

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

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2009

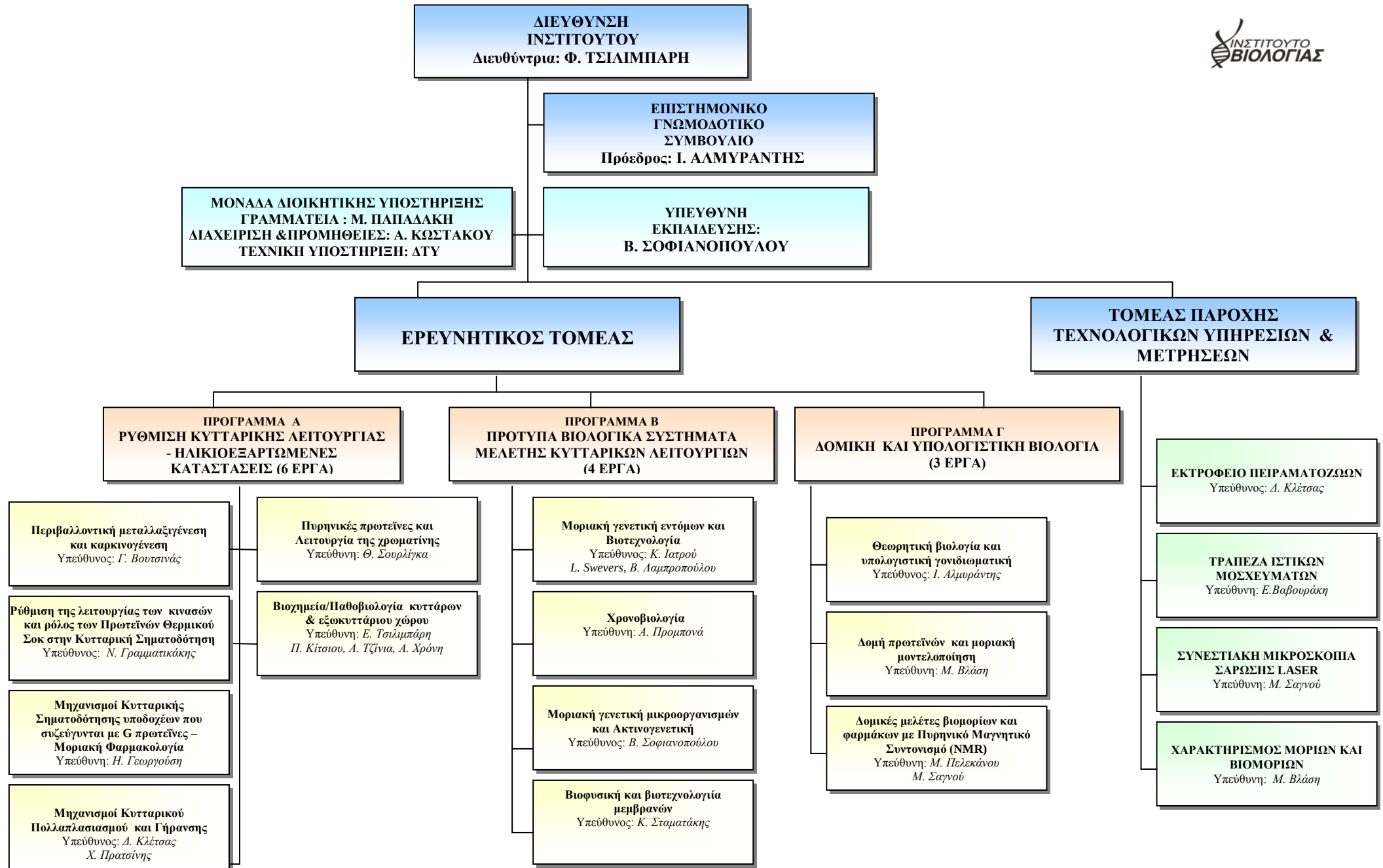
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2010

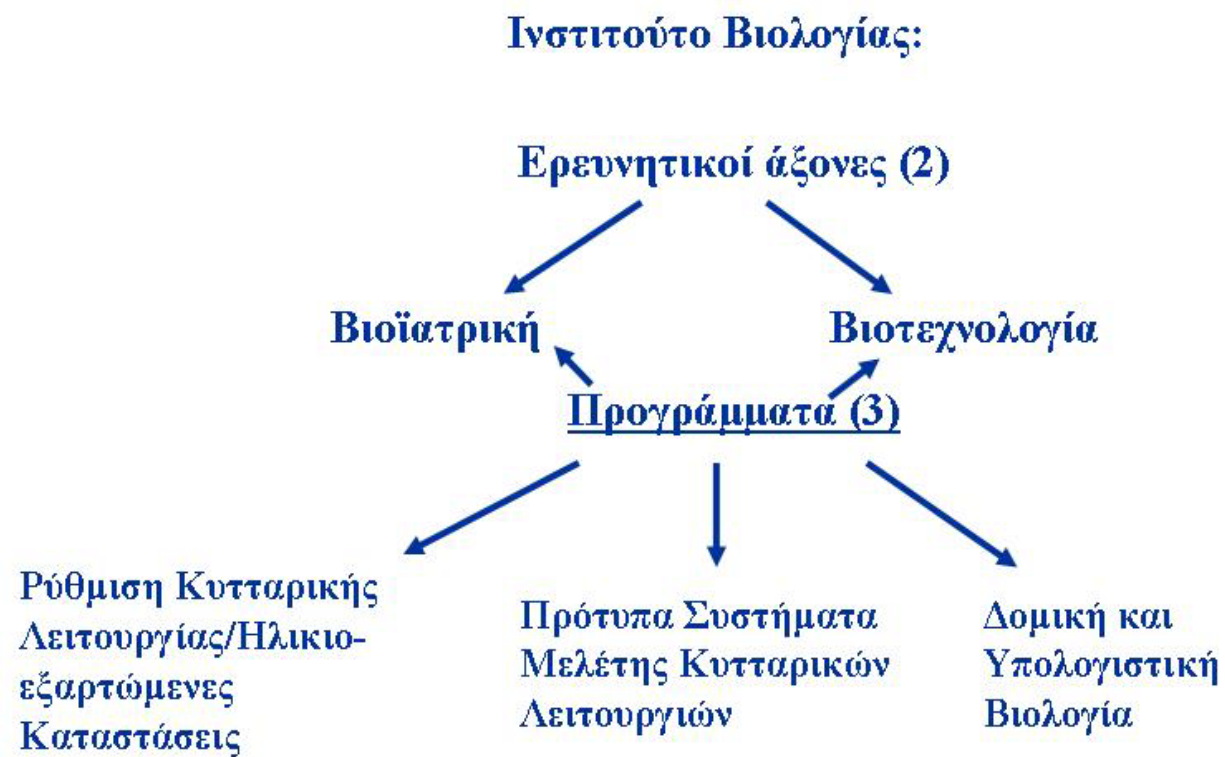
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΜΜΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	4	
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ & ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	5	
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ	6	
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ	6	
ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ	6	
ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	6	
ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΕΧΝΙΚΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ.....	6	
ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ	7	
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΙ ΥΠΑΛΛΗΛΟΙ.....	7	
ΟΜΟΤΙΜΟΙ & ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ.....	7	
ΜΕΤΑΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ	7	
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ	8	
ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ.....	8	
ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ	8	
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ	9	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10	
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α : «ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΗΛΙΚΙΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ»	11	
Γ. ΒΟΥΤΣΙΝΑΣ :	Περιβαλλοντική Μεταλλαξιγένεση και Καρκινογένεση	12
Η. ΓΕΩΡΓΟΥΣΗ :	Μηχανισμοί Κυτταρικής Σηματοδότησης Υποδοχέων που συζεύγνυνται με G Πρωτεΐνες - Μοριακή Φαρμακολογία	18
Ν. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΑΚΗΣ :	Ρύθμιση της Λειτουργίας των Κινασών και Ρόλος των Πρωτεϊνών Θερμικού Σοκ στην Κυτταρική Σηματοδότηση	24
Δ. ΚΛΕΤΣΑΣ :	Μηχανισμοί Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού και Γήρανσης	25
Θ. ΣΟΥΡΛΙΓΚΑ :	Πυρηνικές Πρωτεΐνες και Λειτουργία της Χρωματίνης	34
Φ. ΤΣΙΛΙΜΠΑΡΗ -Α. ΤΖΙΝΙΑ		
Π. ΚΙΤΣΙΟΥ- Α. ΧΡΟΝΗ -		
Γ. ΔΡΟΣΟΠΟΥΛΟΥ:	Βιοχημεία/ Παθοβιολογία Κυττάρων & Εξωκυττάρου Χώρου	40
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Β : «ΠΡΟΤΥΠΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ».....	51	
Κ. ΙΑΤΡΟΥ - L. SWEVERS		
Β. ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ :	Μοριακή Γενετική Εντόμων και Βιοτεχνολογία	52
Μ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ :	Υπό Ένταξη.....	63
Α. ΠΡΟΜΠΟΝΑ:	Χρονοβιολογία	67
Β. ΣΟΦΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ:	Μοριακή Γενετική Μικροοργανισμών και Ακτινογενετική	69

Κ. ΣΤΑΜΑΤΑΚΗΣ:	Βιοφυσική και Βιοτεχνολογία Μεμβρανών	76
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Γ :	«ΔΟΜΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»	78
Ι. ΑΛΜΥΡΑΝΤΗΣ:	Θεωρητική Βιολογία και Υπολογιστική Γονιδιωματική	79
Μ. ΒΛΑΣΗ:	Δομή Πρωτεϊνών και Μοριακή Μοντελοποίηση	81
Μ. ΠΕΛΕΚΑΝΟΥ:	Δομικές Μελέτες Βιομορίων και Φαρμάκων με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό (NMR).....	86
ΜΟΝΑΔΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ.....		92
ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ		93
ΕΚΤΡΟΦΕΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ		95
ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ LASER		967
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ.....		98
«ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ»		99
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ		100
ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ/ΑΠΟΝΟΜΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΡΙΒΩΝ 2009		102
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΟ ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ 2009		103
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ 2009.....		104
«ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ».....		106
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2009.....		107
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ		109
ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ 2006-2009		110
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ & ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ 2006-2009.....		112
ΕΤΕΡΟΑΝΑΦΟΡΕΣ 2006-2009		113

ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΜΜΑ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ





ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

Τσιλιμπάρη Φωτεινή

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

Κλέτσας Δημήτρης
Πελεκάνου Μαρία
Σοφianoπούλου Βασιλική
Τσιλιμπάρη Φωτεινή

ΒΑΘΜΙΔΑ Β' (Κύριοι Ερευνητές)

Βουτσινάς Γεράσιμος
Γεωργούση Ζαφειρούλα-Ηρώ
Γραμματικάκης Νίκος
Λαμπροπούλου Βασιλική
Προμπονά Αναστασία
Σταματάκης Κωνσταντίνος
Swevers Luc
Τζίνια Αθηνά
Χρόνη Αγγελική

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

ΒΑΘΜΙΔΑ Γ' (Εντεταλμένοι Ερευνητές)

Βαβουράκη Ελένη
Κίτσιου Παρασκευή
Κωνσταντοπούλου Μαρία
Σουρλίγκα Θωμαΐς

Δρ. Φαρμακοποιός
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιολόγος
Δρ. Βιολογίας

ΒΑΘΜΙΔΑ Δ' (Δόκιμοι Ερευνητές)

Δροσόπουλου Γαρυφαλιά
Πρατσίνης Χάρης
Σαγνού Μαρίνα

Δρ. Βιολόγος
Δρ. Χημικός
Δρ. Βιολόγος/ Χημικός

ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΕΧΝΙΚΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ

Παναγιωτοπούλου Αγγελική
Στεφάνου Δήμητρα

Βιοχημικός
Γεωπόνος

ΤΕΧΝΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Αργύρη Λέττα
Αυγέρας Σωκράτης
Δουλγερίδης Γεώργιος
Ζαφειρόπουλος Ιωάννης
Κάκκος Στυλιανός
Κοπανέλης Δημήτρης
Κωτσοπούλου Ελένη
Πανταζή-Μαζωμένου Αναστασία
Στέφου Βασιλική

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»)
Βαμβακάς Σωτήριος – Σπυρίδων (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
Βλαχάκης Δημήτρης (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
Efrose Rodica (Πρόγραμμα)
Κούσης Κωνσταντίνος (Πρόγραμμα)
Λαγός Δημήτρης (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
Μαρτίνου Κέλλυ (Άλλες Πηγές)
Μπενάκη Δήμητρα (ΕΚΕΦΕ «Δ»)
Σίσκος Ηλίας (Άλλες πηγές)
Τσίτουρα Παναγιώτα (Πρόγραμμα)
Φούρλα Δανάη (Πρόγραμμα)
Φραγκούλη Αποστολία (ΕΚΕΦΕ «Δ»)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Γεωργούση Η.
Κλέτσας Δ.
Βλάση Μ.
Ιατρού Κ.
Ιατρού Κ.
Σοφianoπούλου Β.
Κωνσταντοπούλου Μ.
Πελεκάνου Μ.
Κωνσταντοπούλου Μ.
Ιατρού Κ.
Γεωργούση Η.
Τσιλιμπάρη Ε.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Φοιτητής/τρια (Υποστήριξη)

Αλιμπέρτη Σοφία (Εσωτ. Υπότροφος)
 Βαγγελάτος Ιωάννης (Εσωτ. Υπότροφος)
 Γαλέου Αγγελική (Εσωτ. Υπότροφος)
 Γεωργαντά Ειρήνη (Πρόγραμμα)
 Δανιήλ Γιώργος (Πρόγραμμα, MSc)
 Δάφνης Γιώργος (Πρόγραμμα)
 Δημόζη Αναστασία (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Ιωαννίδης Κωνσταντίνος (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Καποδίστρια Κατερίνα (Εσωτ. Υποτρόφος)
 Καρκούλης Παναγιώτης (Εσωτ. Υπότροφος)
 Κούτμος Θεόδωρος (Εσωτ. Υπότροφος)
 Κωνσταντίνου Βασίλειος (Πρόγραμμα)
 Κωστομοίρη Μυρτώ (Εσωτ. Υπότροφος)
 Λεοντιάδης Λεωνίδας (Εσωτ. Υπότροφος)
 Μαγκριώτη Χριστιάννα (Πρόγραμμα)
 Μαυρογονάτου Ελένη (Εσωτ. Υπότροφος)
 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)
 Τσαγκαράκη Ιωάννα (Εσωτ. Υπότροφος)
 Τσοτάκος Νίκος (Εσωτ. Υπότροφος)
 Χανδρής Παναγιώτης (Εσωτ. Υποτρόφος)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Γραμματικάκης Ν.
 Σοφianoπούλου Β.
 Προμπονά Α.
 Γεωργούση Η.
 Χρόνη Α. – Ολοκλήρωσε
 Χρόνη Α.
 Κλέτσας Δ.
 Ιατρού Κ.
 Κίτσιου Π.
 Βουτσινάς Γ.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Κλέτσας Δ.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Γεωργούση Η.
 Ιατρού Κ.
 Κλέτσας Δ. – Ολοκλήρωσε
 Σοφianoπούλου Β.
 Σουρλίγκα Θ. – Ολοκλήρωσε
 Σουρλίγκα Θ.
 Κλέτσας Δ.
 Γεωργούση Η.
 Προμπονά Α.
 Σοφianoπούλου Β – Ολοκλήρωσε
 Σουρλίγκα Θ.
 Τζίνια Α. /Τσιλιμπάρη Ε.
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Κλέτσας Δ.

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ

Συνεργάτης

Σελλής Διαμαντής (MSc)
 Ραπτόπουλος Δημήτρης (Δρ. Βιολογίας – Ειδικός Συνεργάτης)

Υπεύθυνος Ερευνητής ΙΒ

Βλάση Μ.
 Ιατρού Κ.

ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Φοιτητής/τρια (Πανεπιστήμιο)

Αθανασοπούλου Λαμπρινή (Εθνικό Μετσόβιο
 Πολυτεχνείο, MSc)
 Αναστασίου Δήμητρα (Παν. Αθηνών)
 Αρματάς Ανδρέας (Παν. Αθηνών, MSc)
 Βερούτη Σοφία (Παν. Αθηνών)
 Βεστάκη Κατερίνα (Παν. Αθηνών, MSc)
 Καχρίλας Στέφανος (Παν. Αθηνών)
 Κλιμόπουλος Αλέξανδρος (Παν. Αθηνών, MSc)
 Κωνσταντακάτου Ευμορφία (Παν. Αθηνών)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Αλμυράντης Ι.
 Βουτσινάς Γ.
 Κλέτσας Δ. – Ολοκλήρωσε
 Τσιλιμπάρη Ε.
 Βουτσινάς Γ. – Ολοκλήρωσε
 Βουτσινάς Γ.
 Αλμυράντης Ι.
 Βουτσινάς Γ.

Λαγοπάτη Νεφέλη (Εθνικό Μετσόβειο Πολυτεχνείο)
 Οικονομόπουλος Σπύρος (Παν. Αθηνών, MSc)
 Πολυχρονόπουλος Δημήτρης (Παν. Αθηνών, MSc)
 Ράπτη Αικατερίνη – Μαρία (Παν. Αθηνών, MSc)
 Τάρτας Αθανάσιος (Παν. Πατρών)
 Τσιάγκας Γιάννης (Παν. Αθηνών, MSc)
 Χρυσούλη Στεφανία (Παν. Αθηνών, MSc)

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Φοιτητής/τρια (Πανεπιστήμιο)

Αντωνίου Δάφνη (Παν. Αθηνών)
 Αρβανίτη Μαρία (Παν. Αθηνών)
 Κρεζιάς Γιώργος (Παν. Αθηνών)
 Νικολός Φώτης (Παν. Αθηνών)
 Πανόπουλος Ανδρέας (Univ. of Wales, UK)
 Πανταζοπούλου Βασιλική (Παν. Αθηνών)
 Παπαδοπούλου Ναταλία (Παν. Αθηνών)
 Τριάντου Μαριάννα (Εθνικό Μετσόβειο
 Πολυτεχνείο)
 Φαίδωνος Αλεξία (Παν. Bath, UK)
 Χασάπης Κυριάκος (Παν. Αθηνών)

Επιβλέπων Ερευνητής Ι.Β.

Προμπονά Α.
 Τσιλιμπάρη Ε. / Τζίνια Α.
 Σοφianoπούλου Β.
 Γεωργούση Η. – Ολοκλήρωσε
 Σοφianoπούλου Β.
 Σοφianoπούλου Β.
 Κλέτσας Δ.
 Σταματάκης Κ.
 Χρόνη Α. – Ολοκλήρωσε
 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 συγκερασμού 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, που αριθμεί 23 ερευνητές έχει πρόσφατα αποκτήσει σημαντικό νέο και αναβαθμισμένο εξοπλισμό με το πρόγραμμα ΕΠΑΝ Υποδομών, συνολικής αξίας άνω των 500.000 €, ενώ έχουν πλέον πιστοποιηθεί κατά ISO 9000/2001 τα Εργαστήρια Πειραματοζώων και Ιστικών Μοσχευμάτων. Συνεχίζεται βαθμιαία η αναβάθμιση του Εργαστηρίου Μοσχευμάτων και του Εργαστηρίου Πειραματόζωων με πρόσθεση νέων χώρων γραφείου & πειραματισμού. Τόσο αυτό όσο και το Εργαστήριο («Τράπεζα») Ιστικών Μοσχευμάτων, εξακολουθούν να προωθούν σημαντικό αριθμό εξωτερικών πωλήσεων (μοσχεύματα και πειραματόζωα, αντίστοιχα), με προοπτικές συνεχούς αύξησης εσόδων. Όμως θα πρέπει σταδιακά να συμπληρωθεί η ιδιαίτερα δαπανηρή αναβάθμιση των δύο εργαστηρίων για διατήρηση της πιστοποίησης, η οποία ανανεώνεται σε ετήσια βάση.

Το IB έχει σημαντικές ανεξάρτητες και συνεργαζόμενες δραστηριότητες με στόχο διεθνώς ανταγωνιστική έρευνα και την ανάπτυξη αριστείας. Σημειωτέον ότι την τελευταία πενταετία υπήρξαν 196 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά, ενώ μόνον οι συνεργασίες εντός IB καθώς και με ερευνητές από άλλα ινστιτούτα του Κέντρου απέδωσαν άνω των 30 δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά και σημαντική χρηματοδότηση, άνω των 2.5 εκ. €. Η διαθεματική έρευνα που αφορά σε επιστήμες ζωής και περιβάλλοντος αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος και του IB. Αυτή τη στιγμή η διαθεματική έρευνα που διαξάγεται έχει έμφαση στο περιβάλλον, στην ανάπτυξη νέων μορίων και βιομορίων για διαγνωστική & θεραπευτική χρήση, καινοτόμων νανοϋλικών για ιατρική & απεικονιστική χρήση, και στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων, εκτός άλλων. Οι δραστηριότητες αυτές αποτελούν ένα δυναμικό πυρήνα στον οποίο συμμετέχουν πολλοί ερευνητές του IB. Επιπλέον οι κύριες ανεξάρτητες δραστηριότητες του IB εστιάζονται σε βιοϊατρική έρευνα με βιοχημικές, κυτταρικές, μοριακές, φαρμακολογικές, πρωτεομικές και άλλες προσεγγίσεις, καθώς και σε βιοτεχνολογική έρευνα και έρευνα σχετική με το περιβάλλον με παρόμοιες προσεγγίσεις. Επιπροσθέτως, δομικές και υπολογιστικές προσεγγίσεις αποτελούν μια ακόμη ερευνητική κατεύθυνση του IB.

Κατά το 2009, το IB είχε μία σημαντική διάκριση με το βραβείο L'OREAL-UNESCO προς νέες γυναίκες-επιστήμονες, που δόθηκε στην Ερευνήτρια Β' Βαθμίδας κ. Α. Χρόνη, (ένα από τρία ανά την Ελλάδα). Θερμά συγχαρητήρια στην κ. Χρόνη στην οποία εύχομαι ολόψυχα καλή συνέχεια σε νέες διακρίσεις.

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. Αλμυράντη, ο οποίος έμπρακτα συνετέλεσε στην εύρυθμη λειτουργία του IB και 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 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 όλα τα μέλη καλή συνέχεια και 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
Μάρτιος 2010

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

Ερευνητικό Έργο: Περιβαλλοντική Μεταλλαξιγένεση και Καρκινογένεση

Προσωπικό

Γεράσιμος Βουτσινάς, Ερευνητής Β'

Παναγιώτης Καρκούλης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Δήμητρα Αναστασίου, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Στέφανος Καχρίλας, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ευμορφία Κωνσταντάκου, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Κατερίνα Βεστάκη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)-Ολοκλήρωσε

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 2009

1. Βαθμο-εξαρτώμενη επίδραση της δοξορουβικίνης στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Η δοξορουβικίνη (doxorubicin) αποτελεί σημαντικό συστατικό συνδυαστικής θεραπείας του διεισδυτικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η θεραπεία με το δηλητήριο αυτό της τοποϊσομεράσης II είναι σε θέση να παρεμποδίσει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και να οδηγήσει στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιώντας ανάλυση FACS, ανοσοστύπωμα κατά Western και ημιποσοτική RT-PCR, μελετήσαμε την επίδραση της δοξορουβικίνης στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση, ενώ επίσης διερευνήσαμε τη δυνατότητα της χρήσης ομάδων γονιδίων ως βιολογικών δεικτών πρόγνωσης ή/και ανταπόκρισης στη θεραπεία με δοξορουβικίνη σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η δοξορουβικίνη προκάλεσε δόσο-εξαρτώμενη αναστολή του κυτταρικού κύκλου στις φάσεις G2/M ή/και G1/S, η οποία ακολουθήθηκε από βαθμο-ειδική και δόσο-εξαρτώμενη μείωση του ποσού της κυτταροπλασματικής τριμερούς μορφής του FasL, ενεργοποίηση των Caspase-8, Caspase-9, Caspase-3, κατάτμηση των PARP, Lamin A/C, Bcl-XL/S και, κατά ενδιαφέροντα τρόπο, της Hsp90, και τελικά κυτταρικό θάνατο. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ προτείνουν επίσης τη χρήση των σχεδίων έκφρασης των γονιδίων *Cyclin-E2*, *Cyclin-F*, *p63*, *p73*, *FasL*, *TRAIL*, *Tweak*, *Tweak-R*, *XAF-1*, *OPG* και *Bok* για την ταυτοποίηση του βαθμού διαφοροποίησης, καθώς και των γονιδίων *Cyclin-B2*, *GADD45A*, *p73*, *FasL*, *Bik*, *Bim*, *TRAIL*, *Fas*, *Tweak-R*, *XAF-1*, *Bcl-2*, *Survivin*, *OPG*, *DcR2* και *Bcl-XL* για την ανίχνευση της ανταπόκρισης στην δοξορουβικίνη σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

2. Ανάλυση μεταλλάξεων στα γονίδια *BRAF*, *RAS* και *EGFR* σε ανθρώπινα καρκινώματα φλοιού επινεφριδίων

Η κινάση σερίνης/θρεονίνης *BRAF* διαδραματίζει έναν βασικό ρόλο στο μονοπάτι Ras/Raf/MEK/ERK, το οποίο αναμεταδίδει εξωκυτταρικά σήματα για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση κυττάρων. Διάφοροι τύποι ανθρώπινων κακοηθειών φέρουν μεταλλάξεις οι οποίες ενεργοποιούν την *BRAF*, συχνότερα μάλιστα την αντικατάσταση V600E. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*EGFR*), ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας κινάσης τυροσίνης (TK) που διαμεσολαβεί την κυτταρική σηματοδότηση πολλαπλασιασμού και επιβίωσης, εκφράζεται σε μια ευρεία ποικιλία φυσιολογικών και νεοπλασματικών ιστών. Αναστολείς του *EGFR* έχουν παραγάγει αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, που φέρουν σωματικές μεταλλάξεις στην περιοχή TK του *EGFR*, οι οποίες ενεργοποιούν τον υποδοχέα. Αξιολογήσαμε την παρουσία μεταλλάξεων στα γονίδια *BRAF* (εξόνια 11 και 15), *KRAS* (εξόνια 1 και 2), *NRAS* (εξόνια 1 και 2) και *EGFR* (εξόνια 18-21) σε

καρκινώματα επινεφριδίων (35 δείγματα όγκων και 2 κυτταρικές σειρές) με αλληλούχιση DNA. Μεταλλάξεις στο *BRAF* βρέθηκαν σε 2 καρκινώματα (5.7%). Τέσσερα καρκινώματα (11.4%) έφεραν μεταλλάξεις στην περιοχή TK του EGFR. Ένα δείγμα έφερε μια μετάλλαξη στο *KRAS*, και ένα άλλο δύο μεταλλάξεις στο *NRAS*. Καμία μετάλλαξη δεν βρέθηκε στις 2 κυτταρικές σειρές φλοιού επινεφριδίων. Σε πειράματα ανοσοϊστοχημείας, τα δείγματα όγκων που έφεραν μεταλλάξεις στα *BRAF* και *EGFR* εμφάνιζαν εντονότερη χρώση στις φωσφορυλιωμένες μορφές των κινασών MEK και ERK, από τα αντίστοιχα δείγματα άγριου τύπου. Τα καρκινώματα με μεταλλάξεις στο *EGFR* παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα φωσφορυλίωσης του EGFR (Tyr 992) έναντι των καρκινωμάτων άγριου τύπου. Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι μεταλλάξεις στα *BRAF*, *RAS* και *EGFR* εμφανίζονται σε ένα υποσύνολο ανθρώπινων καρκινωμάτων φλοιού επινεφριδίων. Συνεπώς, οι αναστολείς των μονοπατιών Ras/Raf/MEK/ERK και EGFR είναι υποψήφιοι για στοχευμένη θεραπεία σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με καρκινώματα φλοιού επινεφριδίων, που φέρουν αντίστοιχες μεταλλάξεις ενεργοποίησης.

3. Ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου της ουροδόχου κύστης αποπίπτουν κατόπιν επαγωγής με cisplatin, γεγονός που συνδέεται με ανταποκρίσεις εξαρτώμενες και μη από το p53

Η cisplatin είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας πρώτης γραμμής και ισχυρό συστατικό των τυποποιημένων θεραπευτικών αγωγών για διάφορες ανθρώπινες κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Τα συμπλέγματα DNA-Pt που παράγονται από την cisplatin είναι κυρίως υπεύθυνα για την κυτταροτοξικότητα και την επαγωγή απόπτωσης. Η ταυτοποίηση των μηχανισμών που ελέγχουν την ευαισθησία στην cisplatin είναι κεντρική σε ό,τι αφορά στην βελτίωση του θεραπευτικού δείκτη της και την επιτυχή αντιμετώπιση της επίκτητης ανθεκτικότητας που προκύπτει συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιώντας δοκιμές MTT, ανοσοσύτρωμα κατά Western και ημιποσοτική RT-PCR, εξετάσαμε τις σχετιζόμενες με την απόπτωση κυτταρικές ανταποκρίσεις σε έκθεση με cisplatin σε δύο ανθρώπινες κυτταρικές σειρές ουροδόχου κύστης, που χαρακτηρίζονται από διαφορετικό βαθμό κακοήθειας και γενετικό καθεστώς p53. Και το δύο κυτταρικοί τύποι RT4 (βαθμός διαφοροποίησης I, p53 άγριου τύπου) και T24 (βαθμός διαφοροποίησης III, μεταλλαγμένη p53) αποδείχθηκαν ευαίσθητοι στην προ-αποπτωτική δράση της cisplatin, μάλιστα κατά βαθμο-εξαρτώμενο και δοσο-ειδικό τρόπο, όπως καταδεικνύεται από τα προφίλ πρωτεολυτικής επεξεργασίας των Caspase-8, Caspase-9, Caspase-3, καθώς και των χαρακτηριστικών υποστρωμάτων PARP και Lamin A/C του ρεπερτορίου των κασπασών. Η διαφορική ανθεκτικότητα των κυττάρων RT4 και T24 στην επαγόμενη από την cisplatin απόπτωση συνδέθηκε με ένα σχέδιο φωσφορυλίωσης της p53 (Ser15 Ser392) χαρακτηριστικό για τα RT4, μαζί με τους δομικούς ακρωτηριασμούς των αντι-αποπτωτικών ρυθμιστών Akt και XIAP. Επιπροσθέτως, η χορήγηση cisplatin οδήγησε σε πρωτεολυτική κατάτμηση της μοριακής συνοδού Hsp90, μεσολαβημένη από το Granzyme B, η οποία παρουσιάστηκε αποκλειστικά στα κύτταρα RT4. Για την δημιουργία λειτουργικών δικτύων, εκτελέστηκε ανάλυση έκφρασης διαφόρων γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των *Bik*, *Bim*, *Bcl-2*, *FAP-1*, *Fas*, *FasL*, *TRAIL*, *Puma*, *Caspase-10*, *ATP7A*, *ATP7B* και *MRP1*, η οποία υποστήριξε έντονα τον ρόλο εξαρτώμενων και μη από την p53 μεταγραφικών ανταποκρίσεων στην επαγόμενη από την cisplatin απόπτωση των καρκινικών κυττάρων της κύστης.

4. Μοριακή στόχευση και γονιδιακή απελευθέρωση στην θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα της κύστης είναι η δεύτερο συχνότερη κακοήθεια του ουρογεννητικού συστήματος και η δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτων σχετιζόμενων με το ουρογεννητικό σύστημα, με εκτίμηση περίπου 300.000 νέων περιστατικών ανά έτος σε παγκόσμια κλίμακα. Ένα σημαντικό πρόβλημα σε αυτό το είδος καρκίνου είναι το υψηλό ποσοστό υποτροπών των μη διεισδυτικών αρχικών όγκων, που οδηγούν σε υψηλό ποσοστό προόδου των όγκων και πολύ φτωχό ποσοστό πενταετούς επιβίωσης. Η στοχευμένη και η γονιδιακή θεραπεία είναι επί του παρόντος οι δύο σημαντικότερες προσπάθειες στη θεραπεία

του καρκίνου. Η στοχευμένη θεραπεία αναφέρεται σε στρατηγικές έναντι συγκεκριμένων κυτταρικών μορίων που παρουσιάζονται απορρυθμισμένα στους όγκους, ενώ η γονιδιακή θεραπεία εστιάζει στην γενετική τροποποίηση των κυττάρων του όγκου, κυρίως για τη διόρθωση ελαττωμάτων των γονιδίων, την πρόκληση επιλεκτικού θανάτου στα κύτταρα του όγκου ή τη ρύθμιση της ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Η πρόσφατη πρόοδος στην κατανόησή μας της παθογένειας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε μοριακό επίπεδο έχει παράσχει έναν σημαντικό αριθμό κυτταρικών στόχων για τη θεραπεία και έχει αποδείξει τη σημασία της εξατομικευμένης θεραπείας σύμφωνα με το μοριακό προφίλ που παρουσιάζουν τα κύτταρα του όγκου. Ενώ η οριστική λύση των σημαντικότερων προβλημάτων της στοχευμένης και της γονιδιακής θεραπείας απέχει ακόμα, και οι δύο αυτές στρατηγικές θεραπείας του καρκίνου φέρουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Αυτό το άρθρο στοχεύει στην παροχή μιας συνοπτικής γενικής επισκόπησης του ευρέος αυτού θέματος.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Stravopodis, D.J., P.K. Karkoulis, E.G. Konstantakou, S. Melachroinou, D. Anastasiou, S. Kachrilas, A.D. Lampidonis, N. Messini-Nikolaki, I.S. Papassideri, G. Aravantinos, L.H. Margaritis and G.E. Voutsinas (2009) Grade-dependent regulation of cell cycle progression and apoptosis in response to doxorubicin in human bladder cancer cell lines, *Int J Oncol* 34, 137-160.

Kotoula, V., E. Sozopoulos, H. Litsiou, G. Fanourakis, T. Koletsa, G. Voutsinas, S. Tseleni-Balafouta, C.S. Mitsiades, A. Wellmann and N. Mitsiades (2009) Mutational analysis of the *BRAF*, *RAS* and *EGFR* genes in human adrenocortical carcinomas, *Endocrine-Related Cancer* 16, 565-572.

Konstantakou, E.G., G.E. Voutsinas, P.K. Karkoulis, G. Aravantinos, L.H. Margaritis, and D.J. Stravopodis (2009) Human bladder cancer cells undergo cisplatin-induced apoptosis that is associated with p53-dependent and p53-independent responses, *Int J Oncol* 35, 401-416.

Voutsinas, G.E. and D.J. Stravopodis (2009) Molecular targeting and gene delivery in bladder cancer therapy, *J BUON* 14 (suppl 1), S69-S78.

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Stavropoulou, C., S. Zachaki, K. Manola, G. Voutsinas, H. Orphanidou, V. Georgakakos and C. Sambani (2009) Association of NQO1 C609T polymorphism with chromosomes 5 and/or 7 abnormalities in patients with MDS/AML, 10th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, May 6-9, 2009, Patras, Greece, *Leukemia Research* 33, suppl. 1, S45-S46.

Voutsinas G.E. and Stravopodis D.J. (2009) Molecular targeting and gene delivery in bladder cancer therapy, 3rd Seminar of the Balkan Society of Oncology, 10-12 September 2009, Volos, Greece.

Karkoulis P.K., Stravopodis D.J., Konstantakou E.G., Melachroinou S., Anastasiou D., Margaritis L.H. and Voutsinas G.E. (2009) Hsp90 drug targeting in bladder cancer cells, 14th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine, 15-17 October 2009, Loutraki, Greece, *International Journal of Molecular Medicine* 24 (suppl), S31.

Karkoulis P.K., Stravopodis D.J., Margaritis L.H. and Voutsinas G.E. (2009) Pharmacological targeting of Hsp90 molecular chaperone in human urinary bladder cancer cells, 1st International Conference on Molecular Cancer Research, 27-29 November 2009, Athens, Greece, p. 32.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Gioni, V., T. Karabinas, G. Voutsinas, A.E. Roussidis, S. Papadopoulos, N.K. Karamanos and D. Kletsas (2009) Imatinib mesylate inhibits proliferation and collagen synthesis in human breast stromal fibroblasts, 15th Panhellenic Congress of Clinical Oncology, March 26-28, 2009, Athens, Greece.

Gioni V., Karabinas Th., Voutsinas G.E., Roussidis A.E., Papadopoulos S., Karamanos N.K. and Kletsas D. (2009) Imatinib mesylate inhibits the proliferation and collagen synthesis in human breast stromal

fibroblasts, Proceedings of the 31st Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 14-16 May 2009, Patras, Greece, p. 60-61.

Anastasiou D.K., Stravopodis D.J. and Voutsinas G.E. (2009) DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors synergize to induce apoptotic death in human urinary bladder cancer cells, Proceedings of the 31st Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 14-16 May 2009, Patras, Greece, p. 14-15.

Karkoulis P.K., Stravopodis D.J., Konstantakou E.G., Margaritis L.H. and Voutsinas G.E. (2009) 17-AAG induces cell cycle arrest and apoptosis in human urinary bladder cancer cell lines due to down-regulation of multiple Hsp90 clients in the Akt signaling pathway, Proceedings of the 31st Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 14-16 May 2009, Patras, Greece, p. 124-125.

Konstantakou E.G., Voutsinas G.E., Karkoulis P.K., Aravantinos G., Margaritis L.H. and Stravopodis D.J. (2009) Cisplatin-induced apoptosis of human bladder cancer cells is associated with p53-dependent and p53-independent regulatory responses, Proceedings of the 31st Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 14-16 May 2009, Patras, Greece, p. 172-173.

Setta-Kaffetzi N., Thanasopoulou A., Roumpelaki M., Samara A., Konstantakou E.G., Voutsinas G.E., Anagnou N., Dimas K., Stravopodis D.J. and E. Anastasiadou (2009) Xenograft animal models for the *in vivo* live imaging of human tumors, Proceedings of the 31st Scientific Conference of Hellenic Association for Biological Sciences, 14-16 May 2009, Patras, Greece, p. 172-173.

Karkoulis P.K., Stravopodis D.J., Margaritis L.H. and Voutsinas G.E. (2009) Inhibition of multiple signaling pathways by 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in human urinary bladder cancer cells, 60th Meeting of the Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, 20-22 November 2009, Athens, Greece, p. 137.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διδασκαλία του μαθήματος “Στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου”, μεταπτυχιακά μαθήματα του Ινστιτούτου Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”.

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, Αθήνα.

Διδασκαλία του μαθήματος “Introduction to Molecular Biology” στο Αμερικανικό Κολλέγιο Ελλάδος (American College of Greece - Deree College), Αγία Παρασκευή Αττικής.

Η Κ. Βεστάκη **ολοκλήρωσε επιτυχώς το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης** από το Τμήμα Βιολογίας του ΕΚΠΑ με τίτλο «Συγκριτική μελέτη γονιδιακών προφίλ έκφρασης ως μια γενετική πλατφόρμα για τη διάγνωση και πρόγνωση ανθρωπίνων καρκίνων».

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Συμμετοχή σε ελληνικά και διεθνή επιστημονικά όργανα και οργανισμούς:

1. Κριτής επιστημονικών άρθρων στο περιοδικό International Journal of Cancer
2. Κριτής υποτροφιών στον διεθνή οργανισμό International Union Against Cancer
3. Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (Ταμίας στο Δ.Σ.)
4. Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής)
5. Ελληνική Εταιρεία Οζώδους Σκληρύνσεως (Μέλος της Επιστημονικής Επιτροπής)
6. Συμμετοχή στο Dinner Debate on Rare Diseases “Patient Care: A Public Affair”, 3 Μαρτίου 2009, Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο, Βρυξέλλες.
7. Eurordis Membership Meeting 2009, 7-9 May 2009, Eugenides Foundation, Athens, Greece.
8. Συμμετοχή στο Start-Up Central Workshop “Patients Partnering in Clinical Research”, 11 June 2009, Brussels, Belgium.

9. Σύμβουλος της υπευθύνου του Ελληνικού Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης στη συνάντηση για τον σχεδιασμό της προκήρυξης του προγράμματος E-Rare 2 για τις Σπάνιες Παθήσεις, Βρυξέλλες, Ιούνιος 2009.
10. Συμμετοχή στην οργανωτική επιτροπή του 4^{ου} Συνεδρίου της Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων, 11-12 Δεκεμβρίου 2009.

