS.

Β) Χαρακτηρίσαμε με βιοφυσικές τεχνικές μια σειρά διαδοχικών ελλειμματικών στο C-τελικό άκρο μορφών της αποΕ4 (αμινοξέα 166-299) και δείξαμε ότι το C-τελικό άκρο της αποΕ4 είναι

απαραίτητο για την δομική της πλαστικότητα και ότι η απαλοιφή του οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας όχι λόγω αποσταθεροποίησης του μορίου αλλά λόγω απώλειας δομικής πλαστικότητας.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Chroni A.*, Pyrpasopoulos S., Thanassoulas A., Nounesis G., Zannis V. I. and Stratikos E. (2008) Biophysical analysis of progressive C-terminal truncations of human apolipoprotein E4: insights into secondary structure and unfolding properties. *Biochemistry*, 47, 9071-9080. * corresponding author (i.f. 2007: 3.368)

Evnochidou E., Momburg F., Papakyriakou A., Chroni A., Leondiadis L., Chang S.- C., Goldberg A. L. and Stratikos E. (2008) The internal sequence of the peptide-substrate determines its N-terminus trimming by ERAP1. *PLoS ONE*, 3, e3658. (νέο περιοδικό)

Zannis, V. I., Koukos, G., Drosatos, K., Vexerides, A., Zanni, E. E., Kypreos, K. E. and Chroni, A. (2008) Discrete Roles of ApoA-I and ApoE in the Biogenesis of HDL Species: Lessons Learned from Gene Transfer Studies in Different Mouse Models. *Ann. Med.*, 40, 14-28. (i.f. 2007: 5.779)

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Aggeli AS, Kitsiou PV, Tzinia A, Boutaud A, Hudson BG, Michael AF, Fan W, Bing Z, Tsilibary EC: Selective binding of integrins from different renal cell types to isoform, $\alpha 3(IV)NC1$ and $\alpha 1(IV)NC1$ domains of collagen IV chains. *J Nephrology (accepted)*(i.f.2007(1.4)

Tsitrouli D, Rabias I, Karakosta E, Kehagias T, Diamantopoulou G, Fardis M, Maris P, Falaras P, Drossopoulou G., Tsilibary EC, Papavassiliou, G. Efficient Magnetic Heating by Highly Charged Coated Maghemite Nanoparticles in micro litre volume, *Submitted*

Venieratos PD, Drossopoulou G, Tsilibary EC, Kitsiou PV: High glucose induces suppression of insulin signalin and apoptosis via upregulation of endogenous IL-1 β and SOCS-1 in mouse pancreatic beta cells, *Submitted*

Drossopoulou GI, Tsotakos NH, Tsilibary EC: Impaired transcription factor interplay and AGEs suppress podocalyxin expression in high glucose-treated human podocytes, *Submitted*

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Chroni A., Pyrpasopoulos S., Thanassoulas A., Nounesis G., Zannis V.I. and Stratikos E.. Role of the C-terminus in the secondary structure stability and unfolding properties of apolipoprotein E4. *The FEBS Journal*, 275 supplement 1, p. 161, PP3A-17 (2008).

Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibary E. C. and Chroni A. Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4 reduces amyloid peptide beta levels in neuronal cells. *The FEBS Journal*, 275 supplement 1, p. 209, PP3E-5 (2008).

Petraki M., Chroni A. and Tselepis A. Effect of recombinant lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) on cholesterol efflux from macrophages in culture. *The FEBS Journal*, 275 supplement 1, p. 424, PP8-149 (2008).

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

E. C. Tsilibary, P. D. Venieratos, G.I. Drossopoulou and P. V. Kitsiou. Endogenous IL-1 β and SOCS-1 induce cell apoptosis through suppression of the insulin signalling pathway in mouse pancreatic β -cells cultured in high glucose. *FEBS J.* Vol. 275 (S1), p 321. 33rd FEBS Congress and 11th IUBMB Conference Biochemistry of Cell Regulation, June 28-July 3, 2008, Athens, Greece

Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibari E.C. and Chroni A(2008). Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4 reduces amyloid peptide beta (A β) levels in neuronal cells. *FEBS Congress & 11th IUBMB Conference Athens, Greece*

- I. Tsagaraki, E. Tsilibary, D. Kletsas and A. Tzinia. TIMP-1 association with integrins promotes cell survival by imparting resistance to TNF- α -induced apoptosis in MG63 osteosarcoma cells(2008).. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference Athens, Greece
- Drossopoulou G., Tsotakos N, Kotsopoulou E, Tsilibary, EC (2008): Glucose-induced changes of slit diaphragm proteins are reversible and may not result in podocytic foot process effacement. 20th Annual Meeting of the European Renal Cell Atudy Group (ERCSG), 10-13 April, 2008, Gregynog Hall, Powys, Wales
- Petraki M. P., Chroni A., Tselepis A. D. (2008) Recombinant PAF-acetylhydrolase enhances the cholesterol efflux from macrophages induced by reconstituted high density lipoprotein or apolipoprotein A-I. 77th EAS Congress, April 26-29,2008, Istanbul, Turkey
- Kateifides A., Koukos G., Chroni A., Duka A. and Zannis V. I. (2008) Adenovirus-Mediated Gene Transfer of ApoAI Mutants in ApoA-I-Deficient Mice Identified Discrete Steps in the Pathway of Biogenesis of HDL and the Role of Specific Residues 89 to 96 Region in Dyslipidemia. *American Society of Gene Therapy*, 11th Annual Meeting, May 28-June 1, 2008, Boston, MA, USA
- Chroni A., Pyrpassopoulos S., Thanassoulas A., Nounesis G., Zannis V.I. and Stratikos E. (2008) Role of the C-terminus in the secondary structure stability and unfolding properties of apolipoprotein E4. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 28 June-3 July, 2008, Athens, Greece
- Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibary E. C. and Chroni A. (2008) Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4 reduces amyloid peptide beta (A β) levels in neuronal cells. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 28 June-3 July, 2008, Athens, Greece
- Petraki M., Chroni A. and Tselepis A. (2008) Effect of recombinant lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) on cholesterol efflux from macrophages in culture. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 28 June-3 July, 2008, Athens, Greece
- Δάφνης Ι., Στρατικός Ε., Τζίνια Α., Τσιλιμπάρη Ε. και Χρόνη Α. (2008) Η ελλειμματική στο καρβοξυ-τελικό άκρο απολιποπρωτεΐνη E4 επάγει την πρόσληψη του αμυλοειδούς πεπτιδίου (A β) από νευρικά κύτταρα. 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιολογικών Επιστημών, 22-24 Μαΐου 2008, Θεσσαλονίκη
- Georgiadou D., Evnouhidou I., Skamniki V., Chroni A., Hearn A., Rock K., York I., Georgiadis D. and Stratikos E. (2008) Placental Leucine Aminopeptidase trimming of antigenic peptide precursors: a potential role in antigen presentation. 4^ο Συνέδριο της Ελληνικής Κρυσταλλογραφικής Εταιρείας, 26-27 Σεπτεμβρίου 2008, Αθήνα
- Πετράκη Μ., Ταμπάκη Α. Π., Χρόνη Α. και Τσελέπης Α. Δ. (2008) Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2) και εκροή χοληστερόλης από τα μακροφάγα. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 3-6 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα
- Fragkouli A, Tzinia, A, Tsilibary E. (2008) NGF effects on the expression of MMPs and TIMPs in serum-deprived undifferentiated and differentiated PD12 cells. 22ο Synedrio της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών ,16-19 Οκτωβρίου 2008 Ίδρυμα Ευγενίδου
- Δροσοπούλου Γ. & Φ.Κ. Τσιλιμπάρη «Νεφρικά Ποδοκύτταρα και Διαβητική Νεφροπάθεια» ΕΚΟΝΥ (Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας & Υπέρτασης), Ημερίδα για «Βασική Έρευνα στο πεδίο της Νεφρολογίας: Πρωτομική και άλλες Ερευνητικές Προσεγγίσεις», 18 Απριλίου 2008, «Αίγλη Ζαπτείου» (προσκεκλημένες ομιλήτριες)
- Τσιλιμπάρη ΦΚ: Μηχανισμοί απόπτωσης παγκρεατικών β -κυττάρων σε διαβήτη τύπου 2. 4^ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, ΙΙΒΕΑΑ, 12 Δεκεμβρίου 2008 (προσκεκλημένη ομιλήτρια)
- Τσιλιμπάρη ΦΚ: «Μελέτες ρόλου γλυκόζης στη μεταγωγή σήματος επιβίωσης καλλιιεργημένων β -κυττάρων» (“High Glucose and the Insulin-Survival Pathway”) 4^ο Ετήσιο Συνέδριο της

Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας Νοσημάτων Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, ΙΙΒΕΑΑ, 6 Δεκεμβρίου 2008 (προσκεκλημένη ομιλήτρια)

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

- Ε.ΦΚ Τσιλιμπάρη: i) Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής του 33^{ου} Ετήσιου Συνεδρίου FEBS & IUBMB, 28 Ιουνίου-3 Ιουλίου 2008, Αθήνα, GR ii) Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής του 26^{ου} Ετήσιου Συνεδρίου του: European Renal Cell Study Group, 26-28 Μαρτίου 2009, Δελφοί, GR iii) Κριτής για το βραβείο «Σωτήρη Παπασταμάτη» της Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας iv) Κριτής επιστημονικών εργασιών για τα περιοδικά Laboratory Investigation, Cells-Tissues-Organs, Diabetologia, Diabetes v) Reviewer, abstract selection committee, XLV ERA-EDTA Congress (Stockholm, Sweden – May 10-13, 2008) vi) Μηχανισμοί απόπτωσης παγκρεατικών β-κυττάρων σε διαβήτη τύπου 2. 4^ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, ΙΙΒΕΑΑ, 12 Δεκεμβρίου 2008 (προσκεκλημένη ομιλήτρια)
- Δροσοπούλου Γ. & Φ.Κ. Τσιλιμπάρη: «Νεφρικά Ποδοκύτταρα και Διαβητική Νεφροπάθεια» ΕΚΟΝΥ (Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας & Υπέρτασης), Ημερίδα για «Βασική Έρευνα στο πεδίο της Νεφρολογίας: Πρωτεομική και άλλες Ερευνητικές Προσεγγίσεις», 18 Απριλίου 2008, «Αίγλη Ζαππείου» (προσκεκλημένες ομιλήτριες)
- Α. Τζίνια: Κριτής 2 επιστημονικών εργασιών, σε συνεργασία με τον Δρ Σ. Ευθυμίου, JBC
- Α. Χρόνη: i) Κριτής για χρηματοδότηση ερευνητικών προτάσεων (Complex Projects for the Researchers' Reinstatement) του Romanian National University Research Council ii) Κριτής επιστημονικών εργασιών για το περιοδικό Atherosclerosis iii) Προσκεκλημένη ομιλήτρια, 30^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιολογικών Επιστημών, Τίτλος: «Μοριακοί μηχανισμοί της βιογένεσης των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL): Γνώση που αποκτήθηκε από μελέτες γονιδιακής μεταφοράς σε ποντίκια», 22-24 Μαΐου 2008, Θεσσαλονίκη iv) Επιστημονική συνεργασία με συνεργάτες κοινού Ευρωπαϊκού Προγράμματος STREP (τίτλος: «Functional genomics of inborn errors and therapeutic interventions in high density lipoprotein (HDL) metabolism», επιστημονική υπεύθυνος για το ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος: Α. Χρόνη) στην Κοπεγχάγη, Δανία, 15-16 Μαΐου 2008.

Επιστημονικές Διακρίσεις και Βραβεία

Α. Χρόνη: Η παρακάτω εργασία έλαβε το 2^ο βραβείο στο 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 3-6 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα: Πετράκη Μ., Ταμπάκη Α. Π., Χρόνη Α. και Τσελέπης Α. Δ. (2008) Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2) και εκροή χοληστερόλης από τα μακροφάγα. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 3-6 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: (1) Μεταπτυχιακό μάθημα: «Επαγωγή μηνυμάτων από εξωκυττάρια ουσία σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις: ρόλος των υποδοχέων αυξητικών παραγόντων, πρωτεογλυκανών και ιντεγκρινών» για το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα: «Φυσιολογία-Ανοσολογία» Βιολογικό Τμήμα ΕΚΠΑ, 14.11.2008 (3 ώρες, 15 φοιτητές), 2): Μεταπτυχιακό μάθημα με τίτλο: «Αιτιοπαθογένεια και θεραπευτικές προσεγγίσεις του σακχαρώδους διαβήτη», για το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Παθοβιοχημεία» Βιολογικό Τμήμα ΕΚΠΑ, 15.4.2008 (3 ώρες, 14 φοιτητές)

Α. Χρόνη: i) «Καρδιαγγειακή νόσος και νόσος του Alzheimer: κοινοί παράγοντες κινδύνου», Θερινό Σχολείο, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 7-18 Ιουλίου 2008 (1 ώρα) ii) «Μελέτη του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της ομοιόστασης των λιπιδίων του πλάσματος», Μεταπτυχιακό Μάθημα «Χημεία και Βιοχημεία Λιπιδίων», Γενικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Κατεύθυνση Βιοχημεία, Τμ. Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 7 Μαρτίου 2008 (3 ώρες - 15

διδασκόμενες) iii) «Λιποπρωτεΐνες και Αθηροσκλήρωση. Αθηροσκλήρωση και νόσος του Alzheimer: κοινά αίτια», Μεταπτυχιακό Μάθημα «Βιοχημεία Ανθρώπου», Γενικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Κατεύθυνση Βιοχημεία, Τμ. Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 25 Ιουνίου 2008 (3 ώρες - 15 διδασκόμενες).

Γ. Δροσοπούλου-Ε. Τσιλιμπάρη: Θερινό Σχολείο ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος: «Γονίδια & Ασθένειες: Συνδέοντας τη Μοριακή Βιολογία με την Παθολογία» (1 ώρα, 8 Ιουλίου 2008)

Α. Ταλαμάγκας, Διδάκτωρ (Ε.Φ.Κ. Τσιλιμπάρη, Α. Τζίνια). Τίτλος Διατριβής: «**Ιντεγκρινο-εξαρτώμενη ρύθμιση κολλαγονασών (MMPs) από την αμυλοειδική β πρωτεΐνη. Πιθανός ρόλος της κολλαγονάσης Β (MMP-9) στον μεταβολισμό της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP)**».

Συμμετοχή σε άλλες δραστηριότητες του IB

- Διευθύντρια Ινστιτούτου Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Μέλος ΔΣ ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Μέλος Επιτροπής ΕΣΠΑ για την Υγεία, Διορισμός από ΓΓΕΤ (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Μέλος της Συντονιστικής Επιτροπής για το Πρόγραμμα “EATRIS” (European Advanced Translational Research Infrastructures), ESFRI (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Υπεύθυνη πακέτου εργασίας WP4 ια το Πρόγραμμα “EATRIS” (European Advanced Translational Research Infrastructures), ESFRI (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Εκπρόσωπος ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ για το Πρόγραμμα “EATRIS” (European Advanced Translational Research Infrastructures), ESFRI (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Μέλος της Συντονιστικής Επιτροπής Εκπαίδευσης και Έρευνας, του Διοικητικού Συμβουλίου (ΔΣ) ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Συνυπεύθυνη με την Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής του μεταπτυχιακού υποτρόφου του IB Π. Βενιεράτου: Θέμα: «ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ» (Κίτσιου ΠΒ)
- Μέλος της εσωτερικής τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την διδακτορική διατριβή των υποτρόφων του IB, Ν. Τσοτάκου και Εύης Σαλπέα (Κίτσιου ΠΒ)
- Μέλος επιτροπής για την αγορά νέου εξοπλισμού (Κίτσιου ΠΒ)
- Συνυπεύθυνη με την Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής της μεταπτυχιακής υποτρόφου του IB Ι. Τσαγκαράκη: Θέμα: «Μηχανισμοί επιβίωσης και απόπτωσης οστεοβλαστικών κυττάρων σε συνθήκες φλεγμονής:» (Τζίνια Α)
- Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης του Ινστ. Βιολογίας (Χρόνη Α)
- Μέλος της Τριμελούς Εσωτερικής Επιτροπής παρακολούθησης της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής των κ. Ν. Τσοτάκου και Ι. Βαγγελάτου. (Χρόνη Α)
- Πρόεδρος της επιτροπής Παραλαβής Υλικών και Καταστροφής Άχρηστου Υλικού. (Χρόνη Α)
- Υπεύθυνη λειτουργίας του συστήματος FPLC (Χρόνη Α)

Παράγοντες απήχησης: Α.Χρόνη (για 3 δημοσιεύσεις) : 9,147

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: 42, Α. Τζίνια: 15, Π. Κίτσιου: 7, Α. Χρόνη: 31. Σύνολο: 95

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: 154, Α. Τζίνια: 52, Π. Κίτσιου 34, Α. Χρόνη: 167. Σύνολο: 407

h-factor: Ε.Φ.Κ. Τσιλιμπάρη: 27, (ISI, για το όνομα Tsilibary, EC. Συμπεριλαμβανομένων αρχικών PCT, PECT, FCT, κλπ: h-factor: 29), Α. Τζίνια: 7, Π. Κίτσιου: 5, Α. Χρόνη: 10

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα με τίτλο *Αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων με συνδυαστική χρήση βιοϊατρικών και νανοτεχνολογικών μεθόδων*, χρηματοδοτούμενο από τη ΓΓΕΤ (ΕΠΑΝ, Μέτρο 4.5, Δράση 4.4.1) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη.

Διάρκεια προγράμματος: 1/6/2005-31/5/2008

Συνολική χρηματοδότηση από το πρόγραμμα (για το IB): 500.000 €

Χρηματοδότηση IB κατά το 2008: 287.600 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Προώθηση Αριστείας στην Έρευνα και Τεχνολογική Ανάπτυξη - Υποστήριξη Ερευνητικών Δραστηριοτήτων Ινστιτούτου Βιολογίας ΕΚΕΦΕ ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ*», χρηματοδοτούμενο από τη ΓΓΕΤ (ΕΠΑΝ, Μέτρο 3.3, Δράση 3.3.1) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη.

Διάρκεια προγράμματος: 3/2005 - 6/2008

Συνολική χρηματοδότηση από το πρόγραμμα για το IB: 246.913 €

Χρηματοδότηση IB κατά το 2008: 72.369 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Αναβάθμιση και Εξέλιξη Εργαστηρίων Ιστικών Μοσχευμάτων και Εκτροφής Πειραματοζώων του Ινστιτούτου Βιολογίας*, χρηματοδοτούμενο από τη ΓΓΕΤ (ΑΚΜΩΝ, Μέτρο 4.2, Δράση 4.2.2) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη.

Διάρκεια προγράμματος: 1/6/2005-31/5/2008

Μέγιστη δυνατή χρηματοδότηση από το πρόγραμμα (σε συνάρτηση με εκδοθέντα τιμολόγια πώλησης): 360.000 €

Χρηματοδότηση IB κατά το 2008: 46.592 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Ανάπτυξη καινοτόμων βιοενεργών μαγνητικών νανοϋλικών για διάγνωση και παρακολούθηση παθολογικών καταστάσεων με Μαγνητική Τομογραφία*, χρηματοδοτούμενο από τη ΓΓΕΤ (ΠΕΠ Αττικής, Μέτρο 1.2) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη.

Διάρκεια προγράμματος: 3/2005-5/2008

Συνολική χρηματοδότηση από το πρόγραμμα (για το IB): 126.000 €

Χρηματοδότηση IB κατά το 2008: 62.933 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Υποστήριξη Έργου Παθοβιολογίας Κυττάρων και Εξωκυττάριου Χώρου και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη*, χρηματοδοτούμενο από την Bristol Myers Squibb.

Διάρκεια προγράμματος: 1/1/2007 – 31/12/2008

Χρηματοδότηση του εργαστηρίου το 2008: 15.000 €

Πρόγραμμα ΕΕ με τίτλο *Functional interactions of apolipoprotein E with the ABCA1 lipid transporter and the SR-BI HDL receptor that affect cholesterol homeostasis in circulation and brain* και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Α. Χρόνη.

Διάρκεια προγράμματος: 2006-2008

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου από το πρόγραμμα: 80.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου κατά το 2008: 14.000 €

Πρόγραμμα ΕΕ με τίτλο *Functional genomics of inborn errors and therapeutic interventions in high density lipoprotein (HDL) metabolism* και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Α. Χρόνη.

Διάρκεια προγράμματος: 2007-2009

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου από το πρόγραμμα: 294.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου κατά το 2008: 98.000 €

Σημείωση: Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση 3 προτάσεις: 1) πρόγραμμα με τίτλο *BioSyn: Establishment of a Biomolecule Synthesis Facility (BSF) within the National Centre of Scientific Research*

“Demokritos”, χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ (Α. Χρόνη), 2) πρόγραμμα με τίτλο Διερεύνηση του παρεμποδιστικού ρόλου της κολλαγόνωσης-9 στο σχηματισμό αμυλοειδών πλακών ως προστατευτικού μηχανισμού σε διαγονιδιακά ζωικά πρότυπα της νόσου *Alzheimer*, χρηματοδοτούμενο από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (Ε. Τσιλιμπάση μαζί με Ινστιτούτο Pasteur) και 3) πρόγραμμα με τίτλο Ο ρόλος των πυρηνικών υποδοχέων ορμονών και του μεταγραφικού παράγοντα *FOXA2* (*HNF-3β*) στην ρύθμιση γονιδίων που εμπλέκονται στην βιοσύνθεση και τον μεταβολισμό της *HDL*: Νέες προοπτικές για την θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, χρηματοδοτούμενο από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (Ε. Υπεύθυνος: Δ. Καρδάσης Π. Κρήτης, Συν. Ερευνήτρια: Α. Χρόνη).

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Β :

**«ΠΡΟΤΥΠΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ»**

Ερευνητικό Έργο: Μοριακή Γενετική Εντόμων και Βιοτεχνολογία

Προσωπικό

Κώστας Ιατρού, Ερευνητής Α'

Luc Swevers, Ερευνητής Β'

Βασιλική Λαμπροπούλου, Ερευνήτρια Γ'

Λυδία Ιγνατιάδου, Ομότιμη Ερευνήτρια Α'

Rodica Efrose, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Γεωργία Κοτζιά, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Κωνσταντίνος Κούσης, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Παναγιώτα Τσίτουρα, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Κωνσταντίνος Ιωαννίδης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Χριστιάνα Μαγκριώτη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Δήμητρα Στεφάνου, Ειδική Τεχνική Επιστήμων

Δημήτρης Κοπανέλης, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

1. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί φυσιολογικών λειτουργιών στα έντομα: (α) Η ωογένεση στα λεπιδόπτερα έντομα: ένα πρότυπο προγραμματών διαφοροποίησης που επάγεται από εκδυστεροειδείς ορμόνες. (β) Μηχανισμοί ανοσοκαταστολής λεπιδοπτέρων εντόμων που προσβάλλονται από ενδοπαρασιτικά υμενόπτερα: ο ρόλος των αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών ενδοσυμβιωτικών ιών των υμενοπτέρων με πρωτεΐνες των αιμοκυττάρων των λεπιδοπτέρων ξενιστών. (γ) Μηχανισμοί ελέγχου οσφρητικής λειτουργίας στο έντομο-φορέα της ελονοσίας *Anopheles gambiae*.

2. Μοριακή βιολογία και γενετική τροποποίηση πυρηνικών πολυεδρικών ιών εντόμων: (α) Ιοί που εκφράζουν πρωτεΐνες επιβλαβείς για τα έντομα-ξενιστές. (β) Γενετικά τροποποιημένοι πυρηνικοί πολυεδρικοί ιοί ως φορείς γενετικού μετασχηματισμού εντόμων. (γ) Γενετικά τροποποιημένοι πυρηνικοί πολυεδρικοί ιοί ως φορείς για γονιδιακή θεραπεία και κυτταρική ανοσοποίηση.