Άλλες διαλέξεις ή παρουσιάσεις επιστημονικού περιεχομένου:

1. Δύο διαλέξεις στους μαθητές του 1^{ου} Δημοτικού Σχολείου Παιανίας με θέμα «Σπάνιες παθήσεις: η φροντίδα των ασθενών είναι υπόθεση όλων», 31 Μαρτίου και 7 Απριλίου 2009, Παιανία Αττικής.
2. Προσκεκλημένος ομιλητής, παρουσίαση με θέμα «Βιολογία: η επιστήμη της ζωής», 26 Μαΐου 2009, Φιλοσοφική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.
3. Παρουσίαση με θέμα «Μοριακή διάγνωση σπανίων αιματολογικών παθήσεων», 4^ο Συνέδριο της Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων, «Σπάνιες Παθήσεις με Αιματολογικές Εκδηλώσεις – Νέες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις», 11 Δεκεμβρίου 2009, Ευγενίδιο Ίδρυμα, Αθήνα.
4. Παρουσίαση με θέμα «Θεραπευτικές προσεγγίσεις στις σπάνιες παθήσεις» στο πλαίσιο της εκδήλωσης «Σπάνιες Παθήσεις από Επιστημονική και Κοινωνική πλευρά» του «Φεστιβάλ Εθελοντισμού Χωρίς Σύνορα 2008-2009», 20 Δεκεμβρίου 2009, Ξενοδοχείο Χίλτον, Αθήνα.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Συμμετοχή στην εξεταστική επιτροπή υποψηφίων υποτρόφων του Ινστιτούτου Βιολογίας (Σεπτέμβριος 2009) 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 4 δημοσιεύσεις): 11,305

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 54

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 172

h-factor: 10

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

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 2009: 6.000 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Αποκωδικοποίηση του αποπτωτικού δυναμικού του ειδικού αναστολέα της ενεργότητας του πρωτεασώματος Bortezomib (Velcade) στην στοχευμένη χημειοθεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου της ουροδόχου κύστης*, χρηματοδοτούμενο από την Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος (ΕΟΠΕ) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δ. Στραβοπόδη (Τμ. Βιολογίας ΕΚΠΑ)

Διάρκεια: 1/12/2009 – 31/11/2010

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 5.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 1.250 €.

Σημείωση: Επίσης έχουν υποβληθεί 5 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 Εμπειρικού.
2. «Μοριακή διάγνωση της νευρινωμάτωσης», Ερευνητική πρόταση για οικονομική ενίσχυση από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ελλάδος.
3. «Μη ιονίζουσες ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες: βιολογικές επιπτώσεις», Ερευνητική πρόταση στα πλαίσια του προγράμματος «Θαλής» του Υπουργείου Παιδείας, Δια Βίου Μάθησης και Θρησκευμάτων.
4. «Συμβολή της ενδοκυττάριας επικοινωνίας των ERα/β με τους EGR-R και IGF-R στην ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του μαστού: λειτουργικές ιδιότητες κυττάρων, έκφραση βιοδραστικών μορίων και επαγωγή EMT», Ερευνητική πρόταση στα πλαίσια του προγράμματος «Θαλής» του Υπουργείου Παιδείας, Δια Βίου Μάθησης και Θρησκευμάτων.
5. «Αλληλούχηση και Χαρακτηρισμός των Γονιδιωμάτων των Οξυγαλακτικών Βακτηρίων *Streptococcus macedonicus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* και *Lactobacillus acidipiscis*. Φυσιολογικές, Εξελικτικές και Τεχνολογικές Προεκτάσεις», Ερευνητική πρόταση στα πλαίσια του προγράμματος «Θαλής» του Υπουργείου Παιδείας, Δια Βίου Μάθησης και Θρησκευμάτων.

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

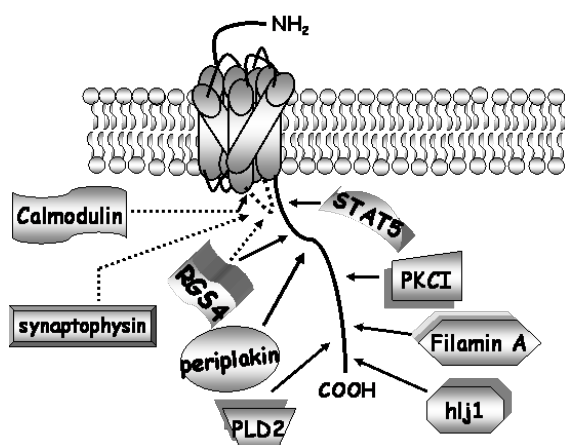
Ειρήνη Γεωργαντά, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Μαρία Παπακωνσταντίνου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Φώτης Νικολός, Διπλωματικός Φοιτητής

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

μ-οπιοειδής υποδοχέας



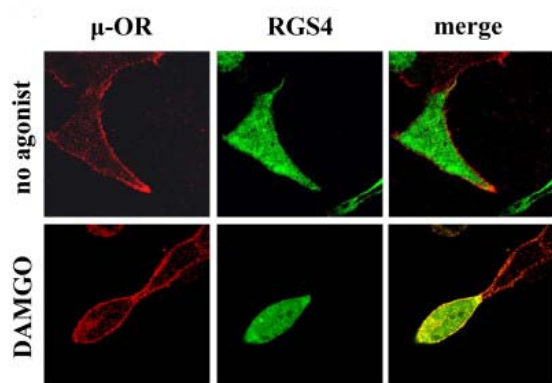
Οι ερευνητικές δραστηριότητες της ομάδας εστιάζονται στην μελέτη των μοριακών μηχανισμών ρύθμισης της κυτταρικής σηματοδότησης των επταελικοειδών υποδοχέων που συζεύγνυνται με G πρωτεΐνες (GPCRs). Σαν μοντέλο για τις μελέτες μας χρησιμοποιούνται οι οπιοειδείς υποδοχείς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τα φαινόμενα άλγους καθώς και ανοχής και εξάρτησης σε ναρκωτικές ουσίες. Συγκεκριμένα οι βασικοί άξονες μελέτης μας συνοψίζονται :

- στον προσδιορισμό πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τους GPCRs με στόχο να διαλευκανθούν τα σηματοδοτικά μονοπάτια στα οποία αυτοί συμμετέχουν και να προσδιορισθούν νέοι φαρμακολογικοί παράγοντες (Σχήμα 1)
- στον προσδιορισμό μεταγραφικών παραγόντων και στην ανάλυση της λειτουργικότητας γονιδίων που η δράση τους τροποποιείται μετά από ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων.
- στον φαρμακολογικό χαρακτηρισμό και την αξιολόγηση νέων παραγόντων που προσδένονται στους μ, δ και κ-οπιοειδείς υποδοχείς με στόχο την θεραπεία του έντονου πόνου (καρκινικού).

Πρόοδος κατά το 2009

Προσδιορισμός πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τους μ-, δ- και κ-οπιοειδείς υποδοχείς.

Στα πλαίσια διερεύνησης των μηχανισμών ρύθμισης και λειτουργίας των μ και δ οπιοειδών υποδοχών (μ-OR, δ-OR) βρήκαμε ότι και οι δύο οπιοειδείς υποδοχείς αλληλεπιδρούν με μέλη της οικογένειας των B/R4 RGS πρωτεϊνών, όπως οι RGS4 και RGS2. Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται στον κύκλο ενεργοποίησης των G πρωτεϊνών και τροποποιούν την κυτταρική σηματοδότηση των

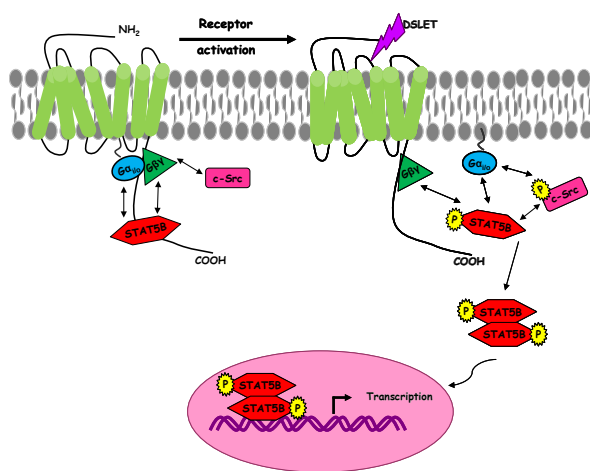


επταελικοειδών υποδοχέων. Οι μελέτες μας έδειξαν ότι η RGS4 βοηθά τους ενεργοποιημένους υποδοχείς (μ και δ και κ) να αλληλεπιδράσουν επιλεκτικά με συγκεκριμένες G πρωτεΐνες. Η RGS4 αλλά όχι η RGS2 επιταχύνει το ρυθμό εσωτερίκευσης του δ-OR. Τέλος με μελέτες κυτταρομετρίας ροής βρέθηκε για πρώτη φορά ότι η ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων οδηγεί στη μετατόπιση των RGS2 και RGS4 πρωτεϊνών από το κυτταρόπλασμα στη μεμβράνη των HEK293 κυττάρων (Σχήμα 2).

Με τη χρήση μεταλλαγμένων μορφών προσδιορίστηκε ο ρόλος του αμινοτελικού άκρου της RGS4 στην λειτουργικότητα πρωτεΐνης. Παράλληλα, μελετήθηκε ο ρόλος της πρωτεΐνης σπινοφιλίνης στην σηματοδότηση των οπιοειδών υποδοχέων (μ-OR, δ-OR). Η σπινοφιλίνη αλληλεπιδρά με τους επταελικοειδείς υποδοχείς παίζοντας τον ρόλο ικρίωματος για την στρατολόγηση πρωτεϊνών στους υποδοχείς. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η σπινοφιλίνη αλληλεπιδρά με τον δ-OR και τροποποιεί τα επίπεδα του παραγόμενου cAMP μετά από την ενεργοποίησή του.

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, τα οποία πιθανώς να ευθύνονται για τις συνέπειες που προκαλεί η λήψη οπιοειδών αναλόγων



αποδείξαμε τη δημιουργία ενός ιδιότυπου λειτουργικού συμπλόκου μεταξύ του δ-οπιοειδούς υποδοχέα (δ-OR), της STAT5B, της c-Src κινάσης και των Gα και Gβγ υπομονάδων των G πρωτεϊνών (Σχήμα 3).

Για το λόγο αυτό προτείνουμε ένα νέο σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του οποίου ο δ-οπιοειδής υποδοχέας (δ-OR) πιθανώς να ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων στο νευρικό σύστημα και να προκαλεί αλλαγές στη συναπτοσωμική πλαστικότητα μετά από παρατεταμένη χρήση οπιοειδών φαρμάκων με εθιστική δράση.

Φαρμακολογικός χαρακτηρισμός νέων παραγόντων για την θεραπεία του έντονου πόνου.

Στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής ερευνητικής κοινοπραξίας «NORMOLIFE» στην οποία συμμετέχουν οκτώ ευρωπαϊκές ερευνητικές ομάδες και δύο εταιρείες γίνεται προσπάθεια για τον χαρακτηρισμό νέων φαρμακολογικών παραγόντων με αναλγητική δράση για την ανακούφιση του καρκινικού πόνου. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι ένα νέο συνθετικό ανάλογο, καθώς και διάφορα νέα πεπτίδια δρουν στους μ-OR και δ-OR υποδοχείς και παρουσιάζουν αναλγητική δράση. Μελέτες σε καρκινικά μοντέλα επίμυων βρίσκονται σε εξέλιξη από ομάδες της κοινοπραξίας.

Μελέτη της σηματοδότησης υποδοχέων όσφρησης του ανωφελούς κώνωπα

Σε συνεργασία με την ομάδα Μοριακής Γενετικής Εντόμων και Βιοτεχνολογίας του Ι.Β. (καθ. Κ. Ιατρού και Δρ L. Swevers) και στα πλαίσια της Ευρωπαϊκής ερευνητικής κοινοπραξίας «ENAROMaTIC» μελετώνται οι οσφρητικές λειτουργίες του κουνουπιού *Anopheles gambiae* με έμφαση στην στερεοδιάταξη των οσφρητικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη. Τα αποτελέσματά μας δεικνύουν ότι οι υποδοχείς όσφρησης OR1 και OR2 δεν παρουσιάζουν δομή κλασικών GPCR υποδοχέων.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Leontiadis L. J., Papakonstantinou M. P., Georgoussi Z. (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.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Georganta E-M, Agalou A., Georgoussi Z. Novel dynamic complexes between the δ -opioid receptor, STAT5B and G proteins are implicated in STAT5B phosphorylation, *Neuropharmacology under revision* (i.f.3. 4)

Lorella Pasquinucci, Orazio Prezavento, Agostino Marrazzo, Emanuele Amata, Simone Ronsisvalle, Paolo Tosco, Zafiroula Georgoussi, Danai-Dionysia Fourla, Giovanna, Giuseppina Arico and Giuseppe Ronsisvalle (2009) Benzomorphan-based opioid ligands with mixed μ agonist/ δ antagonist activity J.Biorg. Medicinal Chemistry submitted

Georgoussi Z. and Milligan G. "The other side of the opioid receptor signaling: Regulation by protein-protein interaction". *Current Drug Targets* submitted (i.f. 4.2)

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Georganta E.M., Agalou A., Georgoussi Z. New signaling pathways induced by activation of δ -opioid receptor. In "Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής", vol. 27 (1), pp. 16-18, 2009.

Άλλες Δημοσιεύσεις

"Normolife ", Parliament Magazine 281, EU Parliament journal focussing on World Cancer Day, February 2009, page 28.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi (2009). "New signaling pathways induced by activation of δ -opioid receptor". 9th Pharmacology Symposium, 8th March 2009, Athens, Greece

Z. Georgoussi (2009) "Pharmacological profile and signalling mechanisms of dimeric peptides targeting the neurotensin1 and the μ -opioid receptors". NORMOLIFE Satellite Meeting Rostock-Warnemuende, Γερμανία, 24 April 2009 (προσκεκλημένη ομιλήτρια)

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi (2009). "Novel dynamic complexes between the δ -opioid receptor, STAT5B and G proteins". 41st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 14th-18th September 2009, Rhodes Island, Greece.

Z. Georgoussi (2009). "From G protein-coupled receptor signaling to novel therapeutic targets: The opioid receptor paradigm". Στο συμπόσιο III "Intracellular signaling" In the 23rd Hellenic Society for Neuroscience Meeting, Rhodes 13-18 September, Rhodes Island (προσκεκλημένη ομιλήτρια)

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi. (2009). "Novel dynamic complexes between the δ -opioid receptor, STAT5B and G proteins". 23^d Annual Meeting of the Hellenic Society for Neuroscience, 13th-14th September 2009, Rhodes Island, Greece

Z. Georgoussi (2009). "Novel opioid compounds with mixed δ - inverse agonist / μ -agonist activities modulate opioid receptor signaling". Normolife Workng Research Meeting, Free University of Brussels, Βέλγιο, 6th November (προσκεκλημένη ομιλήτρια)

E-M. Georganta, A. Agalou and Z. Georgoussi. (2009) "STAT5B transcription factor forms functional complexes with the δ -opioid receptor and selective G protein subunits". 60th Greek Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20th-22nd November 2009, Athens, Greece.

M-P. Papakonstantinou, M. Sarris, F. Nikolos, L.J. Leontiadis, D.D. Fourla and Z. Georgoussi (2009) "RGS2: A new modulator of opioid receptor signalling". 60th Greek Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20th-22nd November, Athens, Greece.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Ολοκλήρωσε τη Διπλωματική εργασία ο φοιτητής της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής Φώτης Νικολός με τίτλο «Ο ρόλος της RGS2 πρωτεΐνης στη ρύθμιση της σηματοδότησης του dopaminergic υποδοχέα» Δημοκρίτειο Παν/μιο Θράκης, Απρίλιος 2009 (επιστημονική υπεύθυνη Ζ. Γεωργούση)

Συντονίστρια του μεταπτυχιακού μαθήματος του I.B. «Κυτταρική Σηματοδότηση»

Επίβλεψη των μεταδιδασκτορικών συνεργατιδών Δρ. Α. Αγάλου (ΕΚΕΦΕ «Δ») και Δ. Φούρλα (Ευρωπαϊκό πρόγραμμα "Normolife")

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών των μεταπτυχιακών φοιτητών Ε. Γεωργαντά, Μ. Παπακωνσταντίνου και Λ. Λεοντιάδη

Μέλος επιτροπής εξετάσεων υποψηφίων μεταπτυχιακών σπουδαστών IB για το μάθημα της Βιοχημείας

Θερινό Σχολείο του ΕΚΕΦΕ, "Δημόκριτος" «Νέα φάρμακα και επταελικοειδείς υποδοχείς: το παρόν και το μέλλον» 2 ώρες, Ιούλιος 2009

Μεταπτυχιακό μάθημα «Μηχανισμοί Κυτταρικής Σηματοδότησης επταελικοειδών υποδοχέων στη παραγωγή νέων φαρμάκων» στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βιοχημεία» του Καποδιστριακού Παν/μιου Αθηνών (ΕΚΠΑ), Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας Ιανουάριος 2009 (3 ώρες 15 διδαχθέντες)

Διάλεξη στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του Παν/μιου Αθηνών Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας του Μεταπτυχιακού μαθήματος του ΕΚΠΑ «Βιοχημεία» Δεκέμβριος 2009 (3 ώρες, 11 διδαχθέντες)

Υποστήριξη και συμβουλευτική γυναικών στην αναζήτηση και πραγματοποίηση μεταπτυχιακών σπουδών-ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ του Συνδέσμου Ελληνίδων Επιστημών

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

Συμμετοχή στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα του Πολωνικής Ακαδημίας Επιστημών στη Πολωνία

Ε. Γεωργαντά: Ερευνητικό Σεμινάριο στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του IB

Μ. Παπακωνσταντίνου: Ερευνητικό Σεμινάριο στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος του IB

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Ζ. Γεωργούση:

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

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

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

Πρόεδρος της οργάνωσης Ημερίδας της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών, Οκτώβριος 2010

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

Συνιδρύτρια (Καθ. Κ. Ιατρού και Dr L. Swevers) της υπό ίδρυσης εταιρείας- τεχνοβλαστού GENEXPA ΕΠΕ

Άλλες Διακρίσεις και Βραβεία

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο Παν/μιο του Rostock με τίτλο "Novel therapeutic targets of G protein coupled receptors: the opioid receptor paradigm" Rostock, Γερμανία, Μάιος 2009

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο 23rd Hellenic Society for Neuroscience Meeting στο συμπόσιο III με τίτλο "From G protein-coupled receptor signaling to novel therapeutic targets: the opioid receptor example" Ρόδος, Σεπτέμβριος 2009

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο Παν/μιο Zhejiang με τίτλο "Novel therapeutic targets of G protein coupled receptors: the opioid receptor paradigm" Hongzhou, Κίνα, Οκτωβρίου 2009

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο Τμήμα Οργανικής Χημείας, Free University of Brussels, με θέμα "Novel opioid compounds with mixed δ- inverse agonist /μ-agonist activities modulate opioid receptor signalin" Νοέμβριος 2009, Βρυξέλλες, Βέλγιο.

Τιμητικό Μετάλλιο "Prof. Mirosław J. Mossakowski" της Πολωνικής Κυβέρνησης για τη συμβολή στην έρευνα για την «Ανάπτυξη νέων θεραπευτικών ουσιών και στρατηγικών για τη καταπολέμηση του πόνου σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο καρκίνου» Νοέμβριος 2009, Πολωνική Πρεσβεία, Βρυξέλλες, Βέλγιο.

Αναφορά επιστημονικών άρθρων της ερευνητικής ομάδας Γεωργούση στη συμβολή και στο ρόλο που διαδραματίζουν οι RGS πρωτεΐνες στην οπιοειδή δράση. Wikipedia (RGS4-wikipedia) (<http://en.wikipedia.org/wiki/CCG-4986>)

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Ζ. Γεωργούση:

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

Μέλος της εξεταστικής επιτροπής για την επιλογή υποψηφίων υποτρόφων του Ινστιτούτου Βιολογίας

Υπεύθυνη λειτουργίας των οργάνων του IB: Optima MAX ultracentrifuge και L8 της Beckman καθώς και του SpeedVac (Savant)

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση) : 4,3

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 21

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 74

h-factor: 11

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 2009: 88.985,86 €.

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(προκαταβολή): 1.208.333 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 17.550 € (μέσω επιστημονικού υπευθύνου).

Σημείωση: Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση:

- Πρόταση ΕΕ 7FP Marie Curie Mobility Actions-Industry Academia Partnerships and Pathways (IAPP) με θέμα "Neurotensin and opioid receptor heterodimers and multivalent ligands: A strategy for developing new analgesics devoid of undesired side effects" με την Πολωνική Ακαδημία Επιστημών (Prof. A. Lipkowski, Polish Academy of Sciences) και τη Γερμανική εταιρεία NeuroProof GmbH (Dr Olaf Schroeder), Brussels 27 Ιουλίου 2009, (Συντονίστρια κοινοπραξίας Ζ. Γεωργούση)
- Πρόταση Κοινών ερευνητικών και Τεχνολογικών προγραμμάτων Διακρατική Συνεργασία μεταξύ Ουγγαρίας-Ελλάδας (ΕΣΠΑ 2007-13) με θέμα «Ετεροδιμερισμός οπιοειδών και νευροτενσινικών υποδοχέων : Νέα χημικά ανάλογα με αναλγητική δράση» Καθ. G. Toth, Hungarian Academy of Science, ΓΓΕΤ, 25 Σεπτεμβρίου 2009 (Επιστημονική υπεύθυνη Ζ. Γεωργούση)
- Πρόταση χρηματοδότησης ερευνητικής κοινοπραξίας με τίτλο NIMVeCTA (New and Improved Malaria Vector Control in Africa) που υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή ένωση στα πλαίσια της προκήρυξης HEALTH.2010.2.3.2-4: Controlling Malaria by Hitting the Vector: New or Improved Vector Control Tools. FP7-CALL-FOR-AFRICA-2010. Συντονιστής: Fulvio Esposito, University of Camerino, Italy (Επιστημονικός Υπεύθυνος για την Ελληνική πλευρά: Κ. Ιατρού με συνεργαζόμενη ομάδα της Ζ. Γεωργούση)

Επίσης το Εργαστήριο συμμετέχει σε 3 προτάσεις που έχουν υποβληθεί στα πλαίσια του Προγράμματος «ΘΑΛΗΣ»:

- Τίτλος «Δομή και λειτουργία του CRF1: Σχεδιασμός και σύνθεση νέων CRF1-εκλεκτικών αγχολυτικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων» Συντονιστής Καθ. Γ. Λιαπάκης Παν/μιο Κρήτης (Επιστημονική Υπεύθυνος Ι.Β. Ζ. Γεωργούση)
- Τίτλος: «Υποδοχείς προστανοειδών στην ανάπτυξη των εντόμων - μελέτη του τρόπου μετάδοσης σήματος και εντοπισμός αγωνιστών και ανταγωνιστών σε φυσικές ουσίες». Συντονιστής: Δρ. Ντέντος Σκαρλάτος, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών (Μέλος Ε.Ο. Ζ. Γεωργούση)
- Τίτλος «Διεπιστημονική Προσέγγιση και Μελέτη Ειδικών Μηχανισμών Ενεργοποίησης, Ενδοκυττάριας Σηματοδότησης και Βιολογικής-φαρμακολογικής Δράσης Διαμεμβρανικών Υποδοχέων» συντονίστρια Δρ Μ. Μάγκουρα IBBEA (Επιστημονική Υπεύθυνος ΙΒ: Ζ. Γεωργούση)

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.

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 87

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 355

h-factor: 16

Ερευνητικό Έργο: Μηχανισμοί Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού και Γήρανσης

Προσωπικό

Δημήτρης Κλέτσας, Ερευνητής Α'

Χάρης Πρατσίνης, Ερευνητής Δ'

Δημήτρης Σταθάκος, Ομότιμος Ερευνητής Α'

Σωτήριος – Σπυρίδων Βαμβακάς, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Ελένη Μαυρογονάτου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια – Ολοκλήρωσε

Παναγιώτης Χανδρής, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Αδαμαντία Παπαδοπούλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αναστασία Δημόζη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Βασίλειος Κωνσταντίνου, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Στεφάνια Χρυσούλη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)- Ολοκλήρωσε

Σπύρος Οικονομόπουλος, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc) – Ολοκλήρωσε

Ανδρέας Αρματάς, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc) – Ολοκλήρωσε

Μαρία –Αικατερίνη Ράπτη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια (MSc)

Ναταλία Παπαδοπούλου, Διπλωματική Φοιτήτρια

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 πρόωγη γήρανση μέσω 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 στελεχειαίου κυττάρου στη διαδικασία της γήρανσης και της ανάπτυξης ηλικιο-εξαρτώμενων 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.

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 με θεραπείες κυτταρικής αντικατάστασης. Τέλος, το εργαστήριο δραστηριοποιείται στην μελέτη φυσικών προϊόντων και νέων συνθετικών ενώσεων για την ανίχνευση ενεργών συστατικών με αντικαρκινική, αντιγηραντική/αντιοξειδωτική και επουλωτική δράση και στη μελέτη του μηχανισμού δράσης τους.

Πρόοδος κατά το 2009

Στο εργαστήριο μελετάται ο ρόλος 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 και τη συστολή (contraction) των ινοβλαστών εμβρύου και ενηλίκου. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι ο πλέον

σημαντικός παράγοντας για τη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού είναι ο bFGF. Επίσης μελετήθηκε ο παράγοντας TGF- β και διαπιστώθηκε ότι ενώ σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες αναστέλλει τα εμβρυϊκά κύτταρα και διεγείρει τα κύτταρα ενηλίκου, σε πνευμονικούς ινοβλάστες εξασκεί ανασταλτική δράση και στα δύο αναπτυξιακά στάδια, υποδεικνύοντας ένα διαφορετικό ρόλο στην ομοιοστασία των δύο ιστών.

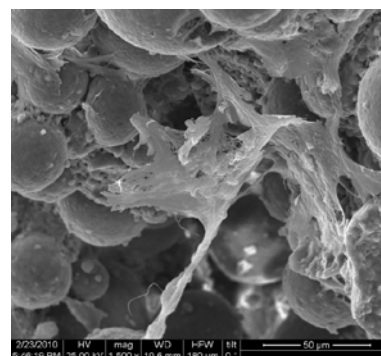
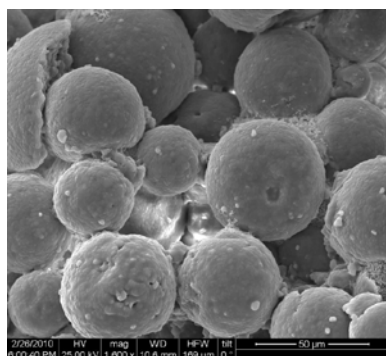
Κεντρικός στόχος του εργαστηρίου είναι η μελέτη των μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του γηρασμένου κυττάρου, αλλά και του ρόλου του στην εμφάνιση ηλικιο-σχετιζόμενων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Είναι πλέον αποδεκτός ο σημαντικός ρόλος του στρώματος στην ανάπτυξη του όγκου. Στο πλαίσιο αυτό δείχθηκε ότι επαναλαμβανόμενες θεραπευτικές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας προκαλούν πρόωγη 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 υπερέκκριση μεταλλοπρωτεασών από τους γηρασμένους ινοβλάστες. Παράλληλα, μελετάται η γήρανση στρωματικών ινοβλαστών μετά από επίδραση αντικαρκινικών ενώσεων και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη των παρακείμενων καρκινικών κυττάρων.

Η χρήση των στελεχιαίων κυττάρων (stem cells) μελετάται πλέον σε διάφορες βιο-ιατρικές εφαρμογές. 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 συνέπειες της χρησιμοποίησής τους σε θεραπείες κυτταρικής αντικατάστασης. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα γηρασμένα στελεχιαία κύτταρα εκφράζουν ένα «φλεγμονώδη» φαινότυπο, έχουν μικρότερο δυναμικό διαφοροποίησης και επίσης εμφανίζουν μικρότερη δυνατότητα εποικισμού τρισδιάστατων ικριωμάτων (Εικόνα 1). Τα ανωτέρω υποδεικνύουν την ανάγκη μελέτης του πληθυσμού στελεχιαίων κυττάρων όσον αφορά το ποσοστό γηρασμένων κυττάρων πριν τη χρησιμοποίησή τους σε θεραπείες κυτταρικής αντικατάστασης.

Ικρίωμα

Νεαρά κύτταρα

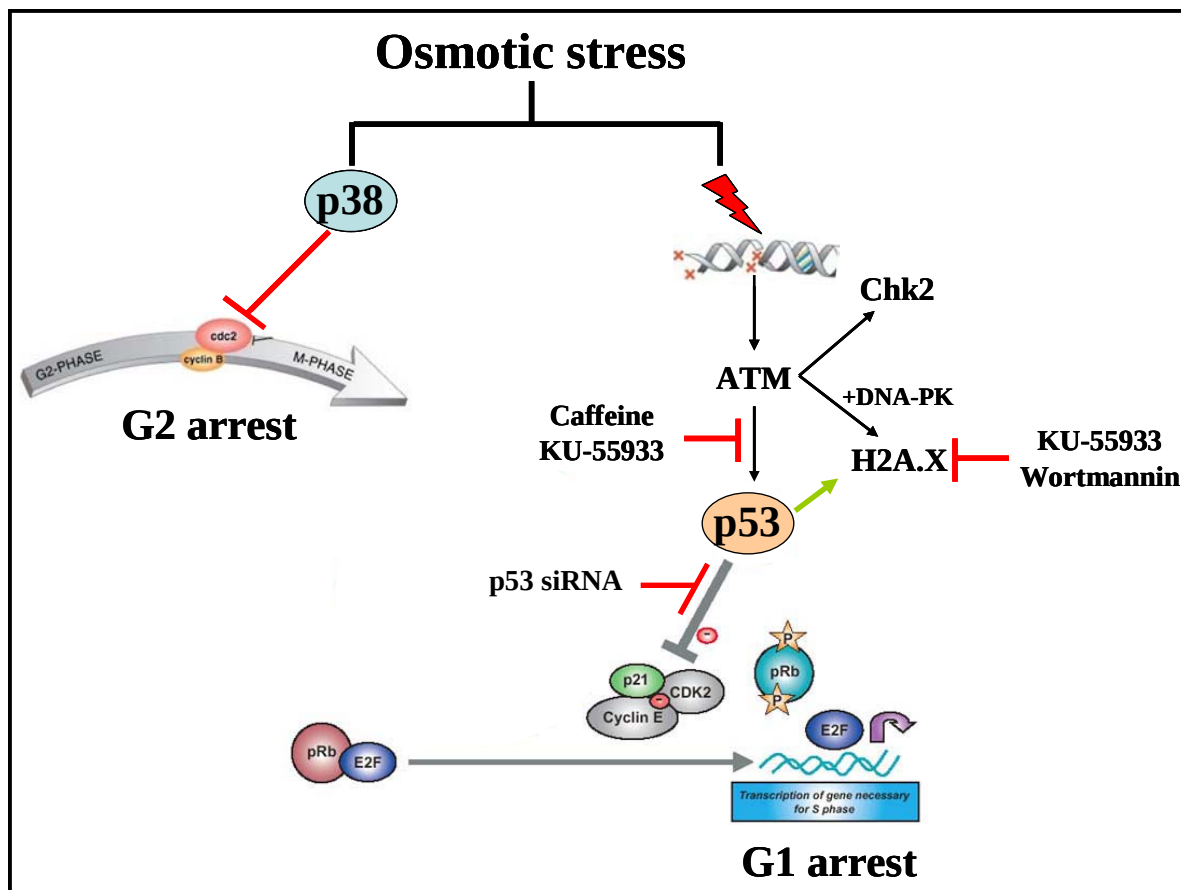
Γηρασμένα κύτταρα



Εικόνα 1. Ανάπτυξη νεαρών και γηρασμένων στελεχιαίων κυττάρων σε τρισδιάστατα ικρίωματα. (Παρατήρηση σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης – SEM)

Ένας από τους ιστούς που κατεχοχόν 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 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 υπερωσмотικό 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 υπερωσμωτικό 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 υπερωσμωτικό στρες προκαλεί βλάβες στο DNA, όπως φαίνεται και από τη φωσφορυλίωση της ιστόνης H2A.X, και ενεργοποιεί μία αντίδραση (DNA damage response) αντίστοιχη αυτής που προκαλείται μετά από έκθεση σε ιονίζουσες ακτινοβολίες (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Σχεδιάγραμμα του μηχανισμού ρύθμισης του πολλαπλασιασμού κυττάρων μεσοσπονδυλίου δίσκου παρουσία υπερωσμωτικού στρες.

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 αυτών.

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. Επίσης, δείχθηκε ότι η απόκριση των κυττάρων του δίσκου στους παράγοντες αυτούς μειώνεται σε συνθήκες υπερωσμωτικού στρες, ενώ αυξάνεται σε υπο-ωσμωτικές συνθήκες που επικρατούν σε εκφυλισμένους δίσκους, οδηγώντας ίσως σε αποτελεσματικότερο πολλαπλασιασμό και ιστική επούλωση.

Τέλος, μελετάται ο ρόλος των διαφόρων στρες που δέχονται τα κύτταρα του δίσκου (ωσμωτικό, οξειδωτικό, μηχανικό) τόσο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού τους (βλ. και προηγούμενη παράγραφο), όσο και στη διαδικασία της γήρανσής τους.

Επίσης, συνεχίζονται οι μελέτες επί της κυτταροστατικής/κυτταροτοξικής αλλά και αντιγηραντικής και επουλωτικής δράσης φυσικών προϊόντων και νέων συνθετικών ενώσεων, αλλά και η επίδραση υλικών που χρησιμοποιούνται σε διάφορες θεραπείες στην ομοιοστασία των παρακείμενων κυττάρων.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Mavrogonatou, E., Kletsas, D. (2009). 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. *DNA Repair (Amst)* 8, 930-943.

Kletsas, D. (2009). Senescent cells in the intervertebral disc: numbers and mechanisms. *Spine J.* 9, 677-678.

Eliades, T., Pratsinis, H., Athanasiou, A.E., Eliades, G., Kletsas, D. (2009). Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 136, 100-103.

Gioka, C., Eliades, T., Zinelis, S., Pratsinis, H., Athanasiou, A.E., Eliades, G., Kletsas, D. (2009). Characterization and in vitro estrogenicity of orthodontic adhesive particulates produced by simulated debonding. *Dent. Mater.* 25, 376-382.

Gialeli, Ch., Kletsas, D., Mavroudis, D., Kalofonos, H.P., Tzanakakis, G.N., Karamanos, N.K. (2009). Targeting epidermal growth factor receptor in solid tumors: critical evaluation of the biological importance of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr. Med. Chem.* 16, 3797-3804.

Trougakos, I.P., Lourda, M., Antonelou, M.H., Kletsas, D., Gorgoulis, V.G., Papassideri, I.S., Zou, Y., Margaritis, L.H., Boothman, D.A., Gonos, E.S. (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.

Kassi, E., Sourlingas, T.G., Spiliotaki, M., Papoutsis, Z., Pratsinis, H., Aligiannis, N., Moutsatsou, P. (2009). Ursolic acid triggers apoptosis and Bcl-2 downregulation in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Invest.* 27, 723-733.

Pasi, S., Aligiannis, N., Pratsinis, H., Skaltsounis, A.L., Chinou, I.B. (2009). Biologically active triterpenoids from *Cephalaria ambrosioides*. *Planta Med.* 75, 163-167.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Pratsinis, H., Kletsas, D., Melliou, E., Chinou, I. (2009). Antiproliferative activity of Greek Propolis. *J. Med. Food* (in press). [I.F. 1,288]

Anastasiadi, M., Pratsinis, H., Kletsas, D., Skaltsounis, A.L., Haroutounian, S.A. (2009). Bioactive non-coloured polyphenols content of grapes, wines and vinification by-products: Evaluation of the antioxidant activities of their extracts. *Food Res. Int.* (in press). [I.F. 2,073]

Mavrogonatou, E., Kletsas, D. (2010). Effect of Varying Osmotic Conditions on the Response of Bovine Nucleus Pulposus Cells to Growth Factors and the Activation of the ERK and Akt Pathways. *J. Orthop. Res.* (in press). [I.F. 2,963]

Chandris, P., Giannouli, C.C., Panayotou, G., Kletsas, D. (2010). Compromise in mRNA processing machinery in senescent human fibroblasts: implications for a novel potential role of phospho-ATR (ser428). *Biogerontology* (in press). [I.F. 3,000]

Maffeo, D., Lampropoulou, M., Fardis, M., Lazarou, Y.G., Mavridis, I.M., Mavridou, D.A.I., Urso, E., Pratsinis, H., Kletsas, D., Yannakopoulou, K. (2010). Novel Polycarboxylated EDTA-Type Cyclodextrins as Ligands for Lanthanide Binding: Study of Their Luminescence, Relaxivity Properties of Gd(III) Complexes, and PM3 Theoretical Calculations. *Org. Biomol. Chem.* (in press). [I.F. 3,550]

Levidou, G., Saetta, A.A., Karlou, M., Thymara, I., Pratsinis, H., Pavlopoulos, P., Isaiadis, D., Diamantopoulou, K., Patsouris, E., Korkolopoulou, P. (2010). D-type cyclins in superficial and muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: correlation with clinicopathological data and prognostic significance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (in press). [I.F. 2,217]

Metwally, K.A., Khalil, A.A., Pratsinis, H., Kletsas, D. (2010). Synthesis, *in vitro* cytotoxicity, and a preliminary structure-activity relationship investigation of pyrimido[4,5-c]quinolin-1(2H)-ones. *Arch Pharm* (in press). [I.F. 1,429]

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

D. Kletsas (2009). Cellular Senescence and Tissue Homeostasis. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece. (Προσκεκλημένος ομιλητής).

D. Kletsas (2009). The Role of Cellular Senescence on Tissue Homeostasis. 5th Joint Meeting of ETRS and WHS, August 25-25, 2009, Limoges, France. (Προσκεκλημένος ομιλητής).

D. Kletsas (2009). (Common lecture with H. Beele and R. Mani). Basic and Clinical Science: Common Difficult Wounds - The Role of Team Work with Clinical and Basic Researchers. EWMA2009 Meeting, 20-22 May, 2009, Helsinki, Finland. (Προσκεκλημένος ομιλητής).

H. Pratsinis, V. Constantinou, K. Pavlakis, G. Sapkas, D. Kletsas (2009). Proliferative Response of Human Intervertebral Disc Cells to Exogenous and Autocrine Growth Factors: Involvement of Pivotal Signaling Pathways. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece.

V. Gioni, T. Karabinas, G. Voutsinas, A.E. Roussidis, S. Papadopoulos, N.K. Karamanos, D. Kletsas (2009). Imatinib Mesylate Inhibits the Proliferation and Collagen Synthesis in Human Breast Stromal Fibroblasts. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece.

P.G. Dedes, A.I. Tsonis, D. Kletsas, N.K. Karamanos (2009). The effects of zoledronate on tumour growth and the multistep process of metastasis in human breast cancer cells. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece.

Ch. Gialeli, D. Kletsas, N.K. Karamanos (2009). Implication of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling in Growth and Metastasis Potential of Human Colon Cancer Cells. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece.

O.Ch. Kousidou, A. Berdiaki, A. Zafiropoulos, D. Kletsas, A. Theocharis, G.N. Tzanakakis, N.K. Karamanos (2009) Estradiol and Genistein as Key Factors Affecting the Expression of Matrix Molecules through Estrogen Receptors in Breast Cancer. 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", July 11-16, 2009, Patras, Greece.

A. Papadopolou, D. Kletsas (2009) Human Lung Fibroblasts Prematurely Senescent after Exposure to Ionizing Radiation Enhance the Growth of Malignant Epithelial Cells *in vitro* and *in vivo*. 5th International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention. October 20-24, 2009, Versailles, France.

E. Mavrogonatou, D. Kletsas (2009) High osmolality activates the G1 and G2 cell cycle checkpoints and stimulates a DNA damage response mediated by p53 in nucleus pulposus intervertebral disc cells. The 34th FEBS Congress. July 4-9, 2009, Prague, Czech Republic.

H. Pratsinis, V. Constantinou, K. Pavlakis, G. Sapkas, D. Kletsas (2009). Exogenous and autocrine growth factors in the proliferation of intervertebral disc cells: Involvement of the MEK/ERK and PI 3-

K/Akt signaling pathways. 10th Annual Meeting of the Hellenic Research Club for Connective Tissue & Matrix Biology, 10-11 Ιουλίου 2009, Πάτρα.

S. Chrysouli, H. Pratsinis, A. Dimozi, V. Gioni, V. Anastassiou, V. Gorgoulis, D. Kletsas. Effects of amniotic fluid on fetal and adult human skin fibroblasts in vitro: implications for wound healing. 10th Annual Meeting of the Hellenic Research Club for Connective Tissue & Matrix Biology, 10-11 Ιουλίου 2009, Πάτρα.

E. Μαυρογονάτου, Δ. Κλέτσας (2009). Η υψηλή ωσμωμοριακότητα αναστέλλει τα κύτταρα του πεκτοειδούς πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου στις φάσεις G1 και G2 του κυτταρικού κύκλου και διεγείρει μία απόκριση στις βλάβες DNA. 60th National Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20-22 Νοεμβρίου 2009, Αθήνα.

Ch. Gialeli, D. Kletsas, N.K. Karamanos (2009). Implication of Epidermal Growth Factor receptor activation in metalloproteinases expression, growth and migration of human colon cancer cells. 60th National Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20-22 Νοεμβρίου 2009, Αθήνα.

P.G. Dedes, A.I. Tsonis, D. Kletsas, N.K. Karamanos (2009). The effects of zoledronate on tumour growth and the multistep process of metastasis in human breast cancer cells. 60th National Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20-22 Νοεμβρίου 2009, Αθήνα.

A.K. Meligova, N. Chantzi, H. Pratsinis, D.J. Mitsiou, M.N. Alexis (2009). Estrogen receptor beta isoforms 1 and 2 differentially modulate growth and invasiveness of breast cancer cells in response to estrogens and antiestrogens. 60th National Conference of Biochemistry and Molecular Biology, 20-22 Νοεμβρίου 2009, Αθήνα.

B. Γκιώνη, Θ. Καραμπίνας, Γ. Βουτσινάς, Α. Ρουσσίδης, Σ. Παπαδόπουλος, Ν. Καραμάνος, Δ. Κλέτσας (2009) «Το Imatinib Mesylate αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη σύνθεση κολλαγόνου σε ανθρώπινους στρωματικούς ινοβλάστες μαστού» 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 26-28 Μαρτίου 2009, Αθήνα.

Αδ. Παπαδοπούλου, Δ. Κλέτσας (2009) «Η ιονίζουσα ακτινοβολία επάγει πρόωγη κυτταρική γήρανση στους ανθρώπινους πνευμονικούς ινοβλάστες, οι οποίοι επιταχύνουν την ανάπτυξη των ανθρώπινων πνευμονικών καρκινικών κυττάρων in vitro και in vivo» 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 26-28 Μαρτίου 2009, Αθήνα.

Δ. Κλέτσας (2009) "Κυτταρική Γήρανση και Ιστική Ομοιοστασία". Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 15 Μαΐου, 2009, Αθήνα. (Προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2009) "Πολλαπλασιασμός και Γήρανση Κυττάρων Μεσοσπονδύλιου Δίσκου και Σημασία στην Κατεύθυνση της Κυτταρικής Θεραπείας του". Διημερίδα Σπονδυλικής Στήλης, Νοσοκομείο «Υγεία» 28-29 Νοεμβρίου, 2009, Αθήνα. (Προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2009) "Κυτταρική Γήρανση και Καρκινογένεση: Ανταγωνιστική ή Συναγωνιστική Σχέση;". 3^ο Συνέδριο Ογκολογίας στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη, 4-5 Δεκεμβρίου, 2009, Αθήνα. (Προσκεκλημένος ομιλητής)

Δ. Κλέτσας (2009) "Γήρανση Μεσεγχυματικών Στελεχιαίων Κυττάρων και Επιπτώσεις στην Κυτταρική Θεραπεία". 15^ο Σεμινάριο Εμβιομηχανικής της Σπονδυλικής Στήλης & Βιοτεχνολογίας, 11-13 Δεκεμβρίου, 2009, 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)

Διοργανωτής (από κοινού με τον Καθ. Κ. Ν. Καραμάνο) του συνεδρίου 10th Annual Meeting of the Hellenic Research Club for Connective Tissue & Matrix Biology, 10-11 Ιουλίου 2009, Πάτρα (Δ. Κλέτσας)

Μέλος της οργανωτικής επιτροπής του συνεδρίου 2nd FEBS Advanced Lecture Course "Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets", 11-16 Ιουλίου 2009, Πάτρα (Δ. Κλέτσας)

Κρίση ερευνητικών προτάσεων για τη ΓΓΕΤ και τη Swiss National Science Foundation. (Δ. Κλέτσας)

Κρίση δημοσιεύσεων στα περιοδικά European Spine Journal, Current Signal Transduction Therapy, Osteoarthritis and Cartilage, Journal of Biological Chemistry, Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, Am. J. Orthodont. Dentof. Orthoped., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Brain Behaviour and Immunity, Biogerontology, Cancer Letters, Journal of Biomedical Science and Engineering. (Δ. Κλέτσας)

Επιστημονικές διακρίσεις και βραβεία:

Η εργασία «Η ιονίζουσα ακτινοβολία επάγει πρόωγη κυτταρική γήρανση στους ανθρώπινους πνευμονικούς ινοβλάστες, οι οποίοι επιταχύνουν την ανάπτυξη των ανθρώπινων πνευμονικών καρκινικών κυττάρων in vitro και in vivo» των Αδ. Παπαδοπούλου και Δ. Κλέτσα απέσπασε το 2ο Βραβείο Καλύτερης Εργασίας Βασικής Έρευνας στο 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 26-28 Μαρτίου 2009, Αθήνα.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

«Κυτταρική Γήρανση και ιστική ομοιοστασία» Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης στη Βιοχημεία, Τμήμα Χημείας ΕΚΠΑ, 2 ώρες, 15 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

«Κυτταρική Γήρανση και ιστική ομοιοστασία» Μεταπτυχιακό Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2 ώρες, 30 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

«Αυξητικοί Παράγοντες» Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Σύσταση και Μεταβολισμός Εναεσβεστωμένων Ιστών», Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2 ώρες, 30 διδαχθέντες. (Δ. Κλέτσας)

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

Συμμετοχή σε τέσσερεις επταμελείς επιτροπές κρίσης διδακτορικών διατριβών στο ΕΚΠΑ (Τμήμα Βιολογίας, Τμήμα Χημείας και Οδοντιατρική Σχολή) και Πανεπιστήμιο Πατρών. (Δ. Κλέτσας)

Η Ελ. Μαυρογονάτου παρουσίασε τη διδακτορική της διατριβή με τίτλο «Μελέτη της γήρανσης και της ρύθμισης του πολλαπλασιασμού κυττάρων μεσοσπονδυλίου δίσκου» στο Τμήμα Βιολογίας του ΕΚΠΑ, η οποία έγινε αποδεκτή με βαθμό «Άριστα». (Επιστημονικός Υπεύθυνος Δ. Κλέτσας).

Η Στ. Χρυσούλη παρουσίασε τη διατριβή της με τίτλο «Απόκριση ινοβλαστών εμβρύου και ενήλικου σε μιτογόνα ερεθίσματα» στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ, η οποία έγινε αποδεκτή με βαθμό «Άριστα». (Επιστημονικός Υπεύθυνος Δ. Κλέτσας).

Ο Σπ. Οικονομόπουλος παρουσίασε τη διατριβή του με τίτλο «Η επίδραση της ex vivo μηχανικής έκτασης στον πολλαπλασιασμό κυττάρων από τον ινώδη δακτύλιο του μεσοσπονδύλιου δίσκου» στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ, η οποία έγινε αποδεκτή με βαθμό «Άριστα». (Επιστημονικός Υπεύθυνος Δ. Κλέτσας).

Ο Α. Αρματάς παρουσίασε τη διατριβή του με τίτλο «Μελέτη έκφρασης των υποδοχέων του μετασχηματίζοντος αυξητικού παράγοντος-β σε κύτταρα θηλαστικών» στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ, η οποία έγινε αποδεκτή με βαθμό «Άριστα». (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:

Υπεύθυνος οργάνωσης ερευνητικών σεμιναρίων μεταπτυχιακών υποτρόφων του Ι.Β.
Συμμετοχή στην εξεταστική επιτροπή υποψηφίων υποτρόφων του Ινστιτούτου Βιολογίας (Οκτώβριος 2009)
Συμμετοχή στην εσωτερική συμβουλευτική τριμελή επιτροπή της υποτρόφου Α. Δημόζη

Παράγοντες Απήχησης:

Δ. Κλέτσας (για 5 δημοσιεύσεις): 20,789
Χ. Πρατσίνης (για 4 δημοσιεύσεις): 8,319

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές):

Δ. Κλέτσας: 381
Χ. Πρατσίνης: 110

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές):

Δ. Κλέτσας: 1366
Χ. Πρατσίνης: 274

h-factor:

Δ. Κλέτσας: 21
Χ. Πρατσίνης: 12

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 την Dr. J. Urban - (Υπεύθυνος από την ελληνική πλευρά: Δρ. Δ. Κλέτσας).

Διάρκεια: 2008-2012

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος : 2.997.144 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 44.000,03 €.

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 2009: 47.145,43 €.

Πρόγραμμα με τίτλο “Senescence of intervertebral disc cells”, χρηματοδοτούμενο από την ΑΟ Foundation και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Δ. Κλέτσα

Διάρκεια προγράμματος: 2006-2007

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

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 12.000 €.

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

Συνολική Χρηματοδότηση Προγράμματος: 12.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 5.985,50 €.

Σημείωση:

- Έχει ξεκινήσει η εκπόνηση του προγράμματος με τίτλο “Investigation of the effect of neonatal fibroblasts on the pro-inflammatory phenotype of senescent cells” που χρηματοδοτείται από την Εταιρεία Organogenesis.
- Τον Απρίλιο του 2010 πρόκειται να ξεκινήσει η εκπόνηση του προγράμματος με ακρωνύμιο AgroCos που χρηματοδοτείται από την ΕΕ.
- Έχουν υποβληθεί και βρίσκονται υπό κρίση μία πρόταση προς την ΕΕ (πρόγραμμα FP7), τέσσερις προτάσεις στο πρόγραμμα «Συνεργασία» και τρεις προτάσεις στο πρόγραμμα «Θαλής» της ΓΓΕΤ. Άλλη μία πρόταση προς την ΕΕ έχει επιλεγεί μετά την πρώτη κρίση για τελική υποβολή (two-stage) εντός του Μαΐου του 2010.

Ερευνητικό Έργο: Πυρηνικές Πρωτεΐνες και Λειτουργία 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 – Ολοκλήρωσε

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Τα ερευνητικά ενδιαφέροντα της ομάδας μας επικεντρώνονται στο λειτουργικό ρόλο των ιστονικών υποτύπων και των επιγενετικών τροποποιήσεων αυτών, κυρίως ακετυλίωσης, φωσφορυλίωσης και μεθυλίωσης σε μια σειρά από βιολογικές διεργασίες (βλέπε πιο κάτω). Μελέτες με αναστολείς των αποακετυλασών των ιστονών και των αλλαγών των επιπέδων ακετυλίωσης ιστονικών και μη ιστονικών μορίων που επιφέρουν αυτές οι ουσίες σε συνδυασμό με αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική λειτουργία. Χρησιμοποιούνται κυτταρικά συστήματα γήρανσης (ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα), κύτταρα περιφερικού αίματος ανθρώπου καθώς και λευχαιμικές κυτταρικές σειρές. Οι συγκεκριμένες μελέτες που διεξάγονται στα πλαίσια αυτών των ερευνητικών ενδιαφερόντων είναι οι ακόλουθες:

- (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 υπότυποι 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 καρκινικών σειρών.
- (2) Στο γονιδιακό επίπεδο μελετώνται μεταβολές που επιφέρουν επιγενετικές τροποποιήσεις στην έκφραση ηλικιο-εξαρτώμενων γονιδίων σε συστήματα λευκοκυττάρων (λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και δενδριτικών κυττάρων). Ειδικότερα μελετώνται τα επίπεδα ακετυλίωσης και μεθυλίωσης συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων κατά την γήρανση.
- (3) Μελετάται η ακετυλίωση υποκινητών γονιδίων του κιρκαδικού 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 κιρκαδικού ρολογιού στην έκφραση γονιδίων του κυτταρικού κύκλου και την καρκινογένεση.
- (4) 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.
- (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 2009

- (1) 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, ετεροδιμερούς συμπλόκου 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 Α (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 μία από τις δύο επιλεγμένες λευχαιμικές κυτταρικές σειρές και έγιναν πειράματα ανοσοσύτωσης (Western) για τον εντοπισμό του DFF40 και DFF45. Και τα δύο μόρια εντοπίστηκαν 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 (ολικό κλάσμα). Στο προϊόν της ανοσοκατακρήμνισης με τον DFF40 ελέγχθηκε η συν-κατακρήμνιση των H1.1, H1.3, H1.5 και H1^ο 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^ο σε σχέση με τους H1.1 και H1.3. Μάλιστα η H1.3 εμφανίζει μια σαφή μείωση της πρόσδεσής της με τον DFF40 κάτω από αυτές τις αποπτωτικές συνθήκες. Συμπερασματικά, κάτω από μη αποπτωτικές συνθήκες ο DFF40 αλληλεπιδρά με όλους τους H1 υπότυπους *in vivo*. Όμως κάτω από την αποπτωτική επίδραση της τριχοστατίνης Α, ο DFF40 εμφανίζει επιλεκτικές προσδετικές συσχετίσεις με τους υποτύπους της H1 ιστόνης, δεδομένο που δεν μπορούσε να διαπιστωθεί με τα μέχρι στιγμής *in vitro* πειράματα.

Αυτή η σειρά πειραμάτων ολοκλήρωσε το έργο του ΠΕΝΕΔ καθώς και την διδακτορική διατριβή του Ιωάννη Νινιού που παρουσιάστηκε στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ τον Νοέμβριο, 2009.

- (2) 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^ο και του *dfna5*. Η H1^ο 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 μικροσυστοιχιών βρέθηκε πως η έκφραση του γονιδίου *dfna5* αλλάζει κατά την κυτταρική γήρανση. Τα συστήματα μελέτης είναι λεμφοκύτταρα (για την H1^ο) και μονοκύτταρα καθώς και

μονοκύτταρα που έχουν διαφοροποιηθεί σε δενδριτικά κύτταρα *in vitro* (για το *dfna5*) από περιφερικό αίματος δотών διαφόρων ηλικιακών ομάδων. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα 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 νεογέννητο 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 νεογέννητα σε σχέση με τους νεαρούς δότες.
- Η ακετυλίωση στην περιοχή του γονιδίου της *H1*^ο σε ενεργοποιημένα ή μη λεμφοκύτταρα είναι μεγαλύτερη στον ηλικιωμένο απ' ό τι 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*^ο αυξάνεται σε συστήματα κυτταρικής γήρανσης.

Στα πλαίσια αυτής της μελέτης διεξάγεται η διδακτορική διατριβή της Π. Σαλπέα και η συνεργασία με το εργαστήριο του Dr. 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).

- (3) Μελετάται 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 Α, αναστολέας των αποακετυλασών των ιστονών των τάξεων Ι και ΙΙ, καθώς και το νικοτιναμίδιο, που είναι αναστολέας των αποακετυλασών των ιστονών της τάξης ΙΙΙ (sirtuins). Με qPCR βρέθηκε ότι τα επίπεδα έκφρασης γονιδίων του ρολογιού, *per1*, *per2*, αλλά όχι του *cry1*, αυξάνουν με τη χρήση της τριχοστατίνης Α. Η προκαλούμενη αύξηση των επιπέδων έκφρασης με την τριχοστατίνη Α δεν είναι αποτέλεσμα *de novo* σύνθεσης, όπως έδειξαν πειράματα στα οποία χορηγήθηκε ταυτόχρονα κυκλοεξιμίδιο (αναστολέας της πρωτεϊνοσύνθεσης). Επιπλέον, χρήση του νικοτιναμιδίου σε συνδυασμό με την τριχοστατίνη Α κατεβάζει αυτά τα επίπεδα έκφρασης. Για να διαπιστωθεί εάν μεταβολές στο πρότυπο ακετυλίωσης των ιστονών στη περιοχή του υποκινητή του *per1* ευθύνονται για τις αλλαγές στην έκφραση που προκαλούν αυτές οι δύο ουσίες, διεξάγονται πειράματα ανοσοκατακρήμνισης χρωματίνης. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν πως υπάρχει αύξηση των επιπέδων ακετυλίωσης των ιστονών στην περιοχή του στοιχείου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GRE, glucocorticoid receptor element) και στην περιοχή γύρω από το σημείο έναρξης της μεταγραφής (TSS, transcription start site).

Αυτή η μελέτη διεξάγεται στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής του Μ. Ξυδούς.

Οι γενικοί στόχοι αυτής της μελέτης διεξάγονται στα πλαίσια της Συνεργασίας μας με το Εργαστήριο «Χρονοβιολογία» (Υπεύθυνη Ομάδας, Δρ. Αναστασία Προμπονά) στο Ινστιτούτο Βιολογίας του ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ».

- (4) 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 υποτύποι 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. Πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν πως υπάρχει μια μείωση του υποτύπου 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, H1o) 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

Kassi, E., Sourlingas, T.G., Spiliotaki, M., Papoutsi, Z., Pratsinis, H., Aligiannis, N., Moutsatsou, P. (2009). Ursolic acid triggers apoptosis and downregulates bcl-2 downregulation in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Invest.*, 27(7): 723-733. 2009.

Ninios, Y.P., Sekeri-Pataryas, K.E., Sourlingas, T.G. (2009). Differential sensitivity of human leukemic cell lines to the histone deacetylase inhibitor, trichostatin A. *Leuk. Res.*, doi: 10.1016/j.leukres.2009.09.004.

Ninios, Y.P., Sekeri-Pataryas, K.E., Sourlingas, T.G. (2009). Histone H1 subtype preferences of DFF40 and possible nuclear localization of DFF40/45 in normal and trichostatin A-treated NB4 leukemic cells. *Apoptosis*, DOI 10.1007/s10495-009-0418-7.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Repouskou, A, Sourlingas, T.G., Sekeri-Pataryas, K.E., Prombona, A. The circadian expression of c-Myc is modulated by the histone deacetylase inhibitor trichostatin a in synchronized murine neuroblastoma cells. *Chronobiology Int.*, in press. (IF: 3.495).

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

A. Repouskou, K.E. Sekeri-Pataryas, T.G. Sourlingas, A. Prombona (2009). c-MYC expression is regulated by the circadian clock and displays a phase-dependent response to trichostatin A. 60th Meeting of the Hellenic Society for Biochemistry and Molecular Biology, Athens, 20 -22 November 2009 (Oral Presentation), Abstract book p. 72.

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διάλεξη με τίτλο «Κυτταρικός κύκλος: σημεία ελέγχου και συνέπειες για την φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου» (6 ώρες, 17 διδαχθέντες) στα πλαίσια του μαθήματος «Κυτταροκαλλιέργειες-Ιστοκαλλιέργειες» του μεταπτυχιακού διπλώματος εξειδίκευσης (Masters') με τίτλο «Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική» του τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Επίβλεψη εκπόνησης διδακτορικής διατριβής του Μάριου Ξυδούς, βιολόγου, μεταπτυχιακού υποτρόφου του ΕΚΕΦΕ «Δ» με θέμα: «Η επίδραση των επιπέδων ακετυλίωσης των ιστονών στην ρύθμιση του βιολογικού ρολογιού: επιπτώσεις στην κυτταρική λειτουργία».

Επίβλεψη εκπόνησης διδακτορικής διατριβής της Παρασκευής Σαλπέα, βιολόγου, μεταπτυχιακής υποτρόφου του ΕΚΕΦΕ «Δ», με θέμα «Μελέτη της ακετυλίωσης των ιστονών και των ιστονών του συνδέτου DNA στην αναδιοργάνωση της δομής της χρωματίνης κατά την γήρανση».

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

Ολοκλήρωσε με άριστα τη διδακτορική του διατριβή ο Γιάννης Νινιός με θέμα «Μελέτη της επαγωγής απόπτωσης σε καρκινικά κύτταρα με αναστολείς των αποακετυλασών των ιστονών» από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών τον Νοέμβριο 2009.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

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

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής για την επιλογή Υποτρόφων Υποψηφίων Διδασκόντων στο IB/ΕΚΕΦΕ «Δ» (Μάρτιος 2009).

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

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

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, 2009-2010) για επιστημονική συνεργασία στο Εργαστήριο του Dr. Howard σε θέμα που αφορά μέρος της διδακτορικής διατριβής της..
- Με την ομάδα της Δρ. Α. Προμπονά (Εργαστήριο: «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 Ιδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών (Δρς. Μ. Πατρινού-Γεωργούλα, 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 την 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 την 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 υποτύπους της τάξης των H1 ιστονών και στη έκφραση γονιδίων των H1 ιστονών σε λευκοκύτταρα ασθενών με σχιζοφρένεια.

- 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.

Παράγοντες απήχησης (για 3 δημοσιεύσεις): 12,191

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 20

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 72

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: 1/1/2006-30/6/2009

Συνολική χρηματοδότηση προγράμματος για το 2009: 12.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου κατά το 2009: 5.500 €

Πρόγραμμα συνεργασίας του Εργαστηρίου μας με το Νευροβιολογικό Ερευνητικό Ινστιτούτο του Ιδρύματος Θ. Θ. Κότσικα με τίτλο *Μελέτη των αλλαγών στην σύσταση της χρωματίνης σε υποτύπους της τάξης των H1 ιστονών και στη έκφραση γονιδίων των H1 ιστονών σε λευκοκύτταρα ασθενών με σχιζοφρένεια*.

Διάρκεια: 1/1/2007 –

Χρηματοδότηση του εργαστηρίου μας κατά το 2009: € 9.000

Ερευνητικό Έργο: Βιοχημεία/Παθοβιολογία Κυττάρων & Εξωκυττάριου Χώρου

Προσωπικό

Φωτεινή-Εφη Κ. Τσιλιμπάρη, Ερευνήτρια Α'

Αθηνά Τζίνια, Ερευνήτρια Β'

Αγγελική Χρόνη, Ερευνήτρια Β'

Παρασκευή Κίτσιου, Ερευνήτρια Γ'

Γαρυφαλιά Δροσοπούλου, Ερευνήτρια Δ'

Αποστολία Φραγκούλη, Μεταδιδακτορική Συνεργάτης

Νίκος Τσοτάκος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Μυρτώ Κοστομοίρη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Κατερίνα Καποδίστρια, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Θεόδωρος Κούτμος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ιωάννης Δάφνης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ιωάννα Τσαγκαράκη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Γιώργος Δανιήλ, Μεταπτυχιακός Φοιτητής (MSc) - Ολοκλήρωσε

Νεφέλη Λαγοπάτη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Σοφία Βερούτη, Συνεργαζόμενη Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αλεξία Φαίδωνος, Διπλωματική Φοιτήτρια – Ολοκλήρωσε

Μαρία Αρβανίτη, Διπλωματική Φοιτήτρια

Κυριάκος Χασάπης, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Ελένη Κωτσοπούλου, Τεχνικός

Λέττα Αργύρη, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- Γονιδιακή ρύθμιση φαινότυπου των νεφρικών ποδοκυττάρων: Μηχανισμοί ελέγχου έκφρασης και λειτουργικές ιδιότητες της αντιπροσκολλητικής πρωτεΐνης ποδοκαλυκίνης και πρωτεϊνών των σχισμών διήθησης ανθρώπινων ποδοκυττάρων (Δροσοπούλου/Τσιλιμπάρη)
- Μελέτη του ρόλου της ποδοκαλυκίνης και της νεφρίνης κατά τη νεφρογένεση και τη διαφοροποίηση των ποδοκυττάρων του σπειράματος στα RET51/51 διαγονιδιακά έμβρυα. (Δροσοπούλου/Τσιλιμπάρη)
- Δράση βιταμίνης D στη λειτουργία νεφρικών ποδοκυττάρων (Δροσοπούλου/Τσιλιμπάρη)
- Νευροτροφική δράση *in vivo* της κολλαγονάσης Β (MMP-9) και δράση της κατά της δημιουργίας αμυλοειδών πλακών στον εγκέφαλο διαγονιδιακών ποντικών (Τζίνια/Τσιλιμπάρη)
- Νευροτροφική δράση MMP-9 σε κύτταρα PC12 κατά την διάρκεια διαφοροποίησης επαγόμενης από το νευροτροφικό παράγοντα NGF (Τσιλιμπάρη/Τζίνια)
- Αναστολείς της συσσωμάτωσης του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου της νόσου Alzheimer και του σχηματισμού των τοξικών αμυλοειδών πλακών. (Τζίνια/Τσιλιμπάρη, συνεργασία με Δρ. Μ. Πελεκάνου)
- Ο ρόλος κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων σε αποπτωτικούς και αντι-αποπτωτικούς μηχανισμούς οστεοβλαστικών κυττάρων (Τζίνια/Τσιλιμπάρη)
- Η δράση του νευροπεπτιδίου Calcitonin σε ανθρώπινους οστεοβλάστες (Τζίνια/Τσιλιμπάρη)
- Μελέτη του σηματοδοτικού μονοπατιού της νεφρίνης σε παγκρεατικά ισουλινοπαραγωγά β-κύτταρα: Αλληλεπίδραση της νεφρίνης με μονοπάτια που ελέγχουν την επιβίωση των β-κυττάρων (Κίτσιου/Τσιλιμπάρη)

- Μελέτη της επίδρασης της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στην έκφραση της μεγαλίνης και λειτουργικές της ιδιότητες σε παγκρεατικά β-κύτταρα: Διερεύνηση του ρόλου του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης στην έκφραση της μεγαλίνης (Κίτσιου/Τσιλιμπάρη)
- Μοριακοί μηχανισμοί της αθηροσκλήρωσης. Σχέση δομής και λειτουργίας πρωτεϊνών που εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών (Χρόνη)
- Ρόλος των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στη νόσο Alzheimer. Κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην apoE4 και το μεταβολισμό του Αβ στον εγκέφαλο (Χρόνη/Τζίνια/Τσιλιμπάρη)

Πρόοδος κατά το 2009

1. Η βασικότερη πρωτεΐνη στο γλυκοκάλυκα των ποδοκυττάρων είναι η ποδοκαλυκίνη. Το διάφραγμα διήθησης αποτελείται από ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο που βρίσκεται στην επιφάνεια των ποδοειδών προεκβολών των ποδοκυττάρων. Το σύμπλοκο αυτό περιλαμβάνει τις διαμεμβρανικές πρωτεΐνες νεφρίνη, ποδοκίνη, Neph1 και P-καδερίνη και τις ενδοκυττάρειες ZO-1, α-, β- και γ-κατενίνες καθώς και τη CD2AP. Με δεδομένη τη συσχέτιση της μορφολογίας των ποδοκυττάρων με την εμφάνιση πρωτεϊναικών παθήσεων (ποδοκυτοπαθειών), κρίνεται σημαντικό να μελετηθεί η ρύθμιση της έκφρασης συστατικών τους καθώς και λειτουργικών τους ιδιοτήτων σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε κυτταρική σειρά αθανатоποιημένων ανθρώπινων ποδοκυττάρων (Human Glomerular Epithelial Cells: HGEC), τα οποία παραμένουν σε καλλιέργεια που περιέχει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης (HGEC:5mM) ή υψηλά επίπεδα γλυκόζης (HGEC:25mM).

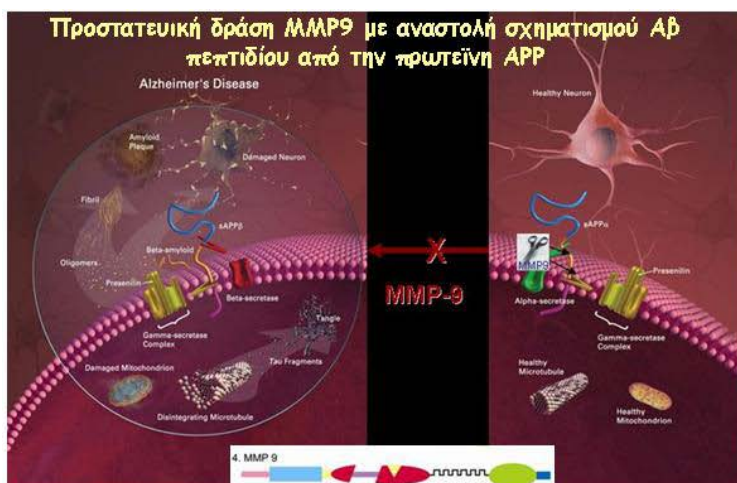
2. Μέχρι την παρούσα φάση, έχειδειχθεί ότι σημαντικές πρωτεΐνες – δείκτες του φαινοτύπου των ποδοκυττάρων μειορυθμίζονται προοδευτικά με την έκθεση των κυττάρων σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Αν και κάποιες από αυτές τις πρωτεΐνες (ποδοκίνη, CD2AP, ZO-1) επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα, τα επίπεδα έκφρασης της ποδοκαλυκίνης και της νεφρίνης δεν αποκαθίστανται. Η μείωση των επιπέδων της νεφρίνης και της ποδοκαλυκίνης στην κυτταρική επιφάνεια είναι σχεδόν ταυτόχρονη. Πειράματα ανοσοκατακρήμνισης χρωματίνης (Chromatin Immunoprecipitation Assays), έδειξαν ότι η πρόσδεση του μεταγραφικού παράγοντα WT1 στον υποκινητή του γονιδίου της ποδοκαλυκίνης είναι ελαττωμένη κατά ~60% στα κύτταρα που καλλιεργούνται σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Η καταστολή των επιπέδων έκφρασης του CALLA, που είναι ένας από τους δείκτες επιθηλιακού φαινοτύπου, δείχνει ότι πιθανώς η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης να οδηγεί τα κύτταρα σε αποδιαφοροποίηση. Η αποδιαφοροποίηση είναι προοδευτική και συμπίπτει χρονικά με την μειορύθμιση της νεφρίνης και της ποδοκαλυκίνης. Κατά συνέπεια η αδυναμία αποκατάστασης των φυσιολογικών επιπέδων νεφρίνης και ποδοκαλυκίνης οφείλεται σε αποδιαφοροποίηση των ποδοκυττάρων, θέτοντας ως στόχο την πυροδότηση της επαναδιαφοροποίησής τους.

3. Παράλληλα έχει αναπτυχθεί μία συνεργασία με τον Δρ. Βασίλη Πάχνη (MRC, London, UK) με στόχο τη μελέτη του ρόλου της ποδοκαλυκίνης και της νεφρίνης κατά τη νεφρογένεση και τη διαφοροποίηση των ποδοκυττάρων του σπειράματος. Χρησιμοποιούνται τα RET51/51 διαγονιδιακά έμβρυα, τα οποία έχουν παρασκευαστεί από την ομάδα του Δρ. Β. Πάχνη και εμφανίζουν σημαντικές δυσλειτουργίες κατά τη νεφρική ανάπτυξη. Στα πλαίσια της μελέτης αυτής βρέθηκε ότι, η έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα WT1 στους αναπτυσσόμενους νεφρούς των RET51/51 ποντικών, εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τους μάρτυρες.

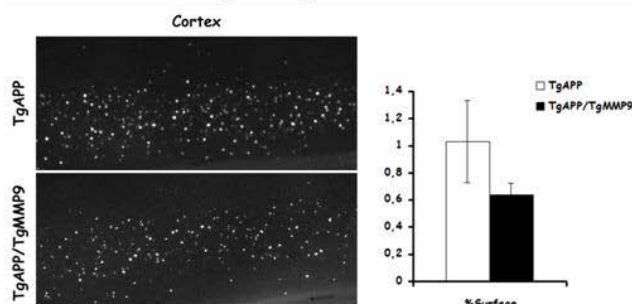
4. Η βιταμίνη D έχει πλειοτροπικές δράσεις μεταξύ των οποίων είναι και νεφρο-προστατευτική. Η έκθεση των ποδοκυττάρων είτε σε βιταμίνη D είτε στο ανάλογο της, την παρικοαλιτόλη δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα έκφρασης της CD2AP και του μεταγραφικού παράγοντα WT1. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα έκφρασης της ποδοκαλυκίνης αυξάνονται παρουσία της βιταμίνης D μετά από 4 μέρες επώασης. Επιπλέον, εντοπίστηκαν σε ικανοποιητικά επίπεδα, μετάγραφα του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Τα επίπεδα mRNA του VDR αυξάνονται σημαντικά παρουσία και των δύο φαρμακευτικών σκευασμάτων

μετά το πέρας 24 ωρών. Συμπερασματικά, η βιταμίνη D μπορεί ενδεχομένως να λειτουργεί προστατευτικά στη διατήρηση της μορφολογίας των ποδοκυττάρων.

5. Για την μελέτη της δράσης της MMP9 in vivo, κατασκευάστηκαν διαγονιδιακά ζώα που υπερεκφράζουν αποκλειστικά στους νευρώνες την MMP9 (Tg MMP9), τα οποία διασταυρώθηκαν με ζώα που υπερεκφράζουν την APP (μοντέλα της νόσου Alzheimer). Μελέτες συμπεριφοράς έδειξαν ότι τα Tg MMP9 ζώα εμφανίζουν βελτιωμένες νοητικές λειτουργίες. (3rd Meeting of the Hellenic Society for Neuroscience 2009)

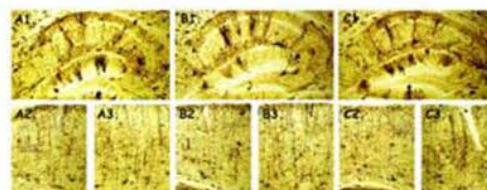
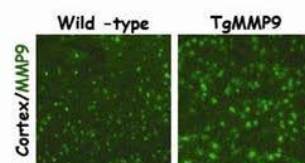
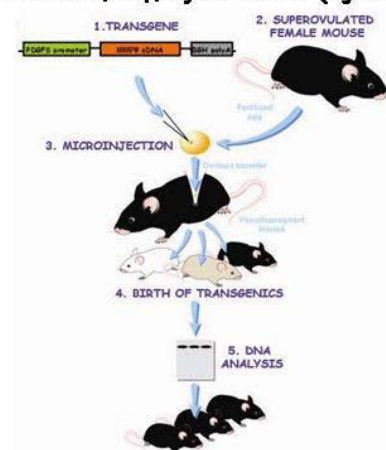


Καταγραφή του φορτίου αμυλοειδικών πλακών σε ποντίκια-μοντέλα νόσου Alzheimer (TgAPP) και διπλά διαγονιδιακά TgAPP/TgMMP9 ποντίκια



Ο αριθμός αμυλοειδικών πλακών στον εγκέφαλο διπλά διαγονιδιακών ζώων TgMMP9/TgAPP είναι κατά πολύ μειωμένος σε σύγκριση με τα μοντέλα-ζώα της νόσου Alzheimer (Tg APP)

Ανάπτυξη διαγονιδιακών ποντικών που υπερεκφράζουν MMP9 (Tg MMP9)



6. Όσον αφορά την δράση της κολλαγονάσης MMP9 σε νευρικά κύτταρα υπό διαφοροποίηση, παρατηρήθηκε ότι, παρουσία του νευροτροφικού παράγοντα NGF προάγεται το μη αμυλοειδογενές μονοπάτι αποικοδόμησης της APP, που επάγεται από το ένζυμο MMP9. Παράλληλα, παρατηρήθηκε αναστολή της έκφρασης της β-εκκριτάσης BACE1 με ταυτόχρονη αύξηση της α-εκκριτάσης ADAM17 αλλά κυρίως σημαντική αύξηση της MMP9. Κατά συνέπεια ο NGF επάγει την έκφραση MMP9 που στη συνέχεια αποικοδομεί την πρωτεΐνη APP προς sAPPα αλλά όχι προς Αβ που αποτελεί κύριο συστατικό των αμυλοειδικών πλακών (2nd FEBS-MPST 2009 και 60^o Πανελλήνιο Συνέδριο EEBM 2009)

7. Ως αναστολέας της συσσώματωσης του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου της νόσου Alzheimer μελετήθηκε το αντιοξειδωτικό συστατικό του ελαιολάδου, ελαιοευρωπαΐνη. Δείχτηκε ότι η ελαιοευρωπαΐνη προάγει το μη αμυλοειδογενές μονοπάτι αποικοδόμησης της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης APP (2nd FEBS-MPST 2009 και 3^o Πανελλήνιο Συνέδριο "Σύγχρονες τάσεις στον τομέα των λιπιδίων 2009)

8. 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 μέσω του NF-κB και της ενεργοποίησης μονόπατων επιβίωσης (εργασία υπό ανασκόπηση)
9. Το νευροπεπτιδίου Calcitonin σε *in vitro* μελέτες έχει δειχθεί να αναστέλλει την αποικοδόμηση του οστού. Σε κύτταρα οστεοσαρκώματος η Calcitonin πιθανόν να ενέχεται στην μετάσταση, μια και όπως παρατηρήσαμε παρουσία του νευροπεπτιδίου αυξάνει σημαντικά η φμπρονεκτίνη, συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας, βασικό για την διείσδυση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων.
10. Λειτουργίες νεφρίνης σε παγκρεατικά ισουλινοπαραγωγά β-κύτταρα: Το διάφραγμα διήθησης αποτελεί εξειδικευμένη κυτταρική σύνδεση μεταξύ γειτονικών ποδοκυττάρων στο νεφρικό αγγειώδες σπείραμα, απαραίτητη για τη λειτουργία σπειραματικής διήθησης. Το διάφραγμα διήθησης αποτελείται από το νεφρινο-συνδεδεμένο πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που περιλαμβάνει στο οποίο συμμετέχουν συστατικά όπως νεφρίνη (nephrin), CD2AP, ποδοκίνη (podocin) και zonula occludens-1 (ZO-1). Η παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών του συμπλόκου του σπειραματικού διαφράγματος διήθησης στα νησίδια των β-κυττάρων, υποδηλώνει ότι αυτές οι πρωτεΐνες πιθανόν απαντούν και σε άλλους ιστούς, όπως πχ στο πάγκρεας. Οι πρωτεΐνες νεφρίνη, CD2AP και ποδοκίνη, πέραν της δομικής λειτουργίας τους, είναι ικανές να διεγείρουν την PI3K/Akt-εξαρτώμενη μεταγωγή σημάτων προστατεύοντας το ποδοκύτταρο εναντίον της απόπτωσης. Σήμερα, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο του πρωτεϊνικού συμπλέγματος του διαφράγματος διήθησης στα παγκρεατικά β-κύτταρα. Η πρόκληση για μελλοντικές έρευνες είναι η ανεύρεση σηματοδοτικών μορίων-κλειδιών που αλληλεπιδρούν με μονοπάτια που προάγουν την επιβίωση των β-κυττάρων. Αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να αποδώσει στόχους για νέες θεραπείες ώστε να προληφθεί η απώλεια των β-κυττάρων στο διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι πρωτεΐνες του νεφρικού σπειραματικού διαφράγματος διήθησης νεφρίνη, CD2AP, ποδοκίνη και ZO-1 εκφράζονται σε καλλιιεργούμενα παγκρεατικά β-κύτταρα (βTC-6). Η νεφρίνη και η CD2AP διασυνδέονται και στα παγκρεατικά β-κύτταρα. Η p85 ρυθμιστική υπομονάδα της PI3 κινάσης διασυνδέεται με την CD2AP, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή συμμετοχή του συμπλόκου νεφρίνη/CD2AP στον σηματοδοτικό άξονα κυτταρικής επιβίωσης PI3K/Akt
11. Λειτουργικές ιδιότητες μεγαλίνης σε παγκρεατικά ισουλινοπαραγωγά β-κύτταρα: Η μεγαλίνη (gp330), επιφανειακός υποδοχέας που εμπλέκεται στην ενδοκυττάρωση και τη σηματοδότηση, είχε αρχικά παρατηρηθεί σε επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα, αλλά επίσης εκφράζεται σε παγκρεατικά β-κύτταρα (βTC-6). Αύξηση των επιπέδων γλυκόζης οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων του mRNA της μεγαλίνης. Έκθεση των κυττάρων σε ινσουλίνη οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης της μεγαλίνης. Αναστολείς της PI3-κινάσης που αλληλεπιδρούν με την οδό IRS/PI3K και λειτουργούν ως ανταγωνιστές των ινσουλινο-επαγόμενων σηματοδοτικών μονοπατιών παρεμπόδισαν την ινσουλινο-επαγόμενη έκφραση της μεγαλίνης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η γλυκόζη πιθανόν ρυθμίζει την έκφραση της megalin μέσω της σηματοδοτικής οδού: ινσουλίνη-IRS/PI3K. Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της γλυκόζης στην έκφραση της μεγαλίνης στα παγκρεατικά νησίδια, εξετάστηκαν με ανοσοϊστοχημεία, παγκρέατα από διαβητικά ποντίκια (db/db *lepr*^{-/-}), μοντέλο διαβήτη τύπου 2 με έκδηλη υπεργλυκαιμία. Η έκφραση της μεγαλίνης μειώθηκε δραματικά (~8 φορές) στα νησίδια των διαβητικών ζώων σε σύγκριση με τα φυσιολογικά. Αλλαγές στην έκφραση της μεγαλίνης θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη δυσλειτουργία και την απόπτωση των β-κυττάρων στο διαβήτη τύπου 2. Η υπόθεση αυτή διερευνάται.
12. Μελέτη ιδιοτήτων καινοτόμων νανοσωματίδιων για θεραπευτική χρήση: Μελετήθηκαν μηχανισμοί κυτταρικής απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου που επάγονται ειδικά σε καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα μαστού MDA-MB-468 παρουσία φωτο-ενεργοποιημένων νανοσωματίδιων τιτανίας (TiO₂), ενώ τα MCF-7 κύτταρα-μάρτυρες δεν επηρεάζονται από τα ίδια νανοσωματίδια.