3. Λειτουργική Γονιδιωματική: (α) Συστήματα παραγωγής πρωτεϊνών οικονομικής σημασίας σε κυτταροκαλλιέργειες λεπιδοπτέρων εντόμων και θηλαστικών. (β) Ανάπτυξη συστημάτων ταχείας ανίχνευσης βιοενεργών ουσιών (ενεργοποιητών και αναστολέων φαρμακολογικών στόχων) σε συλλογές συνθετικών μορίων και φυσικών προϊόντων (φυτά και μικροοργανισμοί).

Πρόοδος κατά το 2008

Ρυθμιστές της ωογένεσης των λεπιδοπτέρων εντόμων

Η παρεμπόδιση μέσω RNA (RNA interference ή RNAi) είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την έρευνα της λειτουργίας των γονιδίων σε οργανισμούς στους οποίους οι κλασικές τεχνικές γενετικής τροποποίησης δεν είναι εφικτές. Η δυνατότητες αυτής της τεχνικής στο μεταξοσκώληκα, *Bombyx mori*, εξετάστηκαν με πειράματα διαμόλυνσης σε Bm5 κύτταρα, μια κυτταρική σειρά που προέρχεται από το μεταξοσκώληκα. Διαπιστώθηκε ότι η διαμόλυνση των dsRNA μορίων ή φορέων έκφρασης μονόκλωνου αλλά αναδιπλούμενου σε δίκλωνο RNA προκάλεσε στοχευμένη γονιδιακή αποσιώπηση στα Bm5 κύτταρα.

Μοριακοί μηχανισμοί παρασιτισμού λεπιδοπτέρων εντόμων

Η μελέτη της λειτουργία των πρωτεϊνών του ενδοσυμβιωτικού ιού CcBV του ενδοπαρασιτοειδούς υμενοπτέρου εντόμου *Cotesia congregata* που ενίεται στο λεπιδόπτερο έντομο *Manduca sexta* κατά τη διαδικασία του παρασιτισμού του από την *Cotesia*, έχει δύο άξονες. Εφ' ενός τις αλληλεπιδράσεις τους με πρωτεΐνες των αιμοκυττάρων του ξενιστή και τη διαλεύκανση του ρόλου των αλληλεπιδράσεων στην αναστολή της ανοσοαπόκρισης του ξενιστή και, αφετέρου, τη μελέτη μίας οικογένειας ιικών γονιδίων που παρουσιάζουν ομοιότητα με τις επαναλήψεις

αγκυρίνης του αναστολέα IκΒα του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ των θηλαστικών που εμπλέκεται στη ρύθμιση γονιδίων του ανοσοποιητικού συστήματος.

1. Οι αλληλεπιδράσεις της πρωτεΐνης CcV1 του CcBV με τις πρωτεΐνες του ξενιστή. Στη συνέχεια της μελέτης μας για την διερεύνηση του ρόλου της πρωτεΐνης CcV1, για την οποία είχαμε αποδείξει ότι αλληλεπιδρά με την αιμολίνη του ξενιστή και επηρεάζει την φυσιολογική λειτουργία των αιμοκυττάρων του, εξετάσαμε το ρόλο της πρωτεΐνης στη μελανοποίηση, ένα από τους σημαντικότερους μηχανισμούς άμυνας στα έντομα. Τα μέχρι στιγμής *in vitro* και *in vivo* αποτελέσματα δείχνουν ότι η CcV1 μειώνει σημαντικά την αντίδραση της μελανοποίησης. Σε παράλληλες μελέτες, κλωνοποιήθηκε το ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF) της αιμολίνης του μεταξοσκώληκα *Bombyx mori*, πρωτεΐνης των αιμοκυττάρων του *Bombyx* που αλληλεπιδρά με τη CcV1, σε φορείς που επιτρέπουν την έκφρασή της σε κύτταρα λεπιδοπτέρων εντόμων. Η μελέτη του πιθανού ρόλου της αιμολίνης ως αντι-ιικού παράγοντα στο πλαίσιο της επιμόλυνσης λεπιδοπτέρων εντόμων από πυρηνικούς πολυεδρικούς ιούς βρίσκεται σε εξέλιξη.

2. Η επίδραση των Ank πρωτεϊνών του CcBV στη μεταγραφή γονιδίων ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή. Για τη διευκρίνιση του ρόλου των πρωτεϊνών που εκφράζονται από τα ιικά γονίδια *ank*, εξετάστηκε η βιοενεργότητα έξι (6) διαφορετικών *ank* γονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών HEK293. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν ότι δύο από αυτά τα γονίδια αναστέλλουν τη μεταγραφή ενός γονιδίου αναφοράς (λουσιφεράση) που επάγεται από τον παράγοντα TNFα. Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη Ank4 έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στον μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ και πιθανό ρόλο στην αναστολή της σηματοδότησης μέσω αυτού του παράγοντα. Μελετάται επίσης η επίδραση των Ank πρωτεϊνών στην καταστολή ή τη μείωση της έκφρασης αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Για το σκοπό αυτό, αφού αποδείξαμε ότι τα ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης των Ank πρωτεϊνών μπορούν να εκφραστούν σε κύτταρα εντόμων, προχωρήσαμε στην επιλογή της πλέον κατάλληλης κυτταρικής σειράς και του καταλληλότερου τρόπου επαγωγής δυο πλασμιδίων αναφοράς, που είχαν τεθεί υπό τον μεταγραφικό έλεγχο των υποκινητών των γονιδίων των αντιμικροβιακών πεπτιδίων κεκροπίνη και της αττασίνη, από Rel μεταγραφικούς παράγοντες του *B. mori* (BmRelA, BmRelB και BmRelish1). Ο έλεγχος για την επαγωγή του συστήματος έγινε με την πρωτεΐνη BmRelB, BmRelish1 και το LPS ενώ ο έλεγχος της δράσης των Ank πρωτεϊνών στη σηματοδότηση αυτών των μονοπατιών βρίσκεται σε εξέλιξη.

Ρύθμιση της οσφρητικής λειτουργίας των κουνουπιών

Συνεχίσαμε τις μελέτες μας για τον δομικό και λειτουργικό χαρακτηρισμό των ειδικών υποδοχέων των οσφρητικών νευρώνων του κουνουπιού *Anopheles gambiae*, οι οποίοι αναγνωρίζουν και προσδένουν με εξειδικευμένο τρόπο μικρά πτητικά μόρια που λειτουργούν ως ιχνηθέτες-οδηγοί των κουνουπιών για τον προσανατολισμό της πτήσης τους προς συγκεκριμένα σημεία που περιέχουν τροφή ή μικροπεριβάλλον κατάλληλο για αναπαραγωγή τους. Οι οσφρητικοί υποδοχείς, μέλη της υπερικογένειας των επταελικοειδών υποδοχέων των μεταζών, είναι προσδεμένοι στην κυτταρική μεμβράνη των οσφρητικών νευρώνων. Για τον καθορισμό της στερεοδιάταξης των οσφρητικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη με σκοπό τη διαπίστωση του πιθανού τρόπου λειτουργίας τους, δηλαδή σύμφωνα με τα πρότυπα υποδοχέων που λειτουργούν μέσω σύζευξης με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες τύπου G (G protein coupled receptors ή GPCRs) ή όχι, εκφράσαμε σε κύτταρα λεπιδοπτέρων εντόμων χημειρικούς πρωτεΐνες-προϊόντα σύντηξης των υποδοχέων, στο αμινοτελικό ή στο καρβοξυτελικό τους άκρο, με πρωτεΐνες που έχουν εύκολα ανιχνεύσιμες βιοενεργότητες μόνο όταν είναι προσανατολισμένες προς τον εσωκυττάριο αλλά όχι προς τον εξωκυττάριο χώρο. Με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία δείξαμε ότι οι οσφρητικοί υποδοχείς OR1 και OR2 με ή χωρίς τον OR7 έχουν στερεοδιάταξη αντίθετη από αυτή των κλασικών GPCRs, εύρημα που θέτει σε αμφισβήτηση την μέχρι πρόσφατα κρατούσα άποψη ότι οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς σηματοδοτούν ενδοκυτταρικά μέσω G πρωτεϊνών.

Παράλληλα με αυτές τις μελέτες, εστίασαμε την προσοχή μας στον λειτουργικό έλεγχο των συστημάτων ταχείας ανίχνευσης της παρουσίας μιμητικών προσδετών για τους οσφρητικούς

υποδοχείς και τις πρωτεΐνες πρόσδεσης οσμών του κουνουπιού *Anopheles gambiae*, τα οποία αναμένονται να συμβάλουν με ουσιαστικό τρόπο προς την κατεύθυνση της ανακάλυψης νέων παραγόντων για τον έλεγχο των πληθυσμών του ανωφελούς και τη μείωση της συχνότητας μετάδοσης του παρασίτου της ελονοσίας στον άνθρωπο. Οι δραστηριότητες αυτές περιγράφονται στην ενότητα «Λειτουργική γονιδιωματική».

Μοριακή βιολογία και γενετική τροποποίηση πυρηνικών πολυεδρικών ιών (βακτροϊών) εντόμων

Με τη χρήση μετασχηματισμένων κυτταροσειρών Sf21 που υπερεκφράζουν τον μικρό μεταγραφικό παράγοντα-συνενεργοποιητή γονιδίων IE1 και ενός μικρού γονιδιώματος, από το οποίο είχε αφαιρεθεί το γονίδιο *ie-1*, παρήχθησαν ισώματα βακτροϊού ελλειμματικά ως προς το *ie-1*. Οι λειτουργικές ιδιότητες του ελλειμματικού ιού μελετήθηκαν σε κύτταρα θηλαστικών και εντόμων και αποδείχτηκε ότι η έκφραση των βακτροϊικών γονιδίων του ελλειμματικού ιού σε κύτταρα θηλαστικών (και εντόμων) ήταν 3-5 τάξεις μεγέθους χαμηλότερη από αυτή που παρατηρείται όταν τα κύτταρα επιμολύνονται με ιό αγρίου τύπου. Κατά συνέπεια η χρήση ιών ελλειμματικών για το γονίδιο *ie-1* ως φορέων γονιδιακής θεραπείας προβλέπεται να είναι περισσότερο ασφαλής από τη χρήση ιών αγρίου τύπου διότι μεταμόσχευση κυττάρων που έχουν επιδιορθωθεί γενετικά με τη χρήση των ελλειμματικών ιών αναμένεται να προκαλέσει δραματικά μειωμένη κυτταρική ανοσοαπόκριση στον ξενιστή.

Βακτροϊοί, στους οποίους ενσωματώσαμε το σύστημα γονιδιακής μετάθεσης PiggyBac (γονίδιο της μεταθέσεως PiggyBac και αλληλουχίες αναγνώρισης της PiggyBac στα άκρα κλωνοποιημένων γονιδίων, των οποίων η υπερέκφραση είναι επιθυμητή), χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την επιμόλυνση ανθρώπινων κυτταροσειρών. Μετά την επιμόλυνση, παρατηρήθηκε αποτελεσματική ενσωμάτωση του διαγονιδίου στο γονιδίωμα των κυττάρων-ξενιστών. Το γεγονός αυτό τεκμηριώνει ότι, πέραν των άλλων τους χρήσεων, οι βακτροϊοί μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για ένα μεγάλο αριθμό εφαρμογών που προϋποθέτουν σταθερή έκφραση γονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών.

Λειτουργική γονιδιωματική

Ένα σύστημα ταχείας ανίχνευσης μιμητικών εκδυστεροειδών ειδικό για κολεόπτερα έντομα (σκαθάρια) αναπτύχθηκε με τη χρήση κυτταρικών σειρών που προέρχονται από το κολεόπτερο *Anthonomus grandis*. Παρά το γεγονός ότι παράγωγα διβενζοϋλδραζίνης είχαν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τον έλεγχο κολεοπτέρων εντόμων κατά το παρελθόν, παρατηρήσαμε ότι οι ενώσεις αυτές δείχνουν περιορισμένη δραστηριότητα στο *in vitro* σύστημα ανίχνευσης (συνεργασία με τον Δρ Guy Smagghe, Πανεπιστήμιο της Γάνδης, Βέλγιο). Για να διερευνηθούν οι πιθανοί μηχανισμοί αντίστασης κατά εντομοκτόνων, που βασίζονται στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της εκδυσόνης, κυτταρικές σειρές λεπιδοπτέρων και διπτέρων εντόμων ανθεκτικές σε αναστολή ανάπτυξης από εκδυστεροειδή, μελετήθηκαν για την έκφραση γονιδίων του ρυθμιστικού μονοπατιού της εκδυσόνης. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν ότι οι μηχανισμοί ανοχής των κυτταρικών σειρών αυτών των δύο ομάδων εντόμων διαφέρουν (συνεργασία με τον Δρ Guy Smagghe, Πανεπιστήμιο της Γάνδης, Βέλγιο).

Ήδη από τον προηγούμενο χρόνο, ένας σημαντικός αριθμός μετασχηματισμένων κυτταρικών σειρών εντόμων είχαν δημιουργηθεί που υπερ-εκφράζουν συγκεκριμένους οσφρητικούς υποδοχείς του κουνουπιού-φορέα της ελονοσίας, *Anopheles gambiae*, είτε στην αυθεντική τους μορφή είτε με επιλεγμένους επίτοπους, που διευκολύνουν την πιστοποίηση της έκφρασής τους στα κύτταρα-δέκτες, σε συνδυασμό με μόρια σηματοδότησης, όπως τα Gas, Gaq ή Ga16. Αυτές οι κυτταρικές σειρές χαρακτηρίζονται για την έκφραση των οσφρητικών υποδοχέων και τις ιδιότητες σηματοδότησης τους. Επίσης πρωτεΐνες πρόσδεσης οσμών (odorant-binding proteins ή OBPs) απομονώθηκαν από μετασχηματισμένες κυτταρικές σειρές έκφρασης για χρήση σε πειράματα δέσμευσης. Οι κυτταρικές σειρές που εκφράζουν οσφρητικούς υποδοχείς και οι πρωτεΐνες πρόσδεσης αποτελούν τις βάσεις των συστημάτων σάρωσης για την απομόνωση

μεγάλου αριθμού οσφρητικών μιμητικών ουσιών που μπορούν να επηρεάζουν την οσφρητική απόκριση του κουνουπιού.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Iatrou, K. and Biessmann, H. (2008). Sex-biased expression of odorant receptors in antennae and palps of the African malaria vector *Anopheles gambiae*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **38**, 268-274.

Soin, T., Swevers, L., Mosallanejad, H., Efrose, R., Labropoulou, V., Iatrou, K., Smagghe, G. (2008). Juvenile hormone analogs do not affect directly the activity of the ecdysteroid receptor complex in insect culture cell lines. *J. Insect Phys.* **54**, 429-438.

Labropoulou V., Douris, V., Stefanou, D., Magrioti, C., Swevers, L. and Iatrou, K. (2008). Endoparasitoid wasp bracovirus-mediated inhibition of hemolin function and lepidopteran host immunosuppression. *Cell. Microbiol.* **10**, 2118–2128.

Swevers, L., Soin, T., Mosallanejad, H., Iatrou, K. and Smagghe, G. (2008). Ecdysteroid signaling in ecdysteroid-resistant cell lines from the polyphagous noctuid pest *Spodoptera exigua*. *Insect Biochem Mol Biol.* **38**, 825–833.

Mosallanejad, H., Soin, T., Swevers, L., Iatrou, K., Nakagawa, Y. and Smagghe, G. (2008). Non-steroidal ecdysteroid agonist chromafenozide: gene induction activity, cell proliferation inhibition and larvicidal activity. *Pesticide Biochem. Physiol.* **92**, 70-76.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Ignatiades, L., Gotsis-Skretas, O, Pagou, K., and Krasakopoulou, E. Diversification of phytoplankton community structure and related parameters along a large scale longitudinal east-west transect of the Mediterranean Sea. *J. Plankton Res.* doi:10.1093/plankt/fbn124 (IF: 1.897)

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Swevers, L. and Iatrou, K. (2009). Ecdysteroids and Ecdysteroid Signaling Pathways During Insect Oogenesis. In: “*Ecdysone, structures and functions*” (G. Smagghe, ed.), Part II: In the Post-genomic Era, Ecdysteroid Genetic Hierarchies in Insect Growth and Reproduction. Springer Science, pp. 129-161.

Γκότση-Σκρέτα Ο. και Ιγνατιάδου Λ. 2008. Βιολογική Υδατοκαλλιέργεια στην Ελλάδα – προτεινόμενες περιοχές. Τεχνική Έκθεση: Βιολογική Υδατοκαλλιέργεια, Βιολογική Αλιεία-Προοπτικές ανάπτυξης (Συγγραφέας: Ε. Μίλιου), Γεωπονικό Παν/μιο Αθηνών, Εργαστήριο Εφαρμοσμένης Υδροβιολογίας,.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Efrose, R., L. Swevers, V. Douris, A. Lavdas, R. Matsas and K. Iatrou. (2008). Baculovirus engineering for gene therapy: evaluation of a candidate therapeutic gene for neural disease and trauma and production of vectors devoid of residual viral gene expression. 11th Annual Baculovirus & Insect Cell Culture meeting, Seattle, WA, USA, February 25-27.

Magrioti C, Iatrou K. and Labropoulou V (2008). Interactions between proteins of the symbiotic polydnavirus CcBV of the endoparasitic wasp *Cotesia congregata* and proteins of the NFκB pathway in insect and mammalian cell lines. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28 -July 3, 2008, Athens, Greece.

Swevers, L., Soin, T., Mosallanejad, H., Iatrou, K., and Smagghe, G. (2008). Wild-type ecdysteroid receptor signalling in ecdysteroid-resistant cell lines from the polyphagous noctuid pest *Spodoptera exigua*. 17th Ecdysone Workshop, July 20-24, Ulm, Germany.

Mosallanejad, H., Soin, T., Swevers, L., Iatrou, K., Smagghe, G. (2008). Comparative analysis for ecdysteroid receptor functionality in selected lepidopteran and dipteran methoxyfenozide-resistant insect cell lines. 17th International Ecdysone workshop. Ulm University, Ulm, Germany, 20-24 July

2008.

Soin, T., Mosallanejad, H., Martín, D., Iatrou, K., Nakagawa, Y., Smagghe, G., and Swevers, L. (2008). Comparison of the activity of ecdysone agonists in *Bombyx mori* and *Spodoptera littoralis* by *in vitro* reporter assays and *in vivo* toxicity assays. 17th Ecdysone Workshop, July 20-24, Ulm, Germany.

Gotsis-Skretas, O. and Ignatiades, L. (2008). Biodiversity and species rarity of phytoplankton in the Aegean Sea, Eastern Mediterranean. Proceedings of the 43rd "EMBS" – European Marine Biology Symposium, Ponta Delgada, Azores, Portugal, September 2008. (p. 81).

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Αναπληρωτής Εκδότης επιστημονικού περιοδικού "The Journal of Insect Science (Κ. Ιατρού)

Μέλος των Εκδοτικών Συμβουλίων των επιστημονικών περιοδικών "Sericulture", "Insect Biochemistry and Molecular Biology", "Archives of Insect Biochemistry and Physiology", και "Open Biotechnology Journal", "Journal of Biomedicine and Biotechnology". (Κ. Ιατρού)

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα περιοδικά "Insect Biochemistry and Molecular Biology", "Insect Molecular Biology", "Journal of Insect Science", "Sericulture", "PLoS ONE", "BMC Physiology", "BMC Physiology", "FEBS Journal", "Journal of Molecular Biology", "Journal of Biotechnology" (Κ. Ιατρού)

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα περιοδικά : "Pest Management Science", "Insect Biochemistry and Molecular Biology", "Molecular Biology Reports", "FEBS Journal", "Journal of Insect Science" (3 x), "Insect Molecular Biology", "BMC Genomics" (L.Swevers)

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα περιοδικά "Marine Ecology" και "Mediterranean Marine Science Journal" (Λ. Ιγνατιάδου)

Αναπληρωματικό μέλος της Ολομέλειας του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας και Τεχνολογίας (ΕΣΕΤ) (Κ. Ιατρού)

Αναπληρωματικό μέλος του Τομεακού Επιστημονικού Συμβουλίου (ΤΕΣ) Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (Κ. Ιατρού)

Μέλος επιτροπής κρίσης υποψηφίων για εκλογή ερευνητή Β' βαθμίδας με γνωστικό αντικείμενο «Βιοπληροφορική με έμφαση στη γονιδιωματική και επιγενετική ανάλυση» για το Ινστιτούτο Μοριακής Ογκολογίας του Κέντρου Έρευνας Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ» (Κ. Ιατρού)

Μέλος επιτροπής κρίσης υποψηφίων για εκλογή ερευνητή Γ' βαθμίδας με γνωστικό αντικείμενο «Επιγενετική» για το Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας του Κέντρου Έρευνας Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ» (Κ. Ιατρού)

Μέλος επιτροπής κρίσης υποψηφίων για εκλογή Διευθυντή για το Ινστιτούτο Κυτταρικής και Αναπτυξιακής Βιολογίας του Κέντρου Έρευνας Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμινγκ» (Κ. Ιατρού)

Μέλος επιτροπής κρίσης για προαγωγή Ειδικού Λειτουργικού Επιστήμονα του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας του Ιδρύματος Τεχνολογίας-Έρευνας Κρήτης στην Α' βαθμίδα (Κ. Ιατρού)

Μέλος επιτροπής κρίσης για εκλογή ερευνητή Γ' βαθμίδας με γνωστικό αντικείμενο «Γενετική και Γονιδιακή Θεραπείας» για το Κέντρο Βασικής Έρευνας II του Ινστιτούτου Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Κ. Ιατρού)

Προσκεκλημένος ομιλητής: «Baculovirus engineering for gene therapy: evaluation of a candidate therapeutic gene for neural disease and trauma and production of vectors devoid of residual viral

gene expression», 11th Annual Baculovirus & Insect Cell Culture meeting, Seattle, WA, USA, 25-27/2/2008 (Κ. Ιατρού)

Συμμετοχή στη συντονιστική συνάντηση ευρωπαίων ερευνητών για προγραμματισμό και σχεδιασμό του πρώτου Ευρωπαϊκού συνεδρίου «European Molecular Insect Science», Παρίσι, Γαλλία (Κ. Ιατρού)

Κριτής μετά-διδασκτορικών υποτροφιών, Jeroen Poels: Funds for Scientific Research – Flanders (FWO Vlaanderen) (Βέλγιο) (L.Swevers)

Επιστημονικές Διακρίσεις και Βραβεία

Β' Βραβείο για την εφεύρεση με τίτλο «Γενετικά τροποποιημένες κυτταρικές σειρές λεπιδοπτέρων εντόμων που εκφράζουν υψηλά επίπεδα λειτουργικών οπιοειδών υποδοχέων θηλαστικών ως συστήματα ταχείας ανίχνευσης οπιοειδών αγωνιστών και ανταγωνιστών», Φεστιβάλ Επιστήμης και Τεχνολογίας για τον εορτασμό των 20 χρόνων του OBI, Υπουργείο Ανάπτυξης (ΚΙ και LS σε συνεργασία με τη Δρα Ζ. Γεωργούση).

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Ωριαία διάλεξη με τίτλο «Παρεμπόδιση της μετάδοσης της ελονοσίας μέσω της παρέμβασης στο οσφρητικό σύστημα του κουνουπιού» στο Θερινό Σχολείο του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» (L.Swevers)

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Αναπληρωματικό μέλος επιτροπής προσλήψεων ερευνητικού προσωπικού IB (Κ. Ιατρού)

Μέλος Επιτροπής Εκπαίδευσης (L.Swevers)

Μέλος επιτροπής εξετάσεων (μέρος «Αγγλικά») για την πρόσληψη νέων μεταπτυχιακών φοιτητών του IB (L.Swevers)

Μέλος της εσωτερικής επιτροπής των ακόλουθων μεταπτυχιακών φοιτητών : Αλιμπέρτη Σοφία, Μαγκριώτη Χριστιάνα, Κωνσταντίνος Ιωαννίδης, Μαρία Παπακωνσταντίνου (L.Swevers)

Μέλος επιτροπής επιλογής 2 εξωτερικών επιστημονικών συνεργατών για το Ινστιτούτο Βιολογίας (L.Swevers)

Υπεύθυνος λειτουργίας των ακόλουθων οργάνων : αναλυτής φθορισμού Fluostar Microplate Fluorometer, σύστημα χρωματογραφίας HPLC Hewlett Packard, αυτόματο φωτόμετρο μικροπλάκων με ενσωματωμένη την τεχνική λουμινομετρίας TECAN InfiniTE M-200 (L.Swevers)

Μέλος επιτροπής ανανέωσης των φυλλαδίων και του τρίπτυχου I.B. (L.Swevers)

Μέλος Επιτροπής Οργάνωσης Διημερίδας του I.B. (L.Swevers)

Μέλος εσωτερικής επιτροπής παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής υποτρόφου του IB Σοφίας Αλιμπέρτη (Ε.Υ. Νικ. Γραμματικάκης) (Β. Λαμπροπούλου)

Υπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής μεταπτυχιακής φοιτήτριας του IB Χριστιάνας Μαγκριώτη (Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΕΝΕΔ) (Β. Λαμπροπούλου)

Μέλος εσωτερικής επιτροπής παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής υποτρόφου του IB Κωνσταντίνου Ιωαννίδη (Ε.Υ. Κ. Ιατρού) (Β. Λαμπροπούλου)

Μέλος Επιτροπής Εξετάσεων υποψηφίων μεταπτυχιακών σπουδαστών IB για το μάθημα της Βιοχημείας (Β. Λαμπροπούλου)

Παράγοντες απήχησης (για 5 δημοσιεύσεις): 14,719

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 158

Ιατρού Κ (συμπεριλαμβάνονται και αναφορές με Swevers L. και Β. Λαμπροπούλου): 79

Swevers L (συμπεριλαμβάνονται 35 αναφορές με Ιατρού Κ): 36

Λαμπροπούλου Β. (συμπεριλαμβάνονται 6 αναφορές με Ιατρού Κ. και Swevers L): 37
 Ιγνατιάδου Α.: 47

Σύνολο Βιβλιογραφικών Αναφορών 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 583

Ιατρού Κ. (συμπεριλαμβάνονται και δημοσιεύσεις με Swevers L. και Β. Λαμπροπούλου): 248
 Swevers L.: 111

Λαμπροπούλου Β.: 147

Ιγνατιάδου Α.: 179

h-factor:

22 (Κ. Ιατρού)

11 (L. Swevers)

7 (Β. Λαμπροπούλου)

15 (Α. Ιγνατιάδου)

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα ΕΠΑΝ με τίτλο *Τεχνητά Χρωμοσώματα Εντομοϊών και Τεχνολογίες για Γονιδιακή Θεραπεία και Συνεχή Υψηλού Επιπέδου Εκφραση Θεραπευτικών Πρωτεϊνών σε Εντομικά Συστήματα Παραγωγής*, χρηματοδοτούμενο από ΓΓΕΤ και Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια: 1/2004-1/2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 391.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Διακρατική Συνεργασία μεταξύ Ελλάδας-ΗΠΑ με τίτλο *The Olfactory Odorant Binding Proteins of the Malaria Mosquito Anopheles gambiae as Targets for Vector Control*, η οποία χρηματοδοτείται από ΓΓΕΤ με Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Καθ. Κ. Ιατρού

Διάρκεια: 9/2004-5/2007

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 162.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα ΠΕΝΕΔ 2005 (ΓΓΕΤ) με τίτλο *Παρασιτισμός Λεπιδοπτέρων από υμενόπτερα έντομα: μοριακή ανάλυση της επαγωγής ανοσοκαταστολής στον ξενιστή μέσω αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών των αιμοκυττάρων του με πρωτεΐνες του συμβιωτικού polydora ιού του παρασιτοειδούς και Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Καθ. Κ. Ιατρού.*

Διάρκεια: 3/2006-3/2009

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 57.600 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 21.450 €.

Πρόγραμμα ΠΕΝΕΔ 2005 (ΓΓΕΤ) με τίτλο *Ρυθμιστικοί μηχανισμοί που διέπουν την ωογένεση στα λεπιδόπτερα έντομα: χαρακτηρισμός και μελέτη μορίων με κομβικό ρόλο στα διαδοχικά στάδια της ωογένεσης του μεταξοσκώληκα Bombyx mori και Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρα L. Swevers.*

Διάρκεια: 3/2006-3/2009

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 11.000€

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 3.641 €.

Διακρατική Συνεργασία μεταξύ Ελλάδας-Ιαπωνίας με τίτλο *Γενετικά τροποποιημένες κυτταροσειρές εντόμων για ταχεία ανίχνευση μιμητικών εκδυστεροειδών ορμονών με εξειδικευμένη εντομοκτόνο δράση σε συλλογές συνθετικών ουσιών*, η οποία χρηματοδοτείται από ΓΓΕΤ με Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρα L. Swevers

Διάρκεια: 3/2006-3/2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 60.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 17.977 €.

Διακρατική Συνεργασία μεταξύ Ελλάδας-Ισπανίας με τίτλο *Περιβαλλοντικά φιλικός έλεγχος της αναρριχώμενης φυτοφάγου κάμπιας της Μεσογείου Spodoptera littoralis με εξειδικευμένους ορμονικούς καταστολείς*, η οποία χρηματοδοτείται από ΓΓΕΤ με Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρα L. Swevers

Διάρκεια:3/2006-3/2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 11.740 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 0 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *ENAROMaTIC - European Network for Advanced Research on Olfaction for Malaria Transmitting Insect Control*, χρηματοδοτούμενο από ΕΕ με Επιστημονικό Υπεύθυνο και Συντονιστή του προγράμματος τον Δρ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια:12/2008-12/2012

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος (προκαταβολή): 1.208.333 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 179.456 €.

Ερευνητικό Έργο: Υπό Ενταξη (Συνεργασία με το έργο Μοριακή Γενετική Εντόμων και Βιοτεχνολογία με υπέθυνο τον Δρα Κ. Ιατρού)

Προσωπικό

Μαρία Κωνσταντοπούλου, Ερευνήτρια Γ'

Ηλίας Σίσκος, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Κέλλυ Μαρτίνου, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Αναστασία Πανταζή-Μαζωμένου, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- Χημική οικολογία οργανισμών: απομόνωση και ταυτοποίηση βιολογικά ενεργών ουσιών, που σχετίζονται με την χημική επικοινωνία των εντόμων καθώς και την σχέση φυτών και εντόμων (φερομόνες, πτητικές ουσίες φυτικής προέλευσης κ.α.), οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ολοκληρωμένα συστήματα ελέγχου αντιμετώπισης εντόμων.
- Ανάπτυξη εξειδικευμένων χημικών προσελκυστικών για έντομα και τεχνολογίες για τη χρησιμοποίησή τους σε συστήματα ελέγχου του πληθυσμού τους.
- Βιοχημεία των υποδοχέων όσφρησης εντόμων με έμφαση στον εντοπισμό και την απομόνωση πρωτεϊνικών υποδοχέων σημειοχημικών ουσιών.
- Ενδοσυμβιωτικά βακτήρια εντόμων: Απομόνωση και μελέτη της σχέσης αμοιβαιότητας με τα έντομα.
- Μικροοργανισμοί και βιοτεχνολογία: Απομόνωση φυσικών μικροοργανισμών καθώς και βιολογικά ενεργών μεταβολιτών (τοξίνες) από αυτά, με σκοπό την ενσωμάτωσή τους σε συστήματα ελέγχου πληθυσμού εντόμων.

Πρόοδος κατά το 2008

Συμμετοχή στην κοινοπραξία ENAROMaTIC μέσω συνεργασίας με την ομάδα του συντονιστή του προγράμματος Καθ. Κ. Ιατρού. και επικεφαλής του Εργαστηρίου «Μοριακής Γενετικής Εντόμων και Βιοτεχνολογίας». Σκοπός του προγράμματος είναι ο περιορισμός της μετάδοσης της ελονοσίας μέσω παρεμβάσεων που στοχεύουν στη μείωση της ικανότητας των κουνουπιών να αντιλαμβάνονται οσμές ανθρώπινης προέλευσης στο περιβάλλον τους. Στα πλαίσια του έργου έγινε συλλογή αρωματικών φυτών και βοτάνων της Ελληνικής χλωρίδας, από τα οποία πραγματοποιήθηκε συλλογή των αιθέριων ελαίων τους με τη μέθοδο της απόσταξης μέσω ατμών. Έχουν ξεκινήσει οι βιοδοκιμές μέσω συστήματος ταχείας ανίχνευσης βιοενεργών ουσιών με στόχο τον εντοπισμό χημικών ουσιών που έχουν τη δυνατότητα να παρεμποδίσουν την όσφρητική ικανότητα των κουνουπιών.

Μελετήθηκε η επίδραση των παραγόμενων βιοενεργών ουσιών από το εντομοτοξικό στέλεχος (SMU-21) του μύκητα *Mucor hiemalis*, σε Ημίπτερα έντομα του γένους *Aphis*. Διερευνήθηκαν τα επίπεδα τοξικότητας των μεταβολιτών και οι διαφορετικοί τρόποι δράσης τους.

Συνεχίστηκε η μελέτη της ανεύρεσης σημειοχημικών ουσιών με καίρομονική δράση σε παρασιτοειδή του γένους *Trichogramma*, που θα βοηθήσουν σημαντικά στην αποτελεσματικότερη χρησιμοποίησή τους σε προγράμματα ολοκληρωμένης διαχείρισης εντόμων. Στα πλαίσια της έρευνας αυτής εξετάστηκε η ύπαρξη σημειοχημικών ουσιών, που παράγονται από φύλλα, άνθη, καρπούς του φυτού *Olea europaea* και η επίδρασή τους στη συμπεριφορά των παρασιτοειδών.

Χρησιμοποιήθηκε υπέρυθρη θερμική κάμερα IR 805 ως μία νέα εφαρμογή για τον εντοπισμό προσβεβλημένων φοινικοειδών από το *Rhynchophorus ferrugineus*. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη προσέγγιση του προβλήματος μέσω της καταγραφής θερμογραφικών εικόνων από φοινικοειδή. Στόχος είναι η ανάπτυξη μίας αποτελεσματικής μεθόδου για την ταχεία διάγνωση μεγάλου αριθμού φοινικοειδών σε περιοχές όπου η εφαρμογή συμβατικών μεθόδων είναι ανεπαρκής.

Σε πιλοτικά προγράμματα πεδίου έγινε εφαρμογή της μεθόδου μαζικής παγίδευσης με φερομόνη σε ελαιώνες της Αιγύπτου, για τον έλεγχο του πληθυσμού του εντόμου *Zeuzera pyrina*. Αναπτύχθηκαν μέθοδοι παρακολούθησης και μαζικής παγίδευσης εντόμων του γένους *Agriotes* με φερομονικές παγίδες σε τρεις περιοχές της Ελλάδας.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Siskos, E.P., Mazomenos, B.E., Konstantopoulou, M.A. (2008). Isolation and Identification of insecticidal components from *Citrus aurantium* fruit peel extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(14): 5577-5581.

Hegazi, E.M., Konstantopoulou, M.A., Herz, A., Mazomenos, B.E., Khafagi, W.E., Agamy, E., Zaitun, A., Abd El-Aziz, G.M., Showiel, S., Abdel-Rahman, S.M., (2008). Is mating disruption effective in controlling the olive moth, *Prays oleae*? *Crop Protection* DOI: 10.1016/j.cropro.2008.10.005.

Siskos, E.P., Konstantopoulou, M.A., Mazomenos, B.E., (2008). Insecticidal activity of *Citrus aurantium* peel extract against of *Bactrocera oleae* and *Ceratitis capitata* adults (Diptera: Tephritidae). *Journal of Applied Entomology* (accepted-in press) DOI: 10.1111/j.1439-0418.2008.01312.x.

Milonas P., Mazomenos, B.E., Konstantopoulou, M., (2008). Kairomonal effect of sex pheromone components of two Lepidopteran olive pests on *Trichogramma* wasps. *Insect Science* (accepted-in press). DOI 10.1111/j.1744-7917.2009.01245.x.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Hegazi, E., Khafagi, W.E., Konstantopoulou, M., Raptopoulos, D., Tawfik, H., Abd El-Aziz, G.M., Abd El-Rahman, S.M., Showeil, S.. Efficient Mass-Trapping Method as an Alternative Tactic for Suppressing the Population of the Leopard Moth, *Zeuzera pyrina*. *Annals of Entomological Society of America* (accepted-in press). (I.F.: 1,284)

Τεχνικά Δελτία

Αρνίδη Ε., Δ. Ραπτόπουλος, Μ. Κωνσταντοπούλου και Ν. Ζουριδάκης, 2008. Θερμογραφική κάμερα: Νέο εργαλείο για έναν παλιό εχθρό. Demo 2008/ 7 G.

Arnidi E., D. Raptopoulos, M. Konstantopoulou and N. Zouridakis, 2008. Thermographic camera: New tool for an old foe. Demo 2008/ 7 G.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

PG Milonas, A. Martinou, DC Kontodimas, MA Konstantopoulou (2008). Response of *Trichogramma* egg parasitoids toward the synthetic sex pheromone (Z)-7-Tetradecenal, of the olive moth *Prays oleae* (Bern). 25th Anniversary International Society of Chemical Ecology Meeting, August 17-22, State college, Pennsylvania, USA, 2008. Abstract: 136.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος της εξεταστικής επιτροπής για την κρίση της διδακτορικής διατριβής της Patricia Acin Viu, του Βιολογικού τμήματος του Πανεπιστημίου της Βαρκελώνης, Ισπανία. (Μ. Κωνσταντοπούλου).

Κρίσεις επιστημονικών δημοσιεύσεων στα διεθνή περιοδικά: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *Chemosphere*, *Entomologia Experimentalis et Applicata*, *Journal of Applied Entomology*. (Μ. Κωνσταντοπούλου).

Συμμετοχή ως ειδική σε θέματα χημικής οικολογίας στο editorial board του επιστημονικού περιοδικού "Tunisien Journal of Plant Protection". (Μ. Κωνσταντοπούλου).

Συμμετοχή σε άλλες δραστηριότητες του IB

Κωνσταντοπούλου Μαρία:

Υπεύθυνη ακτινοπροστασίας του εργαστηρίου του Ι.Β. ΕΚΕΦΕ «Δ», που διαθέτει πηγή Co-60, ενεργότητας 5470 Ci (Μάρτιος 2004-).

Παράγοντες απήχησης (για 4 δημοσιεύσεις): 5,43

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 18

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 54

h-factor: 5

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα χρηματοδοτούμενο από ΕΕ, με τίτλο *ENAROMaTIC - European Network for Advanced Research on Olfaction for Malaria Transmitting Insect Control* και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια:12/2008-12/2012

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος(προκαταβολή): 1.208.333 €

Συμμετοχή στη χρηματοδότηση μέσω του Αναδόχου: Χρηματοδότηση της ερευνητικής ομάδας του Αναδόχου από το πρόγραμμα για το 2008: 179.416 €.

Χρηματοδότηση του εργαστηρίου, μέσω του Αναδόχου, για το 2008: 8000 €.

Σημείωση: Έχει υποβληθεί στην ΕΕ στα πλαίσια του FP7 και έχει περάσει επιτυχώς από κρίση (βαθμολογία 13,5/15) η ερευνητική πρόταση με τίτλο. «Insect pest control in vineyards and olive groves with entomopathogenic agents (nematodes, bacteria and fungi) and pheromones”. Η πρόταση βρίσκεται στη φάση των διαπραγματεύσεων.

Ερευνητικό Έργο: Χρονοβιολογία

Προσωπικό

Αναστασία Προμπονά, Ερευνήτρια Β'

Αναστασία Ρεπούσκου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Μαριάννα Καπή, Διπλωματική Φοιτήτρια. – Ολοκλήρωσε

Δάφνη Αντωνίου, Διπλωματική Φοιτήτρια

Ειρήνη Νομικού, Διπλωματική Φοιτήτρια. – Ολοκλήρωσε

Αγγελική Γαλέου, Εκπαιδευόμενη Φοιτήτρια

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- Διερεύνηση της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού στα φυτά

Μελέτη της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού στο φασόλι. Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης κατά τον επανασυγχρονισμό του ρολογιού από το λευκό φως και την εναλλαγή μέρας/νύχτας. Διερεύνηση του ρόλου και της αλληλεπίδρασης στοιχείων του κεντρικού ταλαντωτή.

- Διερεύνηση του συσχετισμού της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού με την καρκινογένεση

Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου/κυτταρικού πολλαπλασιασμού από γονίδια του βιολογικού ρολογιού σε ινοβλάστες και καρκινικές κυτταρικές σειρές ποντικού. Μελέτη της επίδρασης των επιπέδων ακετυλίωσης των ιστονών στη λειτουργία του βιολογικού ρολογιού και του κυτταρικού κύκλου. Διερεύνηση του πιθανού ρόλου του κιρκαδικού χρόνου στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου κατά την εφαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής σε καρκινικές κυτταρικές σειρές (χρονοθεραπεία).

Πρόοδος κατά το 2008

Διερεύνηση της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού στα φυτά

Σε πειράματα επανασυγχρονισμού του βιολογικού ρολογιού φυτών φασολιού συγχρονισμένων σε φωτοπερίοδο, βρέθηκε ότι στην έντονη επαγωγή του *PvLHY* που παρατηρείται στο μέσον της νύχτας πιθανόν να εμπλέκεται ο θετικός ρυθμιστής του *PvTOC1*. Το *PvELF4* δεν φαίνεται να εμπλέκεται στον επανασυγχρονισμό του ρολογιού μέσω της επαγωγής του *PvLHY*, καθώς η έκφρασή του ρυθμίζεται αρνητικά από το φως.

Διερεύνηση του συσχετισμού της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού με την καρκινογένεση

Η μελέτη εστιάστηκε στη μελέτη των επιπέδων έκφρασης του γονιδίου *per1*, ως δείκτη λειτουργίας του κεντρικού ταλαντωτή και του *c-myc*, λόγω της σπουδαιότητάς του κατά την G₀/G₁ μετάβαση του κυτταρικού κύκλου και την καρκινογένεση. Βρέθηκε ότι υπό συνθήκες στέρησης ορού της καλλιέργειας νευροβλαστώματος ποντικού N2A και με λειτουργικό ρολόι, το *c-myc* εκφράζεται ρυθμικά, ενώ παρουσία ορού απουσιάζει η κιρκαδική ρυθμικότητα στην έκφραση. Μελετάται επίσης ο ρόλος της τριχοστατίνης A στον επανασυγχρονισμό του ρολογιού σε διάφορους κιρκαδικούς χρόνους, καθώς και ο ρόλος του μεταγραφικού παράγοντα του ρολογιού CLOCK στην ρύθμιση της έκφρασης του *c-myc*. Το πρόγραμμα αυτό εκτελείται σε συνεργασία με την ομάδα Βιοχημείας Ιστονών (Υπεύθυνη: Δρ. Θ. Σουρλίγκα).

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Repouskou A, Sekeri-Pataryas KE, Sourlingas TG, Prombona A (2008). *Resetting of the mammalian clock by TSA has phase-dependent effects on the expression levels of c-myc and wee1 genes in N2A murine cells*. 33rd FEBS Congress, June 28-July 3, Athens, Greece

Xidous M, Sekeri-Pataryas K, Prombona A, Sourlingas T (2008) *Effects of the histone deacetylase inhibitor, trichostatin A, on clock and cell cycle-related gene expression levels as a function of circadian time in NIH3T3 mouse fibroblasts*. 33rd FEBS Congress, June 28-July 3, Athens, Greece

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Στα πλαίσια του Μαθήματος «Δομή της Χρωματίνης και Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης» διδάχθηκε το κεφάλαιο «Γενωμική Δομή και Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης του Χλωροπλάστη» με 8 διδακτικές ώρες σε 12 υποψήφιους διδάκτορες

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Γραμματέας του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου.

Υπεύθυνη Σεμιναρίων Προσκεκλημένων Ομιλητών

Μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής των Υποτρόφων Μ. Ξυδούς, Γ. Νινιός

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 8

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 35

h-factor: 5

Ερευνητικό Έργο: Μοριακή Γενετική Μικροοργανισμών και Ακτινογενετική

Προσωπικό

Βασιλική Σοφianoπούλου, Ερευνήτρια Α'

Ελευθέριος Σιδέρης, Ομότιμος Ερευνητής Α'

Δημήτρης Λαγός, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Μαρία Μπιλλίνη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια – Ολοκλήρωσε

Δήμητρα Μπουζαρέλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Ιωάννης Βαγγελάτος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Κατερίνα Ρουμελιώτη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αλέξανδρος Πίττης, Διπλωματικός Φοιτητής. – Ολοκλήρωσε

Μαρίνα Λασπά, Διπλωματική Φοιτήτρια. – Ολοκλήρωσε

Μαρίνα Πανταζοπούλου, Διπλωματική Φοιτήτρια. – Ολοκλήρωσε

Βαρτάν Τσιτσεκιάν, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Γρηγόρης Μαλλιαράκης, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Αρετή Τσολομύτη, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκαν στο εργαστήριό μας γενετικά και μοριακά εργαλεία τα οποία ανέδειξαν τον μη παθογόνο ασκομύκητα *Aspergillus nidulans* σε πρότυπο σύστημα μελέτης μηχανισμών πρόσληψης, μεταβολισμού και ανακύκλωσης (τοπογένεσης) αμινοξέων.

1. Μελέτες διαμεμβρανικών μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών και πουρινών στο πρότυπο σύστημα του *Aspergillus nidulans*

Κατευθύνσεις:

- α) Μελέτη μηχανισμών ρύθμισης της έκφρασης μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών (προλίνης, γλουταμικού) και μεταφορέων οξειδωμένων πουρινών (ουρικού οξέος) σε μεταγραφικό επίπεδο κατά την ανάπτυξη του μύκητα και σε απόκριση σε φυσιολογικά σήματα (περίσσεια ή/και έλλειψη πηγών αζώτου, παρουσία ή/και έλλειψη αμινοξέων, τοξικών παραγόντων αμινοξέων, στρες κλπ), καθώς και σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο σε απόκριση στην παρουσία αμινοξέων και ιόντων αμμωνίου.
- β) Διερεύνηση των σχέσεων δομής-λειτουργίας-εξειδίκευσης μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών μέσω μοριακών και γενετικών προσεγγίσεων και μελέτη των αλληλεπιδράσεων των μεταφορέων με τα υποστρώματά τους.
- γ) Μελέτη μηχανισμών ενδοκύτωσης και υποκυτταρικής ανακύκλωσης μεταφορέων αμινοξέων. σε απόκριση σε φυσιολογικά σήματα (περίσσεια πηγών αζώτου και υποστρωμάτων, στρες, pH, κλπ).
- δ) Διερεύνηση των μηχανισμών τοπογένεσης μεταφορέων που εμπεριέχουν σηματοδότηση εξόδου από το ενδοπλασματικό δίκτυο.

Χρήση: Η γνώση που θα αποκτηθεί θα συμβάλλει στην κατανόηση του τρόπου δυσλειτουργίας μεταφορέων αμινοξέων σε παθολογικές ή εκφυλιστικές καταστάσεις του ΚΝΣ και ενδεχομένως θα χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό νέων φαρμάκων υψηλής στόχευσης.