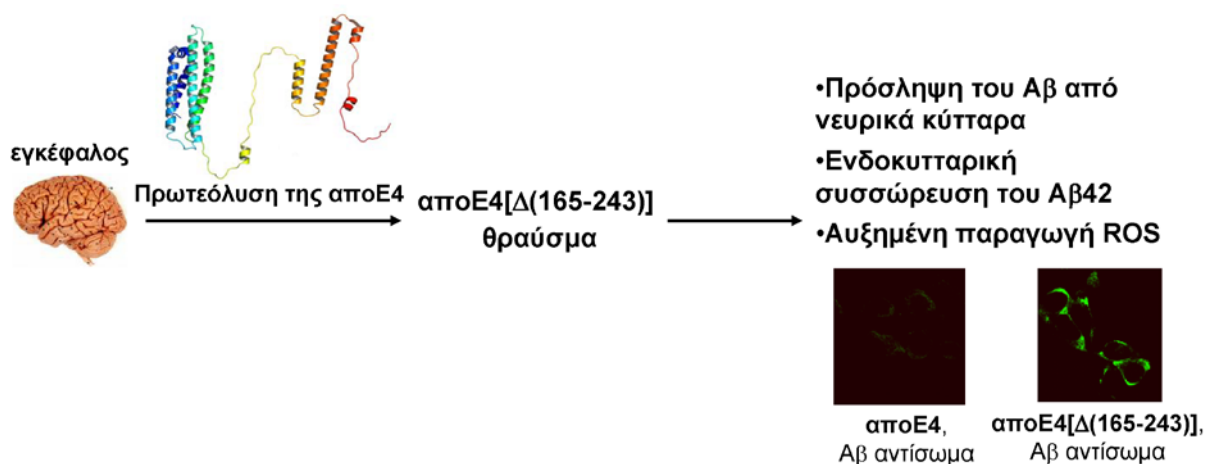
13. Η μεταφορά των λιπιδίων μεταξύ κυττάρων και πλάσματος γίνεται μέσω των λιποπρωτεϊνών (χυλομικρά, VLDL, LDL, HDL), οι οποίες αποτελούν σύμπλοκα αμφιπαθητικών πρωτεϊνών με λιπίδια. Οι λιποπρωτεΐνες συντίθενται και καταβολίζονται μέσα από σύνθετα και αλληλένδετα μονοπάτια, στα οποία συμμετέχει ένας μεγάλος αριθμός πρωτεϊνών, όπως απολιποπρωτεΐνες (αποΑ-I, αποΕ), ένζυμο (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.

A) Ο χαρακτηρισμός των ιδιοτήτων και της σύστασης των HDL ασθενών με χαμηλή συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης, που φέρουν μεταλλάξεις στην αποΑ-I, στο μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1 ή στο ένζυμο LCAT, έδειξε ότι μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια του μονοπατιού βιοσύνθεσης της HDL επηρεάζουν διαφορετικά τις αντιοξειδωτικές/αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και την κατανομή των υποπληθυσμών της HDL. Οι αναλύσεις αυτές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφορική διάγνωση συνδρόμων οικογενούς χαμηλής HDL.

B) Μελέτη της αλληλεπίδρασης της HDL με το μεταφορέα λιπιδίων ABCG1 έδειξε ότι η απαλοιφή της C-τελικής ή N-τελικής ή ταυτόχρονα C- και N-τελικής περιοχής της αποΑ-I εμποδίζει πλήρως την εκροή χοληστερόλης μέσω ABCG1. Απαλοιφή ενδιάμεσων περιοχών της αποΑ-I μειώνουν μερικώς μόνο την εκροή χοληστερόλης μέσω ABCG1. Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει ότι η αποΑ-I στην HDL παίζει ρόλο στην αλληλεπίδραση της HDL με τον ABCG1 και ότι η C- και N-τελική περιοχή της αποΑ-I είναι απαραίτητη στην αλληλεπίδραση της αποΑ-I με τον ABCG1.

14. Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer είναι ο σχηματισμός στον εγκέφαλο πλακών που αποτελούνται από συσσωματώματα αμυλοειδούς πεπτιδίου β (Αβ). Ο σχηματισμός και ο καταβολισμός του Αβ 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.

A) Η ελλειμματική στο C-τελικό άκρο μορφή της αποΕ4, αποΕ4[Δ(166-299)], οδηγεί σε πρόσληψη του εξωγενώς προστιθέμενου Αβ(1-40) και Αβ(1-42) από κύτταρα ανθρώπινου νευροβλαστώματος σε αντίθεση με την αγρίου τύπου αποΕ4 και την αποΕ4[Δ(186-299)]. Περίπου 50% του προσληφθέντος Αβ(1-42) παραμένει στο κυτόπλασμα, εκτός λυσοσωμάτων και μιτοχονδρίων, για τουλάχιστον 24h και οδηγεί σε δημιουργία ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS). Η αποΕ4[Δ(166-299)] επηρεάζει τη σύσταση των λιπιδίων των κυττάρων νευροβλαστώματος και τη ρευστότητα της πλασματικής μεμβράνης οδηγώντας σε πρόσληψη του Αβ(1-42) πιθανώς μέσω διάχυσης. Συνολικά, τα αποτελέσματα μας συνδέουν δύο γεγονότα που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer, την πρωτεόλυση της αποΕ4 και την παρουσία εντός των νευρώνων του Αβ.



Β) Παράγαμε σε βακτηριακά κύτταρα Ecoli και καθαρίσαμε τις μεταλλαγμένες μορφές της αποΕ4, αποΕ4[Leu28Pro]) που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer και αποΕ4[Gln284Ala] που σχετίζεται με νευροτοξικότητα. Θα ακολουθήσει παραγωγή κι άλλων μεταλλάξεων και κατόπιν χαρακτηρισμός της δομής και των ιδιοτήτων τους.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Drossopoulou GI, Tsotakos NE, Tsilibary EC. Impaired transcription factor interplay in addition to advanced glycation end products suppress podocalyxin expression in high glucose-treated human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(3): F594-603

Aggeli, A., Kitsiou, P., Tzinia, A., Boutaud, A., Hudson, B., Tsilibary, E. (2009). Selective binding of integrins from different renal cell types to NC1 domain of $\alpha 3$ and $\alpha 1$ chains of collagen IV. *J. Nephrol.* 22,130-136

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά ή έχουν σταλεί για δημοσίευση το 2010

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, *Cellular Signaling* 22 (2010) 791–800 (2010) (I. F.: 4,451)

Dafnis J, Stratikos E, Zanis, V, Tzinia A, Tsilibary EC, Chroni A: Carboxy-terminal truncataed apolipoprotein E4 promotes the accumulation of amyloid peptide beta 42 in SK-N-SH neuroblastoma cells, *J. Neurochem.* (accepted, 2010) (I.F.: 4.5)

Fragkouli A, Tzinia A, Charalampopoulos I, Gravanis A, Tsilibary EC: Matrix metalloproteinase-9 participates in NGF-induced α -secretase cleavage of amyloid precursor protein in PC12 cells, *J. Alzheimer Dis, pending revisions*

Tsitrouli D, Rabias I, Karakosta E, Kehagias T, Diamantopoulos 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 (Biomicrofluidics)*

Lagopati N, Kitsiou PV, Kontos AI, Venieratos P, Kotsopoulou E, Tsilibary EC, Falaras P: Photo-induced cancer treatment using nanostructured titanium dioxide solution, *Submitted (Journal of Photochemistry and Photobiology A)*

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Zannis V., Drosatos K., Kypreos K., Vezieridis A. and Chroni A. The role of apolipoprotein E in triglyceride homeostasis and the biogenesis of HDL. *Atherosclerosis Supplements*, Vol. 10, Issue 2, e190 (2009)

Zannis V., Sanoudou D., Koukos G., DuKa A., Chroni A. and Kardassis D. ApoA-I, HDL biogenesis and sites of regulation. *Atherosclerosis Supplements*, Vol. 10, Issue 2, e1577 (2009)

Zannis V. and Chroni A. Functions of apoE-containing HDL in the brain. *Atherosclerosis Supplements*, Vol. 10, Issue 2, e1577 (2009)

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

K. Kapodistria, E. Tsilibary, V. Kaltezioti, P. Kavvadas, A. Charonis, D. Kerjaschki, P. Kitsiou. (2009). Megalin/gp330 occurs in pancreatic beta-cells and is modulated by glucose. 60th Scientific conference of Hellenic Society of Biochemistry & Molecular Biology, 20-22 November, 2009, Athens.

Fragkouli A, Tzinia A, Tsilibary E. NGF promotes α -secretase cleavage of APP and increases MMP9 expression in PC12 cells, 2nd FEBS-MPST Advanced Lecture Course, Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets (2009).

Kostomoiri M., Fragkouli A., Sagnou M., Skaltsounis L., Pelecanou M., Tsilibary E., Tzinia A. Oleuropein prevents the formation of extracellular amyloid β -peptide aggregates and leads to increased production of neuroprotective sAPP α , 2nd FEBS-MPST Advanced Lecture Course, Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets (2009).

Fragkouli Apostolia, Georgopoulos Spiros, Stamatakis Antonis, Stylianopoulou Fotini, Tsilibary Effie and Tzinia Athina Cognitive performance of mice over-expressing matrix metalloproteinase 9 (MMP9), 3rd Meeting of the Hellenic Society for Neuroscience (2009)

Apostolia Fragkouli, Athina K. Tzinia, Ioannis Charalampopoulos, Achille Gravanis, Effie C. Tsilibary. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) participates in NGF-induced α -secretase cleavage of amyloid precursor protein in PC12 cells, 60^o Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας (2009)

Κωστομοίρη Μ., Φραγκούλη Α., Σαγνού Μ., Σκαλτσούνης Λ., Πελεκάνου Μ., Τσιλιμπάρη Ε., Τζίνια Α. Το αντιοξειδωτικό συστατικό του ελαιολάδου, ολεουροπεΐνη, προάγει το μη αμυλοειδογενές μονοπάτι στην αποικοδόμηση της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP). 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο "Σύγχρονες τάσεις στον τομέα των λιπιδίων", Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα (2009)

Zannis V., Drosatos K., Kypreos K., Vezeridis A. and Chroni A. The Role of apolipoprotein E in triglyceride homeostasis and the biogenesis of HDL. *XV International symposium on Atherosclerosis*, June 14-18, 2009, Boston, MA , USA

Zannis V. and Chroni A. Functions of apoE-containing HDL in the brain. *XV International symposium on Atherosclerosis*, June 14-18, 2009, Boston, MA , USA

Zannis V., Sanoudou D., Koukos G., DuKa A., Chroni A. and Kardassis D. ApoA-I, HDL biogenesis and sites of regulation. *XV International symposium on Atherosclerosis, Post-Satellite Symposio: High Density Lipoproteins and Atherosclerosis*, June 19-20, 2009, Newport, RI , USA

Daniil G., Zannis V. I. and Chroni A. Effect of amino-terminal, carboxy-terminal and internal deletion mutants of apoA-I on ABCA1- and ABCG1-mediated lipid efflux. "*Protein Modules and Networks in Health and Disease*" *FEBS Workshop*, September 5 - 10, 2009, Tirol, Austria

Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibary E. C., Zannis V. I. and Chroni A. Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4 promotes the accumulation of amyloid peptide beta 42 in neuronal cells. 32nd European Lipoprotein Club meeting, 7-10 September 2009, Tutzing, Germany

Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibary E. C., Zannis V. I. and Chroni A. Uptake and accumulation of amyloid peptide beta 42 in neuronal cells treated with Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4. 23^ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών, 13-14 Σεπτεμβρίου 2009, Ρόδος

Daniil G., Phedonos A. A. P., Argyri L., Kuivenhoven J. A. and Chroni A. Antioxidant/Anti-inflammatory Properties of HDL and Distribution of ApoA-I-Containing HDL Subpopulations from Family Subjects with Low HDL Syndromes. 12^ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας και Αθηροσκλήρωσης, 9-10 Οκτωβρίου 2009, Αθήνα

Daniil G., Argyri L., Phedonos A. A. P., Kuivenhoven J. A. and Chroni A. HDL Antioxidant/Anti-inflammatory Properties and Subpopulation Profile in Familial Low HDL Syndromes. 3^ο Συμπόσιο των ομάδων εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 4-6 Δεκεμβρίου 2007, Αθήνα

G. Drossopoulou, N. Tsotakos, E. Kotsopoulou and E.C. Tsilibary. "Transcriptional regulation of matrix anti-adhesin podocalyxin-like protein, PCLP, and the slit diaphragm protein, NEPHRIN, in cultured immortalized human glomerular epithelial cells". 10th Annual Meeting of the Hellenic Research Club for Connective Tissue and Matrix Biology (Athens, Greece), 2009.

Drossopoulou G., Zaimidou E., Tsotakos N., Dimitraki P., Zoidakis I., Vlahou A. and Tsilibary E. "High glucose induces multiple proteomic changes in human glomerular epithelial cells (HGEC)". 60th Meeting of Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology (HSBMB Athens), 2009.

Fragkouli A, Tzinia A, Tsilibary EC: NGF effects on the expression of MMPs and TIMPs in serum-deprived undifferentiated PC12 cells, 22nd Conference of the Hellenic Society for Neuroscience, Athens, October 16-19, 2008

Tsotakos N, Drossopoulou G, Kotsopoulou E, Tsilibary EC: Glucose-induced changes of slit diaphragm may be associated with altered WT1-Sp1 binding to the relevant promoter regions and may affect podocalyxin expression, 21st Annual Meeting of the European Renal Cell Study Group (ERCSG), Delphi, March 26-28, 2009

Fragkouli A, Tzinia A, Tsilibary EC: NGF promotes a-secretase cleavage of APP and increases MMP9 expression in PC 12 cells, 10th Annual Meeting of the Hellenic Research Club for Connective Tissue & Matrix Biology Meeting, HSBMB, Patras, July 10 & 11, 2009

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Ε.ΦΚ Τσιλιμπάρη: i) Κρίσεις επιστημονικών δημοσιεύσεων: Κριτής επιστημονικών εργασιών για τα περιοδικά: Cells-Tissues- Organs, Journal of Anatomy, Diabetes, Journal of Cellular and Molecular Medicine ii) Κριτής εργασιών για το βραβείο «Σωτήρης Παπασταμάτης» της Ιατρικής Εταιρείας iii) Προσκεκλημένη Ομιλήτρια, Στρογγυλή Τράπεζα: «Προοπτικές χρήστης βλαστοκυττάρων για την αναγεννητική ιατρική σε κακώσεις νωτιαίου μυελού», 15ο Σεμινάριο Εμβιομηχανικής της Σπονδυλικής Στήλης & Βιοτεχνολογίας, Αμφιθέατρο "Π. Κονιαλίδης" της ΕΕΧΟΤ, 11 - 13 Δεκεμβρίου 2009. Τίτλος ομιλίας: « Προοπτικές χρήσης βλαστοκυττάρων σε συνδυασμό με πεπτιδία για την αναγεννητική ιατρική στο Κ.Ν.Σ» iv) Μέλος επιτροπής επιλογής περιλήψεων & παρουσιάσεων, World Congress of Nephrology in collaboration with ISN (international Society for Nephrology), May 22-26, Milan, Italy v) Μέλος: "COST ACTION ON KIDNEY URINE PROTEOMICS" (KUP)

Α. Χρόνη: i) Κριτής επιστημονικών εργασιών για τα περιοδικά Atherosclerosis, Journal of Biomedicine and Biotechnology ii) Άλλες διαλέξεις ή παρουσιάσεις επιστημονικού περιεχομένου (εκτός από ομιλίες σε επιστημονικά συνέδρια):

- 1) Α. Χρόνη, «Καρδιαγγειακή νόσος και νόσος του Alzheimer: κοινοί μοριακοί μηχανισμοί», Ημερίδα Η Συμβολή των Ερευνητικών Κέντρων στην Έρευνα, την Τεχνολογική Ανάπτυξη και την Καινοτομία, 1 Απριλίου 2009, Αθήνα
- 2) Α. Χρόνη, «Carboxy-terminal truncated apolipoprotein E4 promotes intracellular accumulation of amyloid peptide beta 42 in neuronal cells», Συμπόσιο προς τιμή του Ομότιμου Καθηγητή κ. Β. Ζαννή, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, 16 Οκτωβρίου 2009, Ηράκλειο

iii) Επιστημονική συνεργασία με συνεργάτες κοινού Ευρωπαϊκού Προγράμματος STREP (τίτλος: «Functional genomics of inborn errors and therapeutic interventions in high density lipoprotein (HDL) metabolism», Αμστερνταμ, Ολλανδία, 7-8 Μαΐου 2009.

Επιστημονικές Διακρίσεις και Βραβεία

A. Χρόνη: i)Ελληνικό Βραβείο 2009 L'OREAL-UNESCO για τις γυναίκες στην επιστήμη, ii)Βραβείο για την καλύτερη παρουσίαση αναρτημένης εργασίας: Daniil G., Phedonos A. A. P., Argyri L., Kuivenhoven J. A. and Chroni A. Antioxidant/Anti-inflammatory Properties of HDL and Distribution of ApoA-I-Containing HDL Subpopulations from Family Subjects with Low HDL Syndromes. 12^ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας και Αθηροσκλήρωσης, 9-10 Οκτωβρίου 2009, Αθήνα

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: i) Τρίωρη ομιλία στο μεταπτυχιακό μάθημα «Παθοβιοχημεία», Βιολογικό Τμήμα ΕΚΠΑ, 28/4/2009. Τίτλος: «Αιτιοπαθογένεια και θεραπευτικές προσεγγίσεις του Σακχαρώδους Διαβήτη» ii) Τρίωρη ομιλία στο μεταπτυχιακό μάθημα «Μοριακή & Εφαρμοσμένη Φυσιολογία», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 27/10/2009. Τίτλος ομιλίας: «Η διαδικασία της κυτταρικής απόπτωσης σε ασθένειες: Επιθυμητή ή αποφευκτέα διαδικασία;»

A. Χρόνη: i) «Είναι η «καλή χοληστερόλη» HDL πάντα καλή;», Θερινό Σχολείο, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 6-17 Ιουλίου 2009 (1 ώρα). ii)«Μονοπάτια μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και αθηροσκλήρωση. Σχέση αθηροσκλήρωσης και νόσου του Alzheimer», Μεταπτυχιακό Μάθημα «Βιοχημεία Ανθρώπου», Γενικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, Κατεύθυνση Βιοχημεία, Τμ. Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 18 Ιουνίου 2009 (3 ώρες - 15 διδαχθέντες).

Π. Κιτσίου: Μελετώντας τους μηχανισμούς απόπτωσης των κυττάρων για την αντιμετώπιση ασθενειών: Το παράδειγμα του Διαβήτη. Επιστήμες Ζωής και Βιοτεχνολογία ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 6-17 Ιουλίου 2009 (1 ώρα)

Ολοκλήρωσε τη διατριβή του για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης (MSc) ο Γ. Δανιήλ το Σεπτέμβριο 2009 από το Τμ. Χημείας του Παν/μιου Αθηνών με τίτλο «Σχέση δομής και λειτουργίας της απολιποπρωτεΐνης A-I – Μελέτη των ιδιοτήτων των HDL ανθρώπων και πειραματόζων».

Ολοκλήρωσε τη διπλωματική ης εργασία η Α. Φαίδωνος από το Department of Biology and Biochemistry, University of Bath, UK, με τίτλο: «Ρόλος απολιποπρωτεϊνών και λιπιδίων στην αθηροσκλήρωση και σε νευροεκφυλιστικές νόσους».

Συμμετοχή σε άλλες δραστηριότητες του IB

- Διευθύντρια Ινστιτούτου Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Πρόεδρος της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»
- 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 για 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)
- Μέλος επιτροπής επιλογής διοικητικού στηρικτικού προσωπικού, ΙΠΤ (Τσιλιμπάρη ΕΦΚ)
- Μέλος της εσωτερικής τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την διδακτορική διατριβή των υποτρόφων του IB, Ν. Τσοτάκου και Π. Σαλπέα (Π. Κιτσίου)

- Υπεύθυνη της διοργάνωσης των σεμιναρίων (με προσκεκλημένους ομιλητές) για έτος 2009-201 (Π. Κίτσου)
- Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης του Ινστ. Βιολογίας (Α. Χρόνη)
- Μέλος της Τριμελούς Εσωτερικής Επιτροπής παρακολούθησης της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής των κ. Ν. Τσοτάκου και Ι. Βαγγελάτου (Α. Χρόνη)
- Πρόεδρος της επιτροπής Παραλαβής Υλικών και Καταστροφής Άχρηστου Υλικού (Α. Χρόνη).
- Υπεύθυνη λειτουργίας του συστήματος FPLC (Α. Χρόνη)

Παράγοντες απήχησης: (για 2 δημοσιεύσεις) : 5,627

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: 73, Π. Κίτσου: 5, Α. Χρόνη: 62, Γ. Δροσοπούλου: 39. Σύνολο: 179

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): ΕΦΚ Τσιλιμπάρη: 297, Α. Τζίνια: 51, Π. Κίτσου 30, Α. Χρόνη: 206, Γ. Δροσοπούλου: 176. Σύνολο: 760

h-factor: Ε.Φ.Κ. Τσιλιμπάρη: 28, (ISI, για το όνομα Tsilibary, EC. Συμπεριλαμβανομένων αρχικών PCT, PECT, FCT, κλπ: h-factor: 29), Α. Τζίνια: 8, Π. Κίτσου: 5, Α. Χρόνη: 11, Γ. Δροσοπούλου: 8

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 2009 (τόκοι έργου): 3.631,57 €

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 2009 (αποπληρωμή έργου): 12.689,03 €

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 2009 (αποπληρωμή του έργου): 11.159,95 €

Έργο Παροχής Υπηρεσιών του Εργαστηρίου *Παθοβιολογίας Κυττάρων και Εξωκυττάρου Χώρου* προς την Εταιρεία Biophylaxis AE και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Ε. Τσιλιμπάρη.

Διάρκεια προγράμματος: 1/6/2008 – 30/6/2011

Χρηματοδότηση του εργαστηρίου το 2009: 20.524,41 €

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 2009: 98.000 €

Πρόγραμμα με τίτλο *Ο ρόλος των πυρηνικών υποδοχέων ορμονών και του μεταγραφικού παράγοντα FOXA2 (HNF-3β) στη ρύθμιση γονιδίων που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση και το μεταβολισμό της HDL: Νέες προοπτικές για τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης*, χρηματοδοτούμενο από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και Επιστημονική Υπεύθυνη από το ΕΚΕΦΕ «Δ» την Δρα Α. Χρόνη. (Υπεύθυνος Προγράμματος: Δ. Καρδάσης Π. Κρήτης)
Διάρκεια:1/7/2009-31/6/2011

Σημείωση: Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση:

1. EEC, FP7-PEOPLE-ITN-2009 (Marie-Curie Training grant): “Cross- European PhD training programme to combat diabetic Kidney complications”(Ημερομηνία υποβολής: 22.12.2009), Διάρκεια έργου: 7.2010-7.2013 Υπεύθυνος έργου: Η. Holthofer, Φ. Τσιλιμπάρη: Κάλυψη μισθού ενός μεταπτυχιακού φοιτητή με τα αντίστοιχα έξοδα εργαστηρίου (~65,000€)
2. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΗΡΑΚΕΙΤΟΣ»: Φωτοκαταλυτική αντικαρκινική δράση διοξειδίου του τιτανίου (TiO₂): Μηχανισμοί και εφαρμογές(Μεταπτυχιακή Υπότροφος: Ν. Λαγοπάτη) (έχει υποβληθεί) Διάρκεια έργου:1.5.2009-30.4.2012 Υπεύθυνη Έργου: Π. Παπαζαφείρη (Φ. Τσιλιμπάρη:Συμμετέχον μέλος) (45.000 €)
3. ΕΣΠΑ 2007-2013, Συνεργασία μεγάλης κλίμακας: “Development of Innovative Diagnostic and Therapeutic Magnetic Biocarriers for Breast Cancer Treatment” (DIAGNOHEAT) “ Διάρκεια έργου: 4 έτη (2010-2013) Υπεύθυνη έργου: Φ. Τσιλιμπάρη (1.500.000 €) (έργο Φ. Τσιλιμπάρη: 350.000 €)
4. ΕΣΠΑ 2007-2013, Συνεργασία μεσαίας κλίμακας:«Μελέτες για τη βιωσιμότητα & την αναγέννηση Παγκρεατικών β-κυττάρων με στόχο την Αντιμετώπιση του διαβήτη» Διάρκεια έργου: 3 έτη (2010-2012) Υπεύθυνος έργου: Γ. Χρούσος (1.150.000 €) (έργο Φ. Τσιλιμπάρη: 155.000 €)
5. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΘΑΛΗΣ»: «Διερεύνηση του παρεμποδιστικού ρόλου της κολλαγονάσης-9 (MMP-9) στο σχηματισμό αμυλοειδών πλακών σε διαγονιδιακά ζωικά πρότυπα της νόσου Alzheimer» Διάρκεια έργου: 2010-2012 Υπεύθυνη έργου: Φ. Τσιλιμπάρη (600.000 €) (Έργο Φ. Τσιλιμπάρη: 300.000 €)
6. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΘΑΛΗΣ»: «Μηχανισμοί ανάπτυξης χρόνιων νεφροπαθειών με στόχο την παρεμπόδιση τους» » (πρόταση σε προετοιμασία) Διάρκεια έργου: 2010-2012. Υπεύθυνος έργου: Α. Χαρώνης (Φ. Τσιλιμπάρη: συμμετέχουσα) (600.000 €)(Έργο Φ. Τσιλιμπάρη: 150.000 €)
7. Human Science Frontier, Expression of Interest (30/03/2010) “Neuroprotective role of MMP9 in Alzheimer using animal models and in vivo molecular imaging”. Συντονίστρια: Ε. Τσιλιμπάρη (συμμετέχουν: P.Francis, Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, J. Herms, Zentrum für Neuropathologie, Ludwig Maximilians Universität, München, και V. Ntziachristos, Institute for Biological and Medical Imaging (IBMI, Helmholtz Zentrum München & Technische Universität München)

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 Β'

Λυδία Ιγνατιάδου, Ομότιμη Ερευνήτρια Α'

Rodica Efrose, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Κωνσταντίνος Κούσης, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Παναγιώτα Τσίτουρα, Μεταδιδακτορική Συνεργάτις

Κωνσταντίνος Ιωαννίδης, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Χριστιάνα Μαγκριώτη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Δημήτρης Ραπτόπουλος, Ειδικός Συνεργάτης

Δήμητρα Στεφάνου, Ειδική Τεχνική Επιστήμων

Δημήτρης Κοπανέλης, Τεχνικός

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

1. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί φυσιολογικών λειτουργιών στα έντομα

- (α) Η ωογένεση στα λεπιδοπτερα 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 2009

Ρυθμιστές της ωογένεσης των λεπιδοπτέρων εντόμων – παρεμπόδιση γονιδιακής έκφρασης μέσω RNAi

Η παρεμπόδιση της γονιδιακής λειτουργίας μέσω RNA (RNA interference ή RNAi) είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την έρευνα της λειτουργίας των γονιδιακών προϊόντων σε οργανισμούς στους οποίους οι κλασικές τεχνικές γενετικής τροποποίησης δεν είναι εφικτές. Όμως, μέχρι σήμερα η *in vivo* εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας στον μεταξοσκώληκα *Bombyx mori* είχε περιορισμένη αποτελεσματικότητα ακόμη και μετά από ενέσεις μεγάλων ποσοτήτων δίκλωνου RNA (dsRNA). Για να διερευνηθούν οι λόγοι για την αδυναμία παρεμπόδισης της γονιδιακής έκφρασης από το RNAi στο συγκεκριμένο πρότυπο πειραματικό σύστημα, αναλύθηκε η παρουσία παραγόντων που είναι γνωστό ότι απαιτούνται για την πρόσληψη δίκλωνου RNA από τα κύτταρα και τη μετατροπή του σε RNAi σε διάφορους ιστούς και σε διάφορα αναπτυξιακά στάδια του μεταξοσκώληκα με μεθοδολογίες RT-PCR. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι ο παράγοντας R2D2 που συνεισφέρει στην ενεργότητα του παράγοντα Dicer-2 είναι παρών σε πολύ χαμηλά, πιθανόν ανεπαρκή, επίπεδα στα κύτταρα όλων των ιστών που αναλύθηκαν. Η σημασία αυτού του ευρήματος αναλύεται περαιτέρω με πειράματα “διάσωσης” της λειτουργίας του Dicer-2 μέσω έκφρασης ανασυνδυασμένου παράγοντα R2D2 στα κύτταρα (συνεργασία με Δρα Guy Smagghe, University of Ghent, Belgium).

Μοριακοί μηχανισμοί παρασιτισμού λεπιδοπτέρων εντόμων - Η επίδραση των Ank πρωτεϊνών του CcBV στη μεταγραφή γονιδίων ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή.

Ο ενδοσυμβιωτικός ιός CcBV του ενδοπαρασιτοειδούς υμενοπτέρου εντόμου *Cotesia congregata* ενίεται στο λεπιδόπτερο έντομο *Manduca sexta* κατά τη διαδικασία του παρασιτισμού του τελευταίου από την *Cotesia*. Ανάμεσα σε άλλες, ο CcBV διαθέτει την πρωτεϊνική οικογένεια Ank, η οποία αποτελείται από μέλη με αμινοξικές ακολουθίες που παρουσιάζουν ομοιότητα προς τις επαναλήψεις αγκυρίνης του αναστολέα IkBα του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ που ελέγχει τη μεταγραφή γονιδίων του ανοσοποιητικού συστήματος των θηλαστικών. Μετά την ολοκλήρωση λειτουργικών πειραμάτων που έδειξαν ότι οι πρωτεΐνες Ank4 και Ank7 παρεμποδίζουν τη λειτουργικότητα του NFκΒ στην ανθρώπινη κυτταρική σειρά HEK293, ελέγχθηκε η δράση των πρωτεϊνών Ank με πειράματα επαγωγής γονιδίου αναφοράς (γονίδιο της firefly λουσιφεράσης) που είχε τεθεί υπό τον έλεγχο υποκινητών γονιδίων αντιμικροβιακών πεπτιδίων, όπως η λεμποςίνη, η αττασίνη και η κεκροπίνη B1, σε κύτταρα εντόμων. Αφού εξετάστηκε η επαγωγή του γονιδίου αναφοράς από μικροβιακούς παράγοντες όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και από μεταγραφικούς παράγοντες τύπου NFκΒ/Rel του μεταξοσκώληκα, όπως οι BmRelA, BmRelB και BmRelish1-d2 και διαπιστώθηκε ισχυρή επαγωγή του πλασμιδίου αναφοράς που περιείχε τον υποκινητή της κεκροπίνης B1 από τον μεταγραφικό παράγοντα BmRelish1-d2, εξετάστηκαν οι 6 πρωτεΐνες Ank του CcBV για ανασταλτική δράση έναντι του συγκεκριμένου γονιδίου αναφοράς μετά από επαγωγή. Με συνέκφραση των Ank πρωτεϊνών σε κυτταροκαλλιέργειες λεπιδοπτέρων εντόμων, διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη μείωση της παραγόμενης από το γονίδιο αναφοράς φωταύγειας για δύο τουλάχιστον Ank πρωτεΐνες, τις Ank4 και Ank8. Συνεπώς, τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι οι Ank πρωτεΐνες έχουν ανασταλτική δράση σε μεταγραφικούς παράγοντες λεπιδόπτερων εντόμων τύπου NFκΒ/Rel χωρίς να έχουν ακόμη προσδιοριστεί τα σημεία της σηματοδοτικής οδού που επηρεάζονται. Πειράματα ανοσοφθορισμού που βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη έδειξαν ότι ενώ ανασυνδυασμένες Ank πρωτεΐνες εντοπίζονται τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα των κυττάρων, παρουσία του μεταγραφικού παράγοντα BmRelish1-d2 εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στον πυρήνα. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι οι Ank πρωτεΐνες παρεμποδίζουν τη λειτουργικότητα του BmRelish1-d2 στον πυρήνα και όχι μέσω αναστολής της μεταφοράς του μεταγραφικού παράγοντα από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα, όπως συμβαίνει με το σύστημα IkBα/NF-κΒ των θηλαστικών.

Πρωτεΐνες του οσφρητικού συστήματος των κουνουπιών

Οι μελέτες μας για τον δομικό και λειτουργικό χαρακτηρισμό των 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 προς συγκεκριμένα σημεία που περιέχουν τροφή ή μικροπεριβάλλον κατάλληλο για αναπαραγωγή τους, συνεχίστηκαν με την ολοκλήρωση των μελετών προσδιορισμού της τοπολογίας των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη σε συνεργασία με το εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας (Ζ. Γεωργούση) του ΙΒ. Με τη χρήση (α) συστήματος παραγωγής ανασυνδυασμένων χημικών υποδοχέων που φέρουν στο αμινοτελικό ή στο καρβοξυτελικό τους άκρο πρωτεΐνες με ανιχνεύσιμες ενεργότητες μόνο όταν είναι προσανατολισμένες προς τον εσωκυττάριο χώρο και (β) συμπληρωματικών τεχνικών ανοσοφθορισμού που επιτρέπουν την ανίχνευση φθορισμού στα κύτταρα μόνο όταν οι ανιχνεύσιμοι επίτοποι βρίσκονται στο εξωτερικό των κυττάρων, δείξαμε ότι οι οσφρητικοί υποδοχείς OR1 και OR2 με ή χωρίς τον OR7 έχουν στερεοδιάταξη αντίθετη από αυτή των κλασικών GPCRs.

Επιπλέον, κλωνοποιήσαμε 6 υποδοχείς που εκφράζονται στις κεραίες θηλυκών κουνουπιών (τους OR42, OR53, OR55, OR68 και OR72), σε φορείς έκφρασης που επιτρέπουν την έκφρασή τους είτε σε αυθεντική μορφή ή σε μορφή που περιέχει διάφορους αντιγονικούς επιτόπους στο αμινοτελικό ή καρβοξυτελικό τους άκρο. Οι φορείς έκφρασης των υποδοχέων αυτών θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία σταθερά μετασχηματισμένων κυτταροσειρών εντόμων που θα εκφράζουν τους ανασυνδυασμένους οσφρητικούς υποδοχείς.

Η έκφραση και ενδοκυτταρική κατανομή των ανασυνδυασμένων υποδοχέων σε μετασχηματισμένες, για έκφραση των οσφρητικών υποδοχέων OR1, OR2 και OR7, κυτταροσειρές εντόμων, που είχαμε δημιουργήσει με προηγούμενες μελέτες μας εξετάστηκε με χρήση ειδικών αντισωμάτων. Ειδικότερα, η ανίχνευση των ανασυνδυασμένων υποδοχέων που έφεραν στο αμινοτελικό ή καρβοξυτελικό τους άκρο myc ή flag αντιγονικούς επιτόπους έγινε σε ανοσοστυπώματα ολικών πρωτεϊνών ή μεμβρανικών παρασκευασμάτων με τη χρήση αντισωμάτων έναντι των αντιγονικών επιτόπων. Με αυτό τον τρόπο εδραιώθηκε η έκφραση των ανασυνδυασμένων υποδοχέων mycOR1/flagOR7, OR1myc/flagOR7, mycOR2/flagOR7 και OR2myc/flagOR7 στις μετασχηματισμένες κυτταροσειρές. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η παρουσία και συνέκφραση του υποδοχέα OR7 στα κύτταρα δεν επιφέρει ποσοτικές αλλαγές στο επίπεδα έκφρασης των OR1 και flagOR2. Επιπλέον ελέγχθηκαν τα ειδικά πολυκλωνικά αντισώματα που είχαν παραχθεί στο παρελθόν σε κουνέλια, έναντι μικρών αλληλουχιών-πεπτιδίων των υποδοχέων OR1 και OR2, και επιβεβαιώθηκε ότι αναγνωρίζουν ειδικά τους υποδοχείς αυτούς.

Κατά την ίδια περίοδο, η προσπάθεια εστιάστηκε επίσης στην ανάπτυξη ενός αξιόπιστου συστήματος αναφοράς της ενεργοποίησης των ανασυνδυασμένων υποδοχέων στα κύτταρα μετά από προσθήκη ειδικών προσδετών. Οι λειτουργικές δοκιμές βασίστηκαν (α) στον μόριο-δείκτη Fluo4-AM, του οποίου ο φθορισμός αυξάνεται όταν στο κύτταρο αυξάνεται η συγκέντρωση ελεύθερου ασβεστίου και (β) στην αύξηση της χημειοφωταύγειας που παράγεται στο κύτταρο από μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη-δείκτη, της aqueorin, όταν τα επίπεδα του ελεύθερου ενδοκυτταρικού ασβεστίου αυξάνονται. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα έδειξαν ότι τα υπό δοκιμή συστήματα αναφοράς παράγουν σημαντικές και επαναλήψιμες αποκρίσεις των κυττάρων μετά από πρόσθεση παραγόντων όπως η θαψιγκαργίνη, η ιονομυκίνη και το Triton X100, οι οποίοι προκαλούν αύξηση των επιπέδων ελεύθερου ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Τα πειράματα για την ανάλυση των αποκρίσεων των οσφρητικών υποδοχέων μετά από ενεργοποίηση βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη.

Τέλος, για τις μελέτες μας για την ανακάλυψη προσδετών φυσικής προέλευσης για πρωτεΐνες πρόσδεσης οσμών (odorant binding proteins, OBPs), που έχουν τη δυνατότητα να δράσουν ως ελκυστικά ή απωθητικά για τα κουνούπια, κλωνοποιήσαμε σε κατάλληλους φορείς έκφρασης και εκφράσαμε σε κύτταρα εντόμων 5 OBPs (OBP1, OBP3, OBP5, OBP47 and OBP48) που εκφράζονται κατά κύριο λόγο στις κεραίες θηλυκών κουνουπιών. Μετά τον καθαρισμό τους, οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες χρησιμοποιήθηκαν σε *in vitro* δοκιμές, όπως περιγράφεται παρακάτω, που επιτρέπουν την ταχεία ανάλυση πολλαπλών δειγμάτων φυτικών εκχυλισμάτων για την ανίχνευση της παρουσίας ειδικών προσδετών σε αυτά.