2. Μελέτη των μοριακών μηχανισμών αναδιαμόρφωσης του κυτταρικού τοιχώματος του *Aspergillus nidulans*

Κατευθύνσεις:

- α) Απομόνωση παραγόντων αναδιοργάνωσης του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα.
- β) Διερεύνηση της πιθανής συμμετοχής πρωτεϊνών του κυτταρικού τοιχώματος σε σαπροφυτικές και φυτοπαθογόνες σχέσεις.
- γ) Ταυτοποίηση και μελέτη εισοσωμικών πρωτεϊνών

Χρήση: Η γνώση που θα αποκτηθεί θα συμβάλλει πιθανά στον εντοπισμό νέων αντιμυκητιακών φαρμάκων.

3. Λειτουργική Γονιδιωματική: Ανάπτυξη και χρήση πρότυπου μικροβιακού συστήματος έκφρασης, βιοχημικού χαρακτηρισμού και μελέτης των σχέσεων δομής-λειτουργίας διαμεμβρανικών μεταφορέων πουρινών από ανώτερα φυτά και τον άνθρωπο.

Χρήση: Η γνώση που θα αποκτηθεί θα συμβάλλει στην προσπάθεια για τη στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων.

4. Μοριακοί μηχανισμοί ενδοκυτταρικής ομοιοστασίας ιόντων Na^+ και H^+ σε μικροβιακά κύτταρα: Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ σε κυανοβακτήρια

Κατευθύνσεις:

α) Μελέτη σε γενετικό μοριακό και λειτουργικό επίπεδο αντιμεταφορέων Na^+/H^+ του κυανοβακτηρίου *Synechococcus elongatus*

β) Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός μεταλλαγμένων στελεχών του *S. elongatus* που φέρουν ελλείψεις στα γονίδια που κωδικοποιούν αντιμεταφορείς Na^+/H^+ για την κατανόηση των μηχανισμών απόκρισης οργανισμών του γλυκού νερού σε στρες αλατότητας και pH

Χρήση: Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων σε φυτά οικονομικής σημασίας.

Πρόοδος κατά το 2008

1. Στα πλαίσια του προγράμματος της μελέτης διαμεμβρανικών μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών και πουρινών στο πρότυπο σύστημα του *Aspergillus nidulans*

α) ταυτοποιήθηκε και μελετήθηκε η έκφραση του γονιδίου *agtA* που κωδικοποιεί τον κύριο μεταφορέα όξινων αμινοξέων (γλουταμικό/ασπαρτικό) στον *A. nidulans*. Μελετήθηκαν τα κινητικά χαρακτηριστικά, η ενδοκυτταρική κατανομή και πιθανοί μηχανισμοί ενδοκύτωσης της πρωτεΐνης AgtA. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ο AgtA είναι ένας υψηλής συγγένειας μεταφορέας όξινων αμινοξέων. Η έκφραση του γονιδίου *agtA* καταστέλλεται παρουσία πηγών αζώτου που ο μύκητας μπορεί να χρησιμοποιήσει χωρίς να χρειαστεί να τις καταβολίσει (nitrogen metabolite repression), μέσω της δράσης του γενικού μεταγραφικού ενεργοποιητή AreA. Ο μεταφορέας AgtA εντοπίζεται στη μεμβράνη των κυττάρων και για τη μεταφορά του εκεί από το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι απαραίτητη η δράση της πρωτεΐνης ShrA. Τέλος βρέθηκε ότι παρουσία ιόντων αμμωνίου ενεργοποιείται ένας μηχανισμός ενδοκύτωσης και μεταφοράς του AgtA στα κενοτόπια για αποικοδόμηση.

β) Προκειμένου να ταυτοποιηθούν και να χαρακτηριστούν πρωτεϊνικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη λειτουργία/ενδοκυτταρική κυκλοφορία μεταφορέων αμινοξέων, στέλεχος του *A. nidulans* που φέρει τη μεταλλαγή (*aau1013*, η οποία επηρεάζει τη λειτουργία των μεταφορέων AgtA και PnB (κύριος μεταφορέας προλίνης) σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο καθώς και την ικανότητα του μύκητα να προσλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό αμινοξέων, μετασχηματίστηκε με γενομική βιβλιοθήκη του μύκητα. Απομονώθηκε ένα ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (AN2875,3) που κωδικοποιεί για μία υποθετική αλδολάση της 1,6-δισφωσφορικής φρουκτόζης (FBA) η οποία συμπληρώνει το φαινότυπο του στελέχους-δέκτη. Βρέθηκε ότι η συγκεκριμένη μεταλλαγή είναι μία έλλειψη ~3,5 kb στην 5' ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου *fba*, η οποία μειώνει τα επίπεδα δυναμικής ισορροπίας του μηνύματός του. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πρωτεΐνη AN2875,3 μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση των κυστιδίων στόχευσης των μεταφορέων AgtA και PnB στην πλασματική μεμβράνη. Πρωταρχικές παρατηρήσεις με συνεστιακή μικροσκοπία laser έδειξαν ότι χιμαιρικά *aau1013* AgtA-GFP και *aau1013* PnB-GFP μόρια δε στοχεύονται στην πλασματική μεμβράνη σε αντίθεση με αντίστοιχα μόρια άγριου τύπου, συνηγορώντας υπέρ της παραπάνω υπόθεσης.

2. Στα πλαίσια του προγράμματος μοριακοί μηχανισμοί επέκτασης του κυτταρικού τοιχώματος και της φυτοπαθογένειας μυκήτων: ταυτοποίηση και λειτουργικός χαρακτηρισμός *expansin-like* πρωτεϊνών και εισοσωμικών πρωτεϊνών

α) Ταυτοποιήθηκε και χαρακτηρίστηκε στον *A. nidulans* το γονίδιο *eglD*, ομόλογο των γονιδίων που κωδικοποιούν φυτικές εξπασίνες (κατηγορία πρωτεϊνών στο τοίχωμα των ανώτερων φυτών που συμμετέχουν σε διαφορετικές διεργασίες της φυτικής αύξησης και ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης της αποδιάταξης του κυτταρικού τοιχώματος). Βρέθηκε ότι η έκφραση του γονιδίου *eglD* είναι στατική σε όλα τα αναπτυξιακά στάδια του αγενούς κύκλου ζωής του *A. nidulans*, ενώ η πρωτεΐνη EglD είναι παρούσα μόνο στο κυτταρικό τοίχωμα των κονιδίων. Επιπλέον ερευνήθηκε λεπτομερειακά ο ρόλος της EglD στη μορφολογία και στο ρυθμό ανάπτυξης και εκβλάστησης των κονιδίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η EglD συμμετέχει στην αναδιοργάνωση του κυτταρικού τοιχώματος κατά την εκβλάστηση των κονιδίων του μύκητα και έχει πιθανή δράση ενδο-β1,4-γλουκανάσης.

β) Απομονώθηκαν και μελετάται η ενδοκυτταρική κατανομή τριών πρωτεϊνικών παραγόντων (εισοσώματα PilA, PilB, Sur7) που πιθανά εμπλέκονται στην ενδοκύτωση μεταφορέων στον *A. nidulans*.

3. Στα πλαίσια του προγράμματος: Λειτουργική Γονιδιωματική ο ανθρώπινος μεταφορέας SCVT1 της οικογένειας NAT εκφράστηκε στο πρότυπο σύστημα του *A. nidulans* και δείχθηκε ότι παραμένει προσκολλημένος στο ενδοπλασματικό δίκτυο και δεν στοχεύεται στην πλασματική μεμβράνη, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία της πράσινης φθορίζουσας ουσίας.

4. Στα πλαίσια του προγράμματος μοριακοί μηχανισμοί ενδοκυτταρικής ομοιοστασίας ιόντων Na^+ και H^+ σε μικροβιακά κύτταρα: Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ σε κυανοβακτήρια

In silico αναλύσεις στο γονιδίωμα του κυανοβακτηρίου *Synechococcus elongatus* οδήγησαν στον εντοπισμό επτά γονιδίων (*synnhA1-7*) που κωδικοποιούν πιθανούς αντιμεταφορείς Na^+/H^+ , πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ενδοκυτταρική ομοιοστάση αλάτων και H^+ . Από τα γονίδια αυτά, όταν εκφράστηκαν σε κύτταρα *Escherichia coli* τα οποία είναι Na^+ -ευαίσθητα λόγω της έλλειψης δραστηριότητας αντιμεταφορέων Na^+/H^+ , μόνο το γονίδιο *nha3* συμπλήρωσε το φαινότυπο του στελέχους-δέκτη. Επιπλέον, στέλεχη του κυανοβακτηρίου που φέρουν ανενεργό ένα από τα πέντε γονίδια *synnhA1,2,3,4,7* υπεβλήθησαν σε δοκιμασίες ανάπτυξης για την ανάδειξη επιμέρους φαινοτύπων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το στέλεχος *ΔsynnhA2* εμφανίζει ευαισθησία σε χαμηλές συγκεντρώσεις ιόντων Na^+ η οποία γίνεται πιο έντονη όσο το μέσο ανάπτυξης μετακινείται προς αλκαλικές τιμές (pH 9.0). Επιπλέον το στέλεχος *ΔsynnhA7* δεν μπορεί να αναπτυχθεί σε χαμηλές τιμές pH (6.2), όταν στο θρεπτικό μέσο παρευρίσκεται υψηλή συγκέντρωση NaCl.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

D. Bouzarelou, M. Billini, K. Roumelioti and V. Sophianopoulou, 2008. An expansin-like protein with putative endoglucanase activity possesses cell wall remodeling function during germination in *Aspergillus nidulans*. Fungal Genet. Biol. 45(6):839-50

M. Billini, K. Stamatakis and V. Sophianopoulou, 2008. Two members of a network of putative Na^+/H^+ antiporters are involved in salt and pH tolerance of the freshwater cyanobacterium *Synechococcus elongatus*. J. Bacteriol. 190(19):6318-6329.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

A. Apostolaki, Z. Erpapazoglou, L. Harispe, M. Billini, P. Kafasla, D. Kizis, M. Peñalva, C. Scazzocchio and Vicky Sophianopoulou. 2009. AgtA, the dicarboxylic amino acid transporter of *Aspergillus nidulans*, is concertedly down-regulated by exquisite sensitivity to nitrogen metabolite repression and ammonium-elicited endocytosis. Eukaryotic Cell (in the press) (I.F:3.4)

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

M. Billini and V. Sophianopoulou, 2009. Isolation and molecular characterization of genes encoding Na^+/H^+ antiporters in the freshwater cyanobacterium *Synechococcus elongatus*. In "Research Advances in Bacteriology" Invited Article (Global Research Network) (in the press)

D. Bouzarelou and V. Sophianopoulou, 2008. EglD, a putative endoglucanase, with an expansin like domain is localized in the conidial cell wall of *Aspergillus nidulans*. Abstract of the 33rd Congress of FEBS "Biochemistry and Cell Regulation" 28 June – 3 July 2008. Athens, Greece. FEBS Journal Supplement 1, PP5-9, page 290.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

D. Bouzarelou and V. Sophianopoulou, 2008. EglD, a putative endoglucanase, with an expansin like domain is localized in the conidial cell wall of *Aspergillus nidulans*. Poster of the 33rd Congress of FEBS "Biochemistry and Cell Regulation" 28 June – 3 July 2008. Athens, Greece

K. Ρουμελιώτη και Β. Σοφianoπούλου (2008). "Μία υποθετική αλδολάση της 1,6-δισφωφορικής φρουκτόζης εμπλέκεται στην τοπογένεση μεταφορέων αμινοξέων στον *Aspergillus nidulans*". Περίληψη για το 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Μικροβιόκοσμος, 12-14 Σεπτεμβρίου, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», Αθήνα.

K. Roumelioti and V. Sophianopoulou, 2008. "A putative fructose 1,6-diphosphate aldolase (FBA) is involved in topogenesis of amino acids transporters in *Aspergillus nidulans*

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος των 3μελών Συμβουλευτικών Επιτροπών του Τμήματος Βιολογίας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την εκπόνηση Διδακτορικών Διατριβών των υποψηφίων διδακτόρων: Δ. Μπουζαρέλου, Μ. Μπιλλίνη, Κ. Ρουμελιώτη (Β. Σοφianoπούλου).

Μέλος της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής του υποψήφιου διδάκτορα Ι. Βαγγελάτου. (Β. Σοφianoπούλου).

Μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής του Τμήματος Βιολογίας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για τη Διδακτορική Διατριβή της Μ. Μπιλλίνη (Δεκέμβρης 2008) (Β. Σοφianoπούλου).

Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής για τη διεξαγωγή του 1^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου της Ελληνικής Επιστημονικής Εταιρείας Μικροβιόκοσμος (Β. Σοφianoπούλου).

Μέλος του Εκδοτικού Συμβουλίου (Editorial Advisor Board Member) του επιστημονικού περιοδικού "The Open Mycology Journal" (Bentham Science Publishers) (Β. Σοφianoπούλου)

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα επιστημονικά περιοδικά: Applied Microbiology, Journal of Applied Physiology, Comparative Biochemistry and Physiology. (Β. Σοφianoπούλου).

Επιμέλεια της παρουσίασης του Μεταπτυχιακού Προγράμματος του IB για την εκδήλωση με θέμα «Μεταπτυχιακές Σπουδές στο ΕΚΕΦΕ "Δ"» στα πλαίσια του Φεστιβάλ Επιστήμης και Τεχνολογίας. Ζάππειο Μέγαρο Νοέμβριος 2008 (Μ. Πελεκάνου, Β. Σοφianoπούλου).

Θερινό Σχολείο ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» Ιούλιος 2008. Ειδικός Κύκλος, Ενότητα: Επιστήμες Ζωής και Βιοτεχνολογία. Διάλεξη με θέμα: «Ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί ως πρότυπο σύστημα μελέτης μεταφορέων νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος των θηλαστικών». Βιβλίο Περίληψεων Θερινού Σχολείου 2008, σελ. 84-85 (Β. Σοφianoπούλου).

Παρουσίαση στους φοιτητές του Θερινού Σχολείου του Εργαστηρίου Μοριακής Γενετικής Μικροοργανισμών (Κ. Ρουμελιώτη, Ι. Βαγγελάτος, Β. Σοφianoπούλου).

Ερευνητικό σεμινάριο στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του IB *Παράγοντες σύνθεσης, λειτουργίας και τοπογένεσης μεμβρανικών μεταφορέων αμινοξέων* (Κ. Ρουμελιώτη).

Ερευνητικό σεμινάριο στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του IB *Διερεύνηση του βιολογικού ρόλου πρωτεϊνών του μύκητα *Aspergillus nidulans* με ομοιότητα κινάσης καζεΐνης τύπου I* (Ι. Βαγγελάτος).

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διδασκαλία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος του IB «Δομή της Χρωματίνης και Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης». Μετά-μεταφραστική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (2^ο μέρος) (10 ώρες, 13 μεταπτυχιακοί φοιτητές) (Β. Σοφianoπούλου)

Διδασκαλία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Μαθήματος Διπλώματος Εξειδίκευσης (ΜΔΕ) «Μικροβιακή Βιοτεχνολογία» του ΕΚΠΑ: Πρότυπα Συστήματα Μοριακής Μικροβιολογίας: «Λειτουργική έκφραση και μελέτη διαμεμβρανικών μεταφορέων ανώτερων οργανισμών σε ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς» (4 ώρες, 12 μεταπτυχιακοί φοιτητές) (Β. Σοφianoπούλου)

Επιστημονικές Διακρίσεις

Βραβείο από το Μπενάκειο Ίδρυμα για το Poster με τίτλο «EglD, a putative endoglucanase, with an expansin like domain is localized in the conidial cell wall of *Aspergillus nidulans*» στο 33rd Congress of FEBS “Biochemistry and Cell Regulation” 28 June – 3 July 2008. Athens, Greece (Δ. Μπουζαρέλου, Β. Σοφianoπούλου).

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Μέλος του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του IB. (Β. Σοφianoπούλου)

Πρόεδρος της Επιτροπής Εκπαίδευσης του IB. (Β. Σοφianoπούλου)

Μέλος του Συντονιστικού Συμβουλίου Εκπαίδευσης του ΕΚΕΦΕ «Δ» (Β. Σοφianoπούλου)

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών των μεταπτυχιακών φοιτητών του IB: Δ. Μπουζαρέλου, Αικ. Ρουμελιώτη, Ι. Βαγγελάτου (Β. Σοφianoπούλου)

Συνεπίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής της μεταπτυχιακής φοιτήτριας Μ. Μπιλλίνη (Β. Σοφianoπούλου)

Μέλος της Εσωτερικής Τριμελούς Επιτροπής παρακολούθησης της πορείας της Διδακτορικής Διατριβής των μεταπτυχιακών φοιτητών του IB: Α. Τάρτα, Ν. Σδράλια (Β. Σοφianoπούλου)

Συντονίστρια του Μεταπτυχιακού μαθήματος του IB «Δομή της Χρωματίνης και Ρύθμιση της Γονιδιακής Έκφρασης» (Β. Σοφianoπούλου)

Πρόεδρος και μέλος επιτροπών πρόσληψης Συνεργαζόμενων Ερευνητών με προσόντα Ερευνητών Δ βαθμίδας για το IB (Β. Σοφianoπούλου)

Μέλος επιτροπής κρίσεων-προσλήψεων Ερευνητικού προσωπικού για το IB (Β. Σοφianoπούλου)

Αναπληρωματικό Μέλος επιτροπής εξετάσεων πρόσληψης Υποτρόφων Μεταπτυχιακών Υποψηφίων Διδασκόντων (ΥΜΥΔ) του IB (Β. Σοφianoπούλου)

Αναπληρωματικό Μέλος επιτροπής για το άνοιγμα και την αξιολόγηση προσφορών Ανοικτού Δημόσιου Διαγωνισμού για την προμήθεια και εγκατάσταση αναλυτή εικόνας στο IB (Β. Σοφianoπούλου)

Αναπληρωματικό Μέλος επιτροπής που είναι υπεύθυνη για την παραλαβή Υλικών και καταστροφής του Άχρηστου Υλικού του IB (Β. Σοφianoπούλου)

Παράγοντες απήχησης (για 2 δημοσιεύσεις): 7,5

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 34

Σύνολο Βιβλιογραφικών Αναφορών 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 104

h-factor: 10

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα ΠΕΝΕΔ 2003 (ΓΓΕΤ) με τίτλο *Μελέτη μεταφορέων νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος: μεταφορείς γλουταμικού και* Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Β. Σοφianoπούλου.

Διάρκεια:2005-2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 57.602 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 12.000 €

Πρόγραμμα ΠΕΝΕΔ 2003 (ΓΓΕΤ) με τίτλο *Μελέτη των σχέσεων δομής-λειτουργίας στους μεταφορείς πουρινών για τη συστηματική και στοχευόμενη φαρμακολογική αντιμετώπιση παθολόγων μυκήτων* και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Επ. Καθηγητή Γ. Διαλλινά (Παν. Αθηνών).

Διάρκεια:2005-2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 15.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 6.000 €.

Ερευνητικό Έργο: Βιοφυσική και Βιοτεχνολογία Μεμβρανών

Προσωπικό

Κώστας Σταματάκης, Ερευνητής Β'

Γεώργιος Παπαγεωργίου, Ομότιμος Ερευνητής

Μερόπη Τσιμίλλη – Μιχαήλ, Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια

Μαρία Μπιλλίνη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια – Ολοκλήρωσε

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Μεμβρανικοί και κυτοσολικοί μηχανισμοί αντιμετώπισης ελλείμματος νερού και υψηλής αλατότητας από φωτοσυνθετικούς οργανισμούς. Διαπερατότητα πλασμαλήμματος σε νερό, ιόντα και ουδέτερα μόρια. Κρίσιμος ρόλος σπαργής για προσαρμογή σε αλατότητα και για κυτταροδιαίρεση. Μελέτη της επαγωγής του φθορισμού της χλωροφύλλης σε ανώτερα φυτά και κυανοβακτήρια. Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ . Μελέτη του μηχανισμού φωτοσυνθετικής παραγωγής Υδρογόνου (H_2).

Πρόοδος κατά το 2008

A. Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο κυανοβακτήριο *Synechococcus* sp PCC 7942

Ολοκληρώθηκε η μελέτη των αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο αλκαλοφιλικό κυανοβακτήριο του γλυκού νερού *Synechococcus* sp PCC 7942. Η παρούσα μελέτη εστιάστηκε στον μοριακό και λειτουργικό χαρακτηρισμό των γονιδίων του οργανισμού που κωδικοποιούν για πιθανούς αντιμεταφορείς Na^+/H^+ . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, ετερόλογη έκφραση των γονιδίων σε αλοευαίσθητο στέλεχος της *Escherichia coli* (TO114) προσδίδει ανθεκτικότητα στο TO114 μόνο η ετερολογη έκφραση του *nha3* γονιδίου του κυανοβακτηρίου. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε η ανενεργοποίηση των πέντε (*synnha1*, *synnha2*, *synnha3*, *synnha4* και *synnha7*) εκ των επτά γονιδίων, μέσω διακοπής του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσής τους με ένθεση κασέτας αντιβιοτικού που προσδίδει ανθεκτικότητα σε καναμυκίνη. Τα μεταλλαγμένα στελέχη που προέκυψαν υπεβλήθησαν στη συνέχεια σε δοκιμασίες ανάπτυξης για την ανάδειξη επιμέρους φαινοτύπων. Δείχθηκε ότι το στέλεχος *Δsynnha2* εμφανίζει ευαισθησία σε χαμηλές συγκεντρώσεις ιόντων Na^+ η οποία γίνεται πιο έντονη σε αλκαλικές τιμές pH (9.0). Επιπλέον το στέλεχος *Δsynnha7* δεν μπορεί να αναπτυχθεί σε χαμηλές τιμές pH (6.2), όταν στο θρεπτικό μέσο παρευρίσκεται υψηλή συγκέντρωση NaCl . Συμπερασματικά η μελέτη της έκφρασης των γονιδίων, με τη χρήση real-time PCR τεχνικής, έδειξε ότι η έκφραση του γονιδίου *nha6* επάγεται ενώ του *nha1* αναστέλλεται σε συνθήκες αλκαλικότητας και αλατότητας του μέσου.

B. Μελέτη της επαγωγής του φθορισμού της χλωροφύλλης σε κυανοβακτήρια.

Μελετήσαμε την επαγωγή του φθορισμού της Chl a από ισχυρό ερυθρό φως στο *Synechococcus* sp PCC 7942 κατά την μετάβαση των από το σκοτάδι στο φως. Η επαγωγή καταγράφηκε με υψηλή ανάλυση και σε δύο φάσεις. Η πρώτη αφορά τα στάδια της γρήγορης επαγωγής (OJIP; 10^{-5} -1 s) και η δεύτερη τα στάδια της αργής (PSM(T); $1-10^3$ s). Μελετώντας την γρήγορη φάση OJIP δείχθηκε, για πρώτη φορά, ότι τα επίπεδα του J και ο λόγος του σχετικού/ μετρούμενο φθορισμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την οξειδοαναγωγική κατάσταση της πλαστοκινόνης (PQ pool) Με τον τρόπο αυτό αναπτύξαμε μια νέα μέθοδο προσδιορισμού του μέρους του φθορισμού που προέρχεται από το φωτοσύστημα II (ΦΣII) κατά τη διάρκεια της δυναμικής μετάβασης από την φωτοσυνθετική κατάσταση I στην II, ενισχύοντας την υπόθεση “του μοντέλου της κινητής φωτοσυλλεκτικής αντένας” κατά την μετάβαση από φωτοσυνθετική κατάσταση I στην II

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Billini, M., Stamatakis, K., and Sophianopoulou, V. (2008) Two Members of a Network of Putative Na^+/H^+ Antiporters are Involved in Salt and pH Tolerance of the Freshwater Cyanobacterium *Synechococcus elongatus*. *J. Bacteriology* 190:6318-6329

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Tsimilli-Michael M, Papageorgiou GC and Stamatakis K (2009 in press) Dark-to-light transition in *Synechococcus* sp. PCC 7942 cells studied by fluorescence kinetics assesses plastoquinone redox poise in the dark and photosystem II fluorescence component and dynamics during state 2 to state 1 transition. *Photosynth Res* (DOI 10.1007/s11120-009-9405-7). (I.F. 2.139)

Bjoern LO, Papageorgiou GC, Blankenship RE and Govindjee (2009, in press) A viewpoint: Why chlorophyll *a*? *Photosynth Res* (DOI 10.1007/s11120-008-9395-x) (I.F. 2.139)

Bjoern, L.O., Papageorgiou, G.C. and Govindjee (2009 in press) Detectability of life and photosynthesis in exoplanets. *Current Science*.

Kana, R., Prasil, O., Komarek, O., Papageorgiou, G.C. and Govindjee (2009, under revision) The time-wavelength landscape of variable fluorescence induction of the freshwater cyanobacterium *Synechococcus* sp. 7942. *Biochim Biophys Acta – Bioenergetics* (I.F. 3.835)

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Μπιλλίνη Μ., Σοφianoπούλου, Β., Σταματάκης Κ. (2008) Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο κυανοβακτήριο *Synechococcus* sp PCC 7942. "Σύγχρονες τάσεις της έρευνας στην οικολογία" 4^ο Συνέδριο Ελληνικής Βοτανικής Εταιρείας, Βόλος, Οκτώβριος 2008.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή η Μαρία Μπιλλίνη με θέμα *Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο κυανοβακτήριο *Synechococcus* sp. PCC 7942* από το Τμήμα Βιολογίας του Παν/μιου Αθηνών τον Δεκέμβριο 2008 (Κ. Σταματάκης)

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος του editorial board του *Photosynthetica* (το αρχαιότερο διεθνές επιστημονικό περιοδικό για Φωτοσύνθεση. Εκδότης, Springer). (Δρ. Παπαγεωργίου Χ. Γεώργιος)

Τακτικός κριτής δημοσιεύσεων που υποβάλλονται στο *Photosynthetica*. Περιστασιακές κρίσεις δημοσιευμάτων ζητήθηκαν από τα εξής περιοδικά: *Indian J of Biochemistry and Biophysics*, *Journal of Fluorescence*, *J of Microscopy*, *J of Biological Engineering*, *J of Photochemistry and Photobiology* (B), *Photosynthesis Research*, και *Scientific American*. Επίσης και από editors βιβλίων. (Δρ. Παπαγεωργίου Χ. Γεώργιος)

Διάλεξη στο πλαίσιο τού Κύκλου Διαλέξεων Συνταξιούχων Ερευνητών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος με τίτλο: Υπάρχει φωτοσύνθεση σε εξωπλανήτες; Αν ναι, πώς μπορεί να διαπιστωθεί. (Δρ. Παπαγεωργίου Χ. Γεώργιος)

Μέλος της τριμελούς συντονιστικής επιτροπής (Χ. Στασινοπούλου, Α. Σιμόπουλος (1936–2008), ΓΧ Παπαγεωργίου) του Κύκλου Διαλέξεων Συνταξιούχων Ερευνητών του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος. Το ακαδημαϊκό έτος 2008 – 2009 είναι το 4ο έτος λειτουργίας του κύκλου.

Editor Ειδικής έκδοσης (special issue) του περιοδικού *Current Science* με τίτλο: *Photosynthesis: Global Issues, Bioenergy and Biomass*. Σε συνεργασία με Β. C. Tripathy (U of New Delhi). Μέ πρόσκληση. (Δρ. Παπαγεωργίου Χ. Γεώργιος)

Συμμετοχή στο Επιστημονικό Συνέδριο *Photosynthesis in the global perspective*. International Conference, Indore, India, 27 – 29 Nov 2008 (Δρ. Παπαγεωργίου Χ. Γεώργιος)

Επιστημονικές διακρίσεις και βραβεία:

George C. Papageorgiou, honorary member of the Oxygen Club of California.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Υπεύθυνος του Ι. Β. για το πρόγραμμα «Ανοιχτές Θύρες» (Κ. Σταματάκης)

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση): 4,009

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 6

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 19

h-factor: 6

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Διακρατική Συνεργασία μεταξύ Ελλάδας – Αμερικής (ΓΓΕΤ) με τίτλο *Φωτοσυνθετική Παραγωγή Υδρογόνου και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρ. Β. Πετρουλέα, ΙΕΥ/ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».*

Διάρκεια: 2006-2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 20.000€

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 7.000 €.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Γ :

**«ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΑ»**

Ερευνητικό Έργο: Θεωρητική Βιολογία και Υπολογιστική Γονιδιωματική

Προσωπικό

Γιάννης Αλμυράντης, Ερευνητής Α'

Σπύρος Παπαγεωργίου, Ομότιμος Ερευνητής Α'

Αλέξανδρος Κλιμόπουλος, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc)

Γιάννης Τσιάγκας, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc)

Λαμπρινή Αθανασοπούλου, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Στατιστικές και πιθανοκρατικές ιδιότητες του γονιδιώματος – Μη-τυχειότητα και εμφάνιση τάξης σε διαφορετικές κλίμακες μήκους.

- Τάξη και τυχειότητα στο επίπεδο των ν-άδων βάσεων (ολιγονουκλεοτιδίων). Μορφώματα (patterns) που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα συγκεκριμένων περιοχών και την συνολική γονιδιωματική αρχιτεκτονική.
- Αποκλίσεις από την τυχειότητα στη «μέση κλίμακα», εκφραζόμενες ως συσσωμάτωση (clustering) ομοίων βάσεων. Διάκριση κωδικοποιουσών και μη- περιοχών.
- Συσχετίσεις μακράς εμβέλειας και νόμοι τύπου Zipf στο γονιδίωμα. Νόμοι δύναμης στην κατανομή εξονίων και άλλων εντοπισμών με λειτουργική σημασία.
- Το DNA ως «βιολογικό κείμενο». Γλωσσολογικά χαρακτηριστικά του γονιδιώματος: πλεοναστικότητα - πολλαπλή κωδικοποίηση - ασυμμετρίες.
- «Νόμοι διατήρησης» στη δομή του γονιδιώματος. Το παράδειγμα του 2^{ου} νόμου του Chargaff. Οι αποκλίσεις από το νόμο αυτό ως δείκτες της γονιδιωματικής δυναμικής και εξέλιξης.
- Η εξέλιξη στο επίπεδο του γονιδιώματος. Διατύπωση απλών εξελικτικών σεναρίων συμβατών με τις παρατηρούμενες στατιστικές ιδιότητες των γονιδιωμάτων. Διάκριση μεταξύ επιλεκτικών και μεταλλακτικών πιέσεων κατά την ερμηνεία των παραπάνω ιδιοτήτων.

Ανάπτυξη προτύπων σε βιολογικά φαινόμενα – Αυτοοργάνωση συστημάτων και εξέλιξη.

- Πρώιμη εμβρυογένεση - Ασυμμετρία δεξιάς-αριστεράς – Μηχανισμοί ενεργοποίησης των γονιδίων Hox κατά την ανάπτυξη των άκρων.
- Συστήματα «Αντιδράσεως-Διαχύσεως» - Αυτόματα σπασίματα συμμετρίας σε αναδραστικά συστήματα που χαρακτηρίζονται από ανάδυση οργάνωσης (pattern formation).
- Η προβιοτική /πρωτοβιοτική εξέλιξη ως αυτοοργάνωση.

Πρόοδος κατά το 2008

Μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά μεγάλης κλίμακας περιοχών που κωδικοποιούν για πρωτείνες (PCS) στο γονιδίωμα, μέσω της εξέτασης της κατανομής μήκους των αποστάσεων τους. Οι αποστάσεις αυτές βρέθηκε ότι ακολουθούν κατανομές τύπου νόμου δύναμης. Η γραμμικότητα σε διπλή λογαριθμική κλίμακα εκτείνεται σε αρκετές τάξεις μεγέθους σε γονιδιώματα οργανισμών τόσο απομακρυσμένων μεταξύ τους όσο τα θηλαστικά τα έντομα και τα φυτά. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι επίσης παρόν και στα πλέον συμπαγή ευκαρυωτικά γονιδιώματα και στα μισά από τα βακτήρια που εξετάστηκαν, παρά το πολύ περιορισμένο ποσοστό μη-κωδικοποιούντος DNA στο προκαρυωτικό γονιδίωμα. Προσπαθήσαμε να προσδιορίσουμε την αλληλουχία των γεγονότων τα οποία κατά τη γονιδιωματική εξέλιξη έχουν παράγει τους παρατηρηθέντες νόμους δύναμης. Ο μηχανισμός που προτείνουμε περιλαμβάνει κυρίως δύο τύπους γεγονότων: (i) διπλασιασμούς περιοχών του γονιδιώματος (και ενδεχομένως παλαιοπολυπλοιδισμό), και (ii) την επακολουθούσα απώλεια των περισσότερων από τα διπλασιασμένα γονίδια. Είναι γνωστό ότι τέτοια γεγονότα συμβαίνουν τακτικά κατά την πορεία της γονιδιωματικής δυναμικής στον αργό εξελικτικό χρόνο. Δείχθηκε με υπολογιστικές προσομοιώσεις ότι το προτεινόμενο σενάριο παράγει πράγματι νόμους δύναμης στις κατανομές

αποστάσεων για ποικιλία επιλογών στις τιμές των παραμέτρων, και είναι ανθεκτικοί στην διατάραξη από την προσθήκη στην προσομοίωση και άλλων συμβάντων της γονιδιωματικής δυναμικής, όπως εισδοχή αλληλουχιών (π.χ. ιικών κα γονιδιωματικών αλληλουχιών) και τον πολλαπλασιασμό μεταθετών στοιχείων. Επίσης, οι παραγόμενοι νόμοι δύναμης παραμένουν και υπό συνθήκες σταδιακής συρρίκνωσης του γονιδιώματος. Αυτό συμβαίνει όταν υπερτερούν γεγονότα τυχαίων απαλοιφών τμημάτων αλληλουχίας, όπως κατά την εξέλιξη γονιδιωμάτων τόσο συμπαγών όπως αυτό του *Takifugu rubripes*.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Parageorgiou S. A biophysical mechanism may control the collinearity of Hoxd genes during the early phase of limb development , (2009), Human Genomics.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διδασκαλία (16 ωρών) της ενότητας «Εισαγωγή στην υπολογιστική γονιδιωματική» στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Βιοπληροφορικής του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ. (Ι.Αλμυράντης)

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Αναπληρωτής Διευθυντής του Ινστιτούτου (Ι.Αλμυράντης)

Πρόεδρος του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου (Ι.Αλμυράντης)

Παράγοντες απήχησης: 0

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 15

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2005- 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 70

h-factor: 10

Ερευνητικό Έργο: Δομή Πρωτεϊνών και Μοριακή Μοντελοποίηση

Προσωπικό

Μεταξία Βλάση, Ερευνήτρια Α'

Δημήτρης Βλαχάκης, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Γιώργος Νικολόπουλος, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Σταματία Βάτση, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)- Ολοκλήρωσε

Διαμαντής Σελλής, Πτυχιούχος Συνεργάτης

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Τα τρέχοντα ερευνητικά μας ενδιαφέροντα εστιάζονται σε μελέτες δομής 1) πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων με έμφαση σε πρότυπα πρωτεϊνικής αλληλεπίδρασης που περιέχουν αμινοξικές επαναλήψεις και 2) ενζύμων και πεπτιδίων ιατρικού ενδιαφέροντος με σκοπό την αποσαφήνιση των σχέσεων δομής/σταθερότητας/λειτουργίας και απώτερο στόχο τον βασισμένο-στη-δομή σχεδιασμό φαρμάκων. Η προσέγγιση που ακολουθείται περιλαμβάνει έναν συνδυασμό τεχνικών βιοπληροφορικής (μοριακή μοντελοποίηση *in silico*, docking, προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής) με βιοχημικές και βιοφυσικές μεθόδους πειραματικής δομικής ανάλυσης (φασματοσκοπία κυκλικού διχρωισμού (CD), Κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ).

Πρόοδος κατά το 2008

- ✓ Μελέτη μας επί της TPR-επαγόμενης αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών Ssn6 και Tup1 (βλ. και προηγούμενους ετήσιους απολογισμούς) δημοσιεύθηκε στο **Proteins** (βλ. Palaiomytilou/Tartas *et al*, 2008)
- ✓ Με χρήση φασματοσκοπίας κυκλικού διχρωισμού βρήκαμε ότι η πρωτεΐνη DEFL (βλ. και προηγ. ετήσιους απολ.) αποτελείται σε μεγάλο ποσοστό από α-έλικα, σε πλήρη συμφωνία με προηγούμενες προβλέψεις δομής που μας είχαν δείξει ότι η DEFL πιθανόν περιλαμβάνει HEAT-επαναλήψεις. Επιπλέον, με συνδυασμό προβλέψεων δομικής ευκινήσιας και ελεγχόμενης πρωτεόλυσης εντοπίσαμε ένα πιθανά σταθερό τμήμα της DEFL που περιέχει τις πιθανές HEAT-επαναλήψεις (N-DEFL). Με στόχο τη δομική μελέτη αυτού του τμήματος, μια πλασμιδιακή κατασκευή για παραγωγή ανασυνδυασμένης N-DEFL, είναι σε εξέλιξη (σε συνεργασία με τον Dr. W. Warren, James Cook Univ., Australia). Το έργο αυτό χρηματοδοτήθηκε από τη ΓΓΕΤ (05Non-EU-356).
- ✓ Ανάλυση της εμφάνισης των διαφόρων τύπων αμινοξέων σε θέσεις επαναλήψεων επτάδων (heptad-repeats) σε υπερ-ελικοειδείς δομές 4-ελίκων έδειξε ότι οι προτιμήσεις αμινοξέων για θέσεις της επτάδας διαφοροποιούνται μεταξύ παράλληλων και αντιπαράλληλων διευθετήσεων των ελίκων. Αυτή η παρατήρηση ενσωματώθηκε σε ένα υπολογιστικό πρόγραμμα, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο πρόβλεψης υπερελικοειδών δομών. Η εργασία αυτή αποτέλεσε τη Διπλωματική Διατριβή της Σ. Βάτση για την απόκτηση Διπλώματος Εξειδίκευσης (Masters) από το ΕΚΠΑ (Ολοκληρώθηκε:5/11/2008).
- ✓ Στο πλαίσιο του προγράμματος ΔΗΜΟΕΡΕΥΝΑ-05, αναπτύξαμε ένα υπολογιστικό πρόγραμμα γραφικών (graphical user interface) για χρήση του προγράμματος προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής πρωτεϊνών σε διάλυμα, Gromacs. Η εργασία αυτή υποβλήθηκε για δημοσίευση στο περιοδικό **Bioinformatics** (Sellis, Vlachakis and Vlassi, Submitted: Bioinf-2009-0070).
- ✓ Με χρήση τεχνικών docking σε συνδυασμό με προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής δείξαμε ότι μια σειρά συνθετικών αναλόγων νεοκλεοσιδίων μπορούν να αλληλεπιδράσουν στο ενεργό κέντρο του ενζύμου PARN (poly(A)-specific ribonuclease) του ανθρώπου. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με *in vitro* πειράματα από τους συνεργάτες μας (Μπαλατσός & Σταθόπουλος) δείχνουν ότι το ένζυμο PARN είναι ένας πιθανός μοριακός στόχος τέτοιων ενώσεων, οι οποίες μπορούν επομένως να χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη νέων αναστολέων της PARN με πιθανές εφαρμογές στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών

μεθόδων. Η εργασία μας αυτή υποβλήθηκε για δημοσίευση στο *Biochemistry* (Balatsos et al., Submitted: Bi-2009-00236k).

- ✓ Με στόχο την ανάπτυξη νέων αντιικών φαρμάκων, σχεδιάσαμε *in silico* μια νέα σειρά πιθανών αναστολέων της ελικάσης του ιού Dengue (τύπος II). Για τον σχεδιασμό χρησιμοποιήσαμε έναν συνδυασμό τεχνικών βασισμένου-στη δομή σχεδιασμού φαρμάκων που περιλαμβάνει multi-fragment search σε συνδυασμό με προσεγγίσεις virtual combinatorial chemistry, docking και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής). Αξιολόγηση *in silico* των σχεδιασμένων ενώσεων βρίσκεται σε εξέλιξη (Vlachakis and Vlassi, Manuscript in preparation).
- ✓ Κατασκευάσαμε μοντέλο της τρισδιάστατης δομής της πρωτεΐνης HU (histone-like binding protein) από το θερμόφιλο βακτήριο *Thermoplasma volcanium* (HUTvo), το οποίο χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη της θερμοσταθερότητας του ενζύμου. Η εργασία αυτή δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Extremophiles* (βλ. Orfaniotou et al., 2009 in press).

Πρωτότυπες δημοσιεύσεις 2008

Palaiomytilou*, M., Tartas*, A., Vlachakis, D., Tzamarias, D., Vlassi, M. (2008) Investigating the structural stability of the Tup1 interaction domain of Ssn6: Evidence for a conformational change in the complex. *Proteins* 1;70 (1):72-82.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

Orfaniotou F, Tzamalīs P, Thanassoulas A, Stefanidi E, Zees A, Boutou E, Vlassi M, Nounesis G, Vorgias CE (2009) The stability of the archaeal HU histone-like DNA-binding protein from *Thermoplasma volcanium*. *Extremophiles*. 2009 Jan;13(1):1-10. Epub 2008 Sep 26. PMID: 18818867 [PubMed - in process] (IF₂₀₀₅=2.125)

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Nikolopoulos, * G, Vlachakis*, D., Waltenspiel, B., Warren, W.D., Vlassi, M (2008) Preliminary structural characterization of DEFL, a good candidate for anticancer research. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28th- July 3rd, 2008. Athens, Greece. Abstract in: *FEBS J.* 275:232.*Shared authorship

Benaki, D., Zikos, C, Evangelou, A., Slaninova, J., Vlassi, M., Livaniou, E., Mikros, E., Pelecanou, M. (2008). Comparative structural studies of potent neuroprotective peptides of the Humanin family. 30th European Peptide Symposium (30EPS), 31 August – 5 September, 2008. Helsinki, Finland. Abstract in: *J. Peptide Science* 14(S1): 108

Benaki, D., Zikos, C, Evangelou, A., Elbert, T., Slaninova, J., Vlassi, M., Mikros, M., Bouziotis, P., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I., Pelecanou, M., Livaniou, E. (2008). Investigation of the neuroprotective action of the humanin family of peptides with in vitro, in vivo, and structural studies. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28th- July 3rd, 2008. Athens, Greece. Abstract in: *FEBS J.* 275:75

Vlachakis, D., Sellis, D., Tartas, A., Nikolopoulos, G., Economou, I., M. Vlassi (2008) Evaluation of molecular dynamics simulations using the known structural behavior of a repeat containing protein 30th Annual Conference of the Hellenic Society of Biological Sciences chemistry & Molecular Biology, 22-24 May, 2008, Thessaloniki.

Nikolopoulos, * G, Vlachakis*, D., Waltenspiel, B., Warren, W.D., Vlassi, M (2008) Structure Predictions and Circular Dichroism Studies of DEFL, the Product of a Drosophila Uncharacterized Gene. 4th Conference of the Hellenic Crystallographic Association, September 2008, Athens.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος της Διεθνούς Επιστημονικής Επιτροπής (Scientific Committee) του υποσταθμού ακτινοβολίας σύγχροτων, SESAME (Synchrotron-light for Experimental Science and Applications in the Middle East).

Ιδρυτικό μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κρυσταλλογραφίας, που ιδρύθηκε το 2001.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διδασκαλία στα πλαίσια του Διατμηματικού Μαθήματος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης "Κλινική Βιοχημεία - Μοριακή Διαγνωστική" του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ώρες διδασκαλίας = 3, Αριθμός διδασχθέντων = 16.

Διδασκαλία στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Μαθήματος «Εισαγωγή στην Ερευνητική Μεθοδολογία» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ώρες διδασκαλίας = 3, Αριθμός διδασχθέντων = 15.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Μέλος της Επιτροπής Ερευνών ΕΚΕΦΕ «Δ»

Μέλος του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του Ινστιτούτου Βιολογίας ΕΚΕΦΕ «Δ».

Πρόεδρος της επιτροπής για την Υπολογιστική & Δικτυακή Υποστήριξη του IB

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής του Μεταπτυχιακού φοιτητή IB, Α. Τάρτα.

Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής παρακολούθησης της εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής της Μεταπτυχιακής φοιτήτριας IB, Σ. Τζανοπούλου

Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής παρακολούθησης της εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής της Μεταπτυχιακής φοιτήτριας IB, Ε. Μαυρογονάτου

Μέλος της επιτροπής παραλαβής υλικών του IB

Πρόεδρος επιτροπής παραλαβής εξοπλισμού για το IB στα πλαίσια του προγράμματος ΕΠΑΝ.

Μέλος της πενταμελούς επιτροπής του ΕΚΕΦΕ "Δ" η οποία είναι αρμόδια για την εξέταση της γνώσης & χειρισμού της Ελληνικής γλώσσας όπως προβλέπεται από τις προκηρύξεις για τον διορισμό ή πρόσληψη στο Δημόσιο πολιτών της Ε.Ε.

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση): 4,68

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 28

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 94

h-factor: 11

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα με τίτλο *Structural and functional characterization of deflated: a new target for rational anti-cancer drug design*, χρηματοδοτούμενο από ΓΓΕΤ (05Non-EU-356) και Επιστημονική Υπέθυνη την Δρα Μ. Βλάση.

Διάρκεια: 1/9/2006-28/2/2008

Συνολική χρηματοδότηση(εργαστηρίου): 70.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 15.000 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Ανάπτυξη Υπολογιστικών Εργαλείων για την Προσομοίωση Μοριακής Δυναμικής Πρωτεϊνών σε Υδατικό Διάλυμα*, χρηματοδοτούμενο από το ΕΚΕΦΕ «Δ»/ΔΗΜΟΕΡΕΥΝΑ 05 και Επιστημονική Υπέθυνη την Δρα Μ. Βλάση.

Διάρκεια: 1/1/2007-30/9/2008

Συνολική χρηματοδότηση(εργαστηρίου): 15.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 5.000 €.

Σημείωση 1:

Το εργαστήριο επίσης συμμετέχει στα κάτωθι έργα:

1. ΓΓΕΤ/ΠΕΝΕΔ03: Τίτλος: «Νευροδιαβιβαστές: Μεταφορείς Γλουταμικού», (Επ. Υπ. Β. Σοφianoπούλου, ΙΒ/ΕΚΕΦΕ «Δ»). Προϋπολογισμός (εργαστήριο Κρυστ. & Θεωρ. Μοντελ.): 15.000 €.
2. ΓΓΕΤ/ΠΕΝΕΔ03: Τίτλος: “Καρκίνος μαστού/ωοθηκών: σχέσεις δομής/θερμοσταθερότητας της πρωτεΐνης BRCA1” (Συντονιστής Κ. Βοργιάς, Τμ. Βιολογίας, ΕΚΠΑ) Προϋπολογισμός (για το φορέα ΕΚΕΦΕ «Δ»: 3 ομάδες): 95.783 €.
3. ΕΚΕΦΕ “Δ”/Δημοέρευνα-05 (1/1/2007-30/6/2008) «Ο ρόλος της αμινοπεπτιδάσης l- rap (leukocyte-derived Arginine aminopeptidase) στην παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων». Συνολ. Χρηματοδότηση: : 15.000 € (Συντονιστής, Στ. Στρατικός. ΙΡΡΠ)

Σημείωση 2 : Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση:

- (i) πρόταση με τίτλο “Δίκτυο για την Βελτιστοποίηση της Αξιοποίησης του Ευρωπαϊκού XFEL από την Ελληνική Επιστημονική Κοινότητα” στο πλαίσιο του προγράμματος: Δημιουργία Εθνικών Ερευνητικών Δικτύων σε Θεματικούς τομείς που αφορούν τις Ερευνητικές Υποδομές του Ευρωπαϊκού Οδικού χάρτη Υποδομών (European Roadmap for Research infrastructures, by ESFRI-European Strategy Forum on Research Infrastructures) της ΓΓΕΤ (Συντονίστρια της Ομάδας ΕΚΕΦΕ “Δ”: Μ. Βλάση)
- (ii) πρόταση με τίτλο “BioSyn: Establishment of Biomolecule Synthesis Facility (BSF) within the National Centre of Scientific Research “Demokritos” στο πλαίσιο του προγράμματος FP7-REGPOT-2009-1 της ΕΕ (Συντονιστής ομάδας ΕΚΕΦΕ “Δ”: Σ. Στρατικός).