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

Βακτηοϊοί, στους οποίους ενσωματώσαμε το σύστημα γονιδιακής μετάθεσης PiggyBac (γονίδιο της μεταθετάσης PiggyBac και αλληλουχίες αναγνώρισης της PiggyBac στα άκρα κλωνοποιημένων γονιδίων, των οποίων η υπερέκφραση είναι επιθυμητή), χρησιμοποιήθηκαν για επιμόλυνση ανθρώπινων κυτταροσειρών. Μετά από επιμόλυνση των κυττάρων με ιό που περιείχε το γονίδιο για την πρωτεΐνη-δείκτη YFP, παρατηρήθηκε αποτελεσματική ενσωμάτωση του διαγονιδίου στο γονιδίωμα των κυττάρων-ξενιστών και πολλαπλοί κυτταρικοί κλώνοι που εκφράζουν υψηλές ποσότητες YFP επιλέχθηκαν. Πειράματα PCR επιβεβαίωσαν την ακριβή εκτομή της κασέτας έκφρασης από τον μητρικό φορέα ενώ οι θέσεις ενσωμάτωσης της κασέτας έκφρασης στο γονιδίωμα των κυττάρων προσδιορίστηκαν με μεθοδολογίες ανάστροφης PCR. Η

δημιουργία ενός εύχρηστου φορέα έκφρασης και σταθερής χρωμοσωμικής μετάθεσης διαγονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών που θα επιτρέπει την κλωνοποίηση των επιλεγμένων διαγονιδίων με τον ελάχιστο δυνατό αριθμό χειρισμών βρίσκεται σε εξέλιξη.

Λειτουργική γονιδιωματική

Συστήματα για ταχεία ανίχνευση εκδυστεροειδών αναλόγων με εξειδίκευση για το ωφέλιμο λεπιδόπτερο έντομο *Bombyx mori* (μεταξοσκώληκας) και το επιβλαβές λεπιδόπτερο *Spodoptera littoralis* (Αιγυπτιακή κάμπια) χρησιμοποιήθηκαν για την ανακάλυψη αναλόγων με υψηλή εκδυσιογόνο δράση. Παρόλο ότι τα *in vitro* πειράματα ανίχνευσης απεκάλυψαν ελάχιστες διαφορές στις ενεργότητες των προσδιορισθέντων μιμητικών παραγόντων για τα δυο είδη λεπιδοπτέρων εντόμων, μεγάλες διαφορές στην εντομοτοξικότητα αποκαλύφθηκαν όταν οι ίδιες ουσίες ελέγχθηκαν με *in vivo* μεθοδολογίες προσδιορισμού τοξικότητας σε προνύμφες. Τα αποτελέσματα αυτά αποκαλύπτουν ότι είναι δυνατή η ανάπτυξη εντομοκτόνων με εξειδικευμένη δράση βασισμένων στη λειτουργικότητα του υποδοχέα της εκδυσόνης αλλά επίσης, ότι η εξειδίκευσή τέτοιων εντομοκτόνων για συγκεκριμένα είδη-στόχους βασίζεται σε άγνωστες μέχρι στιγμής παραμέτρους, όπως διαφορική διείσδυση, απέκκριση ή μεταβολισμό τους και δεν σχετίζεται υποχρεωτικά με την ικανότητά τους να ενεργοποιούν με διαφορεικό τρόπο τον υποδοχέα της εκδυσόνης στα διαφορετικά λεπιδόπτερα έντομα (συνεργασία με Δρα Guy Smagghe, Πανεπιστήμιο της Ghent, Βέλγιο και με Δρα Yoshiaki Nakagawa, Πανεπιστήμιο του Kyoto, Ιαπωνία).

Για την ανακάλυψη προσδετών φυσικής προέλευσης για τις κλωνοποιημένες πρωτεΐνες πρόσδεσης οσμών (odorant-binding proteins ή OBPs) του κουνουπιού-φορέα της ελονοσίας *A. gambiae*, σαρώσαμε μια σειρά φυτικών εκχυλισμάτων που παρασκευάστηκαν από τη συνεργαζόμενη ομάδα Χημικής Οικολογίας (Μ. Κωνσταντοπούλου) του IB. Το σύστημα σάρωσης για την ταχεία ανίχνευση της παρουσίας προσδετών για τις ανασυνδυασμένες OBPs που αναφέρθηκαν παραπάνω βασίστηκε στην αρχή της εκτόπισης του μη ειδικού φθορίζοντος προσδέτη N-phenyl-1-naphthylamine (1-NPN) από τους ειδικούς προσδέτες που τα φυτικά εκχυλίσματα περιείχαν. Τα εκχυλίσματα που βρέθηκαν να περιέχουν OBP προσδέτες υποβλήθηκαν σε διαφορική κλασμάτωση αυξανόμενης πολικότητας και τα επιμέρους κλάσματα (τρία ανά ενεργό εκχύλισμα) εξετάστηκαν για την παρουσία των ενεργών παραγόντων (προσδετών) με το ίδιο σύστημα σάρωσης. Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα που προέκυψε ήταν ότι ενώ ορισμένα από τα εκχυλίσματα και τα κλάσματά τους βρέθηκαν να περιέχουν προσδέτες για πολλαπλές OBPs, άλλα περιείχαν προσδέτες για μια μόνο OBP. Σε συνεργασία με τις ομάδες των P. Guerin (Πανεπιστήμιο Neuchatel, Ελβετία) και F. Dani (Interdepartmental Center for Mass Spectrometry, Πανεπιστήμιο Firenze, Ιταλία), εκχυλίσματα και κλάσματα που παρουσίασαν ενεργότητες OBP πρόσδεσης χρησιμοποιήθηκαν (α) σε *in vivo* πειράματα συμπεριφοράς (απώθηση ή προσέλκυση κουνουπιών), (β) σε ανάλυση με αέρια χρωματογραφία με σύγχρονη φυσιολογική ανάλυση των επιμέρους συστατικών τους *in vivo* (ηλεκτροαντεννογραφήματα, EAG) και (γ) σε φασματοσκοπία μάζας για τον προσδιορισμό της δομής των χημικών μορίων που παρουσιάζουν τις *in vivo* ενεργότητες. Η ανάλυση συνθετικών μορφών των συστατικών των εκχυλισμάτων που βρέθηκαν να παράγουν υψηλές φυσιολογικές αποκρίσεις των κουνουπιών στις δοκιμές EAG, βρίσκεται σε εξέλιξη από άποψη πρόσδεσης στις ανασυνδυασμένες OBPs και αλλαγών στη συμπεριφορά των κουνουπιών (ως απωθητικά ή ελκυστικά).

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Soin, T., Masatoshi, I., Swevers, L., Rougé, P., Janssen, C.R., and Smagghe, G. (2009). Towards Coleoptera-specific high-throughput screening systems for compounds with ecdysone activity: development of EcR reporter assays using weevil (*Anthonomus grandis*)-derived cell lines and *in silico* analysis of ligand binding to *A. grandis* ligand-binding pocket. Insect Biochem. Mol. Biol. 39, 523-534.

Georgomanolis, T., Iatrou, K., and Swevers, L. (2009). *BmCAP*, a silkworm gene encoding multiple protein isoforms characterized by SoHo and SH3 domains: expression analysis during ovarian follicular development. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 39, 892-902.

Ignatiades, L., Gotsis-Skretas, O., Pagou, K., Krasakopoulou, E. 2009. Diversification of phytoplankton community structure and related parameters along a large-scale longitudinal east-west transect of the Mediterranean Sea. *Journal of Plankton Research* 31(4), 411-428.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Soin, T., De Geyter, E., Mosallanejad, H., Iga, M., Martín, D., Ozaki, S., Kitsuda, S., Harada, T., Miyagawa, H., Stefanou, D., Kotzia, G., Efrose, R., Labropoulou, V., Geelen, D., Iatrou, K., Nakagawa, Y., Janssen, C.R., Smagghe, G., and Swevers, L. (2010). Assessment of species specificity of molting accelerating compounds in Lepidoptera: comparison of activity between *Bombyx mori* and *Spodoptera littoralis* by *in vitro* reporter and *in vivo* toxicity assays. *Pest Management Science* (In Press) (IF 2.040).

Biessmann, H., Andronopoulou, E., Biessmann, M.R., Douris, V., Dimitratos, S.D., Eliopoulos, E., Guerin, P.M., Iatrou, K., Justice, R.W., Kröber, T., Marinotti, O., Tsitoura, P., Woods, D.F., and Walter, M.F. (2010). The *Anopheles gambiae* Odorant Binding Protein 1 (AgamOBP1) mediates indole recognition in the antennae of female mosquitoes. *PLoS One* In Press.

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* (Smagghe, G., ed.). Part II – In the Post-Genomic Era, Ecdysteroid Genetic Hierarchies in Insect Growth and Reproduction, pp. 127-164. Springer-Verlag, Dordrecht, Nederland.

Hannan, G.N., Hill, R.J., Dedos, S.G., Swevers, L., Iatrou, K., Tan, A., Parthasarathy, R., Bai, H., Zhang, Z., and Palli, S.R. (2009). Applications of RNA interference in ecdysone research. In: *Ecdysone, structures and functions* (Smagghe, G., ed.). Part II – In the Post-Genomic Era, Ecdysteroid Genetic Hierarchies, pp. 205-227. Springer-Verlag, Dordrecht, Nederland.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Efrose, R. L. Swevers, V. Douris and K. Iatrou (2009). Baculovirus knockout and transposition mutants as gene transfer vectors for mammalian cells: toward safer gene therapy and more efficient protein expression vectors. 12th Annual Baculovirus & Insect Cell Culture meeting, San Antonio, Texas, USA, February 1-4, 2009.

Iatrou, K. (2009). Toward the functional characterization of mosquito smell components in cultured lepidopteran cells. EMBO Conference Series on the Biology of Disease Vectors: Population and molecular biology of vectors, July 16-19, 2009, Kolymari, Crete, Greece.

Soin, T., De Geyter, E., Mosallanejad, H., Iga, M., Martín, D., Kotzia, G., Efrose, R., Labropoulou, V., Iatrou, K., Ozaki, S., Kitsuda, S., Harada, T., Nakagawa, Y., Geelen, D., Smagghe, G., and Swevers, L. (2009). Evaluation of the specificity and efficiency of ecdysone agonists in *Bombyx mori* and *Spodoptera littoralis* by *in vitro* reporter assays and *in vivo* toxicity assays. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolymari, Crete, Greece.

Ioannidis, K., Swevers, L., and Iatrou, K. (2009). Baculovirus engineering: a viral RNA polymerase-deficient virus. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolymari, Crete, Greece.

Magkrioti C., Iatrou K. and Labropoulou V. The role of Ankyrin-repeat proteins of the polydnavirus CcBV on lepidopteran immunity signaling pathways. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolymari, Crete, Greece.

Swevers, L., Efrose, R., and Iatrou, K. (2009). Baculovirus engineering for development of safer gene therapy vectors and improved protein expression in mammalian cells. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolympari, Crete, Greece.

Efrose, R., Swevers, L., and Iatrou, K. (2009). Generation and characterization of BmNPV-based *piggyBac* baculoviruses for efficient and stable gene transduction in mammalian HEK293 cell line. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolympari, Crete, Greece.

Tsitoura, P., Koussis, K., Konstantopoulou, M., Swevers, L., and Iatrou, K. (2009). Toward the functional characterization of mosquito smell components in lepidopteran tissue culture cells. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolympari, Crete, Greece.

Iatrou, K. (2009). ENAROMaTIC, a coordinated European effort for the control of the malaria mosquito vector populations by way of olfactory disorientation. Joint workshop of the EU Commission (RTD F3 & B3) and the Imperial College of London (INFRAVEC) on "EU-funded Research for Malaria Vector Control", September 16, 2009 London, UK.

Iatrou, K. (2009). Functional genomics tools and applications: silkworm-derived expression platforms for functional expression of genes of choice in insect and mammalian cells. International Symposium on "Bombyx mori Functional Genomics and Modern Silk Road", October 23-25, 2009, Chongqing, China.

Iatrou, K., Agalou, M., Andronopoulou, E., Douris, V., Eliopoulos, E., Georgoussi, Z., Koussis, K., Labropoulou, V., Swevers, L., Tsikou, D., Tsitoura, P. (2009). Mosquito Olfaction as Target for malaria control. 60th Annual meeting of the Hellenic Society of Biochemistry and Molecular Biology, November 20-22, Athens, Greece.

Biessmann, H., A.C. Maranhao, E. Andronopoulou, M.R. Biessmann, V. Douris, S.D. Dimitratos, E. Eliopoulos, P.M. Guerin, K. Iatrou, R.W. Justice, T. Kröber, O. Marinotti, P. Tsitoura, D.F. Woods, and M.F. Walter (2010). The *Anopheles gambiae* Odorant Binding Protein 1 (AgamOBP1) mediates indole recognition in the antennae of female mosquitoes. Keystone Symposia Global Health Series: Molecular Targets for Control of Vector-Borne Diseases - Bridging Lab and Field Research. April 11-16, 2010, Copper Mountain, Colorado, USA.

Koussis, K, H Biessmann, F Dani, S Dimitratos, P Guerin, M Konstantopoulou, T Kroeber, P Pelosi, L Swevers, P Tsitoura, M Walter, DF Woods and K Iatrou (2010). Volatile constituents of plant origin bind selectively various odorant binding proteins of the malaria vector *Anopheles gambiae* and act as strong repellents capable of interfering with the vector's host seeking and blood feeding activities. Keystone Symposia Global Health Series: Molecular Targets for Control of Vector-Borne Diseases - Bridging Lab and Field Research. April 11-16, 2010, Copper Mountain, Colorado, USA.

Gotsis-Skretas, O., Ignatiades, L. 2009. The role of 'sporadic' phytoplanktonic species in eutrophic and oligotrophic waters. 9th Panhellenic Symposium in Oceanography and Fisheries, 13-16 May 2009, Patra, Greece, Book of Abstracts, 1285-1289.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

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

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

Μέλος του Εκδοτικού Συμβουλίου του επιστημονικού περιοδικού "Archives of Insect Biochemistry and Physiology" (L. Swevers)

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

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα περιοδικά "Insect Biochemistry and Molecular Biology" (3x), "Insect Molecular Biology", "BMC Genomics", "Comparative Biochemistry and Physiology Part B", "Archives of Insect Biochemistry and Molecular Biology", "FEBS Journal" (Λ. Swevers)

Κριτής επιστημονικών άρθρων για τα περιοδικά "Marine Ecology", "Mediterranean Marine Science Journal" και "Limnology and Oceanography" (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)

Συμμετοχή στην ομάδα εργασίας για το συντονισμό της Ευρωπαϊκής ερευνητικής προσπάθειας για την «καταπολέμηση της ελονοσίας μέσω του ελέγχου των πληθυσμών του κουνουπιού φορέα του παρασίτου στην Αφρική», Imperial College, London, UK, September 2, 2009 (Κ. Ιατρού)

Προσκεκλημένος ομιλητής στο 12th Annual Baculovirus & Insect Cell Culture meeting on «Baculovirus knockout and transposition mutants as gene transfer vectors for mammalian cells: toward safer gene therapy and more efficient protein expression vectors», San Antonio, Texas, USA, February 1-4, 2009 (Κ. Ιατρού)

Προσκεκλημένος ομιλητής στο Joint workshop of the EU Commission (RTD F3 & B3) and the Imperial College of London (INFRAVEC) on "EU-funded Research for Malaria Vector Control", London, UK, 15-16 September, 2009 (Κ. Ιατρού)

Προσκεκλημένος ομιλητής στο International Symposium on "Bombyx mori Functional Genomics and Modern Silk Road", October 23-25, 2009, Chongqing, China (Κ. Ιατρού)

Προσκεκλημένος επισκέπτης καθηγητής και ομιλητής στο Institute of Sericulture and Apiculture, College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, China, October 26-November 1, 2009 (Κ. Ιατρού)

Συμμετοχή στην 12μελή Επιτροπή της Ευρωπαϊκής Ένωσης η οποία συνέταξε την Οδηγία για τη διαχείριση της ποιότητας του Ευρωπαϊκού Θαλάσσιου Περιβάλλοντος. Τίτλος της Οδηγίας: "Marine Strategy Framework Directive Guidance" Eutrophication Quality Descriptor 2009-2010 (Λ. Ιγνατιάδου)

Συμμετοχή στο First Meeting of the EU-Eutrophication Task Group for preparation of Directive concerning the protection the European Marine Environment, Ispra, Italy, 28-29 May 2009. (Λ. Ιγνατιάδου)

Συμμετοχή στο Second Meeting of the EU- Eutrophication Task Group for preparation of Directive concerning the protection the European Marine Environment, Lisbon, Spain, 19-20 October, Barcelona, Spain. (Λ. Ιγνατιάδου)

Επισκέπτης Ερευνητής, Faculty of Bioscience Engineering, Department Crop Protection, Ghent University, Ghent, Belgium. Περίοδος, Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2009 (Λ. Swevers)

Υποτροφία, Foreign Researcher, Special Research Fund, University of Ghent (Λ. Swevers)

Συμμετοχή σε κοινό ερευνητικό πρόγραμμα τετραετούς διάρκειας (1/2009-12/2012) με τίτλο "Key mechanisms of systemic RNA interference (RNAi) in insects" που χρηματοδοτείται στο Βέλγιο με 1.170.200 € από τον οργανισμό FWO, Vlaanderen F 6/12 του Βελγίου (συνεργασία με καθηγητές G. Smagghe, University of Ghent και J. Vanden Broeck, Catholic University of Leuven) (Λ. Swevers)

Κριτής μεταδιδασκατορικών υποτροφιών για το Funds for Scientific Research – Flanders (FWO Vlaanderen), Βέλγιο (L. Swevers)

Κριτής μεταδιδασκατορικών υποτροφιών για τις Keeley Visiting Fellowships, Oxford University, Αγγλία (L. Swevers)

Διοργανωτής του 8th International Workshop on "the Molecular Biology and Genetics of Lepidoptera", Κολυμπάρι, Κρήτη, Ελλάδα, August 23-29, 2009 (Κ. Ιατρού)

Μέλος, Scientific Organizing Committee, 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of Lepidoptera, Kolympari, Crete, Greece, Αύγουστος 2009 (L. Swevers)

Εξωτερικό Μέλος Επιτροπής Κρίσης Διδακτορικής Διατριβής του Hadi Mosallanejad: "Resistance mechanisms for methoxyfenozide: *in vitro* and *in vivo* approaches" (Applied Biological Sciences, Απρίλιος 2009, Faculty of Bioscience Engineering, Department Crop Protection, Ghent University, Ghent, Belgium (L. Swevers)

Εξωτερικό Μέλος Επιτροπής Κρίσης Διδακτορικής Διατριβής του Thomas Soin: "The ecdysone receptor in insects and crustaceans: from fundamentals to endocrine disruption" (Applied Biological Sciences, Ιούνιος 2009, Faculty of Bioscience Engineering, Department Crop Protection, Ghent University, Ghent, Belgium (L. Swevers)

Μέλος συμβουλευτικής επιτροπής για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής του Σωτήρη Τσατσαρούνη, ΕΚΠΑ (L. Swevers)

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Ωριαία διάλεξη με τίτλο «Μηχανική βακτηριών-φορέων για παραγωγή πρωτεϊνών και μετασχηματισμό κυττάρων» 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 (Βιολογία) για την πρόσληψη νέων μεταπτυχιακών φοιτητών του IB (Κ. Ιατρού)

Υπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής του μεταπτυχιακού φοιτητή του IB Θεόδωρου Γεωργομανώλη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (Κ. Ιατρού)

Υπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής του μεταπτυχιακού φοιτητή του IB Κωνσταντίνου Ιωαννίδη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (Κ. Ιατρού)

Υπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής της μεταπτυχιακής φοιτήτριας του IB Χριστιάνας Μαγκριώτη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (Κ. Ιατρού)

Μέλος Επιτροπής Εκπαίδευσης (L. Swevers)

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής (Βιολογία) για την πρόσληψη νέων μεταπτυχιακών φοιτητών του IB (L. Swevers)

Συνυπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής του μεταπτυχιακού φοιτητή του IB Θεόδωρου Γεωργομανώλη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (L. Swevers)

Συνυπεύθυνος παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής του μεταπτυχιακού φοιτητή του IB Κωνσταντίνου Ιωαννίδη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (L. Swevers)

Μέλος της εσωτερικής επιτροπής παρακολούθησης των μεταπτυχιακών φοιτητών του IB Αλιμπέρτη Σοφίας, Μαγκριώτη Χριστιάνας, Κωνσταντίνου Ιωαννίδη, Μαρίας Παπακωνσταντίνου (L. Swevers)

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

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής (Βιοχημεία) για την πρόσληψη μεταπτυχιακών φοιτητών του IB (B. Λαμπροπούλου)

Συνυπεύθυνη παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής της μεταπτυχιακής φοιτήτριας του IB Χριστιάνας Μαγκριώτη (Πανεπιστήμιο Αθηνών) (B. Λαμπροπούλου)

Μέλος της εσωτερικής επιτροπής παρακολούθησης διδακτορικής διατριβής των υποτρόφων του IB, Αλιμπέρτη Σοφίας και Ιωαννίδη Κωνσταντίνου (B. Λαμπροπούλου)

Μέλος επιτροπής διοργάνωσης Σεμιναρίων του IB (B. Λαμπροπούλου)

Παράγοντες απήχησης (για 3 δημοσιεύσεις): 6,959

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 163

Ιατρού Κ. (συμπεριλαμβάνονται και αναφορές με L. Swevers και B. Λαμπροπούλου): 74

Swevers L. (συμπεριλαμβάνονται 41 αναφορές με Κ. Ιατρού): 46

Λαμπροπούλου Β. (συμπεριλαμβάνονται 12 αναφορές με Κ. Ιατρού και L. Swevers): 45

Ιγνατιάδου Α.: 52

Σύνολο Βιβλιογραφικών Αναφορών 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 681

Ιατρού Κ. (συμπεριλαμβάνονται και δημοσιεύσεις με L. Swevers και B. Λαμπροπούλου): 251

Swevers L: 133 (συμπεριλαμβάνονται 119 αναφορές με Κ. Ιατρού)

Λαμπροπούλου Β: 181 (συμπεριλαμβάνονται 24 αναφορές με Κ. Ιατρού)

Ιγνατιάδου Α: 181

h-factor:

22 (Κ. Ιατρού)

13 (L. Swevers)

8 (B. 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 Καθ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια: 1/2004-1/2008

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 391.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 40.920 €.

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 2009: 9.250 €.

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 polydnavirus 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 2009: 0 €.

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): 23.080€

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 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 2009: 8.600 €.

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 Καθ. Κ. Ιατρού.

Διάρκεια: 12/2008-12/2012

Συνολική χρηματοδότηση έργου: 2.500.000 €

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου: 406.706 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 4.710 €

Σημείωση: Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση 3 προτάσεις στο πλαίσιο του προγράμματος «ΘΑΛΗΣ» (Ενίσχυση της Διεπιστημονικής ή και Διδρυματικής έρευνας και καινοτομίας με δυνατότητα προσέλευσης ερευνητών υψηλού επιπέδου από το εξωτερικό μέσω της διενέργειας βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας αριστείας) με την ιδιότητα «Κύριας Ερευνητικής Ομάδας» ως ακολούθως:

1. Τίτλος: *Υποδοχείς προστανοειδών στην ανάπτυξη των εντόμων - μελέτη του τρόπου μετάδοσης σήματος και εντοπισμός αγωνιστών και ανταγωνιστών σε φυσικές ουσίες*. Συντονιστής: Δρ. Ντέντος Σκαρλάτος, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Κ. Ιατρού)
2. Τίτλος: *Το μεταγωγικό μονοπάτι της ινσουλίνης και ο μεταγραφικός παράγοντας FOXO στον έλεγχο της διάρκειας ζωής και στη ρύθμιση του μεταβολισμού κατά τη διάπανση λεπιδοπτέρων*. Συντονίστρια: Δρ. Άννα Κούρη, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Κ. Ιατρού)
3. Τίτλος: *Γενωμική και λειτουργική προσέγγιση για την κατανόηση της ανθεκτικότητας εντόμων και ακάρεων στα εντομοκτόνα και την ανάπτυξη εφαρμογών για την αντιμετώπισή της*. Συντονιστής: Ιωάννης Βόντας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Κ. Ιατρού)

Το εργαστήριο επίσης συμμετέχει σε πρόταση «ΘΑΛΗΣ» με την ιδιότητα του μέλους «Κύριας Ερευνητικής Ομάδας»:

Τίτλος: *Ρύθμιση Κυτταρικής Σηματοδότησης από την αυτοφαγία και τις Πρωτείνες Θερμικού Σοκ μετά από έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία*. Συντονιστής: Καθηγητής Ε. Σιβρίδης, Τμήμα Παθολογοανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης. (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Ν. Γραμματικάκης) (Β. Λαμπροπούλου)

Τέλος, το εργαστήριο συμμετέχει στην πρόταση χρηματοδότησης ερευνητικής κοινοπραξίας με τίτλο NIMVeCTA (New and Improved Malaria Vector Control in Africa) που υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή ένωση στα πλαίσια της προκήρυξης HEALTH.2010.2.3.2-4: Controlling Malaria by Hitting the Vector: New or Improved Vector Control Tools. FP7-CALL-FOR-AFRICA-2010. Συντονιστής: Fulvio Esposito, University of Camerino, Italy (Επιστημονικός Υπεύθυνος για την Ελληνική πλευρά: Κ. Ιατρού).

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.
- Απομόνωση και ταυτοποίηση δευτερογενών μεταβολιτών (κυρίως φυτικής προέλευσης), που επιδρούν στη φυσιολογία ή τη συμπεριφορά των εντόμων (behavior modifying agents - infochemicals). Έλεγχος βιοδραστικότητας (εργαστήριο και πεδίο) των δευτερογενών μεταβολιτών καθώς και μελέτη του τρόπου δράσης τους (mode of action).
- 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 2009

Στα πλαίσια του προγράμματος ENAROMaTIC (συνεργασία με το Εργαστήριο «Μοριακής Γενετικής Εντόμων και Βιοτεχνολογίας», Καθ. Κ. Ιατρού) συλλέχθηκαν 200 είδη ενδημικών αρωματικών φυτών από βοτανικούς κήπους και άλλες περιοχές της Ελλάδας. Η συλλογή των αιθέριων ελαίων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της απόσταξης με υδρατμούς. Τα εκχυλίσματα δοκιμάστηκαν με τη μέθοδο της ταχείας ανίχνευσης παρουσίας προσδετών για ανασυνδυασμένες OBPs. Σε εκχυλίσματα με θετική απόκριση πραγματοποιήθηκε κλασμάτωση με τη μέθοδο solid phase extraction, χρησιμοποιώντας διαλύτες αυξανόμενης πολικότητας. Τα κλάσματα αξιολογήθηκαν ως προς τη βιολογική τους δράση. Με αέρια χρωματογραφία, εντοπίστηκαν διαφορές στο χρωματογραφικό προφίλ μεταξύ του αρχικού εκχυλίσματος και των κλασμάτων του. Στη συνέχεια έγινε μια προκαταρκτική ταυτοποίηση της δομής των ενεργών συστατικών με φασματομετρία μάζας. Τα πειράματα βρίσκονται σε εξέλιξη με απώτερο στόχο την απομόνωση ουσιών με απωθητική ή προσελκυστική δράση.

Μελετήθηκε η επίδραση των παραγόμενων βιοενεργών ουσιών από το εντομοτοξικό στέλεχος (SMU-21) του μύκητα *Mucor hiemalis*, που έχει απομονωθεί από φυσικούς πληθυσμούς εντόμων, σε Ημίπτερα (*Aphis*) και Δίπτερα (*Culex*) έντομα. Διερευνήθηκαν τα επίπεδα τοξικότητας των μεταβολιτών και οι διαφορετικοί τρόποι δράσης τους. Σε εξέλιξη βρίσκεται η έρευνα για τον προσδιορισμό της χημικής δομής των τοξινών με τη χρησιμοποίηση σύγχρονης οργανολογίας (HPLC, NMR, FAB-MS, FTIR).

Στα πλαίσια της ανεύρεσης σημειοχημικών με καϊρομονική δράση σε παρασιτοειδή, που θα αυξήσουν τον ωοπαρασιτισμό σε προγράμματα ολοκληρωμένης διαχείρισης εντόμων, εξετάστηκε η επίδραση της φερομόνης φύλου του *Prays oleae* στη συμπεριφορά ωοπαρασιτοειδών του γένους *Trichogramma*. Διερευνήθηκε η ικανότητα ανίχνευσης του φερομονικού μορίου από ωοπαρασιτοειδή τριών διαφορετικών ειδών του γένους *Trichogramma* με τη χρησιμοποίηση ολφακτόμετρο τύπου Υ.

Πραγματοποιήθηκε εφαρμογή της μεθόδου παρεμπόδισης συζεύξεων με στόχο τον έλεγχο του *Zeuzera pyrina* σε ελαιώνες της Αιγύπτου, με τη χρήση ειδικών εξατμιστήρων για τον ιδανικό ρυθμό απελευθέρωσης της φερομόνης του εντόμου. Αναπτύχθηκαν μέθοδοι παρακολούθησης και μαζικής παγίδευσης των εντόμων *Prays oleae* και *Palpita unionalis* με φερομονικές παγίδες στην Αίγυπτο.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Hegazi E.M., M.A. Konstantopoulou, A. Herz, B.E. Mazomenos, W.E. Khafagi, E. Agamy, A. Zaitun, G.M. Abd El-Aziz, S. Showiel, S.M. Abdel-Rahman, (2009). Is mating disruption effective in controlling the olive moth, *Prays oleae*? Crop Prot. 28, 181-189. DOI: 10.1016/j.cropro.2008.10.005.

Siskos E.P., M.A. Konstantopoulou and B.E. Mazomenos, (2009). Insecticidal activity of *Citrus aurantium* peel extract against of *Bactrocera oleae* and *Ceratitis capitata* adults (Diptera: Tephritidae). J. Appl. Entomol. 133, 108-116, doi: 10.1111/j.1439-0418.2008.01312.x.

Milonas P., B.E. Mazomenos, and M. Konstantopoulou, (2009). Kairomonal effect of sex pheromone components of two Lepidopteran olive pests on *Trichogramma* wasps. Insect Sci. 16, 131-136, DOI 10.1111/j.1744-7917.2009.00264.x.

Hegazi, E., Khafagi, W. E., Konstantopoulou, M., Raptopoulos, D., Tawfik, H., Abd El-Aziz, G. M., Abd El-Rahman, S. M., Atwa, A., Aggamy, E., Showeil, S. Efficient Mass-Trapping Method as an Alternative Tactic for Suppressing Populations of the Leopard Moth, (Lepidoptera: Cossidae), (2009). Ann. Entomol. Soc. America 102(5), 809-818.

Milonas P. G., A.F. Martinou, D. Ch. Kontodimas, F. Karamaouna, and M. A. Konstantopoulou, (2009). Attraction of Different *Trichogramma* Species to Olive Moth Sex Pheromone. Ann. Entomol. Soc. America 102(6), 1145-1150.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Hegazi E.M., W.E. Khafagi, M.A. Konstantopoulou, H. Tawfik, G.M. Abd El-Aziz, E. Agamy, S.M. Abdel-Rahman, S. Showiel, A.A. Atwa, S. Showeil (2009). Seasonality in the occurrence of two Lepidopterous olive pests in two different olive growing zones, in Egypt. 4th European Meeting of the IOBC/WPRS Working Group "Integrated Protection of Olive Crops", June 1-4. Cordoba, Spain, 2009. Abstract: 75

E. Hegazi. W. E. Khafagi. M. Konstantopoulou, D. Raptopoulos, H. Tawfik. G. M. Abd El-Aziz. S.M. Abd El-Rahman, A.A. Atwa, E. Agamy, and S. Showeil, (2009). Efficient Mass-Trapping Method as an Alternative Tactic for Suppressing the Population of the Leopard Moth, *Zeuzera pyrina*. 4th European Meeting of the IOBC/WPRS Working Group "Integrated Protection of Olive Crops", June 1-4. Cordoba, Spain, (2009). Abstract: 76

Tsitoura, P., Koussis, K., Konstantopoulou, M., Swevers, L., and Iatrou, K. (2009). Toward the functional characterization of mosquito smell components in lepidopteran tissue culture cells. 8th International Workshop on the Molecular Biology and Genetics of the Lepidoptera, August 23-29, Orthodox Academy of Crete, Kolympari, Crete, Greece.

Koussis, K, H Biessmann, F Dani, S Dimitratos, P Guerin, M Konstantopoulou, T Kroeber, P Pelosi, L Swevers, P Tsitoura, M Walter, DF Woods and K Iatrou (2010). Volatile constituents of plant origin bind selectively various odorant binding proteins of the malaria vector *Anopheles gambiae* and act as

strong repellents capable of interfering with the vector's host seeking and blood feeding activities. Keystone Symposia Global Health Series: Molecular Targets for Control of Vector-Borne Diseases - Bridging Lab and Field Research. April 11-16, 2010, Copper Mountain, Colorado, USA

Σίσκος Η. και Κωνσταντοπούλου Μ. (2009). Δευτερογενείς μεταβολίτες του *Citrus aurantium* με εντομοκτόνο δράση. 11ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο της Ελληνικής Βοτανικής Εταιρείας, Αθήνα, 8-11 Οκτωβρίου. Πρακτικά: 150.

Μυλωνάς Π., Α. Μαρτίνου, Δ. Κοντοδήμας, Φ. Καραμαούνα και Μ. Κωνσταντοπούλου (2009). Προσέλκυση διαφορετικών ειδών *Trichogramma* προς τη φερομόνη του *Prays oleae* (Lepidoptera: Hyponomeutidae). 13ο Πανελλήνιο Εντομολογικό Συνέδριο, Αλεξανδρούπολη, 3-6 Νοεμβρίου, Πρακτικά: 268-269.

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.

Κρίσεις επιστημονικών δημοσιεύσεων στα διεθνή περιοδικά: Chemosphere (I.F.=2.297), Journal of Agricultural and Food chemistry (I.F.=2.562), Entomologia Experimentalis et Applicata (I.F.=1.248), Bulletin of Insectology, Journal of Applied Entomology (I.F.=0.703), Crop Protection (IF=1.201).

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

Συμμετοχή σε άλλες δραστηριότητες του ΙΒ

Κωνσταντοπούλου Μαρία:

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

Παράγοντες απήχησης (για 5 δημοσιεύσεις): 5,477

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 25

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 71

h-factor: 6

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: 2.500.000 €

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου του αναδόχου: 406.706 €

Χρηματοδότηση του εργαστηρίου μέσω του αναδόχου

Σημείωση: Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση 3 προτάσεις στο πλαίσιο του προγράμματος «ΘΑΛΗΣ» (Ενίσχυση της Διεπιστημονικής ή και Διδρυματικής έρευνας και καινοτομίας με δυνατότητα προσέλκυσης ερευνητών υψηλού επιπέδου από το εξωτερικό μέσω της διενέργειας βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας αριστείας) με την ιδιότητα «Κύριας Ερευνητικής Ομάδας» ως ακολούθως:

- Τίτλος: Μοριακοί μηχανισμοί άνθησης και παραγωγής βιοδραστικών δευτερογενών μεταβολιτών του φυτού *Eruca sativa*. Συντονίστρια: Δρ. Καλλιόπη Παπαδοπούλου, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιστημονικός Υπεύθυνος ΙΒ: Μ. Κωνσταντοπούλου)
- Τίτλος: Υποδοχείς προστανοειδών στην ανάπτυξη των εντόμων - μελέτη του τρόπου μετάδοσης σήματος και εντοπισμός αγωνιστών και ανταγωνιστών σε φυσικές ουσίες.

Συντονιστής: Δρ. Ντέντος Σκαρλάτος, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Κ. Ιατρού)

- Τίτλος: Γενωμική και λειτουργική προσέγγιση για την κατανόηση της ανθεκτικότητας εντόμων και ακάρεων στα εντομοκτόνα και την ανάπτυξη εφαρμογών για την αντιμετώπισή της. Συντονιστής: Ιωάννης Βόντας, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Επιστημονικός Υπεύθυνος IB: Κ. Ιατρού)

Το εργαστήριο επίσης συμμετέχει σε 2 προτάσεις στα πλαίσια της δράσης «Κουπόνια Καινοτομίας για Μικρομεσαίες επιχειρήσεις» ως Φορέας Καινοτομίας:

- Τίτλος: Έρευνα για ανάπτυξη μεθόδων για την αντιμετώπιση του νέου σοβαρού εχθρού των φοινικοειδών *Rhynehophorous ferrugineus* (Coleoptera: Curculionidae".
- Τίτλος: Ανάπτυξη οικολογικής και αποτελεσματικής τεχνολογίας για την αντιμετώπιση της κάμπιας των πεύκων (*Thaumetopoea pityocampa*) σε αστικές και περιαστικές περιοχές

Τέλος το εργαστήριο συμμετέχει στην πρόταση χρηματοδότησης ερευνητικής κοινοπραξίας με τίτλο NIMVeCTA (New and Improved Malaria Vector Control in Africa) που υποβλήθηκε στην Ευρωπαϊκή ένωση στα πλαίσια της προκήρυξης HEALTH.2010.2.3.2-4: Controlling Malaria by Hitting the Vector: New or Improved Vector Control Tools. FP7-CALL-FOR-AFRICA-2010. Συντονιστής: Fulvio Esposito, University of Camerino, Italy (Επιστημονικός Υπεύθυνος για την Ελληνική πλευρά: Κ. Ιατρού).

Ερευνητικό Έργο: Χρονοβιολογία

Προσωπικό

Αναστασία Προμπονά, Ερευνήτρια Β'

Αναστασία Ρεπούσκου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Αγγελική Γαλέου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Δάφνη Αντωνίου, Διπλωματική Φοιτήτρια

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Διερεύνηση της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού στα φυτά

Μελέτη της έκφρασης γονιδίων που ελέγχονται από το βιολογικό ρολόι 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/πολλαπλασιασμού από το βιολογικό ρολόι 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 ρόλου του κιρκαδικού χρόνου στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου κατά την εφαρμογή φαρμακευτικών ουσιών σε καρκινικές κυτταρικές σειρές (χρονοθεραπεία).

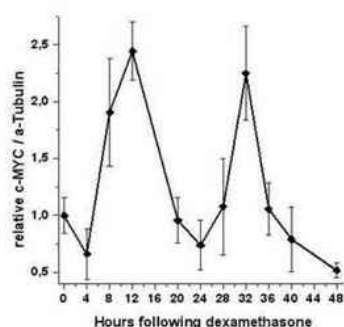
Πρόοδος κατά το 2009

Διερεύνηση της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού στα φυτά

Στα πλαίσια της μεταπτυχιακής εργασίας της Α. Γαλέου απομονώθηκε μια περιοχή 900 ζευγών βάσεων ανάρρους του *PvTOC1* γονιδίου του φασολιού. Η περιοχή αυτή θα χρησιμοποιηθεί ενιαία και σε μικρότερα κομμάτια για την καθοδήγηση της έκφρασης της πράσινης φθορίζουσας πρωτεΐνης (green fluorescent protein GFP), ώστε να εντοπιστούν οι περιοχές που περιέχουν στοιχεία υποκινητή. Επιπλέον, με συνδυασμό διαφόρων πρωτοκόλλων από τη βιβλιογραφία καταλήξαμε σε μέθοδο κλίσης σουκρόζης/μαννιτόλης για την απομόνωση ζωντανών, άθικτων πρωτοπλαστών φασολιού, οι οποίοι θα αποτελέσουν το σύστημα μετασχηματισμού για τη μελέτη των κατασκευών της περιοχής του *pPvTOC1* υποκινητή. Επιπλέον πειράματα επανασυγχρονισμού του ρολογιού με την επίδραση φωτός κατά τη σκοτόφαση της φωτοπεριόδου δείχνουν ότι το *PvTOC1* εμπλέκεται στο συγχρονισμό του βιολογικού ρολογιού του φασολιού από το φως.