Ερευνητικό Έργο: Δομικές Μελέτες Βιομορίων και Φαρμάκων με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR)

Προσωπικό

Μαρία Πελεκάνου, Ερευνήτρια Α'

Μαρίνα Σαγνού, Ερευνήτρια Δ'

Δήμητρα Μπενάκη, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Αγγελική Παναγιωτοπούλου, Ειδική Τεχνική Επιστήμων

Σταματία Τζανοπούλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια – Ολοκλήρωσε

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Μελέτη της **δομής**, των **αλληλεπιδράσεων** και των σχέσεων **δομής /λειτουργίας** βιοδραστικών μορίων φαρμακολογικού ενδιαφέροντος για την διάγνωση ή/και την θεραπεία ασθενειών. Εστιάζουμε σε δύο κατηγορίες ενώσεων:

- Πρωτεϊνικά μόρια
- Επισημασμένες ενώσεις (όπως, π.χ. σύμπλοκα τεχνητίου και ρηνίου) οι οποίες σχεδιάζονται ως πιθανά ραδιοφάρμακα

Τα πεδία εφαρμογών της έρευνά μας είναι κυρίως η νόσος Alzheimer και ο καρκίνος, αλλά και άλλες νόσοι του ΚΝΣ, βακτηριακές λοιμώξεις, κλπ., και εργαλεία μας η **φασματοσκοπία NMR** και **πολωσιμετρία CD** - για τις δομικές μελέτες - σε συνδυασμό με μεθοδολογίες **οργανικής σύνθεσης, ραδιοεπισήμανσης και βιολογικής αξιολόγησης** νέων βιοδραστικών ενώσεων σε κατάλληλα συστήματα.

Πρόοδος κατά το 2008

Το 2008 στο πεδίο των πεπτιδίων συνεχίστηκε η διερεύνηση των ιδιοτήτων της νευροπροστατευτικής οικογένειας της ουμανίνης με δομικές και βιολογικές μελέτες. Οι δομικές μελέτες δείχνουν ότι τα πεπτίδια αυτά είναι ευκίνητα και ικανά - κάτω από ορισμένες συνθήκες - να συσσωματώνονται με σχηματισμό β-πτυχωτής επιφάνειας, ιδιότητα η οποία στην βιβλιογραφία συνδέεται με την βιολογική τους δράση. Η βιολογική τους αποτίμηση, η οποία έγινε με την χρήση ¹²⁵I-ραδιοϊδιωμένων παραγώγων σε συνεργασία με το ΙΡΡΠ και την τσέχικη ομάδα της συνεργάτιδας Dr. J. Slaninova, αποκαλύπτει οριακή είσοδο στον εγκέφαλο, σχετική σταθερότητα στο πλάσμα, απουσία ειδικής πρόσδεσης σε μεμβράνες νευρικών κυτταρικών σειρών καθώς και σε μεμβράνες εγκεφάλου ή στομάχου. Η εργασία αυτή είναι η πρώτη που διερευνά την in vivo κατανομή της ουμανίνης και θέτει τις βάσεις για περαιτέρω διερεύνηση του μηχανισμού δράσης. Ολοκληρώθηκε επίσης η δομική μελέτη με NMR, συμπλόκων του ρηνίου με παράγωγα του νευροπεπτιδίου μπομπεσίνη για ραδιοδιάγνωση του καρκίνου του προστάτου, καθώς και με παράγωγα του ανοσοπεπτιδίου θυμοσίνη-α στο πλαίσιο της διερεύνησης του μηχανισμού της ανοσοενισχυτικής δράσης των θυμοσινών.

Στον τομέα των συμπλόκων του τεχνητίου και του ρηνίου συνεχίστηκε η διερεύνηση του τρόπου συναρμογής του τρικαρβονικού πυρήνα $M(CO)^{3+}$ (το 3+ superscript) (M= Re, Tc) με νέους προσδέτες ευκόλως συνδυαζόμενους με βιοδραστικά μόρια για στοχευμένη δράση. Ολοκληρώθηκε επίσης η in vivo βιολογική αξιολόγηση των ^{99m}Tc(CO)³⁺ (το 3+ superscript) συμπλόκων παραγώγων του βενζοθειαζολίου με πειράματα βιοκατανομής σε SCID ποντικούς στους οποίους έχει αναπτυχθεί όγκος καρκίνου του μαστού. Στα πειράματα αυτά παρατηρήθηκε εκλεκτική πρόσληψη του ραδιενεργού συμπλόκου από τον όγκο, και τα αποτελέσματα είναι στο στάδιο της συγγραφής. Ταυτόχρονα το 2008 έγιναν σημαντικά βήματα στην κατεύθυνση της ανάπτυξης νέων ενώσεων για απεικόνιση με τομογραφία PET - ως ραδιοδιαγνωστικών -, καθώς και για απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) - ως ενισχυτών σήματος.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις 2008

- Giglio, J., Patsis, G., Pirmettis, I., Papadopoulos, M., Raptopoulou, C., Pelecanou, M., León, E., González, M., Cerecetto, H., Rey, A. (2008). Preparation and characterization of technetium and rhenium tricarbonyl complexes bearing the 4-nitrobenzyl moiety as biorreductive diagnostic radiopharmaceuticals. *in vitro* and *in vivo* studies. *Eur. J. Med. Chem.* 43, 741-748
- Chiotellis, A., Tsoukalas, Ch., Pelecanou, M., Raptopoulou, C., Terzis, A., Papadopoulos, M., Papadopoulos-Daifoti, Z., Pirmettis, I. (2008). A convenient route leading to neutral fac-M(CO)₃(NNO) complexes (M= Re, ^{99m}Tc) coupled to amine pharmacophores. *Inorg. Chem.* 47, 2601-2607.
- Kunešová, G., Hlaváček, J., Patočka, J., Evangelou, A., Zikos, C., Benaki, D., Paravatou-Petsotas, M., Pelecanou, M., Livaniou, E., and Slaninova, J. (2008) The multiple T-maze *in vivo* testing of the neuroprotective effect of humanin analogues", *Peptides* 29, 1982-7; doi:10.1016/j.peptides.2008.06.019
- Efthimiadou, E.K., Katsarou, M.E., Fardis, M., Zikos, C., Pitsinos, E.N., Kazantzisa, A., Leondiadis, L., Sagnou, M., Vourloumis, D. (2008). Synthesis and characterization of novel natural product-Gd(III) MRI contrast agent conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 6058-6061
- Stanica, R.M., Benaki, D., Tsoukatos, D., Tselepis, A., Mikros, E., and Tsikaris, V. (2008). Structure-activity relationships of αIIb 313-320 derived peptide inhibitors of human platelet activation. *J. Pept. Sci.* 14, 1195-1202
- Stamopoulos, D., Bouziotis P., Benaki, D., Kotsovassilis, C., and Ziropiannis, P.N. (2008). Utilization of Nanobiotechnology in Haemodialysis: Mock-Dialysis Experiments on Homocysteine. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 3234-3239.
- Stamopoulos, D., Manios, E., Gogola V., Benaki, D., Bouziotis, P., Pissas M., and Niarchos, D. (2008). "Bare and Protein-Conjugated Fe₃O₄ Ferromagnetic Nanoparticles for Utilization in Magnetically Assisted Haemodialysis: Biocompatibility with Human Blood Cells. *Nanotechnology* 19, 505101

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2009

- Sagnou, M., Strongilos, A., Hatzipavlou-Litina D., Couladouros, EA (2009) Synthesis of Novel Benzoquinones with Anti-Inflammatory Activity. *Letters in Drug Design and Discovery*, 6 p.(IF 0.562)
- Benaki, D., Stathopoulou, K., Leondiadis, L., Ferderigos, N., Pelecanou, M., and Mikros, E. Study of the Interaction of the β-Amyloid Peptide of with small molecules employing transferred NOEs. *accepted in J. Pept. Sci.* (IF 1.803)
- Gourni, E., Bouziotis, P, Benaki, D., Loudos, G., Xanthopoulos, S., Paravatou-Petsotas, M., Mavri-Vavagianni, M., Pelecanou, M., Arhimandritis, S.C. and Varvarigou, A. Structural Assessment and Biological Evaluation of Two New N3S Bombesin Derivatives. *accepted in J. Med. Chem.* (IF 4.895)
- Bourkoula, A., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, A., Santos, I., Pietzsch, H.J., Livaniou, E., Pelecanou, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I. Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl]quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging. *accepted in Eur.J. Med. Chem.* (IF 2.30)
- Karagiorgou, O., Papagiannopoulou, D., Kyprianidou, P., Patsis, G., Panagiotopoulou, A., Tsoukalas, C., Raptopoulou, C., Pelecanou, M., Pirmettis, I., Papadopoulos, M. Synthesis and structural characterization of novel neutral fac-M(CO)₃(NSO) complexes (M=Re, ^{99m}Tc) with N-acetyl-cysteine derivatives as tridentate NSO ligands. *accepted in Polyhedron.* (IF 1.756)
- Kyprianidou, P., Tsoukalas, C., Patsis, G., Papagiannopoulou, D., Nicolić, N., Janković, D., Djokić, D., Raptopoulou, C., Pelecanou, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I. Rhenium(I) and technetium-99m(I) fac-tricarbonyl complexes with 4-(imidazolin-2-yl)-3-thiabutanonic acid derivatives as tridentate ligands: Synthesis and structural characterization. *accepted in Polyhedron.* (IF 1.756)

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Benaki, D., Zikos, C., Evangelou, A., Elbert, T., Slaninova, J., Vlassi, M., Mikros, E., Bouziotis, P., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I., Pelecanou, M., and Livaniou, E. "Investigation of the Neuroprotective Action of the Humanin Family of Peptides with in vitro, in vivo, and Structural Studies", FEBS J., 2008, Suppl. 275, 75.

Benaki, D., Zikos, C., Evangelou, A., Slaninova, J., Vlassi, M., Livaniou, E., Mikros, E., and Pelecanou, M., "Comparative structural studies of potent neuroprotective peptides of the Humanin family", J. Peptide Sci., 2008, Suppl. 14, 108.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Benaki, D., Zikos, C., Evangelou, A., Livaniou, E., Slaninova, J., Vlassi, M., Mikros, E., Pelecanou, M. CD and NMR studies of two potent neuroprotective peptides of the humanin family. 6th Hellenic Forum on Bioactive Peptides, May 18-20, 2008, Patras, Greece. (Poster presentation)

Benaki, D., Zikos, C., Evangelou, A., Elbert, T., Slaninova, J., Vlassi, M., Mikros, E., Bouziotis, P., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I., Pelecanou, M., Livaniou, E. Investigation of the Neuroprotective Action of the Humanin Family of Peptides with in vitro, in vivo, and Structural Studies. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28-July 3, 2008, Athens, Greece. (Oral presentation)

Sagnou, M., Tzanopoulou, S., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I., Pelecanou, M. Synthesis and evaluation of novel benzothiazole complexes as potential biochemical, cellular and solid tumour radiotracers. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, June 28-July 3, 2008, Athens, Greece. (Poster presentation)

Benaki, D., Zikos, C., Evangelou, A., Slaninova, J., Vlassi, M., Livaniou, E., Mikros, E., Pelecanou, M. Comparative structural studies of potent neuroprotective peptides of the Humanin family. 30th European Peptide Symposium, August 31-September 5, 2008, Helsinki, Finland. (Poster presentation)

Ευαγγέλου, Α., Ζήκος, Χ., Μπενάκη, Δ., Elbert, T., Slaninova, J., Μικρός, Ε., Παραβατού-Πετσωτάς, Μ., Πελεκάνου, Μ., Παπαδόπουλος, Μ., Πιρμεττής, Ι., Λιβανίου, Ε. Σύνθεση παραγώγων του πεπτιδίου Κολιβελίνη για *in vitro*, *in vivo* και δομικές μελέτες. 13^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο Φαρμακοχημείας, 14-15 Μαρτίου, 2008, Αθήνα.

Τζανοπούλου, Σ., Σαγνού, Μ., Παραβατού-Πετσωτά, Μ., Λάφκας, Δ., Κιάρης, Ι., Παπαβασιλείου, Α.Γ., Ξανθόπουλος, Σ., Γουρνή, Ε., Μπουζιώτη, Π., Βαρβαρήγου, Α., Λούντος, Γ., Πιρμεττής, Ι., Παπαδόπουλος, Μ., Πελεκάνου, Μ. (2008) Ανάπτυξη νέων εκλεκτικών μέσων για την απεικόνιση και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου & Στοχευμένης Θεραπείας, 28-30 Νοεμβρίου, 2008, Αθήνα.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή η Σταματία Τζανοπούλου με θέμα Σύνθεση και αξιολόγηση συμπλόκων του τεχνητίου και ρηνίου ως πιθανών ραδιοφαρμάκων από το Τμήμα Βιολογίας του Παν/μιου Αθηνών (Μ. Πελεκάνου)

Διάλεξη με τίτλο *Εισαγωγή στην Φασματοσκοπία NMR στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος του ΙΡΡΠ «Μοριακή βάση Ασθενειών», 2 ώρες/10 διδαχθέντες, Δεκέμβριος 2008 (Μ. Πελεκάνου)*

Ομιλία στο Θερινό Σχολείο του ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» με τίτλο «Απεικόνιση της Ασθένειας», Ιούλιος 2008 (Μ. Σαγνού)

"Εργαστήριο NMR", Επίσκεψη στα πλαίσια του Θερινού Σχολείου του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" Ιούλιος 2008 (Δ. Μπενάκη)

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Κριτής 2 δημοσιεύσεων για τα περιοδικά *Biochemistry, Journal of Peptide Science* (Μ. Πελεκάνου)

Κριτής 1 δημοσίευσης για το περιοδικό *Letters in Drug Design & Discovery* (Μ. Σαγνού)

Ομιλία σε ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ: Κυτταρική Βιολογία - Διφωσφονικά & Οστών. Οστεόφιλα διφωσφονικά ραδιοφάρμακα για διάγνωση και θεραπεία. 14ο ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΜΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ 5-7 Δεκεμβρίου 2008 (Μ. Σαγνού)

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης του IB (Μ. Πελεκάνου)

Υπεύθυνη ασφαλείας του IB (Μ. Πελεκάνου)

Υπεύθυνη για την λειτουργία του φασματοπολαριμέτρου κυκλικού διχρωισμού (CD) στο IB με την στήριξη της ειδικής επιστήμονος Αγγελικής Παναγιωτοπούλου (Μ. Πελεκάνου)

Επιστημονική συνυπεύθυνη του Εργαστηρίου Φασματομετρίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" (Εσωτερικό έργο 949, Αρ. Πρωτ. Δ.Σ.305/Θέμα 18) (Μ. Πελεκάνου)

Μέλος της εσωτερικής τριμελούς επιτροπής παρακολούθησης της διδακτορικής διατριβής του υποτρόφου του IB Αθ. Τάρτα (Μ. Πελεκάνου)

Υπεύθυνη Χειρισμού Συνεστιακού Μικροσκοπίου (Μ. Σαγνού)

Υπεύθυνη Σεμιναρίων Μεταπτυχιακών Φοιτητών (Μ. Σαγνού)

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής υποψηφίων υποτρόφων του IB τον Οκτώβριο 2008 (Μ. Σαγνού)

Υπεύθυνη της Τράπεζας Αίματος του "Δημοκρίτου" (Δ. Μπενάκη)

Παράγοντες απήχησης (για 7 δημοσιεύσεις): 19,391

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές):

Πελεκάνου Μ: 27

Σαγνού Μ: 12

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές):

Πελεκάνου Μ: 99

Σαγνού Μ: 43

h-factor:

Πελεκάνου Μ: 12

Σαγνού Μ: 3

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Πρόγραμμα με τίτλο *Ανάπτυξη διαγνωστικού φαρμάκου για την νόσο Alzheimer*, χρηματοδοτούμενο από την ASPIS BANK και Επιστημονική Υπεύθυνο την Δρα Μ. Πελεκάνου.
Διάρκεια: 2007-2010

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 30.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 5.000 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Development of ^{99m}Tc and ¹⁸⁶Re labelled small biomolecules for cancer diagnosis and/or radiotherapy*, χρηματοδοτούμενο από το International Atomic Energy Agency (IAEA) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Ι. Πιρμεττή (ΙΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος")

Διάρκεια: 2007-2009

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 1.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 500 €.

Διακρατική Συνεργασία Ελλάδας – Τσεχίας με τίτλο *Σχέση δομής-ενεργότητας και μηχανισμός δράσης αναλόγων της ουμανίνης, ενός νέου νευροπροστατευτικού πεπτιδίου*, η οποία χρηματοδοτείται από τη ΓΓΕΤ με Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Λιβανίου (Ινστιτούτο Οργανικής και Βιοχημείας, Τσεχοσλοβακική Ακαδημία Επιστημών).

Διάρκεια: 2006-2008

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 4.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 500 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Synthesis and characterization of specific cold and radiolabeled derivatives for the in vitro and in vivo study of immunoactive peptides*, χρηματοδοτούμενο από το Greek State's Scholarship Foundation (IKY) και Επιστημονική Υπεύθυνο την Δρα Ε. Λιβανίου (ΙΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος")

Διάρκεια: 2008-2009

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 1.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2008: 500 €.

Σημείωση 2 : Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση: (i) πρόταση με τίτλο *"Marine Bioactive compounds: a platform for screening, isolation and analysis of bioactive peptides and proteins from sea food"* χρηματοδοτούμενη από την ΕΕ, και (ii) πρόταση με τίτλο *"Establishment of a Biomolecule Synthesis Facility (BSF) within the National Centre of Scientific Research "Demokritos"* χρηματοδοτούμενη από την ΕΕ.

ΜΟΝΑΔΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ

➤ *ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ*

➤ *ΕΚΤΡΟΦΕΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ*

➤ *ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ
ΣΑΡΩΣΗΣ LASER*

➤ *ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ
ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ*

ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Προσωπικό

Ελένη Βαβουράκη, Ερευνήτρια Γ'

Κωνσταντίνος Μακρής (MD), Πτυχιούχος Συνεργάτης

Στυλιανός Κάκκος, Τεχνικός

Περιγραφή

Πάγιες δραστηριότητες της Τράπεζας Ιστών παραμένουν η συνεχής αναζήτηση ιστών, η προσπάθεια βελτίωσης της ήδη υφισταμένης διαδικασίας παραγωγής, η εισαγωγή νέων τεχνικών, η επεξεργασία άλλων, νέων ιστών, εκτός από τους μέχρι τώρα επεξεργαζόμενους, η αύξηση των ελέγχων ποιότητας, η συνεχής κατά το δυνατόν ενημέρωση για νέες προδιαγραφές και νομοθεσίες σε Ελληνικό και Διεθνές επίπεδο καθώς και οι προσπάθειες συμμόρφωσης προς αυτές.

Πρόοδος κατά το 2008

Στα πλαίσια της συνεργασίας της Τράπεζας με ιδιωτικό φορέα για προώθηση και διάθεση των μοσχευμάτων που παράγονται στην Τράπεζα (εταιρεία ORTHOMEDICAL), παρελήφθησαν ιστοί (κεφαλές μηριαίου) από **275 δότες**. Οι ιστοί επεξεργάστηκαν, **παρήχθησαν 446 οστικά μοσχεύματα**, και **διετέθησαν 392 συσκευασίες οστικών** σε τρίμματα ή κυβίσκους, προοριζόμενες να χρησιμοποιηθούν στην ορθοπαιδική χειρουργική.

Στα πλαίσια επιστημονικών –ερευνητικών συνεργασιών παρήχθησαν και διετέθησαν και άλλες συσκευασίες, προϊόντα επεξεργασίας άλλων ιστών, ή νέας επεξεργασίας.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Υπεύθυνη Ποιότητας της λειτουργίας του Εργαστηρίου σύμφωνα με το πρότυπο ISO 9001/2000. Διατήρηση, επαναδιακρίβωση οργάνων και επανέλεγχος ποιότητας.

Ξενάγηση φοιτητών- μαθητών στις δραστηριότητες της Τράπεζας.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Συνέχιση της συνεργασίας με την Οδοντιατρική σχολή, Παν/μίου Αθηνών

- εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα: Η επίδραση του PRP (πλούσιου σε αιμοπετάλια πηγματος) στο οστεοεπαγωγικό δυναμικό του DBM (απομεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας).
- εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα: Μελέτη της προσκόλλησης και του πολλαπλασιασμού οστεοβλαστικών κυττάρων σε απορροφήσιμες μεμβράνες κατευθυνόμενης οστικής ανάπλασης, παρουσία και απουσία νικοτίνης.

Συμμετοχή σε Ευρωπαϊκή Κανονιστική Επιτροπή Εμπειρογνομόνων για θέματα εφαρμογής της Οδηγίας 2004/24/EK, σχετικά με την θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας για τους ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα.

Μέλος Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την θέσπιση ενιαίου ευρωπαϊκού κώδικα ονοματολογίας και χαρακτηρισμού ιστών και κυττάρων.

Συνεργασία με ΕΟΜ (Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων) και Υπουργείο Υγείας

α) για την ενσωμάτωση της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 2004/24/EK και των Οδηγιών –τεχνικών παραρτημάτων της στην Ελληνική Νομοθεσία.

β) για την έκδοση όρων και προϋποθέσεων ίδρυσης και λειτουργίας Τραπεζών Ιστών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 5

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2005-2008 (χωρίς αυτοαναφορές): 16

ΕΚΤΡΟΦΕΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ

Προσωπικό

Δημήτρης Κλέτσας, Ερευνητής Α'

Ιωάννης Ζαφειρόπουλος, Τεχνικός

Γεώργιος Δουλγερίδης, Τεχνικός

Το Εκτροφείο διατηρεί και αναπαραγάγει τα κάτωθι είδη πειραματόζωων:

A) ΕΠΙΜΥΕΣ WISTARS ALBINO

B) ΜΥΕΣ SWISS ALBINO

Γ) ΚΟΥΝΕΛΙΑ NEW ZEALAND (μόνο συντήρηση)

Δ) ΜΥΕΣ SCID

Ο αριθμός των ζώων προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες των ερευνητικών προγραμμάτων κυρίως των Ινστιτούτων Βιολογίας και Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοφαρμακευτικών Προϊόντων και η παραγωγή πειραματόζωων γίνεται κατόπιν εξαμήνου προγραμματισμού για τους εντός του κέντρου χρήστες. Στους εξωτερικούς χρήστες (Φαρμακοβιομηχανίες, Νοσοκομεία, Ερευνητικά εργαστήρια, κ.λ.π) η παραγωγή γίνεται έπειτα από παραγγελία και η πώληση βάση τιμοκαταλόγου.