Διερεύνηση του συσχετισμού της λειτουργίας του βιολογικού ρολογιού με την καρκινογένεση

Η έρευνα (Διδακτορική Διατριβή της Α. Ρεπούσκου) 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 πρόοδο του κυτταρικού κύκλου (G₀/G₁ μετάβαση) και την καρκινογένεση. Βρέθηκε ότι υπό συνθήκες στέρησης ορού, όπου τα κύτταρα N2A νευροβλαστώματος ποντικού σταματούν στη G₀/G₁ φάση του κυτταρικού κύκλου, τα επίπεδα των *c-Myc* mRNAs και της *c-MYC* πρωτεΐνης είναι ρυθμικά στη διάρκεια του 24ώρου, ενώ παρουσία ορού μειώνεται σημαντικά το εύρος της ταλάντωσης. Μελετήθηκε επίσης ο ρόλος της τριχοστατίνης Α (trichostatin A, TSA), ενός ειδικού αναστολέα των αποακετυλασών των ιστονών, στα επίπεδα έκφρασης του *c-Myc* ογκογονιδίου και της *c-MYC* πρωτεΐνης κατά την εφαρμογή του στην καλλιέργεια N2A κυττάρων ποντικού σε διάφορους κιρκαδικούς χρόνους. Τα



Τα επίπεδα της *c-MYC* ογκοπρωτεΐνης συσσωρεύονται ρυθμικά στη διάρκεια του 24-ώρου
Repouskou et al., 2010

αποτελέσματα δείχνουν ότι 2-ωρη επίδραση χαμηλής συγκέντρωσης (0.33 μ M) TSA είναι αρκετή να μειώσει τα επίπεδα του *c-Myc* mRNA και της c-MYC πρωτεΐνης, όταν εφαρμοστεί σε συγκεκριμένο κιρκαδικό χρόνο (Repouskou et al., 2010).

Το πρόγραμμα αυτό εκτελείται σε συνεργασία με την ομάδα της Δρ. Θ. Σουρλίγκα (Έργο: Πυρηνικές Πρωτεΐνες και Λειτουργία της Χρωματίνης).

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Repouskou, A, Sourlingas, T.G., Sekeri-Pataryas, K.E., Prombona, A. The circadian expression of c-Myc is modulated by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A in synchronized murine neuroblastoma cells. *Chronobiology Int.*, in press. (IF: 3.495).

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

A. Repouskou, K.E. Sekeri-Pataryas, T.G. Sourlingas, A. Prombona (2009). c-MYC expression is regulated by the circadian clock and displays a phase-dependent response to trichostatin A. 60th Meeting of the Hellenic Society for Biochemistry and Molecular Biology, Athens, 20 -22 November 2009 (Oral Presentation), Abstract book p. 72.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Γραμματέας του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου

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

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 2

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 31

h-factor: 5

Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση 2 προτάσεις στα πλαίσια του προγράμματος ΘΑΛΗΣ :

1. Τίτλος Πρότασης: «Μη ιονίζουσες ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες: βιολογικές επιπτώσεις», Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
2. “Διερεύνηση της σημασίας των μικρών RNAs των φυτών στην ανάπτυξη και την ανθεκτικότητά τους με σύγχρονες γονιδιωματικές μεθόδους”, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Ερευνητικό Έργο: Μοριακή Γενετική Μικροοργανισμών και Ακτινογενετική

Προσωπικό

Βασιλική Σοφianoπούλου, Ερευνήτρια Α'

Ελευθέριος Σιδέρης, Ομότιμος Ερευνητής Α'

Δημήτρης Λαγός, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Κατερίνα Ρουμελιώτη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια– Ολοκλήρωσε

Δήμητρα Μπουζαρέλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Ιωάννης Βαγγελάτος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Γιώργος Κρεζιάς, Διπλωματικός Φοιτητής

Βασιλική Πανταζοπούλου, Διπλωματική Φοιτήτρια

Ανδρέας Πανόπουλος, Εκπαιδευόμενος Φοιτητής

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Κατά ένα σύγχρονο ορισμό της έννοιας της ανθρώπινης ασθένειας, ασθένεια προκύπτει από διάσπαση του δικτύου επικοινωνίας και συντονισμού μεταξύ των κυττάρων ενός πολυκύτταρου οργανισμού που μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη, γενετική μεταλλαγή, χημική προσβολή ή τραυματισμό. Κεντρικό ρόλο στη λειτουργία αυτού του δικτύου κυτταρικής επικοινωνίας έχουν οι πρωτεΐνες διαμεμβρανικής μεταφοράς, οι οποίες έχουν εμπλακεί στη διάγνωση ή θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών ασθενειών (π.χ. κυστική ίνωση, διαταραχές νευροδιαβίβασης, διαβήτη, εγκεφαλική συμφόρηση), στη διαχείριση χημειοθεραπευτικών και άλλων φαρμάκων από τον οργανισμό (π.χ. πρωτεΐνες πολυφαρμακευτικής αντίστασης, MDR) και στη στόχευση μερικών από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα (πχ Prozac). Παράλληλα, πρωτεΐνες διαμεμβρανικής μεταφοράς από μικροοργανισμούς έχειδειχθεί ότι είναι κομβικής σημασίας για την προσαρμογή σε αλλαγές των συνθηκών θρέψης ή σε συνθήκες ενεργειακού στρες. Ωστόσο, η **διαμεμβρανική μεταφορά**, αν και αποτελεί μια από τις θεμελιώδεις κυτταρικές λειτουργίες που συνδέεται τόσο με τη φυσιολογία και τις οικολογικές προσαρμογές των μικροοργανισμών όσο και με τη διατήρηση της ομοιοστασίας και την εμφάνιση και εξέλιξη παθολογιών του ανθρώπινου οργανισμού, δεν έχει κατανοηθεί ουσιαστικά ως προς τους μηχανισμούς της στο μοριακό επίπεδο.

Τα τελευταία 13 χρόνια αναπτύχθηκαν στο εργαστήριό μας γενετικά και μοριακά εργαλεία τα οποία ανέδειξαν τον μη παθογόνο ασκομύκητα *Aspergillus nidulans* (Εικόνα 1) σε πρότυπο σύστημα μελέτης διαμεμβρανικής μεταφοράς και μεταβολισμού αμινοξέων που εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση και τελευταία στην ενδοκυτταρική ομοιοστασία ιόντων Na^+ και H^+



Εικόνα 1: Ο μύκητας *Aspergillus nidulans*

Α. Χρήση πρότυπων ευκαρυωτικών μικροοργανισμών για την κατανόηση του τρόπου δράσης πρωτεϊνών της μεμβράνης του κυττάρου (μεταφορέων) που προσλαμβάνουν και μεταφέρουν αμινοξέα τα οποία σχετίζονται με παθολογικές ή εκφυλιστικές καταστάσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Κατευθύνσεις:

Α.1. Διερεύνηση των μηχανισμών ρύθμισης της έκφρασης μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών (προλίνης και γλουταμικού) σε μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο.

A.2. Απομόνωση και χαρακτηρισμός πρωτεϊνών που ρυθμίζουν άμεσα ή έμμεσα τη σύνθεση και τη λειτουργία μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών. Μελέτη μηχανισμών ενδοκύττωσης, υποκυτταρικής στόχευσης και ανακύκλωσης: CKI κινάσες, ένζυμα μεταβολισμού του άνθρακα, εισοσωμικές πρωτεΐνες, πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου.

A.3. Διερεύνηση των σχέσεων δομής-λειτουργίας-εξειδίκευσης μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών μέσω γενετικών, μοριακών και βιολογικών προσεγγίσεων.

A.4. Χρήση του μύκητα *Aspergillus nidulans* ως πρότυπο μικροβιακό σύστημα για την έκφραση και τη μελέτη των σχέσεων δομής-λειτουργίας μεταφορέων νουκλεοτιδικών βάσεων της NAT (Nucleobase Ascorbate Transporters) οικογένειας.

Μεσοπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι στόχοι:

Κατανόηση της αιτιολογίας δυσλειτουργίας μεταφορέων-νευροδιαβιβαστών σε νευροεκφυλιστικές κυρίως νόσους, δηλ. κατανόηση της μοριακής βάσης των ασθενειών αυτών. Πιθανός εντοπισμός νέων φαρμακολογικών στόχων και φαρμάκων υψηλής στόχευσης που θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε νέες προσεγγίσεις θεραπείας.

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

Μοριακός και λειτουργικός χαρακτηρισμός ενός δικτύου 7 αντιμεταφορέων Na^+/H^+ στο κυανοβακτήριο του γλυκού νερού *Synechococcus elongatus*

Μεσοπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι στόχοι:

Κατανόηση των μοριακών μηχανισμών απόκρισης οργανισμών του γλυκού νερού σε στρες αλατότητας και pH με σκοπό την εφαρμογή-αξιοποίηση των αποτελεσμάτων σε φυτά οικονομικής σημασίας.

Γ. Μελέτη των μοριακών μηχανισμών αναδιαμόρφωσης του κυτταρικού τοιχώματος μυκήτων

Κατευθύνσεις :

Ταυτοποίηση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με ομοιότητα εκτασινών (expansin-like) και ένζυμα αναδιοργάνωσης του κυτταρικού τοιχώματος του *Aspergillus nidulans*. Μεταγραφική, μετα-μεταγραφική ρύθμιση και λειτουργικός χαρακτηρισμός τους.

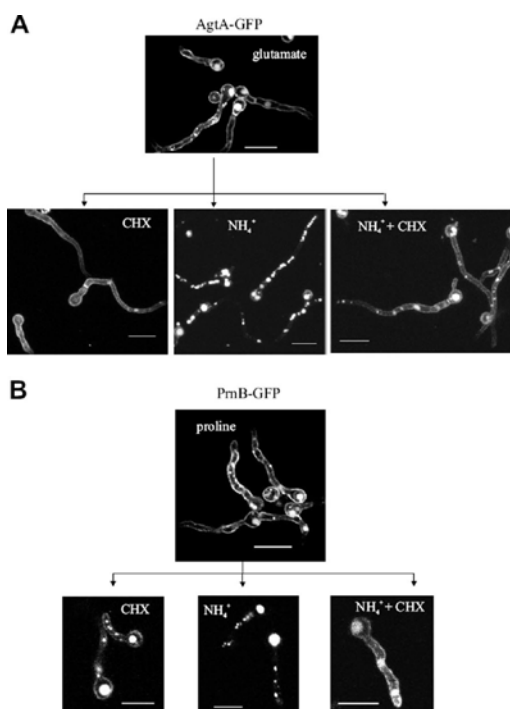
Μεσοπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι στόχοι:

Δυνατότητα χρήσης των εκτασινών στην ανάπτυξη καινοτόμων βιοτεχνολογικών εργαλείων με αντιμυκητιακή δράση και στην ανάπτυξη νέων ενζυμικών εφαρμογών στην επιστήμη περιβάλλοντος, που περιλαμβάνει τα βιοκαύσιμα και τη διαχείριση αποβλήτων.

Πρόοδος κατά το 2009

1. Στα πλαίσια του προγράμματος της μελέτης διαμεμβρανικών μεταφορέων αμινοξέων-νευροδιαβιβαστών 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 οι πιθανοί μηχανισμοί ενδοκύττωσης της πρωτεΐνης AgtA. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι ο AgtA είναι ένας υψηλής συγγένειας υψηλής μεταφορικής ικανότητας μεταφορέας όξινων αμινοξέων. Η έκφραση του γονιδίου *agtA* καταστέλλεται παρουσία πηγών αζώτου που ο μύκητας δεν καταβολίζει (nitrogen metabolite repression), μέσω της δράσης του γενικού μεταγραφικού ενεργοποιητή AreA. Ο μεταφορέας AgtA εντοπίζεται στη μεμβράνη των κυττάρων και για τη μεταφορά του από το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι απαραίτητη η δράση της πρωτεΐνης ShrA. Τέλος βρέθηκε ότι παρουσία ιόντων αμμωνίου ενεργοποιείται ένας μηχανισμός ενδοκύττωσης και μεταφοράς του AgtA στα χυμοτόπια για αποικοδόμηση, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από την πρωτεϊνική σύνθεση.



Εικόνα 2.

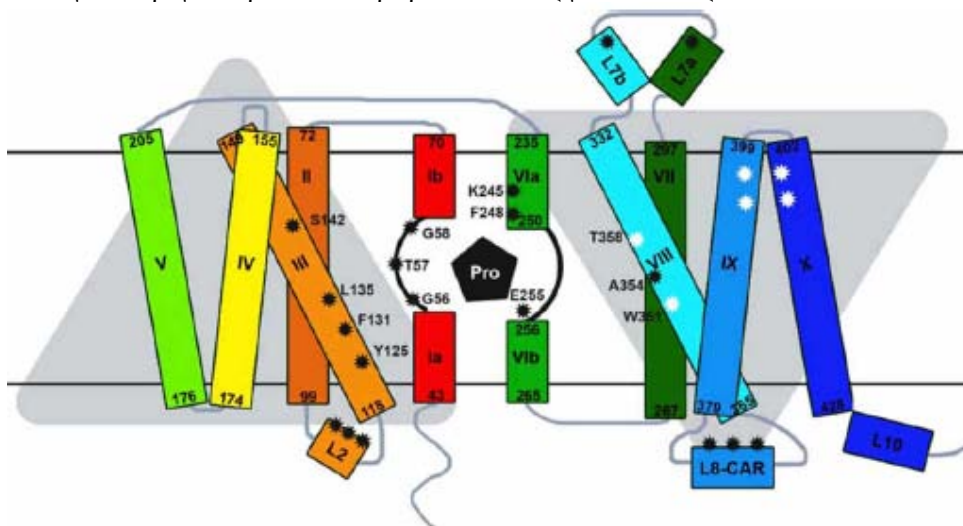
Ενδοκύττωση των μεταφορέων AgtA-GFP (A) και PmB-GFP (B) σε νεαρά μυκήλια του *Aspergillus nidulans* παρουσία αμμωνιακών ιόντων (NH_4^+) με ή χωρίς κυκλοεξιμείδιο (CHX), παράγοντα που αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση (Apostolaki *et al.*, 2009).

β) βρέθηκε ότι η μοναδική αλδολάση της 1,6-δισφωφορικής φρουκτόζης (FBA) του μύκητα *Aspergillus nidulans*, ένα ένζυμο που εμπλέκεται τόσο στη διαδικασία της γλυκόλυσης όσο και αυτή της γλουκονογένεσης, συμμετέχει επιπλέον στη ρύθμιση τοπογένεσης μεταφορέων αμινοξέων. Πιο αναλυτικά, στον *A. nidulans* η μεταλλαγή *fbA1013* οδηγεί σε μειωμένη και ολική απώλεια ανάπτυξης του μύκητα σε πηγές γλυκόλυσης και γλουκονογένεσης, αντίστοιχα. Επιπλέον επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του μύκητα σε διαφορετικά αμινοξέα ως μοναδικές πηγές αζώτου όταν χρησιμοποιούνται γλυκολυτικές πηγές άνθρακα. Συμπλήρωση της μεταλλαγής *fbA1013* με μετασχηματισμό του μεταλλαγμένου στελέχους με γενομική βιβλιοθήκη του μύκητα, οδήγησε στην απομόνωση του γονιδίου *fbA* που κωδικοποιεί για μία υποθετική αλδολάση της 1,6-δισφωφορικής φρουκτόζης. Βρέθηκε ότι η μεταλλαγή *fbA1013* είναι μία έλλειψη στην 5' ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου *fbA*, η οποία μειώνει ή οδηγεί σε πλήρη απώλεια τα επίπεδα δυναμικής ισορροπίας του μηνύματός του σε απόκριση σε πηγές γλυκόλυσης και γλουκονογένεσης, αντίστοιχα. Λειτουργική πρωτεΐνη FbaA είναι απαραίτητη για τη στόχευση του μεταφορέα γλουταμικού/ασπαρτικού AgtA στην πλασματική μεμβράνη, καθώς η μεταλλαγή *fbA1013* οδηγεί στην τοποθέτηση του μεταφορέα στα χυμοτόπια, πιθανά για αποικοδόμηση.

γ) Στα πλαίσια της διερεύνησης των κυτταρικών λειτουργιών της μοναδικής κινάσης καζεΐνης τύπου I δ/ε (CKId/ε), στο σύστημα του ασκομύκητα *Aspergillus nidulans* -η οποία παρουσιάζει υψηλό βαθμό συντήρησης αλληλουχίας με τις ομόλογες κινάσες του ανθρώπου- και της πιθανής συσχέτισής της με χαρακτηριστικές πρωτεΐνες των εισοσωμάτων που θεωρούνται πύλες έναρξης της ενδοκύττωσης και είναι απαραίτητες για την ομαλή εσωτερίκευση μεμβρανών και μεμβρανικών μεταφορέων, οδηγηθήκαμε στην ταυτοποίηση των εισοσωμικών πρωτεϊνών του μύκητα. Στα κονιδιοσπόρια, οι τρεις αυτές πρωτεΐνες, PilA, PilB και SurG, σχηματίζουν σιτικές δομές στην επιφάνεια, οι οποίες ομοιάζουν με αυτές του *Saccharomyces cerevisiae*. Αντίθετα, στα μυκήλια παραμένουν μόνο οι δομές που αποτελούνται από πρωτεΐνη PilA, ενώ αυτές από PilB διαχέονται στο κυτταρόπλασμα και από SurG τοποθετούνται στα χυμοτόπια και τα ενδοσώματα. Απαλοιφή του γονιδίου *pilA* οδηγεί σε μεγάλα και διακριτά PilB κοκκία και απώλεια της περιφερειακής τοποθέτησης των SurG κοκκίων, ενώ απαλοιφή του γονιδίου *surG* έχει σαν αποτέλεσμα τη συνένωση των PilB κοκκίων σε μεγάλα συσσωματώματα. Τέλος, δείξαμε ότι

δισθενή ιόντα (Ca^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+}) επάγουν δραστικά τον αριθμό των εισοσωμάτων στα μυκήλια.

δ) Δείξαμε ότι οι μεταφορείς νουκλεοτιδικών βάσεων και αμινοξέων που αποτελούν δύο εξελικτικά διακριτές ταξινομικές ομάδες μεταφορέων μοντελοποιούνται με το ίδιο αναλυτικό μοντέλο δομής και το ίδιο γενικό δομικό-μηχανιστικό μοτίβο (gated porter). Το γενικό μοντέλο δομής τους προκύπτει από την κρυσταλλική δομή του LeuT_{Ab}, υπερθερμόφιλου βακτηριακού ομολόγου της οικογένειας συμμεταφορέων νευροδιαβιβαστών: Na^+ (NSS family), η οποία έχει λυθεί από το 2005 και έχει χρησιμοποιηθεί ως «οδηγός» μελέτης για τους μεταφορείς νευροδιαβιβαστών του ανθρώπου, όπως σεροτονίνης (hSERT) και ντοπαμίνης (hDAT). Την τελευταία διετία, προστέθηκαν στη βιβλιογραφία 5 κρυσταλλικές δομές βακτηριακών μεταφορέων από εντελώς διαφορετικές οικογένειες, χωρίς εμφανή ομοιότητα αλληλουχίας προς τον LeuT, οι οποίοι εμπίπτουν στο ίδιο δομικό μοτίβο (Εικόνα 1) και αποτελούν δομικά ομόλογα του LeuT. Πρόκειται για τους: μεταφορέα γαλακτόζης vSGLT (οικογένεια SSS, Solute Sodium Symporters), μεταφορέα 5-βενζυλ-υδαντοΐνης Mhp1 (οικογένεια PRT/NCS1, Nucleobase-Cation Symporters 1), περμεάση γλυκίνης-βηταΐνης BetP (οικογένεια BTT/BCCT, Betaine Choline Carnitine Transporters), αντιμεταφορέα αργινίνης-αγματίνης AdiC (υπεροικογένεια APC) και μεταφορέα αμινοξέων Aro-ArcT (υπεροικογένεια APC). Πέραν της δομικής ομοιότητας, αυτή η σειρά των δομικά ομόλογων μεταφορέων δίνει στοιχεία για το μηχανισμό και υποδεικνύει συγκεκριμένες θέσεις και περιοχές καταλοίπων που θα μπορούσαν άμεσα να αξιοποιηθούν ως στόχοι μεταλλαξιγένεσης για την κατανόηση του λειτουργικού τους ρόλου.



Εικόνα 3

Βασικός πυρήνας δομής μεταφορέα PrnB (της υπερικογένειας APC) όπως προκύπτει από μοντελοποίηση με βάση την κρυσταλλική δομή του LeuT (οικογένειας NSS) ή του Mhp1 (οικογένειας NCS1) (Vangelatos et al., 2009). Το μοντέλο τοπολογίας δείχνει την αντίστροφη ψευδοσυμμετρική ενδομοριακή οργάνωση (internally inverted repeat V/VI) μεταξύ των δεσμίδων ελίκων TM1-5 και TM6-10, το σχηματισμό του κέντρου δέσμευσης προλίνης μεταξύ των δύο ενδιαμέσων ενδομεμβρανικών θηλειών που διακόπτουν τη συνέχεια των ελίκων TM1 και TM6 (1a+1b, 6a+6b), αλλά και τη συμμετοχή των TM3 και TM8 στο ενεργό κέντρο δέσμευσης. Κατάλοιπα που προβλέπονται ως σημαντικά είτε στις 4 έλικες του κέντρου δέσμευσης (binding) είτε στις εξωτερικές θηλειές (L2, L8) που πιθανόν συνεισφέρουν στην ελεγχόμενη είσοδο-έξοδο υποστρώματος (gating) σημειώνονται με αστερίσκους.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Apostolaki, A., Erpapazoglou, Z., Harispe, L., Billini, M., Kafasla, P., Kizis, D., Peñalva, M., Scazzocchio, C., and Sophianopoulou, V. (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* 8(3): 339-352.

Vangelatos, I., Vlachakis, D., Sophianopoulou, V*, Diallinas, G. (2009). Modelling and mutational evidence identify the substrate binding site and functional elements in APC amino acid transporters. *Mol. Membr. Biol.* 26(5): 356-70 (IF 3.87).

*corresponding author

Roumelioti, K., Vangelatos, I., and Sophianopoulou, V. (2010). A cryptic role of a glycolytic-gluconeogenic enzyme (aldolase) in amino acid transporter turnover in *Aspergillus nidulans* *Fungal Genet. Biol.* 47: 254-267.

Άρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

Billini, M., and Sophianopoulou, V. (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).

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Dicarboxylic amino acids transport in *Aspergillus nidulans*. Oral presentation. 11th International Congress on amino acids, peptides and proteins. Vienna, August 3-7, 2009

Vangelatos, I., Billini, M., Vlachakis, D., and Sophianopoulou, V. (2009). Molecular modelling study of PrnB, the major proline transporter of *Aspergillus nidulans*. Abstract of the 34th Febs Congress on Life's Molecular Interaction, Praga, Czech Republic, July 4-8. Febs Letters, Volume 276, Issue S1, Functional Genomics, Proteomics and Bioinformatics, pages 123-124.

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο 31^ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιολογικών Επιστημών, Πάτρα 14-16 Μαΐου. Τίτλος ομιλίας: "Μοριακοί μηχανισμοί ενδοκύττασης: Εισοσωμικές πρωτεΐνες στον *Aspergillus nidulans*" (Β. Σοφianoπούλου).

Roumelioti, K., Vangelatos, I., Sophianopoulou, V. (2009). A CRYPTIC ROLE OF A GLYCOLYTIC-GLUCONEOGENIC ENZYME IN AMINO ACID TRANSPORTER TURNOVER IN *Aspergillus nidulans*. 60th Panhellenic Congress of the Hellenic Society for Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, Abstract book page 44.

Vangelatos, I., Vlachakis, D., Diallinas, G., Sophianopoulou, V. (2009). MODELLING AND MUTATIONAL EVIDENCE IDENTIFY THE SUBSTRATE BINDING SITE AND FUNCTIONAL ELEMENTS IN APC AMINO ACID TRANSPORTERS. 60th Panhellenic Congress of the Hellenic Society for Biochemistry and Molecular Biology, Athens, Greece, Abstract book page 126.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής του Τμήματος Βιολογίας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την εκπόνηση Διδακτορικών Διατριβών της υποψήφιας διδάκτορα Δ. Μπουζαρέλου (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 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής του Τμήματος Βιολογίας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την απονομή της Διδακτορικής Διατριβής της Κ. Ρουμελιώτη (Δεκέμβρης 2009, με «Άριστα») (Β. Σοφianoπούλου)

Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής για τη διεξαγωγή του 60^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας (EEBMB). Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα, 20-22 Νοεμβρίου 2009

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 (B. Σοφianoπούλου)

Προσκεκλημένη ομιλήτρια στο Τμήμα Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τίτλος διάλεξης: «Ερευνητικές δραστηριότητες της ομάδας Μοριακής Γενετικής Μικροοργανισμών» (B. Σοφianoπούλου)

Τμήμα Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τίτλος διάλεξης: «Διερεύνηση του Βιολογικού ρόλου πρωτεϊνών του μύκητα *Aspergillus nidulans* με ομοιότητα κινάσης καζεΐνης τύπου I» (I. Βαγγελάτος)

Θερινό Σχολείο ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» Ιούλιος 2009. Ειδικός Κύκλος, Ενότητα: Επιστήμες Ζωής και Βιοτεχνολογία. Διάλεξη με θέμα: «Εισοσώματα: πύλες ή φραγμοί ενδοκύττασης? (I. Βαγγελάτος, B. Σοφianoπούλου)

«Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που συμμετέχουν στην ενδοκυτταρική κυκλοφορία και τοποθέτηση στη μεμβράνη μεταφορέων όξινων αμινοξέων» (Κ. Ρουμελιώτη)

«Ο μεταγραφικός παράγοντας Cta4 επάγει την απόκριση στο N0-εξαρτώμενο στρες στο μύκητα *Candida albicans*» (Κ. Ρουμελιώτη)

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Η Κ. Ρουμελιώτη παρουσίασε τη διδακτορική της διατριβή με τίτλο «Εντοπισμός γονιδίων που κωδικοποιούν για πρωτεϊνικούς παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση και λειτουργία μεταφορέων αμινοξέων στον *Aspergillus nidulans*» στο Τμήμα Βιολογίας του ΕΚΠΑ, η οποία έγινε αποδεκτή με βαθμό «Άριστα». (Επιστημονική Υπεύθυνη: B. 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) (B. Σοφianoπούλου)

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

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

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

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

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικών Διατριβών των μεταπτυχιακών φοιτητών του IB: Δ. Μπουζαρέλου, Κ. Ρουμελιώτη, I. Βαγγελάτου (B. Σοφianoπούλου)

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

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

Μέλος επιτροπής εισαγωγικών εξετάσεων Υποτρόφων Μεταπτυχιακών Υποψηφίων Διδασκόντων (ΥΜΥΔ) του IB (B. Σοφianoπούλου)

Αναπληρωματικό Μέλος επιτροπής που είναι υπεύθυνη για την παραλαβή Υλικών του IB (B. Σοφianoπούλου)

Παράγοντες απήχησης (για 3 δημοσιεύσεις): 11,13

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 27

Σύνολο Βιβλιογραφικών Αναφορών 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 115

h-factor: 11

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 (παράταση μέχρι 31/6/09)

Συνολική χρηματοδότηση (εργαστηρίου): 57.602 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 15.200 €

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 2009: 6.000 €.

Σημείωση:

Εγρίθηκε πρόγραμμα ΕΕ με τίτλο *Eisosomal proteins in Aspergillus nidulans: regulators of endocytosis, cell wall synthesis, membrane subdomain organization and cell wall cycle*, (FP7-PEOPLE-2009-RG_08/10/2009) και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Β. Σοφianoπούλου.

Διάρκεια: 2011-2013

Συνολική χρηματοδότηση εργαστηρίου: € 45.000

Επίσης έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση 3 προτάσεις στα πλαίσια του Προγράμματος «ΘΑΛΗΣ: Ενίσχυση της Διεπιστημονικής ή και Διδρυματικής έρευνας και καινοτομίας με δυνατότητα προσέλκυσης ερευνητών υψηλού επιπέδου από το εξωτερικό μέσω της διενέργειας βασικής και εφαρμοσμένης έρευνας αριστείας». (Β. Σοφianoπούλου)

1. Συντονιστής: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων: Υπεύθυνη Κύριας Ερευνητικής Ομάδας (Β. Σοφianoπούλου).
2. Συντονιστής: Πανεπιστήμιο Κρήτης-ΙΤΕ: Μέλος Κύριας Ερευνητικής Ομάδας (Β. Σοφianoπούλου).
3. Συντονιστής: Ίδρυμα Φλέμινγκ: Μέλος Κύριας Ερευνητικής Ομάδας (Β. Σοφianoπούλου).

Ερευνητικό Έργο: Βιοφυσική και Βιοτεχνολογία Μεμβρανών

Προσωπικό

Κώστας Σταματάκης, Ερευνητής Β'

Γεώργιος Παπαγεωργίου, Ομότιμος Ερευνητής
Μερóπη Τσιμίλλη – Μιχαήλ, Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια
Μαριάννα Τριάντου, Θερινή Φοιτήτρια

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Μελετούμε τις χρονομεταβολές του φθορισμού (επαγωγή φθορισμού, fluorescence induction) της χλωροφύλλης *a* (Chl *a*) σε κυανοβακτήρια και ανώτερα φυτά, με έμφαση στον ρόλο των καροτινοειδών ως συλλεκτών φωτονίων. Σε αντίθεση με τις χλωροφύλλες και τις φυκοβιλίνες, ο φωτοσυλλεκτικός μηχανισμός των καροτινοειδών και η παροχή ηλεκτρονικής διέγερσης από αυτά στα κέντρα αντίδρασης των φωτοσυστημάτων 1 και 2 (ΦΣΙ, ΦΣΙΙ) δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα με σαφήνεια. Η έρευνά μας εστιάζεται στον ρόλο των καροτινοειδών στην ισόρροπη διέγερση των κέντρων αντίδρασης των ΦΣΙ και ΦΣΙΙ ώστε να τρέχουν με την ίδια ταχύτητα και να μεγιστοποιείται έτσι η κβαντική απόδοση της φωτοσύνθεσης.

Μελέτη του μηχανισμού φωτοσυνθετικής παραγωγής υδρογόνου (H₂).

Πρόοδος κατά το 2009

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); 1-10³ 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 ΙΙ (ΦΣΙΙ) κατά τη διάρκεια της δυναμικής μετάβασης από την φωτοσυνθετική κατάσταση Ι στην ΙΙ, ενισχύοντας την υπόθεση “του μοντέλου της κινητής φωτοσυλλεκτικής αντένας” κατά την μετάβαση από φωτοσυνθετική κατάσταση Ι στην ΙΙ

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Tsimilli-Michael M, Stamatakis K, Papageorgiou GC (2009) 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 PHOTOSYNTHESIS RESEARCH 99, 243-255

Björn LO, Papageorgiou GC, Blankenship RE, Govindjee (2009) A viewpoint: Why chlorophyll *a*? Photosynth Res 99:85-98

Kaňa R, Prášil O, Komárek O, Papageorgiou GC, Govindjee (2009) Spectral characteristic of fluorescence induction in a model cyanobacterium, *Synechococcus* sp. (PCC 7942) Biochim Biophys Acta 1787: 1170-1178

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Επιμέλεια εκδόσεων επιστημονικών βιβλίων:

Special issue of the journal Current Science on “Global Issues and Photosynthesis (invited editors: Papageorgiou GC, Govindjee, Tripathy BC).

Papageorgiou GC and Govindjee (eds) Chlorophyll Fluorescence: A Signature of Photosynthesis, 2010 (Springer, ISBN 978-90-481-3882-1). (Είναι επανατύπωση, σε softcover, του βιβλίου που

εκδόθηκε ως hardcover από τον Springer το 2004 (ISBN 978-1-4020-3217-2) και σε ηλεκτρονική μορφή (e-ISBN: 978-4020-3218-9)

Parageorgiou GC, Stamatakis K (2010, in press) Chlorophyll fluorescence: A sensitive reporter of osmotic properties and permeability properties of cyanobacterial cells. *In*: Bagchi SN, Kleiner D, Mohanty P (eds) Protocols on Algal and Cyanobacterial Research, Narosha Publishing, New Delhi.

Parageorgiou GC (2010, in press) Fluorescence emission from the photosynthetic apparatus. *In*: Photosynthesis: A Comprehensive Treatise, Physiology, Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology. Eaton-Rye JJ and Tripathy BC (eds), Springer

Κρίσεις επιστημονικών δημοσιεύσεων:

Γ.Χ. Παπαγεωργίου: BMC[1], Current Sci (3), J Photobiol[1], J Plant Physiol [1], PNAS [1], Photosynthetica [6]

Επιστημονικές διακρίσεις και βραβεία:

Παπαγεωργίου ΓΧ

(α) Honorary member of the Oxygen Club of California.

(β) Associate Editor of Photosynthetica (Springer; print version ISSN: 0300-3604; electronic version ISSN: 1573-9058; από 12 / 2009)

Πρόσκληση από το Laboratory of Photosynthesis, Institute of Microbiology, Acad Sciences Czech Republic για πειραματική συνεργασία με Prášil O, Kaňa R, and Jeřábek O, & Govindjee. (Δρ. Γ. Χ. Παπαγεωργίου)

Μέλος της Συντονιστικής Επιτροπής (Στασινοπούλου Χ, Ινστιτούτο Βιολογίας / Βαγιάκη Α, Ινστιτούτο Πυρηνικής Φυσικής, Παπακωνσταντίνου Η, Ινστιτούτο Φυσικής Χημείας/ Παπαγεωργίου ΓΧ, Ινστιτούτο Βιολογίας. Το ακαδημαϊκό έτος 2009 – 2010 είναι το 5ο έτος λειτουργίας του κύκλου.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

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

Παράγοντες απήχησης (για 3 δημοσιεύσεις): 8,113

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 18

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 39

h-factor: 6

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)

Δημήτρης Πολυχρονόπουλος, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής (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 προβιωτική /πρωτοβιωτική εξέλιξη ως αυτοοργάνωση.

Πρόοδος κατά το 2009

Σε προηγούμενη εργασία μας είχε μελετηθεί η χωροταξική κατανομή μεταθετών στοιχείων Alu και LINE1 στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε πρόσφατη μελέτη περιλαμβάνουμε μια αντιπροσωπευτική συλλογή οργανισμών από μακρυνές ταξινομικές ομάδες, καθώς και το σύνολο των τύπων μεταθετών στοιχείων (ΜΣ) των οποίων οι πληθυσμοί επιτρέπουν παρόμοια εξέταση. Εντοπίστηκε σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων ότι ακολουθείται κατανομή αποστάσεων (μεταξύ γειτονικών ΜΣ της ίδιας οικογένειας) τύπου «νόμου δύναμης», που οδηγεί σε γραμμική καμπύλη σε διπλή λογαριθμική κλίμακα. Αυτή η μορφή κατανομής είναι χαρακτηριστική της ύπαρξης «συσχετίσεων μακράς εμβέλειας» και μορφοκλασματικότητας. Έχουμε προτείνει πρότυπο που βασίζεται σε πειραματικά επιβεβαιωμένους μηχανισμούς γονιδιωματικής δυναμικής το οποίο προσομοιούμενο σε υπολογιστή αναπαράγει τις παρατηρούμενες κατανομές τύπου «νόμου δύναμης». Το επεκτείναμε ώστε να περιλαμβάνει τον τύπο εξέλιξης των DNA-ΜΣ (που εδώ μελετάμε για πρώτη φορά). Επίσης, επιβεβαιώσαμε την αληθοφάνεια της εξήγησης των παρατηρούμενων κατανομών βάσει του προτεινόμενου προτύπου, ελέγχοντας την έκταση της ευρισκόμενης γραμμικότητας σε διαφορετικές γονιδιωματικές περιοχές όπου οι προβλέψεις του μοντέλου είναι διαφορετικές. Η εμφάνιση μορφοκλασματικής κατανομής στο γονιδίωμα στοιχείων πρόσφορων για γεγονότα ανασυνδυασμού και άλλες μορφές μοριακής αναγνώρισης,

όπως είναι τα ΜΣ γενικά, είναι ενδεχόμενο να συμβάλει στην υιοθέτηση από την χρωματίνη του πρότυπου της “fractal globule”, όπως πρόσφατα δείχθηκε, και το οποίο φαίνεται να προσδίδει στο γονιδίωμα σημαντικά λειτουργικά πλεονεκτήματα.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

Papageorgiou S. (2009). A biophysical mechanism may control the collinearity of *Hoxd* genes during the early phase of limb development Hum. Genomics 3, 275-280.

Sellis D., Almirantis Y. (2009). Power-laws in the genomic distribution of coding segments in several organisms: an evolutionary trace of segmental duplications, possible paleopolyploidy and gene loss. Gene 447, 18-28.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

S. Papageorgiou ‘An explanation of the puzzling *Hox* gene collinearity’ 4th Conference of the Hellenic Society for Computational Biology and Bioinformatics, 18-20 December 2009, NHRF, Athens.

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)

Κριτής επιστημονικών εργασιών στα περιοδικά: BMC Evolutionary Biology, BMC Genomics, GENE, Journal of Theoretical Biology (Ι.Αλμυράντης)

S. Papageorgiou ‘Expression collinearity of *Hox* genes: Experiments and Theory’ Complex Systems and Applications (COSA) Seminar, 23 Φεβρουαρίου 2009, Ινστιτούτο Φυσικοχημείας, ΕΚΕΦΕ ‘Δημόκριτος’

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση): 2,578

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 24

Βιβλιογραφικές Αναφορές 2006- 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 75

h-factor: 10

Ερευνητικό Έργο: Δομή Πρωτεϊνών και Μοριακή Μοντελοποίηση

Προσωπικό

Μεταξία Βλάση, Ερευνήτρια Α'

Δημήτρης Βλαχάκης, Μεταδιδακτορικός Συνεργάτης

Αθανάσιος Τάρτας, Συνεργαζόμενος Μεταπτυχιακός Φοιτητής - Ολοκλήρωσε

Διαμαντής Σελλής, Πτυχιούχος Συνεργάτης

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

Τα τρέχοντα ερευνητικά μας ενδιαφέροντα εστιάζονται σε:

1. Μελέτη της δομής πρωτεϊνών με έμφαση στις πρωτεΐνες επαναλήψεων/προτύπων πρωτεϊνικής αλληλεπίδρασης, με στόχο την διερεύνηση του προβλήματος της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης. Η προσέγγιση που ακολουθείται περιλαμβάνει κυρίως τεχνικές Δομικής Βιοπληροφορικής (όπως: *in silico* μοριακή μοντελοποίηση δομής πρωτεϊνών με ομόλογη μοντελοποίηση και threading, προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, docking, κ.α)
2. Μελέτη της μοριακής δυναμικής (ΜΔ) πρωτεϊνών *in silico* και ανάπτυξη υπολογιστικών εργαλείων για προσομοιώσεις ΜΔ πρωτεϊνών σε διάλυμα και ανάλυσή τους.
3. Μοντελοποίηση δομής ενζύμων ιατρικού και βιοτεχνολογικού ενδιαφέροντος και *in silico* σχεδιασμός αναστολέων με εφαρμογή τεχνικών βασισμένου-στη-δομή σχεδιασμού φαρμάκων (structure-based drug design).

Πρόοδος κατά το 2009

1) *In silico* μοντελοποίηση της δομής επαναλήψεων RS Διπεπτιδίων

Επαναλήψεις Αργινίνης-Σερίνης (RS) έχουν εντοπιστεί σε πληθώρα πρωτεϊνών διαφόρων λειτουργιών και εμπλέκονται σε πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις. Σε προηγούμενη εργασία μας (Palaiomytilou et al., 2008) μελετήσαμε τη δομική ευκινησία TPR επαναλήψεων τόσο με πειραματικές μεθόδους όσο και με *in silico* προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής. Πρόσφατα, από εργασία της ομάδας του συνεργάτη μας Τ. Γιαννακούρου, βρέθηκε ότι φωσφορυλίωση σερίνης μεταβάλλει τη συμπεριφορά στο διάλυμα της πρωτεΐνης RS επαναλήψεων, LBR (lamin b receptor).

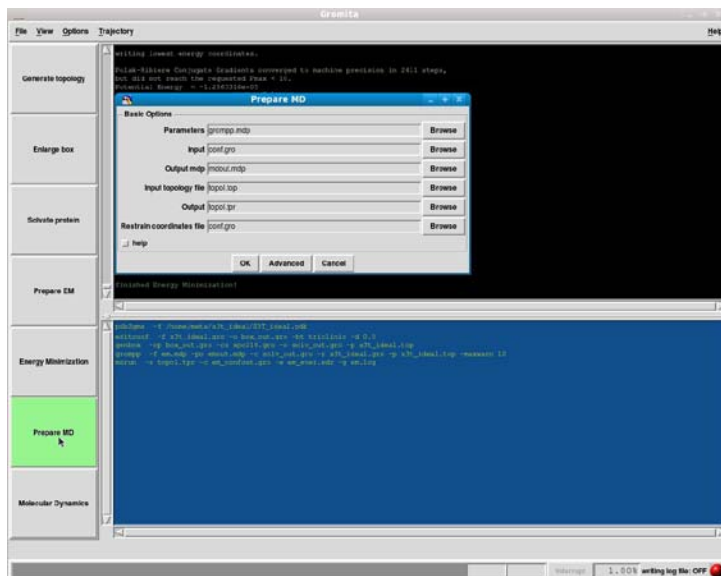
Στην παρούσα εργασία και με στόχο τη διαλεύκανση του ρόλου της φωσφορυλίωσης σερίνης στη διαμόρφωση RS πεπτιδίων, εφαρμόσαμε προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής (ΜΔ) διάρκειας 200ns σε φωσφορυλιωμένα και μή-φωσφορυλιωμένα πεπτίδια τεσσάρων- και πέντε- επαναλήψεων RS που αντιστοιχούν στην RS περιοχή της human και chicken orthologue της LBR, αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις έγιναν τόσο με χρήση εμπορικού πακέτου προσομοίωσης ΜΔ (MOE) όσο και του προγράμματος Gromacs μέσω ειδικού GUI που αναπτύξαμε πρόσφατα στο εργαστήριο (Sellis et al. 2009; βλ. και παρακάτω). Ανάλυση των προσομοιώσεων έγινε με χρήση υπολογιστικών προγραμμάτων που έχουμε αναπτύξει στο εργαστήριο και τα οποία εφαρμόσαμε και στην ανάλυση προσομοιώσεων ΜΔ της πρωτεΐνης TPR επαναλήψεων, Ssn6 (Palaiomytilou et al. 2008).

Η μελέτη μας έδειξε ότι η φωσφορυλίωση οδηγεί σε δομικές αλλαγές του τύπου **order-disorder**, πράγμα που έχει επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία και για την human ASF/SF2 πρωτεΐνη (οκτώ RS επαναλήψεις), γεγονός που συνηγορεί στο ότι η επαγόμενη από φωσφορυλίωση δομική ευκινησία είναι γενικό γνώρισμα των RS περιοχών και πιθανόν συνεισφέρει στη μοριακή αναγνώριση και την αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες (*Manuscript in preparation*).

Πρόταση για παρεμφερή μελέτη και άλλου τύπου τροποποιήσεων επαναλήψεων αμινοξέων έχουμε υποβάλει για χρηματοδότηση στο πλαίσιο του προγράμματος «ΘΑΛΗΣ» (βλ. Προτάσεις που έχουν υποβληθεί).

2) Ανάπτυξη Υπολογιστικού Εργαλείου για Προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής Πρωτεϊνών σε Διάλυμα

Στο πλαίσιο του προγράμματος ΔΗΜΟΚΡΕΥΝΑ αναπτύξαμε το υπολογιστικό πρόγραμμα γραφικών (GUI: Graphical User Interface), Gromita, για εφαρμογή του προγράμματος προσομοιώσεων ΜΔ πρωτεϊνών, Gromacs. Κατά το 2009 αναπτύξαμε μία νέα έκδοση του προγράμματος Gromita (Εικ. 1), η οποία αποτελεί το μοναδικό GUI που είναι συμβατό με την τελευταία και πιο εξελιγμένη έκδοση του Gromacs (v. 4). Επιπλέον, κατασκευάσαμε σχετική ιστοσελίδα (<http://bio.demokritos.gr/gromita>) όπου συμπεριλαμβάνονται και οδηγίες χρήσης (manual) και εγκατάστασης του προγράμματος.

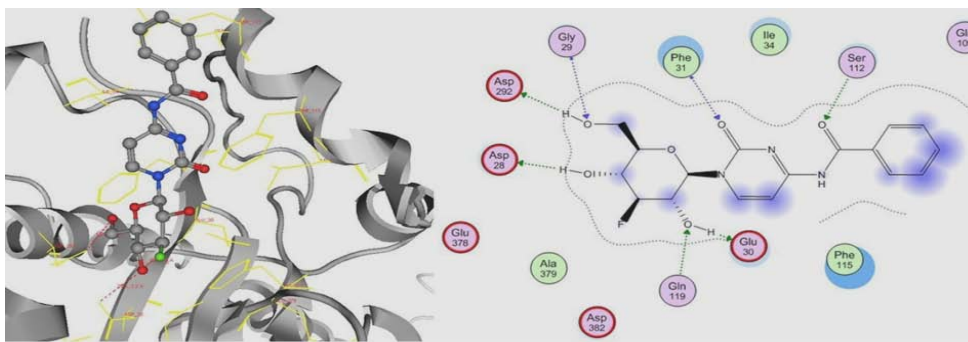


Εικ. 1. Το παραθυρικό περιβάλλον του προγράμματος Gromita (βλ. Sellis et al., *Bioinformatics & Biology Insights* 2009) που αναπτύξαμε για προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής (ΜΔ) πρωτεϊνών.

Τη νέα έκδοση του Gromita δημοσιεύσαμε στο περιοδικό *Bioinformatics & Biology Insights* (βλ. Sellis et al. 2009).

3) Μοριακή μοντελοποίηση αναστολέων ενζύμων ιατρικού ενδιαφέροντος

3α) Με χρήση τεχνικών στόχευσης (docking) σε συνδυασμό με προσομοιώσεις ΜΔ δείξαμε ότι μια σειρά συνθετικών Fluoro-Pyranosyl νουκλεοσιδίων στοχεύουν στο ενεργό κέντρο του ενζύμου PARN (poly(A)-specific ribonuclease) του ανθρώπου (βλ. Εικ. 2). Τα *in silico* αποτελέσματά μας, σε συνδυασμό με *in vitro* πειράματα αναστολής της PARN από τους συνεργάτες μας, δείχνουν ότι η PARN είναι ένας πιθανός μοριακός στόχος τέτοιων ενώσεων και εξηγούν προγενέστερα *in vivo* πειράματα αναστολής σε διάφορες καρκινικές σειρές. Τέτοιου είδους ενώσεις μπορούν επομένως να αποτελέσουν τη βάση για την ανάπτυξη νέων αναστολέων της PARN με πιθανές εφαρμογές στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων. Η εργασία μας αυτή δημοσιεύθηκε στο *Biochemistry* (βλ. Balatsos et al., 2009). Πειράματα docking μιας νέας σειράς συνθετικών νουκλεοσιδίων στο ενεργό κέντρο της PARN είναι σε εξέλιξη.



Εικ. 2. (Αριστερά): Μοριακή μοντελοποίηση ενός πιθανού αναστολέα (ένωση A6) (σε ball-and-stick αναπαράσταση) στο ενεργό κέντρο του ενζύμου PARN του ανθρώπου (σε ribbon αναπαράσταση) όπως προέκυψε από *in silico* πειράματα στόχευσης (docking) σε συνδυασμό με προσομοιώσεις ΜΔ. (Δεξιά): Λεπτομέρεια των αλληλεπιδράσεων: ο προσανατολισμός του A6 είναι κατάλληλος ώστε να επιτρέπει αλληλεπιδράσεις με φορτισμένα αμινοξέα (Asp28, Asp292 και Glu30) του ενεργού κέντρου του ενζύμου εξηγώντας έτσι την παρεμποδιστική δράση του (βλ. **Balatsos et al., Biochemistry 2009**)

3β) Με στόχο την **ανάπτυξη νέων αντικών φαρμάκων, σχεδιάσαμε *in silico* μια νέα σειρά πιθανών αναστολέων της RNA-ελικάσης του ιού Dengue** (τύπος II). Για τον σχεδιασμό χρησιμοποιήσαμε τεχνικές βασισμένου-στη δομή σχεδιασμού φαρμάκων που περιλαμβάνουν την τεχνική επέκτασης (growing) μέσω multi fragment search εκμεταλλευόμενη την κρυσταλλική δομή της ομόλογης ελικάσης του ιού HCV. Αξιολόγηση από πλευράς χημικής σύνθεσης της ένωσης αυτής θα γίνει σε συνεργασία με τον Δ. Βουρλούμη (ΙΦΧ).

Προτάσεις (δύο) σχετικές με τη μοριακή μοντελοποίηση ενζύμων ιατρικού ενδιαφέροντος και αναστολέων τους υποβλήθηκαν για χρηματοδότηση στο πλαίσιο του προγράμματος «ΘΑΛΗΣ» (βλ. Προτάσεις που έχουν υποβληθεί)

- 4) Το μοντέλο δομής του ενζύμου HU (histone-like binding protein) από το θερμόφιλο βακτήριο *Thermoplasma volcanium* (HUTvo) που είχαμε κατασκευάσει σε προηγούμενη εργασία μας με εφαρμογή τεχνικών ομόλογης μοντελοποίησης *in silico*, σε συνδυασμό με πειραματικές μελέτες θερμοσταθερότητας, **δημοσιεύθηκε στο *Extremophiles*** (βλ. **Orfaniotou et al., 2009**).

Πρωτότυπες δημοσιεύσεις 2009

Sellis, D., Vlachakis, D., Vlassi, M. (2009) Gromita: A fully integrated graphical user interface to Gromacs 4. *Bioinformatics & Biology Insights* 3, 99-102

Balatsos, N., Vlachakis, D., Maragozidis, P., Anastasakis, D., Kyritsis, A., Vlassi, M., Koumiotis, D., Stathopoulos, C (2009) Competitive Inhibition of Human Poly(A)-Specific Ribonuclease (PARN) by Synthetic Fluoro-Pyranosyl Nucleosides. *Biochemistry* 48(26), 6044-6051

Orfaniotou F, Tzamalís 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* 13(1), 1-10.

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Vlachakis D, Vlassi M (2009) «Molecular modeling of a novel series of Dengue virus (typeII) helicase potential inhibitors, by a de novo structure-based drug design approach». 34th FEBS Congress, July 4-9, 2009, Prague, Czech Republic. Abstract in FEBS J. 276:171

Vlassi, M (2009) «Research Activities related to Bioinformatics & Computational Biology at NCSR "Demokritos"», Meeting of the Hellenic Society of Computational Biology & Bioinformatics (HSCBB) –GSRT-ELIXIR, 30-31 March, 2009, Athens, Greece.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Μέλος του Εθνικού δικτύου του «INSTRUCT» («INSTRUCT: An Integrated Structural Biology

Infrastructure for Europe»

Μέλος του Εθνικού δικτύου του BE/OP-XFEL (Network to Optimize use of the European X-FEL by the Greek Research Community)

Μέλος του δικτύου «Κέντρο Κρυσταλλογραφίας Μακρομορίων» (Centre for crystallographic Studies of macromolecules)

Κριτής (reviewer) στο Διεθνές περιοδικό με κριτές *Theoretical Chemistry Accounts* (1 εργασία)

Μ. Βλάση (2009) «Ανάπτυξη Υπολογιστικών Εργαλείων για Προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής Πρωτεϊνών σε Διάλυμα». Ημερίδα «ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΗΜΟΕΡΕΥΝΑΣ», 1-12-2009, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Μάθημα με τίτλο: «Βασικές Αρχές Κρυσταλλογραφίας Ακτινών-Χ Εφαρμογές στη Δομή Πρωτεϊνών» στο πλαίσιο του Διατμηματικού Μαθήματος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης "Κλινική Βιοχημεία - Μοριακή Διαγνωστική" του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ώρες διδασκαλίας = 3, Αριθμός διδασχθέντων = 15.

Μάθημα με τίτλο «Δομική Βιολογία: Κρυσταλλογραφία – NMR» στο πλαίσιο του Διατμηματικού Μαθήματος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Εξειδίκευσης «Εισαγωγή στην Ερευνητική Μεθοδολογία» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ώρες διδασκαλίας = 3, Αριθμός διδασχθέντων = 15.

Ο **Α. Τάρτας ολοκλήρωσε επιτυχώς το διδακτορικό του** το Μάρτιο 2009 από το Τμήμα Χημείας του Παν/μίου Πατρών με τίτλο «Βιοχημικός & Δομικός Χαρακτηρισμός του Τμήματος TPR Επαναλήψεων του Μεταγραφικού Παράγοντα Ssn6 του *S. cerevisiae*».

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

Πρόεδρος της επιτροπής για την Υπολογιστική & Δικτυακή Υποστήριξη του IB

Επίβλεψη εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής του Μεταπτυχιακού φοιτητή IB, Α. Τάρτα (ολοκληρώθηκε με την απονομή τίτλου Διδάκτορα από το Παν. Πατρών: Μάρτιος 2009)

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 στο πλαίσιο του προγράμματος ΕΠΑΝ.

Υπεύθυνη για τη χρήση κοινών οργάνων I.B. (π.χ. shaking incubator κ.α)

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 2 δημοσιεύσεις): 5,973

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 32

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 113

h-factor: 11

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

Σημείωση 1:

- (i) Εγκρίθηκε στις 5-1-2010 πρόγραμμα με τίτλο *Δημιουργία Εθνικού Ερευνητικού Δικτύου για την αξιοποίηση των Ερωπαϊκών Ερευνητικών Υποδομών X-FEL*, χρηματοδοτούμενο από ΓΓΕΤ και Επιστημονική Υπέθυνη από το ΕΚΕΦΕ «Δ» την Δρα Μ. Βλάση. (Συντονιστής του προγράμματος: Μ. Κοκκινίδης, ΙΤΕ & Παν. Κρήτης)
Διάρκεια: 20/1/2010-20/7/2010
Συνολική Χρηματοδότηση Προγράμματος: 125.000 €
Συνολική χρηματοδότηση(εργαστηρίου): 22.200 €
Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 0 €.
Μέρος του προϋπολογισμού αφορά στη διοργάνωση workshop για το XFEL που θα διοργανωθεί στο ΕΚΕΦΕ «Δ», 18-19 Ιουνίου, 2010 (Υπ. Μ. Βλάση).
- (ii) Εγκρίθηκε πρόγραμμα με τίτλο *INSTRUCT: An Integrated Structural Biology Infrastructure for Europe*, χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ (ΕΥ/ ESFRI/ FP7) με συντονιστή τον Καθ. D. Stuart, (Univ. of Oxford). Η Δρ. Μ. Βλάση είναι μέλος του Ελληνικού Δικτύου INSTRUCT, το οποίο συμμετέχει ως “affiliated”.

Σημείωση 2 : Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση:

- (i) πρόταση με τίτλο *Strengthening and sustaining research capacity in Design and synthesis of nanocarriers and bioactive molecules with potential pharmaceutical application in the NCSR «Demokritos»* στο πλαίσιο του προγράμματος FP7-REGPOT-2010-1 (υποβλήθηκε το Δεκέμβριο 2009)
- (ii) πρόταση στο πλαίσιο του προγράμματος ΘΑΛΗΣ με τίτλο *Εγγενώς Εύκαμπτες Πυρηνικές Πρωτεΐνες: Μια Ολοκληρωμένη in vitro, in vivo και in silico Ανάλυση με Συνδυασμό Τεχνολογιών Αιχμή* (Μ. Βλάση, μέλος ΚΕΟ, Συντονιστής: Σ. Γεωργάτος, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων). (Υποβλήθηκε το Φεβρουάριο 2010)
- (iii) πρόταση στο πλαίσιο του προγράμματος ΘΑΛΗΣ με τίτλο *Κυτταρική σηματοδότηση στα βακτήρια: Από την κατανόηση των βιοχημικών και μοριακών μονοπατιών του συστήματος AtoS/AtoC στην ανάπτυξη εξειδικευμένων αντιμικροβιακών ουσιών* (Μ. Βλάση: μέλος ΚΕΟ, Συντονιστής: Μ. Κυριακίδης, ΑΠΘ). (Υποβλήθηκε το Δεκέμβριο 2009)
- (iv) πρόταση στο πλαίσιο του προγράμματος ΘΑΛΗΣ με τίτλο *Δυσλειτουργία των Μιτοχονδρίων στα Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα* (Μ. Βλάση: μέλος ΚΕΟ, Συντονιστής: Α. Πλαϊτάκης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης). (Υποβλήθηκε το Φεβρουάριο 2010)

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

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** νέων βιοδραστικών ενώσεων, **ραδιοεπίσημανσης** και **βιολογικής αξιολόγησης** σε κατάλληλα συστήματα.

Πρόοδος κατά το 2009

Το 2009 ολοκληρώθηκε και δημοσιεύτηκε η εφαρμογή μεθόδου NMR για την ανίχνευση αλληλεπιδράσεων του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (β-AP) με μικρά μόρια - πιθανούς παρεμποδιστές της συσσωμάτωσής του σε τοξικά ολιγομερή. Ανιχνεύθηκαν - για πρώτη φορά με NMR - αλληλεπιδράσεις του β-AP με την χρωστική θειοφλαβίνη T, την ορμόνη μελατονίνη, και την αντιοξειδωτική πολυφαινόλη ολεουροπεΐνη, συστατικό του ελαιολάδου. Σε συνδυασμό με τις μελέτες NMR έγινε επίσης εκτεταμένη μελέτη με φασματοπολαριμετρία κυκλικού διχρωισμού (CD) διαλυμάτων β-AP παρουσία διαφόρων ενώσεων που πιθανόν να αλληλεπιδρούν με το β-AP και να επηρεάζουν την πορεία της συσσωμάτωσής του. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κουρκουμίνη, συστατικό του μπαχαρικού κάρυ, για την οποία διαπιστώθηκε για πρώτη φορά φασματοσκοπικά με CD και NMR η αλληλεπίδρασή της με το β-AP (Δημοσίευση υπό συγγραφή). Στον τομέα των βιοδραστικών πεπτιδίων η ομάδα συμμετείχε επίσης στην δομική ανάλυση με NMR πεπτιδικών παραγώγων επισημασμένων με κατάλληλο ραδιοϊσότοπο για μελέτες βιοκατανομής, και διερεύνηση του μηχανισμού δράσεώς τους, όπως της νευροπροστατευτικής ουμανίνης επισημασμένης με ^{125}I , καθώς και του νευροπεπτιδίου μπομπεσίνης και του ανοσοπεπτιδίου θυμοσίνης επισημασμένων με $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Στο πεδίο της ανάπτυξης ραδιοφαρμάκων για επίσημανση στόχων στον οργανισμό που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες, δοκιμάστηκε με επιτυχία το ήδη χαρακτηρισμένο σύμπλοκο παραγώγου του αντικαρκινικού παράγοντα 2(4'-αμινοφαινυλο)βενζοθειαζολίου με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια με MCF-7 όγκο. Το σύμπλοκο συγκεντρώθηκε εκλεκτικά στον όγκο σε ποσοστό που επέτρεψε την καθαρή απεικόνισή του με γ-κάμερα. Στο ίδιο πεδίο, συνεχίστηκε η σύνθεση και χαρακτηρισμός νέων σταθερών συμπλόκων του τρικαρβονικού πυρήνα $\text{M}(\text{CO})_3^+$ ($\text{M} = \text{Re}, ^{99\text{m}}\text{Tc}$) με ποικιλία τριοδοντικών υποκαταστατών με άτομα δότες SNO και NNO, αλλά και διοδοντικών με άτομα δότες NN. Με την προσάρτηση του κατάλληλου φαρμακοφόρου μορίου, όπως της κινάζολίνης, του WAY-100635 και της νορφλοξασίνης, οι πρότυπες αυτές δομές οδήγησαν στην δημιουργία συμπλόκων για την απεικόνιση αντίστοιχα του υποδοχέα EGF, του υποδοχέα $\text{HT}_{1\text{A}}$ της σεροτονίνης, καθώς και την διάκριση της μόλυνσης από την άσηπτη φλεγμονή. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση συμπλόκου του τρικαρβονικού $\text{M}(\text{CO})_3^+$ ($\text{M} = \text{Re}, ^{99\text{m}}\text{Tc}$) πυρήνα με δικετόνη και η επακόλουθη

σύνθεση συμπλόκου της διφαινυλοδικετόνης κουρκουμίνης. Το σύμπλοκο της κουρκουμίνης παρουσιάζει εκλεκτικότητα για τις αμυλοειδείς πλάκες της νόσου Alzheimer (Δημοσίευση υπό συγγραφή) και ενισχύει την δραστηριότητα της ομάδας στο πεδίο της ανάπτυξης ραδιοδιαγνωστικού για την νόσο Alzheimer.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις 2009

Benaki, D., Stathopoulou, K., Leondiadis, L., Ferderigos, N., Pelecanou*, M., Mikros, E. (2009) Study of the interaction of the β -amyloid peptide of with small molecules employing transferred NOEs. J. Pept. Sci. 15, 435-41

Gourni, E., Bouziotis, P., Benaki, D., Loudos, G., Xanthopoulos, S., Paravatou-Petsotas, M., Mavri-Vavagianni, M., Pelecanou, M., Arhimandritis, S.C., Varvarigou, A. (2009) Structural Assessment and Biological Evaluation of Two New N₃S Bombesin Derivatives. J. Med. Chem. 52, 4234-4246

Evangelou, A., Zikos, C., Benaki, D., Pelecanou, M., Bouziotis, P., Papadopoulos, M., Borovickova, L., Vesela, I., Elbert, T., Kunešová, G., Pirmettis, I., Paravatou-Petsotas, M., Slaninová, J., Livaniou, E. (2009) In vitro binding and in vivo biodistribution studies of the neuroprotective peptide humanin using [125I]humanin derivatives. Peptides 30, 2409-2417

Manta, S., Tzioumaki, N., Tsoukala, E., Panagiotopoulou, A., Pelecanou, M., Balzarini, J., Komiotis, D. (2009) Unsaturated dideoxy fluoro-ketopyranosyl nucleosides as new cytostatic agents: A convenient synthesis of 2,6-dideoxy-3-fluoro-4-keto- β -d-glucopyranosyl analogues of uracil, 5-fluorouracil, thymine, N-4-benzoyl cytosine and N-6-benzoyl adenine. Eur. J. Med. Chem. 44, 4764-4771

Kyprianidou, P., Tsoukalas, C., Patsis, G., Papagiannopoulou, D., Nicolici, N., Jankovic, D., Djokic, D., Raptopoulou, C., Pelecanou, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I. (2009) 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. Polyhedron 28, 3171-3176

Bourkoula, A., Paravatou-Petsotas, M., Papadopoulos, A., Santos, I., Pietzsch, H.J., Livaniou, E., Pelecanou, M., Papadopoulos, M., Pirmettis, I. (2009) Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl]quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging. Eur. J. Med. Chem. 44 4021-4027

Karagiorgou, O., Papagiannopoulou, D., Kyprianidou, P., Patsis, G., Panagiotopoulou, A., Tsoukalas, C., Raptopoulou, C., Pelecanou, M., Pirmettis, I., Papadopoulos, M. (2009) 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. Polyhedron 28, 3317-3321

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Sagnou, M., Tsoukalas, C., Triantis, C., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., Pirmettis, I., Pelecanou*, M., Papadopoulos, M. (2010) A new tricarbonyl *fac*-M(acac)(isc)(CO)₃ complex (M = Re, ^{99m}Tc) with acetylacetonate (acac) and isocyanide (isc) in a 2+1 combination. Inorg. Chim. Acta, available online (imp. fact: 1.94)

Papagiannopoulou, D., Makris, G., Tsoukalas, C., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., Pelecanou, M., Pirmettis, I., Papadopoulos, M. S. (2010) Rhenium(I) and technetium(I) *fac*-M(NSO)(CO)₃ (M = Re, ^{99m}Tc) tricarbonyl complexes, with a tridentate NSO bifunctional agent: Synthesis, structural characterization, and radiochemistry. Polyhedron 29, 876-880 (imp. fact: 1.801)

Chiotellis, A., Tsoukalas, C., Pelecanou, M., Pirmettis, I., Papadopoulos, M. New ^{99m}Tc(CO)₃(NNO) complexes in the development of 5-HT_{1A} receptor imaging agents. Eur. J. Med. Chem., in press (imp. fact: 2.882)

Tzanopoulou, S., Sagnou M., Paravatou-Petsotas M., Gourni, E., Loudos, G. Xanthopoulos, S., Lafkas, D., Kiaris, H., Varvarigou, A., Pirmettis, I., Papadopoulos, M., Pelecanou M. Evaluation of Re and

^{99m}Tc complexes of 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole as potential breast cancer radiopharmaceuticals. J. Med. Chem., *in press* (imp. fact: 4.898)

Αρθρα σε Βιβλία και Τόμους Πρακτικών Συνεδρίων

D. Benaki, C. Zikos, P.Klimentzou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, E. Livaniou, M. Pelecanou (2009). NMR Structural Analysis of the ^{185/187}Re=O Complex of a Thymosin Alpha1 Derivative. In "Collection Symposium Series, Biological Active Peptides, XIth Conference, Prague, Czech Republic" (J. Slaninova, eds) vol. 11, p. 9-12, 2009

E. Gourni, P. Bouziotis, D. Benaki, G. Loudos, S. Xanthopoulos, M. Pelecanou, S.T. Archimandritis, A. D. Varvarigou (2009). Assessment and Biological Evaluation of two N3S Bombesin Derivatives. In "Collection Symposium Series, Biological Active Peptides, XIth Conference, Prague, Czech Republic" (J. Slaninova, eds) vol. 11, p. 40-42, 2009

A. Evangelou, C. Zikos, D. Benaki, M. Pelecanou, P Bouziotis, M. Papadopoulos, L. Borovičková, I. Veselá, T. Elbert, G. Kunešová, I. Pirmettis, M. Paravatou-Petsotas, J. Slaninová, E. Livaniou (2009). *In Vitro* and *In Vivo* Studies of the Neuroprotective Peptide Humanin Using ¹²⁵I-Radiolabeled Humanin Derivatives. In "Collection Symposium Series, Biological Active Peptides, XIth Conference, Prague, Czech Republic" (J. Slaninova, eds) vol. 11, p. 34-36, 2009

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

D. Benaki, C. Zikos, P.Klimentzou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, E. Livaniou, M. Pelecanou (2009). NMR Structural Analysis of the ^{185/187}Re=O Complex of a Thymosin Alpha1 Derivative. XIth Czech and Slovak National Conference on Biologically Active Peptides, April 22-24, 2009, Prague, Czech Republic.

E. Gourni, P. Bouziotis, D. Benaki, G. Loudos, S. Xanthopoulos, M. Pelecanou, S.T. Archimandritis, A. D. Varvarigou (2009). Assessment and Biological Evaluation of two N3S Bombesin Derivatives. XIth Czech and Slovak National Conference on Biologically Active Peptides, April 22-24, 2009, Prague, Czech Republic.

A. Evangelou, C. Zikos, D. Benaki, M. Pelecanou, P Bouziotis, M. Papadopoulos, L. Borovičková, I. Veselá, T. Elbert, G. Kunešová, I. Pirmettis, M. Paravatou-Petsotas, J. Slaninová, E. Livaniou (2009). *In Vitro* and *In Vivo* Studies of the Neuroprotective Peptide Humanin Using ¹²⁵I-Radiolabeled Humanin Derivatives. XIth Czech and Slovak National Conference on Biologically Active Peptides, April 22-24, 2009, Prague, Czech Republic, 2009.

I. Veselá, D. Benaki, M. Pelecanou, T. Elbert. Tyrosine containing Peptide Resistent to Radiiodination. What is behind? 16th Workshop of the International Isotope Society-Central European Division: The synthesis and applications of isotopes and isotopically labelled compounds, Bad Soden, Germany, October 1-2, 2009

Kostomoiri M., Fragkouli A., Sagnou M., Skaltsounis L., Pelecanou M., Tsilibary E., Tzinia A. Oleuropein prevents the formation of extracellular amyloid β -peptide aggregates and leads to increased production of neuroprotective sAPPa, 2nd FEBS-MPST Advanced Lecture Course, Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets (2009).

Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες

Διάλεξη με τίτλο "Εισαγωγή στην Φασματοσκοπία NMR" στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού μαθήματος "Πρωτεϊνική Βιοτεχνολογία" του τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. (5 ώρες 6 μαθητές) (Μ. Πελεκάνου)

"Εφαρμογές του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού στην Ιατρική" Θερινό Σχολείο 2009, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" (1 ώρα, 20 μαθητές) (Μ. Πελεκάνου)

"Νόσος Alzheimer: Διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις" Ομιλία της Μ. Πελεκάνου στο πλαίσιο των τακτικών μηνιαίων συναντήσεων των συνταξιούχων ερευνητών του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" 12 Μαΐου 2009, Αμφιθέατρο Ινστιτούτου Επιστήμης Υλικών.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

Κριτής για τα περιοδικά British Journal of Pharmacology, Inorganic Chemistry, Journal of Medicinal Chemistry (Μ. Πελεκάνου)

Μέλος (Μ. Πελεκάνου) του ελληνικού δικτύου συμμετοχής στο πρόγραμμα INSTRUCT: An Integrated Structural Biology Infrastructure for Europe χρηματοδοτούμενο από το πρόγραμμα EU/ESFRI/ FP7 με συντονιστή τον Dr. D. Stuart, University of Oxford.

Μέλος (Μ. Πελεκάνου) της ομάδας του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" που συμμετέχει πρόγραμμα "Δημιουργία Εθνικού Ερευνητικού Δικτύου για την αξιοποίηση των Ευρωπαϊκών Ερευνητικών Υποδομών X-FEL." Το πρόγραμμα χρηματοδοτείται από την ΓΓΕΤ με συντονιστή τον Μ. Κοκκινίδη από το Πανεπιστήμιο της Κρήτης. Επιστημονική υπεύθυνος της ομάδας του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" Μεταξία Βλάση. Η χρηματοδότηση της ομάδας ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" από το πρόγραμμα είναι 22.200 € και αφορά κυρίως στην διοργάνωση workshop για το XFEL στο ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος", 18-19 Ιουνίου, 2010.

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

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 του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του IB (Μ. Πελεκάνου)

Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης του IB (Μ. Πελεκάνου)

Υπεύθυνη ασφαλείας του IB (Μ. Πελεκάνου)

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής υποψηφίων υποτρόφων του IB τον Οκτώβριο 2009 (Μ. Πελεκάνου)

Υπεύθυνη Χειρισμού Συνεστιακού Μικροσκοπίου (Μ. Σαγνού)

Υπεύθυνη Σεμιναρίων Μεταπτυχιακών Φοιτητών (Μ. Σαγνού)

Μέλος της Εξεταστικής Επιτροπής υποψηφίων υποτρόφων του IB τον Μάρτιο 2009 (Μ. Σαγνού)

Υπεύθυνη Τράπεζας Αίματος του ΕΚΕΦΕ "Δ" (Δ. Μπενάκη)

Παράγοντες απήχησης (για 7 δημοσιεύσεις): 18,597

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές):

Πελεκάνου Μ: 33

Σαγνού Μ: 14

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές):

Πελεκάνου Μ: 153

Σαγνού Μ: 44

h-factor:

Πελεκάνου Μ: 13

Σαγνού Μ: 6

Τρέχουσα Εξωτερική Χρηματοδότηση

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 Υπεύθυνη την Δρα Ε. Λιβανίου (ΙΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος")

Διάρκεια: 2008-2009

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 1.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 800 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Ανάπτυξη διαγνωστικού φαρμάκου για την νόσο Alzheimer*, χρηματοδοτούμενο από την Εθνική Τράπεζα και ASPIS BANK και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Μ. Πελεκάνου.

Διάρκεια: 2007-2010

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 30.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 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 2009: 500 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *Development of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals for sentinel node detection and cancer diagnosis*, χρηματοδοτούμενο από το International Atomic Energy Agency (IAEA) και Επιστημονικό Υπεύθυνο τον Δρα Ι. Πιρμεττή (ΙΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος")

Διάρκεια: 2008-2010

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 3.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 1.500 €.

Πρόγραμμα με τίτλο *EUropean Research initiative to develop Imaging Probes for early In-vivo Diagnosis and Evaluation of response to therapeutic Substances*, χρηματοδοτούμενο από την ΕΕ και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Α. Βαμβαρήγου (ΙΡΡΠ, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος")

Διάρκεια: 2008-12

Συνολικός προϋπολογισμός για την Ελλάδα: 318.000 €

Συνολική χρηματοδότηση για το εργαστήριο: 16.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 4.000 €

Σημείωση 1:

Εγκρίθηκε πρόγραμμα με τίτλο *Διαγνωστική απεικόνιση των αμυλοειδών πλακών της νόσου Alzheimer*, χρηματοδοτούμενο από το Κοινωφελές Ίδρυμα Ι. Λάτση ΓΓΕΤ και Επιστημονική Υπεύθυνη την Δρα Μ. Πελεκάνου.

Διάρκεια: 1/1/2010-31/12/2010

Συνολική Χρηματοδότηση Προγράμματος: 12.000 €

Χρηματοδότηση εργαστηρίου για το 2009: 0 €.

Σημείωση 2 : Έχουν υποβληθεί και είναι υπό κρίση στο πλαίσιο του προγράμματος ΘΑΛΗΣ 4 προτάσεις:

1. Βιοσύνθεση και γενετική επιλογή κυκλικών πεπτιδίων με εν δυνάμει θεραπευτικές ιδιότητες κατά της νόσου Alzheimer: Αναστολείς της συσσωμάτωσης της Αβ πρωτεΐνης (Συντονιστής: Ευστάθιος Γκόνος, Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών)

2. Σύνθεση τροποποιημένων πυρρολοκινολινικών και πυρρολοϊσοκινολινικών νουκλεοζιτών με αντική και αντικαρκινική δράση (Συντονιστής: Δημήτριος Κομιώτης, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)
3. Καινοτόμες τεχνικές απεικόνισης στην περιοχή συχνοτήτων THz για βιοϊατρικές εφαρμογές (Συντονιστής: Ηρακλής Αβραμόπουλος, Εθνικό Μετσόβειο Πολυτεχνείο)
4. Νέα οστεόφιλα ραδιοφάρμακα του ^{99m}Tc και του $^{186/188}\text{Re}$ για την απεικόνιση ή/και θεραπεία του καρκίνου και της φλεγμονής των οστών (Συντονιστής: Νικόλαος Ευσταθόπουλος, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών)

Επίσης στα πλαίσια του FP7-REGPOT-2010-1 (Regional Potential) είναι υπό κρίση πρόταση με τίτλο *Strengthening and sustaining research capacity in design and synthesis of nanocarriers and bioactive molecules with potential pharmaceutical applications in the NCSR Demokritos* (Συντονίστρια: Ειρήνη Μαυρίδου, Ινστιτούτο Φυσικοχημείας)

Στο πλαίσιο του NSRF 2007-2013 National Action: COOPERATION Sub-Action II: Large Scale Cooperative Projects έχει υποβληθεί πρόταση με τίτλο *Development and screening of novel beta amyloid peptide inhibitors for Alzheimer's disease* (Συντονίζον Ίδρυμα: The Goulandris Natural History Museum, GAIA Research Center, Bioanalytical Department)

Τέλος στο πλαίσιο του Προγράμματος "Ηράκλειτος" έχει υποβληθεί και είναι υπό κρίση πρόταση με τίτλο *Σύνθεση και χαρακτηρισμός συμπλόκων ενώσεων Ru(II). In vitro δειρεύνηση της βιολογικής τους δράσης* (Συντονιστής: Κωνσταντίνος Μεθενίτης, Χημικό Τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών)

ΜΟΝΑΔΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ

- *ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ*
- *ΕΚΤΡΟΦΕΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ*
- *ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ
ΣΑΡΩΣΗΣ LASER*
- *ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΟΡΙΩΝ ΚΑΙ
ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ*

ΤΡΑΠΕΖΑ ΙΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Προσωπικό

Ελένη Βαβουράκη, Ερευνήτρια Γ'

Στυλιανός Κάκκος, Τεχνικός

Στέφου Βασιλική, Τεχνικός (Βοηθός Νοσηλεύτρια)

Περιγραφή Εργαστηρίου – Ερευνητικά Ενδιαφέροντα

Η **Τράπεζα Ιστικών Μοσχευμάτων** συλλέγει ιστούς ανθρώπινης προέλευσης, τους επεξεργάζεται και παράγει μοσχεύματα για ιατρική χρήση. Λειτουργεί σύμφωνα με τα διεθνή σχετικά πρότυπα και προδιαγραφές των Ευρωπαϊκών Οδηγιών 23/2004, 17/2006 και 86/2006, του Διεθνούς Οργανισμού Ατομικής Ενέργειας και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. Μέλος της Ευρωπαϊκής Ένωσης Τραπεζών Ιστών, είναι η **μόνη στην Ελλάδα** Τράπεζα που επεξεργάζεται **ποικιλία ιστών** η δε τεχνογνωσία της στις επί μέρους διαδικασίες (**επεξεργασία ιστών, ραδιοαποστείρωση**) είναι μοναδική και συνεχώς βελτιώνεται. Λειτουργεί συνεχώς από 1971, οπότε και ιδρύθηκε μεταξύ των τριών πρώτων σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, και έχει διαθέσει πάνω από **42.000 συσκευασίες μοσχευμάτων** χωρίς ποτέ να αναφερθεί πρόβλημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ποιότητα των προϊόντων της. Το έργο της Τράπεζας είναι όλο μηχανογραφημένο και **πιστοποιημένο** σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο **ISO 9001/2000**.

Τα μοσχεύματα που παράγονται διατίθενται σε νοσηλευτικά ιδρύματα, κλινικές και ιατρικά εργαστήρια όλης της χώρας.

Οι δραστηριότητες της Τράπεζας, πολλές εκ των οποίων αποτελούν και **ερευνητικά ενδιαφέροντα** συνοψίζονται στην μελέτη δράσης των παραγομένων μοσχευμάτων, στην βελτίωση της υφισταμένης διαδικασίας παραγωγής, στην εισαγωγή νέων τεχνικών, και στην επεξεργασία νέων ιστών.

Μόνιμο μέλημά μας αποτελεί 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.

Η συνέχιση της συνεργασίας με την Οδοντιατρική σχολή, Παν/μίου Αθηνών είχε σαν αποτέλεσμα την δημοσίευση πρωτοτύπων εργασιών, και την συμμετοχή στην εκπόνηση διδακτορικών διατριβών.

Η διδακτορική διατριβή με θέμα: « Η επίδραση του PRP (πλούσιου σε αιμοπετάλια πηγματος) στο οστεοεπαγωγικό δυναμικό του DBM (απομεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας)», είναι στο στάδιο της συγγραφής.

Πρόοδος κατά το 2009

Στα πλαίσια της συνεργασίας της Τράπεζας με ιδιωτικό φορέα για προώθηση και διάθεση των οστικών από τα μοσχεύματα που παράγονται (εταιρεία ORTHOMEDICAL), παρελήφθησαν ιστοί (κεφαλές μηριαίου) από **125 δότες**. Οι ιστοί επεξεργάστηκαν, **παρήχθησαν 334 οστικά μοσχεύματα**, και **διετέθησαν 277 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.

Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις 2009

Markou N., Perelassi E., Vavouraki H., et al (2009). Treatment of Periodontal Endosseous Defects With Platelet-Rich Plasma Alone or in Combination with Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft: A Comparative Clinical Trial. Journal of Periodontology, Vol 80 (12), 1911- 1919.