Κατά το έτος 2008, το Εκτροφείο διέθεσε τα παρακάτω πειραματόζωα:

Χρήστες	Επίμυες RATS	Μύες SWR	Κουνέλια NZW	Μύες SCID
Ινστιτούτο Βιολογίας	44	0	0	31
Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων & Ραδιοφαρμακευτικών Προϊόντων	60	310	5	259
Εξωτερικοί χρήστες	1266	0	0	242
Σύνολο Διακίνησης Πειραματόζωων	1370	310	5	532

Τα συνολικά έσοδα του εκτροφείου για το 2008 από τις πωλήσεις των πειραματόζωων, τη συντήρηση ζώων για εξωτερικούς χρήστες και την χρέωση για πειραματισμό ήταν 78.447,53 ευρώ και χρησιμοποιήθηκαν για την αγορά τροφών, υλικών, αλλά και οργάνων και εξοπλισμού στο πλαίσιο της διαδικασίας αναβάθμισης του εκτροφείου (προβλεπόμενο κόστος ~ 50.000 ευρώ). Το Εκτροφείο πιστοποιήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο ΕΛΟΤ EN ISO 9001:2000. Στο πλαίσιο αυτό υπογράφηκε σύμβαση συνεργασίας με κτηνίατρο για την παρακολούθηση των αποικιών του εκτροφείου και πραγματοποιήθηκε έλεγχος της ποιότητας των πειραματόζωων. Επίσης, έγιναν οι απαραίτητες επισκευές στο κτίριο (βάψιμο, αναβάθμιση παροχής ρεύματος, δρόμος, δωμάτιο για ανοσοκατεσταλμένα ζώα, κλπ). Εγκαταστάθηκαν μονάδες ψύξης – θέρμανσης, πυρανίχνευσης, ρεύμα ασφαλείας κλπ. και αγοράστηκαν και συντηρήθηκαν συσκευές για την υποστήριξη του Εκτροφείου.

Εκτός της διάθεσης των ανωτέρω πειραματόζωων τα οποία αναπαράχθηκαν, ετοιμάσθηκαν σε κατάλληλες ηλικίες, βάρους κ.λ.π σύμφωνα με τα αιτήματα των χρηστών στο Εκτροφείο, βρίσκονται πάντα σε stock ζώα για να καλύψουν τις ανάγκες αναπαραγωγής, ανανέωσης και προγραμματισμού των αποικιών αλλά και τυχόν έκτακτες ανάγκες ζήτησης.

Το προσωπικό του εκτροφείου βοήθησε στον χειρισμό των ζώων, έκανε ανοσοποιήσεις και αιμοληψίες έδειξε μεθόδους και τεχνικές επί των ζώων και γενικά παρείχε οποιαδήποτε βοήθεια και πληροφορία του ζητήθηκε, είτε εντός του Κέντρου είτε σε συνεργασία με άλλα ιδρύματα και φορείς.

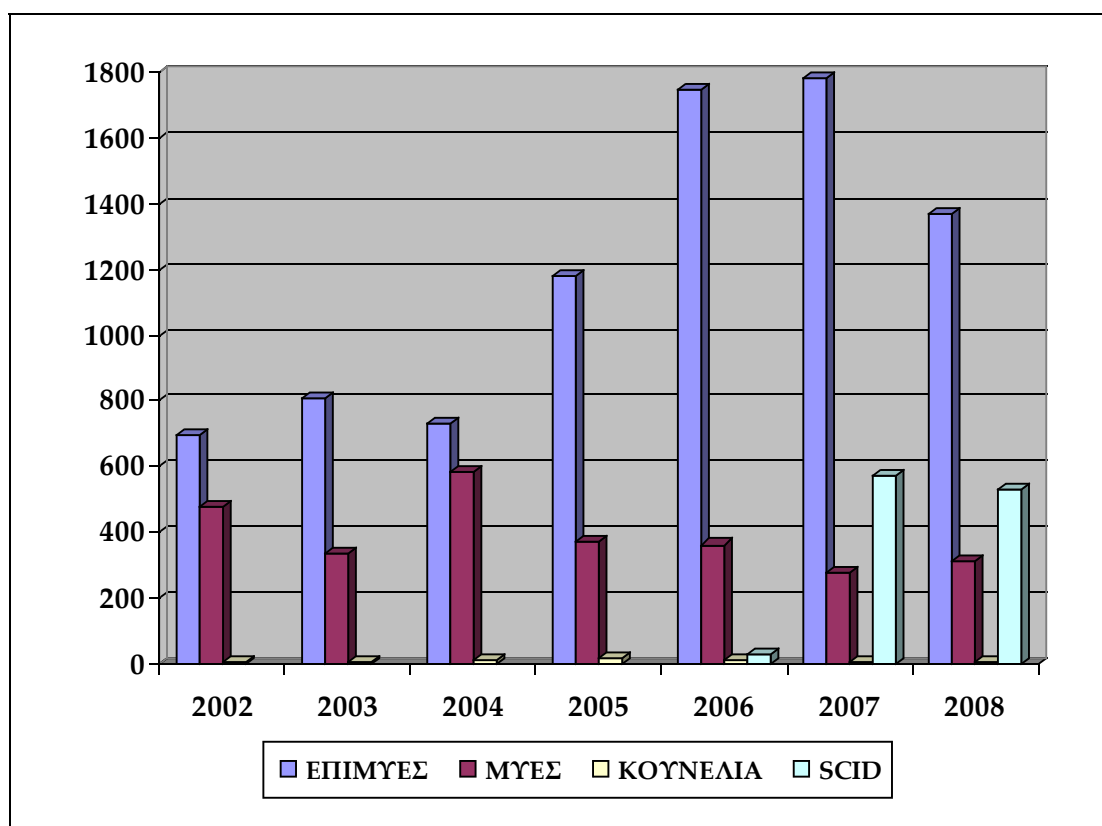
Το πρόγραμμα ΑΚΜΩΝ σε συνεργασία με την Φαρμακοβιομηχανία ELPEN, που χρηματοδοτήθηκε από τη Γ.Γ.Ε.Τ ολοκληρώθηκε.

Πραγματοποιήθηκαν και βρίσκονται σε εξέλιξη συνεργασίες με ομάδα ιατρών από το Θριάσιο Νοσοκομείο και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Αναπτύχθηκε νέα αποικία μεταλλαγμένων επιμυών RATS ETB σε συνεργασία με τη φαρμακοβιομηχανία ΕΛΠΕΝ

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΤΡΟΦΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ 2002-2008

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΔΙΑΘΕΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ



ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ LASER

Προσωπικό

Μαρίνα Σαγνού, Ερευνήτρια Δ'

Περιγραφή

Οι τρέχουσες δραστηριότητες της μονάδας περιλαμβάνουν:

Α) Τη μελέτη κυτταρικών, μοριακών και βιοχημικών ιδιοτήτων των κυττάρων και ιστών με την τεχνική της συνεστιακής μικροσκοπίας.

Β) Την εφαρμογή της συνεστιακής μικροσκοπίας προς αποτύπωση της επιφάνειας και τη διαπερατότητα νέων υλικών.

Γ) Εξέταση μονιμοποιημένων και ζώντων κυττάρων με τεχνικές ανοσοφθορισμού, αντίθεσης φάσης, Nomarsky, κλπ.

Πρόοδος για το 2008

Κατά τη διάρκεια του 2008, εμφανίστηκε αυξημένη ανάγκη για τη μελέτη μοριακών, κυτταρικών και βιοχημικών φαινομένων μέσω συνεστιακής μικροσκοπίας τόσο από το ΙΒ του ΕΚΕΦΕ «Δ» (παρεχόμενη υπηρεσία), όσο από εξωτερικούς φορείς όπως το Πανεπιστήμιο Αθηνών, το Γεωπονικό Πανεπιστήμιο, το Πολυτεχνείο καθώς και Νοσοκομειακές μονάδες.

Επιπλέον, η μελέτη επιφάνειας και διαπερατότητας νέων υλικών με συνεστιακή μικροσκοπία, είναι μια κατεύθυνση που άρχισε να διερευνάται και αφορά τόσο ερευνητές του ΕΚΕΦΕ «Δ» (παρεχόμενη υπηρεσία), όσο και εξωτερικούς φορείς, όπως Βιομηχανίες τεχνολογίας νέων υλικών.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ

Προσωπικό

Μεταξία Βλάση, Ερευνήτρια Α'

Μάνια Πελεκάνου, Ερευνήτρια Α'

Αγγελική Παναγιωτοπούλου, Ειδικός Τεχνικός Επιστήμονας

Περιγραφή

Το εργαστήριο παροχής εξειδικευμένων υπηρεσιών δημιουργήθηκε το 2003 και περιλαμβάνει δύο προϋπάρχοντα εργαστήρια: 1) το Κέντρο Κρυσταλλογραφίας Μακρομορίων (ΚΚΜ) και 2) το Εργαστήριο Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).

- Το ΚΚΜ περιλαμβάνει α) πλήρες σύστημα συλλογής κρυσταλλογραφικών δεδομένων μακρομορίων και β) φασματοπολωσίμετρο κυκλικού διχρωισμού. Το εργαστήριο λειτουργεί στο ΕΚΕΦΕ "Δ" από το 1998 και χρηματοδοτήθηκε από το πρόγραμμα ΕΠΕΤII της ΓΓΕΤ. Το ΚΚΜ λειτουργεί στα πλαίσια ενός δικτύου Ερευνητικών/Ακαδημαϊκών Φορέων που περιλαμβάνει τρία Ινστιτούτα του ΕΚΕΦΕ "Δ": 1) Ινστιτούτο Βιολογίας, 2) Ινστιτούτο Φυσικοχημείας και 3) Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων & Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων (ΙΡΡΠ), καθώς και τους παρακάτω εκτός ΕΚΕΦΕ "Δ" φορείς: Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Pasteur, Πανεπιστήμιο Πατρών και Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Το Εργαστήριο NMR περιλαμβάνει 1) φασματόμετρο NMR 250 MHz και 2) Φασματόμετρο NMR 500 MHz AVANCE DRX. Το δεύτερο όργανο αποκτήθηκε στα πλαίσια του έργου "Αναβάθμιση της οργανολογίας του ΕΚΕΦΕ "Δ" της ΓΓΕΤ και ανήκει από κοινού στα Ινστιτούτα Βιολογίας, ΡΡΠ και Φυσικοχημείας.

Πρόοδος κατά το 2008

Τα εργαστήρια Κρυσταλλογραφίας Μακρομορίων και NMR υποστηρίζουν τα ερευνητικά προγράμματα κυρίως των Ινστιτούτων Φυσικοχημείας, Βιολογίας και ΡΡΠ αλλά και άλλων Ινστιτούτων του "Δημοκρίτου" συμμετέχοντας έτσι καθοριστικά στο ερευνητικό και αναπτυξιακό έργο του Κέντρου. Επίσης παρέχουν υπηρεσίες σε εξωτερικούς χρήστες, κυρίως Ερευνητικούς/Ακαδημαϊκούς φορείς.

«ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ»

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Το Ινστιτούτο Βιολογίας συνεχίζει το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, το οποίο με επιτυχία διεξάγει κατά τα τελευταία τριάντα χρόνια. Το Πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνει:

- α) την μετεκπαίδευση νέων επιστημόνων στο μεταδιδακτορικό επίπεδο,
- β) την εκπόνηση διδακτορικών διατριβών και διπλωματικών εργασιών,
- γ) μαθήματα σε μεταπτυχιακό επίπεδο
- δ) κύκλους μαθημάτων στο πλαίσιο του Θερινού Σχολείου του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

Κατά το έτος 2008 ο αριθμός των επιστημόνων που εκπαιδεύονται σε μεταδιδακτορικό επίπεδο στο IB ανήλθε σε 16 και ο αριθμός των μεταπτυχιακών σπουδαστών που εκπονούν την διδακτορική τους διατριβή υπό την καθοδήγηση επιστημόνων του IB σε θέματα που έχουν οριστεί από τους αντίστοιχους επιστήμονες ανήλθε σε 27.

Μέσα στο 2008, 4 μεταπτυχιακοί φοιτητές του Ινστιτούτου περάτωσαν την διδακτορική τους διατριβή και πήραν τον τίτλο του διδάκτορα.

Εξάλλου 9 σπουδαστές από ΑΕΙ εκπονούν την διπλωματική τους εργασία στο IB και 4 κάνουν την πρακτική τους άσκηση. Από τους τελευταίους, 2 προέρχονται από πανεπιστήμια της αλλοδαπής και έκαναν την προβλεπόμενη από το αντίστοιχο πανεπιστήμιο πρακτική άσκηση σε εργαστήριο του IB.

Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος κατά το 2008 το IB οργάνωσε ένα μάθημα το οποίο παρακολούθησαν οι μεταπτυχιακοί σπουδαστές του IB και άλλων Ινστιτούτων του ΕΚΕΦΕ "Δ". Το μάθημα αυτό είναι:

- **Δομή της Χρωματίνης και Ρύθμιση Γονιδιακής Έκφρασης** [διδάξαντες: Α. Προμπονά, Β. Σοφianoπούλου, συντονίστρια: Β. Σοφianoπούλου]

Εξάλλου, επιστήμονες του IB έκαναν σειρά μαθημάτων και διαλέξεων στα πλαίσια μεταπτυχιακών προγραμμάτων των ΑΕΙ :

Συμμετοχή στη διδασκαλία του μεταπτυχιακού μαθήματος «Βιοχημεία» (Δρ. Η. Γεωργούση, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Κυτταρική σηματοδότηση διαμεμβρανικών υποδοχέων και Νέα Φάρμακα» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος «Βιοχημεία» (Δρ. Η. Γεωργούση, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Κυτταρική Γήρανση και Ιστοική Ομοιοστασία» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος ειδίκευσης στη Βιοχημεία (Δρ. Δ. Κλέτσας, Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Αθηνών)

Διδασκαλία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος εξειδίκευσης «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» του μαθήματος «Κυτταροκαλλιέργειες –Ιστοκαλλιέργειες» (Δρ. Δ. Κλέτσας και Χ. Πρατσίνης, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Ρύθμιση Κυτταρικής Αύξησης» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος εξειδίκευσης «Βιολογία του Καρκίνου» (Δρ. Δ. Κλέτσας, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Αθηνών)

Διδασκαλία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος εξειδίκευσης «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» του μαθήματος «Κυτταρικός Κύκλος: Σημεία Ελέγχου και Συνέπειες για την Φυσιολογική Λειτουργία του Κυττάρου» (Δρ. Θ. Σουρλίγκα, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Επαγωγή μηνυμάτων από εξωκυττάρια ουσία σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις: ρόλος των υποδοχέων αυξητικών παραγόντων, πρωτεογλυκανών και

ιντεγκρινών» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος Φυσιολογία-Ανοσολογία (**Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Αιτιοπαθογένεια και θεραπευτικές προσεγγίσεις του σακχαρώδους διαβήτη» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος Παθοβιοχημεία (**Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Μελέτη του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της ομοιόστασης των λιπιδίων του πλάσματος» στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών με κατεύθυνση Βιοχημεία (**Δρ. Α. Χρόνη**, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Λιποπρωτεΐνες και Αθηροσκλήρωση. Αθηροσκλήρωση και νόσος Alzheimer: κοινά αίτια» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος Βιοχημεία Ανθρώπου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών με κατεύθυνση Βιοχημεία (**Δρ. Α. Χρόνη**, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Αθηνών)

Διαλέξεις με τίτλο «Λειτουργική έκφραση και μελέτη διαμεμβρανικών μεταφορέων ανώτερων οργανισμών σε ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς» στα πλαίσια του μαθήματος Πρότυπα Συστήματα Μοριακής Μικροβιολογίας του μεταπτυχιακού προγράμματος εξειδίκευσης Μικροβιακής Βιοτεχνολογίας (**Δρ. Β. Σοφianoπούλου**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διδασκαλία της ενότητας «Εισαγωγή στην Υπολογιστική Γονιδιωματική» στα πλαίσια του διεπιστημονικού μεταπτυχιακού διπλώματος Βιοπληροφορικής (**Δρ. Ι. Αλμυράντης**, Τμήμα Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διδασκαλία στα πλαίσια του διατμηματικού μεταπτυχιακού προγράμματος του μαθήματος «Κλινικής Βιοχημείας – Μοριακής Διαγνωστικής» (**Δρ. Μ. Βλάση**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Διδασκαλία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος «Εισαγωγή στην Ερευνητική Μεθοδολογία» (**Δρ. Μ. Βλάση**, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Αθηνών)

Επίσης, τον Ιούλιο του 2008, στα πλαίσια του «Θερινού Σχολείου» του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» το Ινστιτούτο Βιολογίας πήρε μέρος με σειρά διαλέξεων των επιστημόνων του Ινστιτούτου σε σύγχρονα βιολογικά θέματα. Η συμμετοχή του επιστημονικού προσωπικού του Ινστιτούτου Βιολογίας στα μαθήματα αυτά παρουσιάζεται αναλυτικά στις επόμενες σελίδες του Απολογισμού.

Στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών πραγματοποιούνται επίσης σε τακτική βάση βιβλιογραφικά σεμινάρια και παρουσιάσεις ερευνητικής προόδου. Οι παρουσιάσεις αυτές γίνονται από όλους τους μεταπτυχιακούς σπουδαστές του Ινστιτούτου και συμπληρώνονται από επιστημονικά σεμινάρια που παρουσιάζονται από άλλους ερευνητές του Ινστιτούτου και από επισκέπτες άλλων Ελληνικών και ξένων εκπαιδευτικών και ερευνητικών ιδρυμάτων. Τα σεμινάρια του 2008 παρουσιάζονται αναλυτικά στις επόμενες σελίδες.

Στις εκπαιδευτικές δραστηριότητες του Ι.Β. θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν και οι ξεναγήσεις και ενημερώσεις των μαθητών της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και των φοιτητών της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης για τις οποίες Υπεύθυνος είναι ο **Δρ. Κ. Σταματάκης**.

**ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ/ΑΠΟΝΟΜΗ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΡΙΒΩΝ 2008**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΣΤΟ Ι.Β.	ΠΑΝ/ΜΙΟ
Μαρία Μπιλλίνη	Μελέτη αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο κυανοβακτήριο <i>Synechococcus</i> sp. PCC 7942	Β. Σοφianoπούλου & Κ. Σταματάκης	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών
Ευαγγελία Μώρου	Χαρτογράφηση των θέσεων σύζευξης των οπιοειδών υποδοχέων με τις G πρωτεΐνες και τους τελεστές τους	Η. Γεωργούση	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών
Αργύρης Ταλαμάγκας	Ιντεγκρινο-εξαρτώμενη ρύθμιση κολλαγονασών (MMPs) από την αμυλοειδική β πρωτεΐνη. Πιθανός ρόλος της κολλαγονάσης Β (MMP-9) στον μεταβολισμό της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP)	Ε. Τσιλιμπάρη & Α. Τζίνια	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών
Σταματία Τζανοπούλου	Σύνθεση και αξιολόγηση συμπλόκων του τεχνητίου και ρηνίου ως πιθανών ραδιοφαρμάκων	Μ. Πελεκάνου	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
(στα πλαίσια του Θερινού Σχολείου – Ιούλιος 2008)

ΗΜΕΡ.	ΟΜΙΛΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ
7/7/08	Δρ. L. Swevers Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Παρεμπόδιση της μετάδοσης της ελονοσίας μέσω της παρέμβασης στο οσφρητικό σύστημα του κουνουπιού
8/7/08	Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη – Δρ. Γ. Δροσοπούλου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Γονίδια και ασθένειες: συνδέοντας τη μοριακή βιολογία με την παθολογία
8/7/08	Δρ. Α. Χρόνη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Καρδιαγγειακή νόσος και νόσος του Alzheimer: κοινοί παράγοντες κινδύνου
8/7/08	Δρ. Β. Σοφianoπούλου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί ως πρότυπο σύστημα μελέτης μεταφορέων νευροδιαβιβαστών του κεντρικού νευρικού συστήματος των θηλαστικών
8/7/08	Δρ. Η. Γεωργούση Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Νέα φάρμακα και επταελικοειδείς: το παρόν και το μέλλον
9/7/08	Δρ. Ι. Αλμυράντης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Εισαγωγή στη μελέτη του γονιδιώματος με χρήση στατιστικών και πιθανοκρατικών μεθόδων. Κατά πόσον είναι δυνατή μια «γλωσσολογική περιγραφή» του γενετικού κειμένου
9/7/08	Δρ. Μ. Σαγνού – Δρ. Μ. Πελεκάνου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η απεικόνιση της ασθένειας
11/7/08	Δρ. Θ. Σουρλίγκα Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ιστονικές Ποικιλομορφίες και Μεταφραστικές Τροποποιήσεις: Βασικοί Παράγοντες για την Στερεοδιαμόρφωση της Χρωματίνης κατά την Γήρανση κα Απόπτωση
16/7/08	Δρ. Δ. Κλέτσας Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Κυτταρική γήρανση και ιστική ομοιοστασία

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ 2008
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΗΜΕΡ.	ΟΜΙΛΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ
7/1/08	Δρ. Ε. Δερμιτζάκης The Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK	Causes and patterns of regulatory variation in the human genome
24/1/08	Π. Καρκούλης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μια διαδικασία μη-αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου, <i>entosis</i> , η οποία προκύπτει με εισβολή κυττάρου από κύτταρο
8/2/08	Δρ. Ι. Ταλιανίδης ΕΚΕΒΕ «Φλέμινγκ»	Transcriptional cross-regulatory circuits controlling liver development
14/2/08	Δρ. Η. Γεωργούση Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ" (από τον κύκλο σεμιναρίων του Ιν. Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων)	Η αλληλεπίδραση των οπιοειδών υποδοχέων με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες πυροδοτεί νέα σηματοδοτικά μονοπάτια
15/2/08	Δρ. Α. Πίντζας Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών & Βιοτεχνολογίας, ΕΙΕ	Γονιδιωματική των καρκινικών μεταλλάξεων και νέες στοχευμένες θεραπείες
29/2/08	Καθ. Α. Γραβάνης Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Κρήτης	Neurosteroids as endogenous modulators of neuronal survival and neurogenesis
14/3/08	Δρ. Γ. Θηραίος Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας, ΙΤΕ	Η ζωή όπως τη νιώθει ένας μεταγραφικός παράγοντας
26/3/08	Καθ. Γ. Νίκολης Université Libre de Bruxelles (Σεμινάριο που οργανώθηκε από την Ομάδα Πολύπλοκων Συστημάτων και Εφαρμογών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» του Ιν. Βιολογίας και του Ιν. Φυσικοχημείας)	Nonlinear dynamics and self-organization in the presence of metastable phases
28/3/08	Δρ. Π. Συντιχάκη Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας, ΙΤΕ	Γενετική βάση της γήρανσης σε οργανισμούς – μοντέλα
4/4/08	Καθ. Α. Λάζου Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Θεσσαλονίκης	Σηματοδοτικοί μηχανισμοί στην παθοφυσιολογία των καρδιοκυττάρων: υπερχροφία ή απόπτωση;
12/4/08	Prof. I. Martinez Faculty of Medicine, University of Tromso, Norway	Cartilage physiology and repair
17/4/08	Π. Καρκούλης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μελέτη μηχανισμών μεταγωγής σήματος μετά από επίδραση χημειοθεραπευτικών παραγόντων στον ανθρώπινο καρκίνο
17/4/08	Κ. Ιωαννίδης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Πυρηνικοί Πολυεδρικοί ιοί Λεπιδοπτερών εντόμων: μοριακός χαρακτηρισμός και χρήση σε εφαρμογές βιοτεχνολογίας
7/5/08	Prof. J. Herms Centre for Neuropathology and	In vivo 2-Photon imaging in neurodegenerative diseases: Tracking down structural correlates of