Πρωτότυπα άρθρα που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση το 2010

Papaioannou, K., Markopoulou, C., Gioni V., Mamalis A. Vavouraki H., et al. Attachment and Proliferation of Human Osteoblast-Like Cells on Guided Bone Regeneration (GBR) Membranes in the Absence or Presence of Nicotine: An In Vitro Study International Journal of Oral and Maxillofacial Implants (IntJOMI). (I.F 1,972)

Markou, N., Pepelassi, E., Kotsovilis, S., Vavouraki, H., et al. Platelet- Rich plasma combined with Demineralized Freeze-dried bone allograft in the therapy of periodontal endosseous defects: report of two clinical cases. The Journal of the American Dental Association (JADA).(IF 1,849)

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Vavouraki H.N, Human tissue processed grafts, Biomaterial 2009. 5th international technology transfer days, 19 - 20 φεβρουαρίου 2009, Erfurt/Germany

Άλλες Δραστηριότητες στο Ινστιτούτο Βιολογίας

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

Μέλος Επιτροπής επιλογής προσωρινού προσωπικού της Τράπεζας.

Ξεnáγηση φοιτητών- μαθητών στις δραστηριότητες της Τράπεζας.

Άλλες Επιστημονικές Δραστηριότητες

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

Μέλος Ευρωπαϊκού Δικτύου Επιθεωρητών Τραπεζών Ιστών και Κυττάρων

(European Diploma in Human Tissue and Cells Banks Inspection, February- May 2009)

Συνεργασία με ΕΟΜ (Εθνικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων) και Υπουργείο Υγείας

Δίπλωμα Επαγγελματικής Κατάρτισης σε «ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ» Καποδιστριακό Παν/μιο Αθηνών (Οκτώβριος 2008-Ιούλιος 2009)

Παράγοντες απήχησης (για 1 δημοσίευση): 1,961

Βιβλιογραφικές Αναφορές για το 2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 7

Σύνολο βιβλιογραφικών αναφορών 2006-2009 (χωρίς αυτοαναφορές): 34

h-factor: 3

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 και RATS- ETB (για την φαρμακοβιομηχανία ΕΛΠΕΝ)

B) ΜΥΕΣ: SWISS ALBINO

Γ) ΚΟΥΝΕΛΙΑ: NEW ZEALAND (μόνο συντήρηση)

Δ) ΜΥΕΣ: SCID (ανοσοκατεσταλμένοι μύες)

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 βάσει τιμοκαταλόγου.

Κατά το έτος 2009, το Εκτροφείο διέθεσε τα παρακάτω πειραματόζωα:

Χρήστες	Επίμυες RATS	Επίμυες ETB	Μύες SWR	Κουνέλια NZW	Μύες SCID
Ινστιτούτο Βιολογίας	60	0	0	0	18
Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων & Ραδιοφαρμακευτικών Προϊόντων	80	0	241	7	421
Εξωτερικοί χρήστες	1135	92	0	0	82
Σύνολο Διακίνησης Πειραματόζωων	1275	92	241	7	521

Εκτός της διάθεσης των ανωτέρω πειραματόζωων τα οποία αναπαράχθηκαν, ετοιμάστηκαν 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 έκανε επίδειξη μεθόδων και τεχνικών χειρισμού πειραματόζωων και παρείχε οποιαδήποτε βοήθεια και πληροφορία του ζητήθηκε, είτε εντός του Κέντρου είτε σε συνεργασία με άλλα ιδρύματα και φορείς. Πραγματοποιήθηκαν συνεργασίες με ομάδες ιατρών από το Θριάσιο Νοσοκομείο και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Ανανεώθηκαν οι αποικίες των μυών SWR και SCID με εισαγωγή νέων ζώων από οίκο του εξωτερικού.

Αναπτύχθηκε νέα αποικία μεταλλαγμένων επίμυων RATS ETB για την φαρμακοβιομηχανία ΕΛΠΕΝ.

Παράλληλα από 01/11/2009 ξεκίνησε να αναπτύσσετε αποικία διαγονιδιακών μυών που υπερεκφράζουν την μεταλλοπρωτεάση MMP9 στο νευρικό σύστημα (TgMMP9), καθώς και ενός μοντέλου της νόσου Alzheimer (5xFADD).

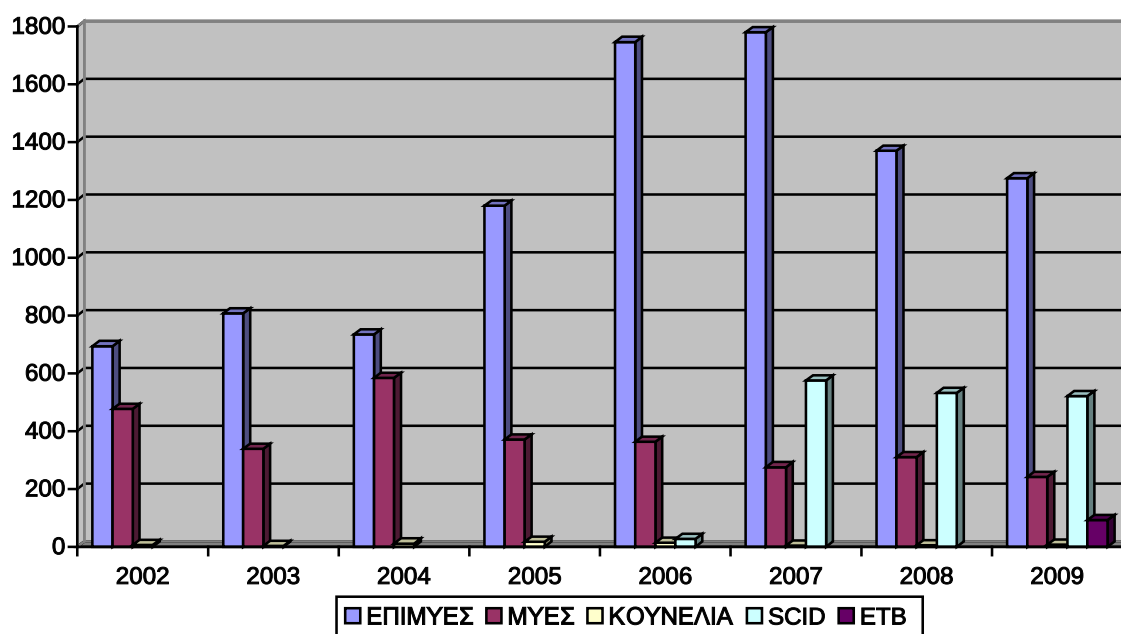
Το Εκτροφείο πειραματόζωων ανανέωσε την πιστοποίηση σύμφωνα με το πρότυπο ΕΛΟΤ EN ISO 9001:2000. Στο πλαίσιο αυτό έγινε σύμβαση με εγκεκριμένο φορέα (εταιρία «Αποτεφρωτήρας») για την απομάκρυνση και καύση των βιολογικών αποβλήτων, ανανεώθηκε η

σύμβαση συνεργασίας με κτηνίατρο για την παρακολούθηση των αποικιών του εκτροφείου και πραγματοποιήθηκε έλεγχος της ποιότητας των πειραματόζων από οίκο του εξωτερικού.

Επίσης, συνεχίστηκαν οι απαραίτητες επισκευές στο κτίριο και στην υλικοτεχνική του υποδομή (εξωτερικό βάψιμο, δρόμος, μηχανοστάσιο, παροχή δικτύου υγραερίου κλπ) και αγοράσθηκαν υλικά για την υποστήριξη του Εκτροφείου (κλουβιά, συντηρήσεις οργάνων κλπ).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΤΡΟΦΕΙΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ 2002-2009

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΔΙΑΘΕΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ



ΣΥΝΕΣΤΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ LASER

Προσωπικό

Μαρίνα Σαγνού, Ερευνήτρια Δ'

Περιγραφή

Οι τρέχουσες δραστηριότητες της μονάδας περιλαμβάνουν:

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

B) 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 2009

Κατά τη διάρκεια του 2009, 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 ΕΠΕΤΠ 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 2009

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 2009 ο αριθμός των επιστημόνων που εκπαιδεύονται σε μεταδιδακτορικό επίπεδο στο IB ανήλθε σε 12 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 2009, 4 μεταπτυχιακοί φοιτητές του Ινστιτούτου περάτωσαν την διδακτορική τους διατριβή και πήραν τον τίτλο του διδάκτορα.

Εξάλλου 7 σπουδαστές από ΑΕΙ εκπονούν την διπλωματική τους εργασία στο IB και 3 κάνουν την πρακτική τους άσκηση. Από τους τελευταίους, ο ένας προέρχεται από Πανεπιστήμιο της της αλλοδαπής και έκανε την προβλεπόμενη από το αντίστοιχο πανεπιστήμιο πρακτική άσκηση σε εργαστήριο του IB.

Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος κατά το 2009 το IB οργάνωσε ένα μάθημα το οποίο παρακολούθησαν οι μεταπτυχιακοί σπουδαστές του IB και άλλων Ινστιτούτων του ΕΚΕΦΕ "Δ". Το μάθημα αυτό είναι:

- **Κυτταρική Σηματοδότηση** [διδάξαντες: Δ. Κλέτσας, Γ. Βουτσινάς, συντονίστρια: Η. Γεωργούση]

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

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» (**Δρ. Γ. Βουτσινάς**, Τμ. Βιολογίας & Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Μηχανισμοί Κυτταρικής Σηματοδότησης επταελικοειδών υποδοχέων στη παραγωγή νέων φαρμάκων» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος «Βιοχημεία» (**Δρ. Η. Γεωργούση**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Συμμετοχή στη διδασκαλία 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)

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

Διάλεξη με τίτλο «Αυξητικοί Παράγοντες» στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος ειδίκευσης «Σύσταση και Μεταβολισμός Ενασβεστιωμένων Ιστών» (**Δρ. Δ. Κλέτσας**, Οδοντιατρική Σχολή, 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)

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 «Η διαδικασία της κυτταρικής απόπτωσης σε ασθένειες: Επιθυμητή ή αποφευκτέα διαδικασία;» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος Μοριακή & Εφαρμοσμένη Φυσιολογία (**Δρ. Ε. Τσιλιμπάκη**, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Αθηνών)

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

Διάλεξη με τίτλο «Μονοπάτια μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και αθηροσκλήρωση. Σχέση αθηροσκλήρωσης και νόσου του Alzheimer» 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)

Μάθημα με τίτλο «Βασικές Αρχές Κρυσταλλογραφίας Ακτινών-X Εφαρμογές στη Δομή Πρωτεϊνών» στα πλαίσια του διατμηματικού μεταπτυχιακού προγράμματος του μαθήματος «Κλινικής Βιοχημείας – Μοριακής Διαγνωστικής» (**Δρ. Μ. Βλάση**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών)

Μάθημα με τίτλο «Δομική Βιολογία: Κρυσταλλογραφία – NMR» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος «Εισαγωγή στην Ερευνητική Μεθοδολογία» (**Δρ. Μ. Βλάση**, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Αθηνών)

Διάλεξη με τίτλο «Εισαγωγή στην Φασματοσκοπία NMR» στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μαθήματος «Πρωτεϊνική Βιοτεχνολογία» (**Δρ. Μ. Πελεκάνου**, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Κρήτης)

Επίσης, τον Ιούλιο του 2009, 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 2009 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 2009**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΣΤΟ Ι.Β.	ΠΑΝ/ΜΙΟ
Ελένη Μαυρογονάτου	Μελέτη της γήρανσης και της ρύθμισης του πολλαπλασιασμού κυττάρων μεσοσπονδυλίου δίσκου	Δ. Κλέτσας	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών
Γιάννης Νινιός	Μελέτη της επαγωγής απόπτωσης σε καρκινικά κύτταρα με αναστολείς των αποακετυλασών των ιστονών	Θ. Σουρλίγκα	Ιατρική Σχολή Παν/μιου Αθηνών
Κατερίνα Ρουμελιώτη	Εντοπισμός γονιδίων που κωδικοποιούν για πρωτεϊνικούς παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση και λειτουργία μεταφορέων αμινοξέων στον <i>Aspergillus nidulans</i>	Β. Σοφianoπούλου	Τμήμα Βιολογίας Παν/μιου Αθηνών
Αθανάσιος Τάρας	Βιοχημικός & Δομικός Χαρακτηρισμός του Τμήματος TPR Επαναλήψεων του Μεταγραφικού Παράγοντα Ssn6 του <i>S. cerevisiae</i> .	Μ. Βλάση	Τμήμα Χημείας Παν/μιου Πατρών

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
(στα πλαίσια του Θερινού Σχολείου – Ιούλιος 2009)

ΗΜΕΡ.	ΟΜΙΛΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ
7/7/09	Δρ. Β. Σοφianoπούλου & Γ. Βαγγελάτος Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Εισοσώματα: πύλες ή φραγμοί ενδοκύττωσης;
7/7/09	Δρ. Α. Χρόνη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Είναι η «καλή χοληστερόλη» HDL πάντα καλή;
7/7/09	Δρ. Η. Γεωργούση Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Νέα Φάρμακα και επταελικοειδείς υποδοχείς: το παρόν και το μέλλον
7/7/09	Δρ. Μ. Πελεκάνου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Εφαρμογές του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού στην Ιατρική
13/7/09	Δρ. Π. Κιτσίου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μελετώντας τους μηχανισμούς απόπτωσης των κυττάρων για την αντιμετώπιση ασθενειών: Το παράδειγμα του Διαβήτη
15/7/09	Δρ. L. Swevers Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μηχανική βακτηριών – φορέων για παραγωγή πρωτεϊνών και μετασχηματισμό κυττάρων

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ 2009
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΗΜΕΡ.	ΟΜΙΛΗΤΗΣ	ΤΙΤΛΟΣ
10/2/09	Π. Καρκούλης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Αναπρογραμματισμός της γονιδιακής έκφρασης από το γονίδιο SATB1 οδηγεί σε αύξηση όγκων καρκίνου του μαστού και προώθηση της μετάστασης
10/2/09	Χ. Μαγκριώτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Δημιουργία πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων από κύτταρα ήπατος και στομάχου ενήλικου ποντικού
17/2/09	Κ. Ρουμελιώτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ο μεταγραφικός παράγων Cta4 επάγει την απόκριση στο N0-επαγόμενο στρες στο μύκητα <i>Candida albicans</i>
23/2/09	Δρ. Σ. Παπαγεωργίου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ" (Σεμινάριο που οργανώθηκε από την Ομάδα Πολύπλοκων Συστημάτων και Εφαρμογών ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» του Ιν. Βιολογίας και του Ιν. Φυσικοχημείας)	Συγγραμμικότητας έκφρασης γονιδίων των ομοιωτικών γονιδίων (HOX): Πειράματα και Θεωρίες
5/3/09	Δρ. Μ. Κοτσυφάκης Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institute of Health (NIH), USA	Μοριακές και βιοχημικές προσεγγίσεις σε αιματοφάγα αρθρόποδα: φορείς ανθρωπονόσων, πηγές φαρμακευτικών προϊόντων
24/3/09	Μ. Παπακωνσταντίνου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η στόχευση της Rgs5 οδηγεί σε χαμηλή αρτηριακή πίεση και σε αδύνατο σωματότυπο
31/3/09	Dr. J. Urban Department of Physiology, Anatomy and Genetics Oxford University	The strange environment of cells of the intervertebral disc
7/4/09	Ι. Δάφνης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ο ρόλος των ABCG1 και ABCA1 στη ρύθμιση της εξόδου χοληστερόλης από νευρικά κύτταρα προς λιποπρωτεϊνικά σωματίδια που περιέχουν αποΕ και στην καταστολή της παραγωγής του αμυλοειδούς πεπτιδίου β
14/4/09	Ν. Τσοτάκος Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η densin και η β-κατενίνη σχηματίζουν σύμπλοκο και συνεντοπίζονται στους διακυτταρικούς συνδέσμους καλλιεργούμενων ποδοκυττάρων
28/4/09	Α. Δημόζη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η Caveolin-1 ρυθμίζει τις ανταγωνιστικές πλειοτροπικές ιδιότητες της κυτταρικής γήρανσης μέσω ενός καινοτόμου Mdm2/p53 μονοπατιού
12/5/09	Γ. Δανιήλ Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Η επαγόμενη από αδενοϊό έκφραση της ανθρώπινης παραοξονάσης 3 προστατεύει κατά της προόδου της αθηροσκλήρωσης σε ποντίκια με έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης Ε (apoE)
19/5/09	Α. Γαλέου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Εγκαθιδρύοντας την παρεμβολή RNA ως μία μέθοδο αντιστροφής-γενετικής για ανάλυση της γονιδιακής λειτουργίας σε πρωτοπλάστες

26/5/09	Κ. Καποδίστρια Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ένας νέος μηχανισμός εμπλέκεται στη λειτουργική μεταφορά των siRNAs διά μέσου κατιονικών λιπιδίων
29/5/09	Καθηγ. Κ. Δραΐνας Τμ. Χημείας Παν/μιου Ιωάννινων	Μοριακή Βιολογία στο περιβάλλον και τη βιομηχανία: μηχανισμοί οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς
2/6/09	Μ. Κωστομοίρη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μικρά μόρια - αναστολείς της συσσωμάτωσης υποδεικνύουν ότι τα μονοπάτια σχηματισμού ολιγομερών και ινιδίων του Αβ πεπτιδίου είναι ανεξάρτητα και διακριτά
9/6/09	Κ. Ιωαννίδης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Επιδιόρθωση εμφραγματικού μυοκαρδίου με τη χρήση εμπλουτισμένων, με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, τμημάτων υποβλεννογόνιου χιτώνα λεπτού εντέρου σε κουνέλια
16/6/09	Α. Ρεπούσκου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ο κυκλαδικός έλεγχος του μονοπατιού διάσωσης του NAD ⁺ από το σύμπλοκο των παραγόντων CLOCK- SIRT1
23/6/09	Σ. Αλιμπέρτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Transcription analysis in the MeLiM swine model identifies RACK1 as a potential marker of malignancy for human melanocytic proliferation
17/7/09	Dr. A. Raikhel Department of Entomology, University of California , USA	Mosquito blood meals and development: ecdysteroid and nutritional regulation of mosquito vitellogenesis
5/11/09	Δρ. Ε. Ντούνη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Forward genetics as a tool for the identification of novel disease targets
11/11/09	Δρ. Ε. Μαυρογονάτου Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μελέτη της επίδρασης του ωσμωτικού στρες στον πολλαπλασιασμό και τη γήρανση κυττάρων μεσοσπονδύλιου δίσκου
18/11/09	Μ. Κωστομοίρη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Μελέτη της επίδρασης της ελαιοευρωπαϊνης στο μεταβολισμό πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου Alzheimer
25/1/09	Κ. Ιωαννίδης Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Πυρηνικοί πολυεδρικοί ιοί λεπιδοπτέρων εντόμων: Μοριακός χαρακτηρισμός και χρήση σε εφαρμογές βιοτεχνολογίας
4/12/09	Δρ. Φραγκίσκος Κολίσης Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών & Βιοτεχνολογίας, ΕΙΕ	Η Βιοτεχνολογία για μια Αειφόρο και Φιλική προς το Περιβάλλον Βιομηχανική Ανάπτυξη: Βιομετατροπές Φυσικών Ενώσεων – Δομική και Λειτουργική Ποικιλία Νέων Προϊόντων
9/12/09	Κ. Ρουμελιώτη Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που συμμετέχουν στην ενδοκυτταρική κυκλοφορία και τοποθέτηση στη μεμβράνη μεταφορέων όξινων αμινοξέων
15/12/09	Dr. I. Bossis Dept. of Veterinary Medicine University of Maryland, USA	Polyionic Papillomavirus Virus-Like Particles: A Novel vaccine platform for induction of robust CTL response
16/12/09	Γ. Δανιήλ Ινστ. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ "Δ"	Ανάλυση των αντιοξειδωτικών / αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της HDL ατόμων με οικογενή σύνδρομο χαμηλής ή υψηλής HDL
18/12/09	Δρ. Α. Γαβαλάς Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών	Endocrine pancreas specification: from the embryo to embryonic stem cells and back

«ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ»

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ 2009

1. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΓΑΡΙΑΣΜΩΝ

		ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ				ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
	464	1240 (IB, ΙΦΧ, ΙΕΥ)	1269	1333	1397	[1334 - 1475 – 1164 - 1507]
<u>ΕΙΣΡΟΕΣ</u>						
ΥΠΟΛΟΙΠΟ 2008	32.545,74	121.825,27	15.767,84	6.013,45	5.092,45	-50.175,91
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ - ΔΑΝΕΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΕΚΕΦΕ "Δ"	8.450,00	3.631,57	0,00	0,00	0,00	0,00
ΣΥΓΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΡΓΩΝ	20.957,55	0,00	12.596,61	11.159,95	0,00	0,00
ΤΙΜΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	120.137,39
ΔΩΡΕΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΑΛΛΕΣ ΠΗΓΕΣ - ΕΠΙΣΤΡΟΦΕΣ ΔΑΝΕΙΣΜΩΝ	33.908,45	0,00	92,42	0,00	0,00	23.570,62
<u>ΣΥΝΟΛΟ ΕΙΣΡΟΩΝ</u>	95.861,74	125.456,84	28.456,87	17.173,40	5.092,45	93.532,10
<u>ΕΚΡΟΕΣ</u>						
		I.B.				
ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	12.234,39	124.541,40	0,00	0,00	0,00	3.919,26
ΑΝΑΛΩΣΙΜΑ	22.395,96	0,00	0,00	0,00	0,00	26.773,09
ΑΜΟΙΒΕΣ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	48.866,46
ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΙΣ	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.649,73
ΑΛΛΑ ΕΞΟΔΑ	21.708,45	0,00	-83,17	0,00	0,00	32.611,99
ΔΕΣΜΕΥΣΕΙΣ-ΠΡΟΚΑΤΑΒΟΛΕΣ	6.107,92	0,00	0,00	0,00	0,00	6.570,56
ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ ΚΟΝΔΥΛΙΩΝ - ΑΠΟΣΤΟΛΕΣ ΠΟΣΩΝ	19.106,62	26.341,23	27.570,22	17.173,40	5.000,00	5.037,44
<u>ΣΥΝΟΛΟ ΔΑΠΑΝΩΝ</u>	81.603,34	150.882,63	27.487,05	17.173,40	5.000,00	125.428,53

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

ΥΓΡΟ ΑΖΩΤΟ - ΕΝΟΙΚΙΟ ΔΕΞΑΜΕΝΗΣ ΑΖΩΤΟΥ	0,00
ΤΡΟΦΗ ΜΥΩΝ	4.991,76
ΣΥΝΟΛΟ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΑΠΟ Τ.Π.	4.991,76

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)	278.000	4.700	4.000	286.700
Γενική Γραμματεία Έρευνας & Τεχνολογίας (10)	32.800	83.400	-	116.200
Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης (2)	12.000	-	-	12.000
International Atomic Energy Agency (IAEA) (2)	-	-	2.000	2.000
Aspis Bank (1)	-	-	5.000	5.000
Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (1)	-	-	800	800
Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος (1)	1.250	-	-	1.250
Ίδρυμα Κότσικα (1)	9.000	-	-	9.000
ΑΟ Foundation (1)	12.000	-	-	12.000
ΣΥΝΟΛΟ	345.050	88.100	11.800	444.950

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

	Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α			ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ
	A	B	Γ	
Ερευνητές	11	7	4	23*
Ειδικοί Τεχνικοί Επιστήμονες	-	1	1	2
Ομότιμοι & Συνεργαζόμενοι Ερευνητές	2	4	1	7
Μεταδιδακτορικοί Συνεργάτες	4	6	2	12
Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	20	7	-	27
Συνεργαζόμενοι Μεταπτυχιακοί Φοιτητές	10	-	5	15
Πτυχιούχοι Συνεργάτες	-	1	1	2
Άλλοι Εκπαιδευόμενοι & Διπλωματικοί Φοιτητές	5	5	-	10
Τεχνικό Προσωπικό	3	2	-	9 @
Διοικητικό Προσωπικό	-	-	-	2
Σύνολο Προσωπικού	55	33	14	109
Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά με Κριτές	17	14	12	44[#]
Μέσος Όρος Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων ανά Ερευνητή	1.54	2	3	1.913
Σύνολο Παραγόντων Απήχησης (Impact Factor) Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων (αριθμός υπολογιζόμενων δημοσιεύσεων)	58.148 (17)	23.566 (14)	27.15 (12)	110.825[#] (44)
Μέσος Όρος Παραγόντων Απήχησης Πρωτότυπων Δημοσιεύσεων	3.420	1.683	2.262	2.518
Μονάδες Παραγόντων Απήχησης ανά Ερευνητή	5.286	3.366	6.787	4.818
Δημοσιεύσεις σε Τόμους ή Βιβλία Πρακτικών Συνεδρίων (Διεθνών και Ελληνικών)	8	3	3	14
Μέσος Όρος Δημοσιεύσεων σε Πρακτικά Συνεδρίων ανά Επιστήμονα (Διεθνών και Ελληνικών)	0.727	0.428	0.75	0.608
Σύνολο Δημοσιεύσεων	25	17	15	58[#]
Μέσος Όρος Δημοσιεύσεων ανά Ερευνητή	2.272	2.428	3.75	2.521
Ετεροαναφορές	852	235	103	1197*
Διεθνή Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας	-	-	-	-
Ελληνικά Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας	-	-	-	-
Παρουσιάσεις σε Διεθνή Συνέδρια	19	18	6	44[€]
Μέσος Όρος Παρουσιάσεων σε Διεθνή Συνέδρια ανά Ερευνητή	1.727	2.571	1.5	1.913
Παρουσιάσεις σε Ελληνικά Συνέδρια	35	8	2	44^{&}
Μέσος Όρος Παρουσιάσεων σε Ελληνικά Συνέδρια ανά Ερευνητή	3.181	1.142	0.5	1.913
Σύνολο Παρουσιάσεων σε Συνέδρια	54	26	8	88
Μέσος όρος Παρουσιάσεων σε Συνέδρια ανά Ερευνητή	4.909	3.714	2	3.826

*Συμπεριλαμβάνεται 1 Ερευνητρια της Μονάδας Ιστικών Μοσχευμάτων

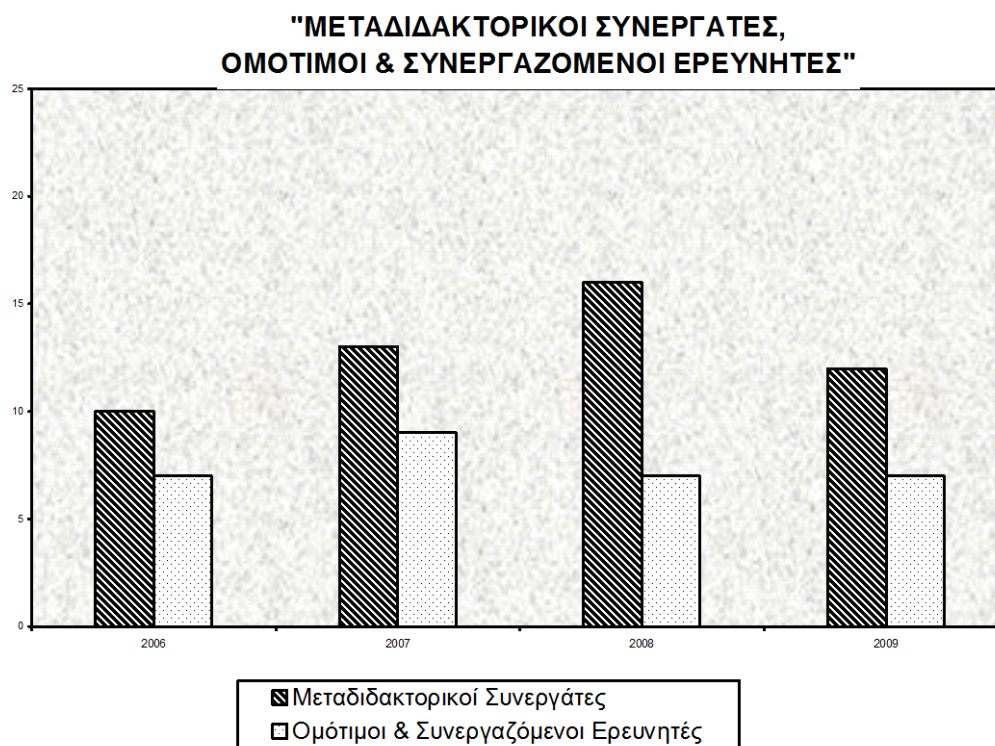
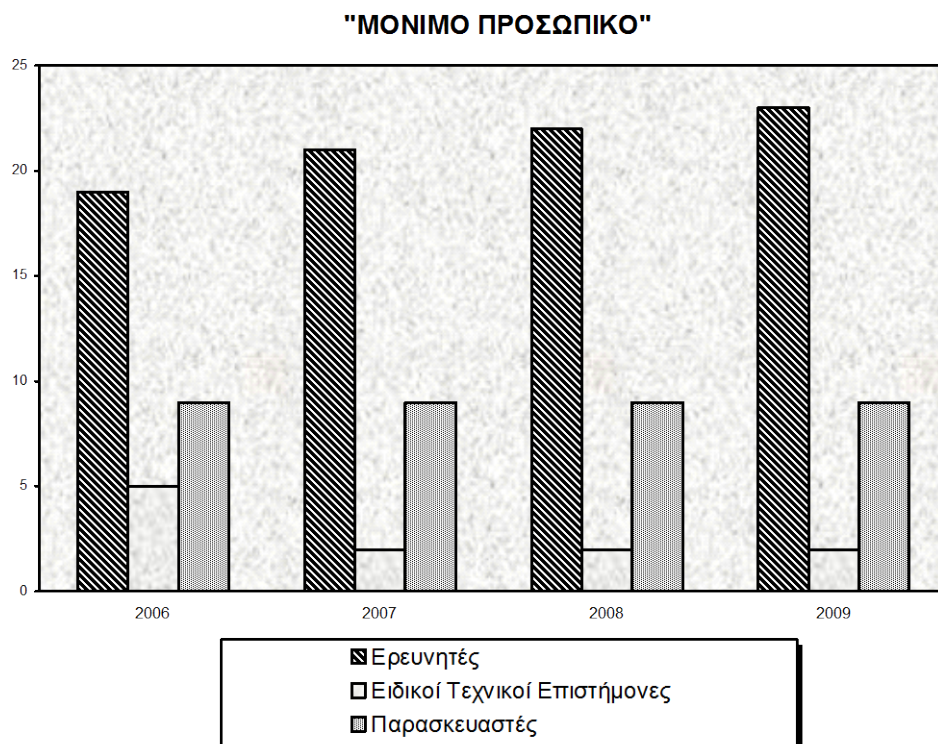
@Συμπεριλαμβάνονται 2 Τεχνικοί που απασχολούνται στη Μονάδα Πειραματοζώων και 2 Τεχνικοί της Μονάδας Ιστικών Μοσχευμάτων

Συμπεριλαμβάνεται 1 δημοσίευση της Τράπεζας Ιστικών Μοσχευμάτων

€ Συμπεριλαμβάνεται 1 Διεθνές Συνέδριο της Τράπεζας Ιστικών Μοσχευμάτων

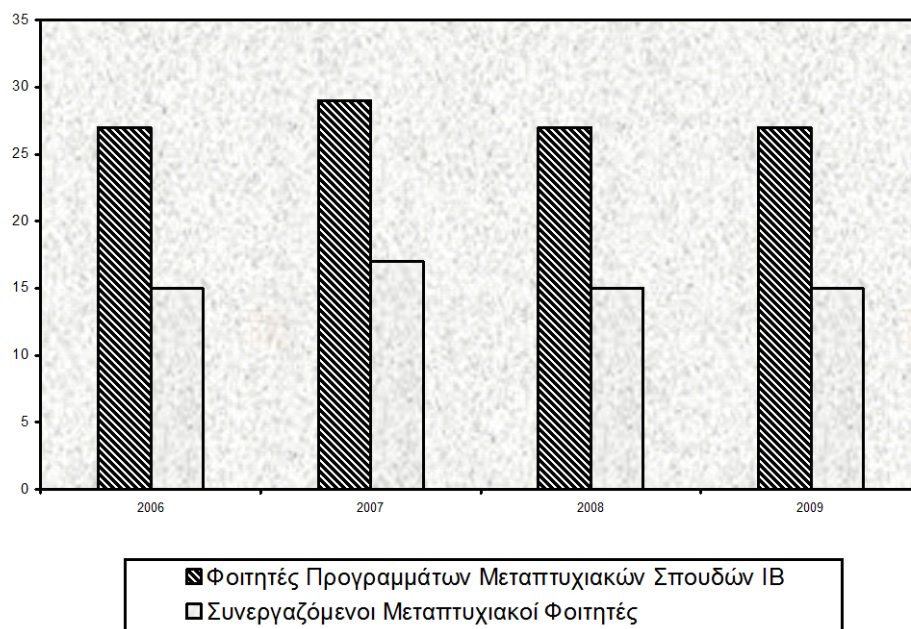
& Υπάρχει μια κοινή παρουσίαση σε ελληνικό Συνέδριο στο Α και Β Πρόγραμμα

ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Ι.Β.
 ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2006 – 2009

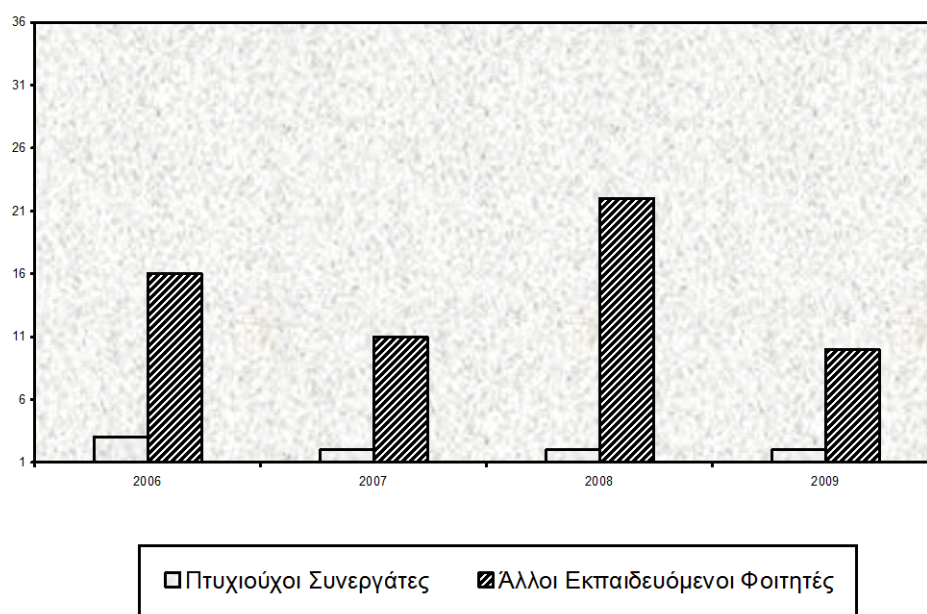


ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ Ι.Β.
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2006 – 2009

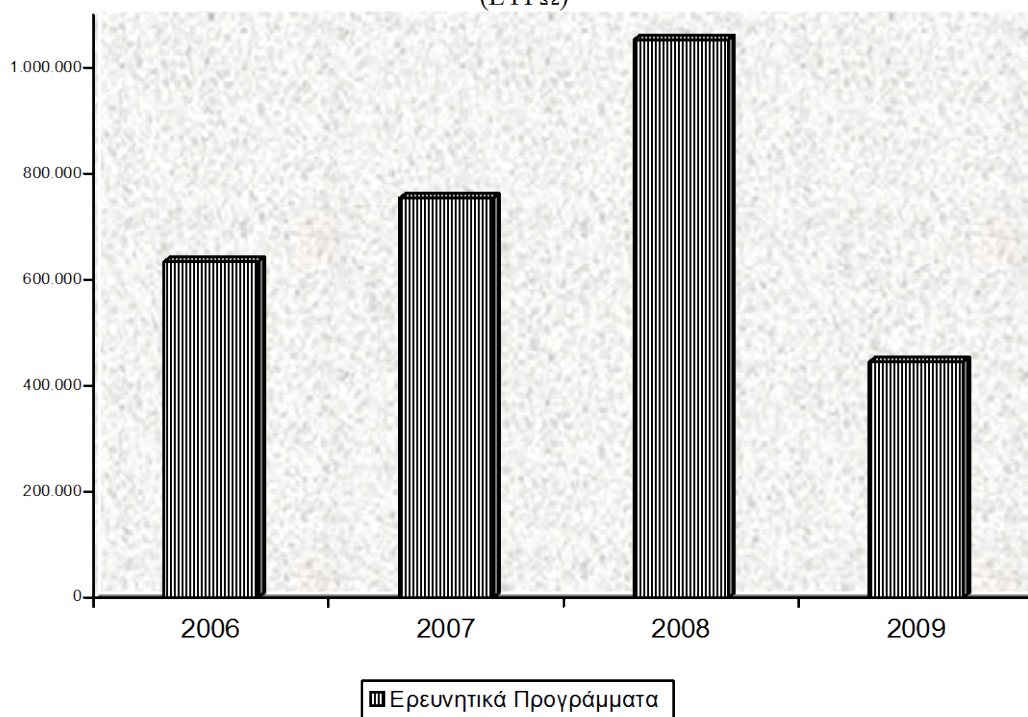
"ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ"



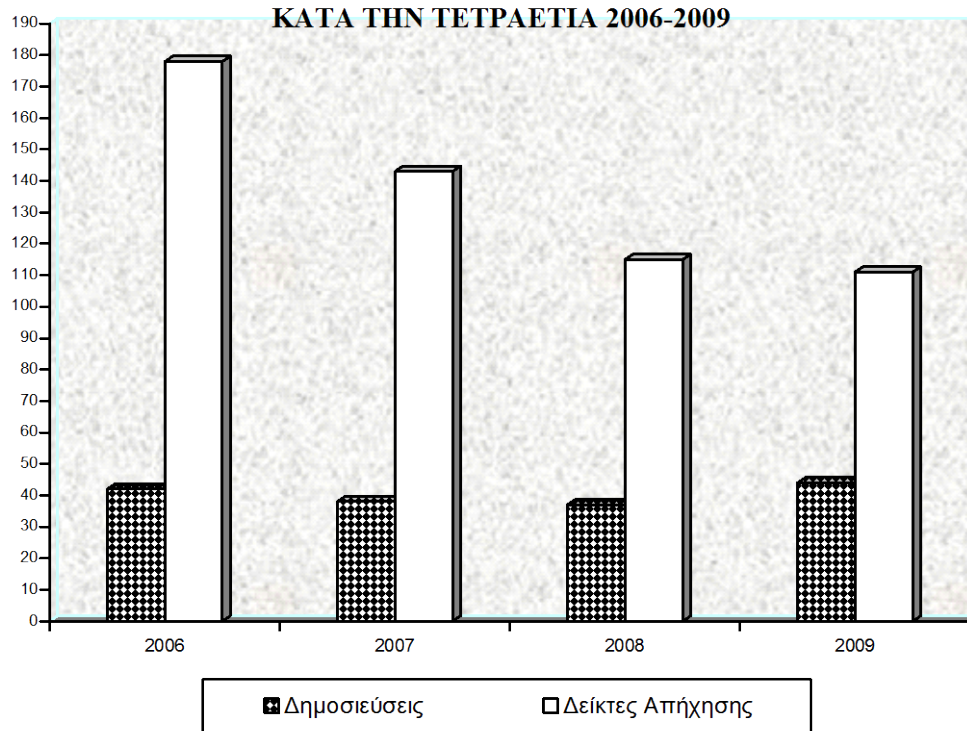
"ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΙ"



**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2006-2009**
(ΕΥΡΩ)



**ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΚΑΙ
ΣΥΝΟΛΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΠΗΧΗΣΗΣ (IMPACT FACTORS)
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2006-2009**



**ΕΤΕΡΟΑΝΑΦΟΡΕΣ (CITATIONS) ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΤΕΤΡΑΕΤΙΑ 2006-2009**