	Prion Research , University of Munich	synaptic failure
8/5/08	Ν. Τσοτάκος Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μηχανισμοί ελέγχου της καταστολής της αντιπροσκολλητικής πρωτεΐνης ποδοκαλυκίνης σε ανθρώπινα ποδοκύτταρα που εκτίθενται σε διαβητικές συνθήκες
15/5/08	Ε. Σαλπέα Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Επιγενετικές αλλαγές των ιστονών στην περιοχή γονιδίων των οποίων η έκφραση αλλάζει κατά τη διαφοροποίηση και τη γήρανση
15/5/08	Α. Ρεπούσκου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Κιρκαδικό ρολόι και ακετυλίωση ιστονών: Μελέτη της αλληλεπίδρασής τους με τον κυτταρικό κύκλο σε in vitro συστήματα κυττάρων ποντικού
23/5/08	Δρ. Π. Σιδεράς Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών	Role of Activins in respiratory pathophysiology
29/5/08	Μ. Ξυδούς Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η Επίδραση των Επιπέδων Ακετυλίωσης των Ιστονών στη Ρύθμιση του Βιολογικού Ρολογιού: Επιπτώσεις στην Κυτταρική Λειτουργία
3/6/08	Δρ. Ε. Ρεμπούτσικα ΕΚΕΒΕ «Φλέμινγκ»	Stem cells pull their SOX up
6/6/08	Καθ. Δ. Κυριακίδης Εθνικό ίδρυμα Ερευνών	Από έναν παρεμποδιστή της βιοσύνθεσης των πολυαμινών σε ένα ρυθμιστικό παράγοντα μεταγραφής
26/6/08	Κ. Ρουμελιώτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Παράγοντες έκφρασης, τοπογένεσης και λειτουργίας μεταφορέων όξινων αμινοξέων
10/7/08	Σ. Αλιμπέρτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ο ρόλος των Μοριακών Συνοδών Πρωτεϊνών στη ρύθμιση κινασών στα θηλαστικά
24/7/08	Μ. Κοστομοίρη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Επίδραση της ολεουροπεΐνης στο μεταβολισμό της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP)»
24/7/08	Ι. Βαγγελάτος Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Διερεύνηση του ρόλου των κινασών καζεΐνης τυπου Ι στην τοπογένεση μεταφορέων αμινοξέων στον <i>Aspergillus nidulans</i> »
11/9/08	Μ. Παπακωνσταντίνου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Αλληλεπιδράσεις των οπιοειδών υποδοχέων με διάφορες πρωτεΐνες. Χαρακτηρισμός νέων σηματοδοτικών μονοπατιών
25/9/08	Α. Δημόζη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μελέτη της έκφρασης των IGF-binding proteins σε γηρασμένα κύτταρα
25/9/08	Μ. Παπαδοπούλου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η μελέτη της επαγόμενης από γ ακτινοβολία των πνευμονικών στρωματικών ινοβλαστών και ο ρόλος της στην αλληλεπίδραση με τα καρκινικά κύτταρα
2/10/08	Δρ. Μ. Βέρρας Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Στάνφορντ, ΗΠΑ	Επίδραση του μικροπεριβάλλοντος των καρκινικών όγκων στο μονοπάτι σηματοδότησης Wnt

18/6/07	Δρ. Ι. Αλμυράντης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ" (Σεμινάριο που οργανώθηκε από την Ομάδα Πολύπλοκων Συστημάτων και Εφαρμογών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» και το Ιν. Βιολογίας)	Alu and LINE1 distributions in the human chromosomes: Evidence of global genomic organization expressed in the form of power laws
---------	---	--

«ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ»

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2008

1. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΩΝ

ΕΙΣΡΟΕΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ				
	464	ΕΠΑΝ ΥΠΟΔΟΜΩΝ (ΙΒ, ΙΦΧ, ΙΕΥ)	ΑΡΙΣΤΕΙΑ	ΑΚΜΩΝ	ΠΕΠ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΥΠΟΛΟΙΠΟ 2007	36.900,17	214.152,92	104,36	-31.108,64	3.049,60
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ – ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΕΚΕΦΕ "Δ"	30.000,00	40.000,00	20.000,00	0,00	15.000,00
ΣΥΓΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΡΓΩΝ	17.553,95	298.080,00	85.952,97	21.046,81	62.933,00
ΤΙΜΟΛΟΓΙΑ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ	0,00	0,00	0,00	46.053,92	0,00
ΔΩΡΕΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΆΛΛΕΣ ΠΗΓΕΣ - ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ ΔΑΝΕΙΣΜΩΝ	5.994,33	12.703,06	6.417,19	10.600,00	0,00
ΣΥΝΟΛΟ ΕΙΣΡΟΩΝ	90.448,45	564.935,98	112.474,52	46.592,09	80.982,60

ΕΚΡΟΕΣ	Ι.Β.				
ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	9.727,11	287.600,18	13.779,62	30.934,44	1.923,43
ΑΝΑΛΩΣΙΜΑ	2.547,63	0,00	79.664,96	22.329,87	68.016,72
ΑΜΟΙΒΕΣ	14.710,00	0,00	0,00	27.850,33	6.000,00
ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΙΣ	620,91	0,00	4.022,45	0,00	0,00
ΆΛΛΑ ΕΞΟΔΑ	23.557,38	0,00	0,00	3.028,32	0,00
ΔΕΣΜΕΥΣΕΙΣ-ΠΡΟΚΑΤΑΒΟΛΕΣ	899,64	0,00	0,00	645,36	0,00
ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ΚΟΝΔΥΛΙΩΝ - ΑΠΟΣΤΟΛΕΣ ΠΟΣΩΝ	6.163,15	0,00	0,00	18.200,00	0,00
ΣΥΝΟΛΟ ΔΑΠΑΝΩΝ	58.225,82	287.600,18	97.467,03	102.988,32	75.940,15

2. ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΚΟΝΔΥΛΙΑ ΤΑΚΤΙΚΟΥ ΠΡΟΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ - Τ.Π.

ΥΓΡΟ ΑΖΩΤΟ – ΕΝΟΙΚΙΟ ΔΕΞΑΜΕΝΗΣ ΑΖΩΤΟΥ	6.332,01
ΤΡΟΦΗ ΜΥΩΝ	4.987,84

<u>ΣΥΝΟΛΟ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΑΠΟ Τ.Π.</u>	11.319,8 5
---------------------------------------	---------------

3. ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ (Περιλαμβάνονται και τα προγράμματα της ΓΓΕΤ που διαχειρίζεται η Δ/ση του ΙΒ)

ΠΗΓΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ (αριθμός προγραμμάτων)	ΥΨΟΣ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ (σε ΕΥΡΩ)			
	Πρόγραμμα Α	Πρόγραμμα Β	Πρόγραμμα Γ	ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ
Ευρωπαϊκή Ένωση (5)	261.931	179.456		441.387
Γενική Γραμματεία Έρευνας & Τεχνολογίας (15)	492.462	68.068	15.500	576.030
Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης (2)	11.983	-	-	11.983
International Atomic Energy Agency (IAEA) (1)	-	-	500	500
Aspis Bank (1)	-	-	5.000	5.000
Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (1)	-	-	500	500
Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος (1)	3.000	-	-	3.000
Bristol Myers Squibb (1)	15.000	-	-	15.000
ΣΥΝΟΛΟ	784.376	247.524	21.500	1.053.400

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

	Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α			ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ
	A	B	Γ	
Ερευνητές	10	7	4	22*
Ειδικοί Τεχνικοί Επιστήμονες	-	1	1	2
Ομότιμοι & Συνεργαζόμενοι Ερευνητές	2	4	1	7
Μεταδιδακτορικοί Συνεργάτες	6	7	3	16
Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	19	6	2	27
Συνεργαζόμενοι Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	11	-	4	15
Πτυχιούχοι Συνεργάτες	-	-	1	2 ^ε
Άλλοι Εκπαιδευόμενοι & Διπλωματικοί Φοιτητές	12	10	-	22
Τεχνικό Προσωπικό	2	4	-	9 [@]
Διοικητικό Προσωπικό	-	-	-	2
Σύνολο Προσωπικού	62	39	16	124
Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά με Κριτές	17	12	8	37
Μέσος Όρος Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων ανά Ερευνητή	1.6	1.71	2	1.68
Σύνολο Παραγόντων Απήχησης (Impact Factor) Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων (αριθμός υπολογιζόμενων δημοσιεύσεων)	59.384 (17)	31.118 (12)	24.071 (8)	114.573 (37)
Μέσος Όρος Παραγόντων Απήχησης Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων	3.493	2.593	3.008	3.096
Μονάδες Παραγόντων Απήχησης ανά Ερευνητή	5.938	4.445	6.017	5.207
Δημοσιεύσεις σε Τόμους ή Βιβλία Πρακτικών Συνεδρίων (Διεθνών και Ελληνικών)	14	4	2	20
Μέσος Όρος Δημοσιεύσεων σε Πρακτικά Συνεδρίων ανά Επιστήμονα (Διεθνών και Ελληνικών)	1.4	0.571	0.5	0.909
Σύνολο Δημοσιεύσεων	31	16	10	57
Μέσος Όρος Δημοσιεύσεων ανά Ερευνητή	3	2.285	2.5	2.545
Ετεροαναφορές	596	224	71	896*
Διεθνή Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας	-	-	-	-
Ελληνικά Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας	-	-	-	-
Παρουσιάσεις σε Διεθνή Συνέδρια	36	10	4	50
Μέσος Όρος Παρουσιάσεων σε Διεθνή Συνέδρια ανά Ερευνητή	3.6	1.428	1	2.272
Παρουσιάσεις σε Ελληνικά Συνέδρια	20	3	4	27
Μέσος Όρος Παρουσιάσεων σε Ελληνικά Συνέδρια ανά Ερευνητή	2	0.3	1	1.227
Σύνολο Παρουσιάσεων σε Συνέδρια	56	13	8	77
Μέσος όρος Παρουσιάσεων σε Συνέδρια ανά Ερευνητή	5.6	1.857	2	3.5

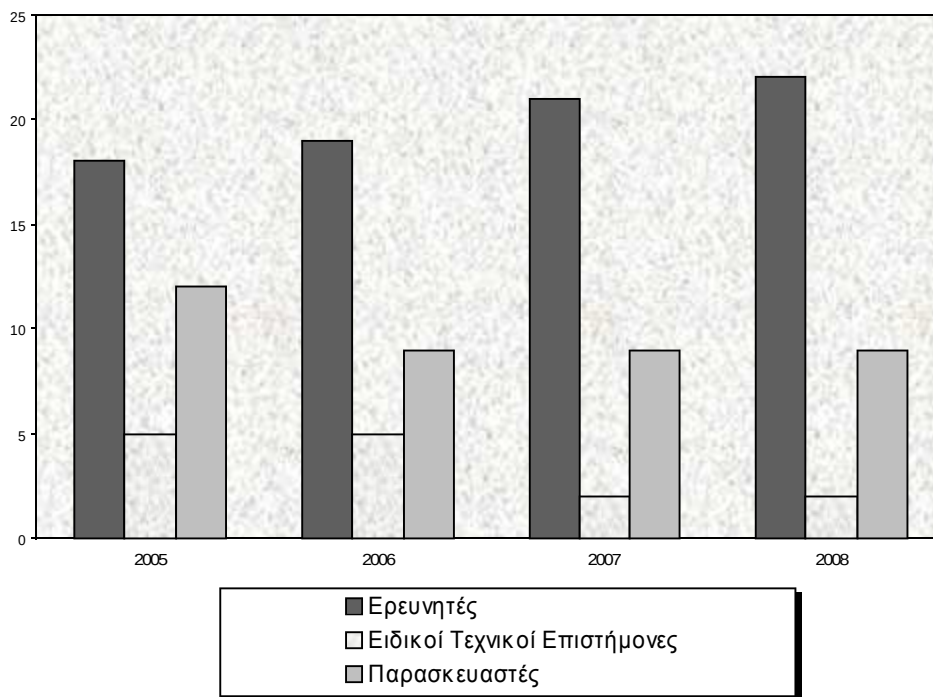
*Συμπεριλαμβάνεται 1 Ερευνήτρια της Μονάδας Ιστικών Μοσχευμάτων

@Συμπεριλαμβάνονται 2 Τεχνικοί που απασχολούνται στη Μονάδα Πειραματοζώων και 1 Τεχνικός της Μονάδας Ιστικών Μοσχευμάτων

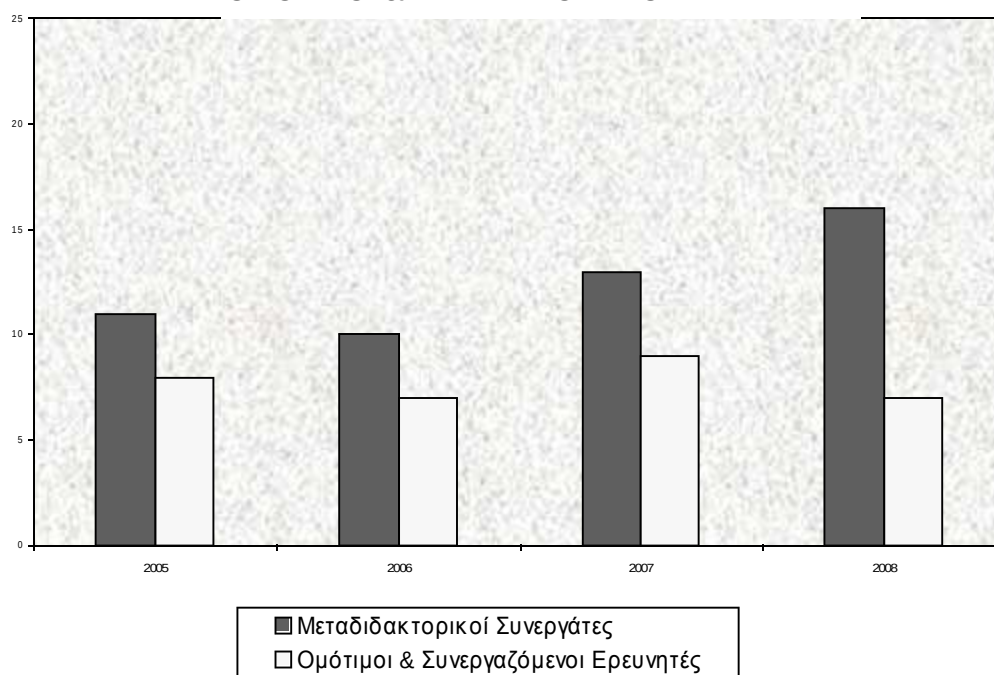
ε Συμπεριλαμβάνεται 1 πτυχιούχος Συνεργάτης της Μονάδας Ιστικών Μοσχευμάτων

**ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Ι.Β.
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005 – 2008**

"ΜΟΝΙΜΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ"



**"ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ,
ΟΜΟΤΙΜΟΙ & ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ"**

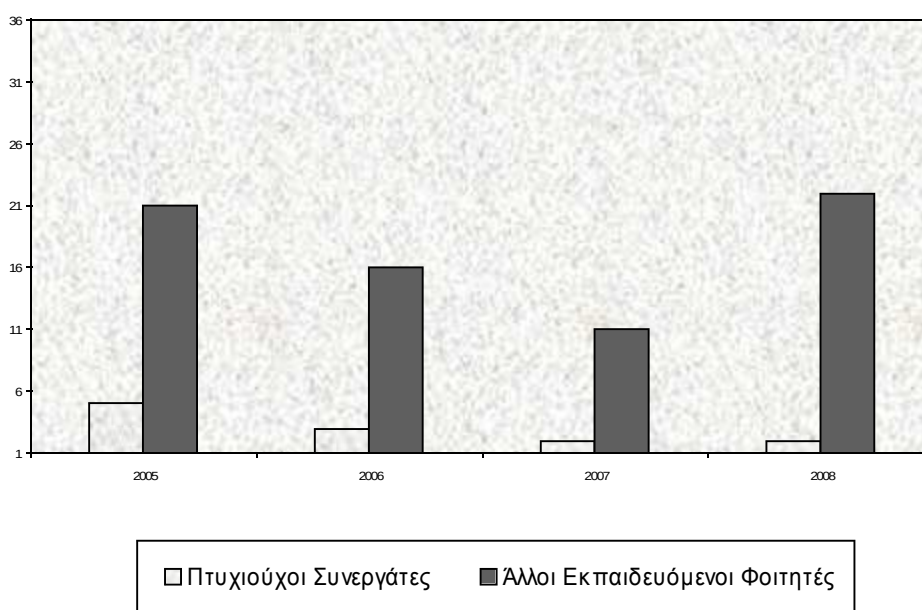


**ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Ι.Β.
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005 – 2008**

"ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ"

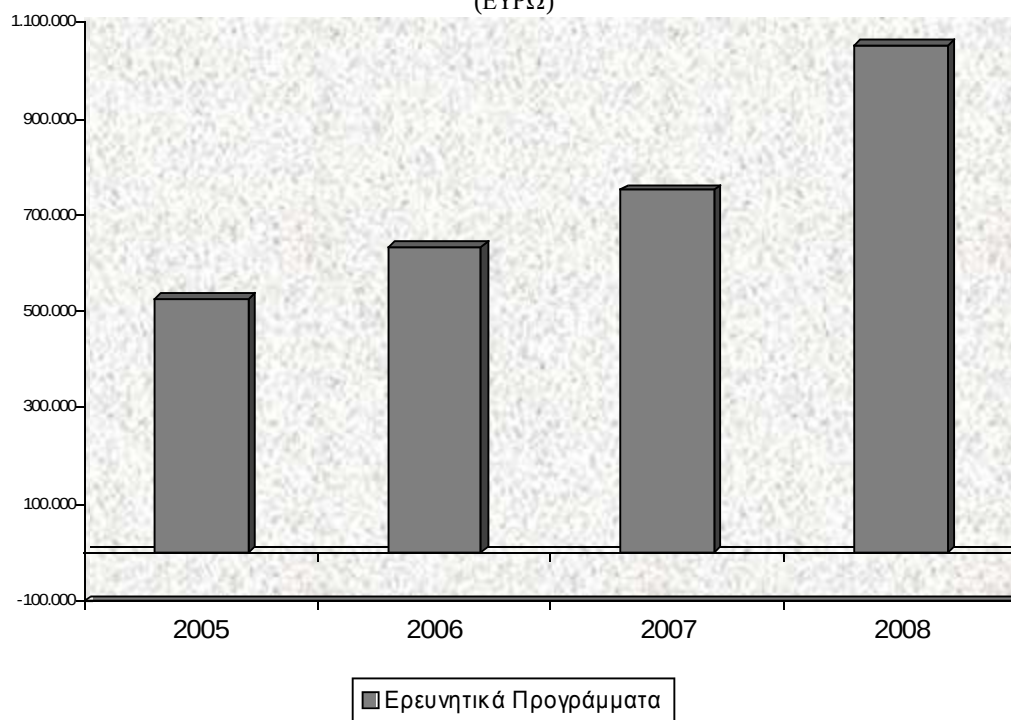


"ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΚΑΙ ΆΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ"



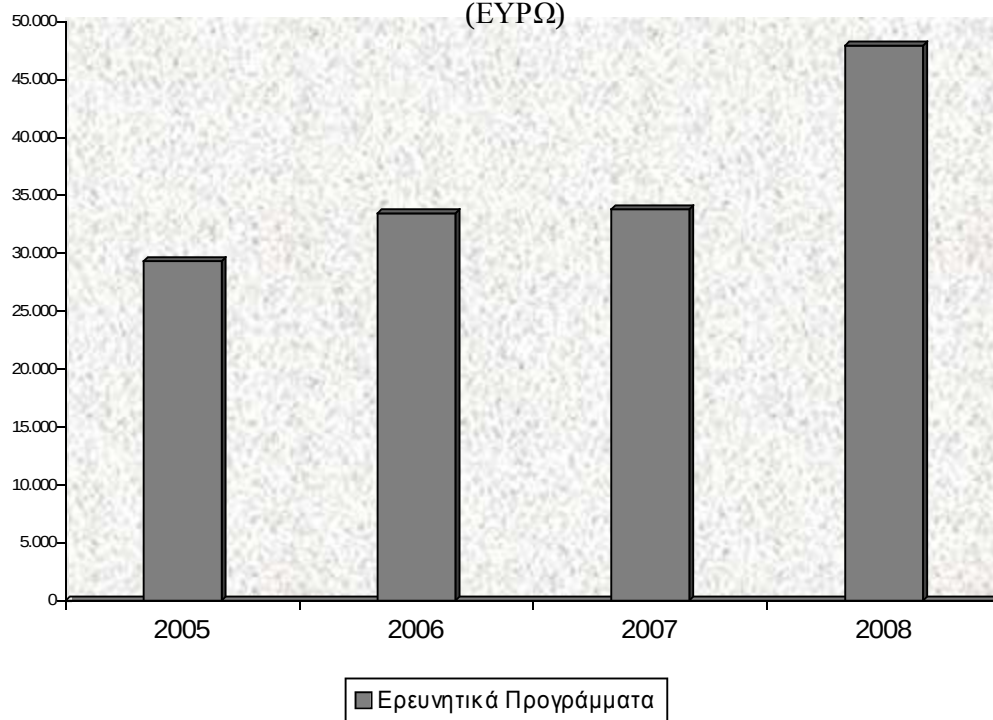
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005-2008**

(ΕΥΡΩ)

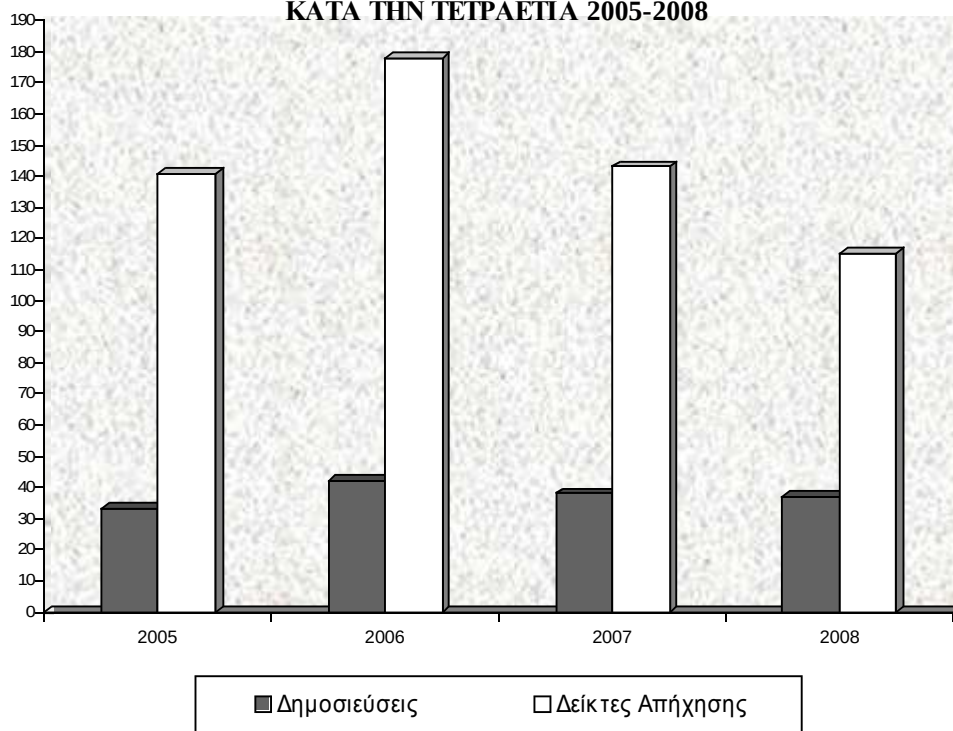


**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005-2008 ΑΝΑ ΕΡΕΥΝΗΤΗ**

(ΕΥΡΩ)



**ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΙ ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ (IMPACT FACTORS)
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005-2008**



**ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΙ ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ (IMPACT FACTORS)
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2005-2008 ΑΝΑ ΕΡΕΥΝΗΤΗ**

