

Ερευνητικό Προσωπικό

Δημήτρης Κλέτσας, Διευθυντής Ερευνών (Α' Βαθμίδα)

Χάρης Πρατσίνης, Κύριος Ερευνητής (Β' Βαθμίδα)

Ελένη Μαυρογονάτου, Εντεταλμένη Ερευνήτρια (Γ' Βαθμίδα)

Αδαμαντία Παπαδοπούλου, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια

Μαρία Αγγελοπούλου, MSc, Υποψήφια Διδάκτωρ

Αναστάσιος Κουρούμαλης, MSc, Υποψήφιος Διδάκτωρ

Εύα Πατεράκη, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Ευστάθιος Τσιμελής, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Ασημίνα Φωτοπούλου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Άννα Σαντοριναίου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Μαρία Δημόζη, Προπτυχιακή Φοιτήτρια

Ερευνητικά ενδιαφέροντα

Το Εργαστήριο εστιάζει το ενδιαφέρον του στην ιστική επιδιόρθωση κατά την ανάπτυξη και τη γήρανση με έμφαση το ρόλο των αυξητικών παραγόντων και ιδιαίτερα του TGF-β. Μελετάται η δράση των αυξητικών παραγόντων επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της παραγωγής εξωκυττάριας μήτρας, καθώς και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενέχονται. Επίσης ερευνώνται και εναλλακτικοί μηχανισμοί κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, όπως η αυτοκρινής ρύθμιση, οι αλληλεπιδράσεις κυττάρων-εξωκυττάριου χώρου, η επίδραση εξωγενών στρες αλλά και των μηχανικών δυνάμεων.

Βασικός στόχος του Εργαστηρίου είναι η διερεύνηση των μηχανισμών γήρανσης και μακροζωίας. Μελετώνται τα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του κυττάρου που έχει γηράσει – είτε λόγω διαδοχικών αναδιπλασιασμών είτε ως αποτέλεσμα εξωγενών στρες – σε σύγκριση με αυτά νεαρών ή καρκινικών κυττάρων. Ιδιαίτερα ενδιαφερόμαστε για το ρόλο των γηρασμένων – σωματικών και βλαστικών – κυττάρων στις διεργασίες της γήρανσης και στην ανάπτυξη ηλικιο-εξαρτώμενων παθήσεων, μεταξύ των οποίων και του καρκίνου. Σ' αυτό το πλαίσιο μελετάμε και την αλληλεπίδραση γηρασμένων στρωματικών ινοβλαστών με τα γειτονικά καρκινικά κύτταρα. Έμφαση δίνεται σε ιστούς, όπως ο μεσοσπονδύλιος δίσκος, ο εκφυλισμός των οποίων προκαλεί σοβαρές δυσλειτουργίες κατά την ηλικίωση.

Στόχο των μελετών μας αποτελεί και η διαλεύκανση των μηχανισμών που διέπουν τη ρύθμιση της ιστικής ομοιοστασίας, ιδιαίτερα κατά τη γήρανση, αλλά και περαιτέρω η συνεισφορά μέσω ερευνητικών δικτύων στην ανάπτυξη θεραπειών κυτταρικής αντικατάστασης. Τέλος μελετάμε φυσικά συστατικά και καινοτόμα συνθετικά προϊόντα, όσον αφορά τις πιθανές αντικαρκινικές, αντιγηραντικές/αντιοξειδωτικές και επουλωτικές τους ιδιότητες, καθώς και το μηχανισμό της δράσης τους.

Τρέχουσες ερευνητικές δραστηριότητες

Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων στην ιστική ομοιοστασία και επιδιόρθωση

Ο TGF- β είναι ένας πολύ-λειτουργικός αυξητικός παράγοντας. Ιδιαίτερα όσον αφορά τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι ευρέως γνωστό ότι μπορεί να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ διεγείρει κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης. Γνωρίζοντας επίσης τον αποφασιστικό ρόλο του TGF- β στην επούλωση της πληγής και τις διαφορετικές στρατηγικές επιδιόρθωσης πληγών στο δέρμα εμβρύων και ενηλίκων, μελετήσαμε την επίδραση αυτού του αυξητικού παράγοντα στον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών από άτομα διαφορετικών αναπτυξιακών σταδίων. Διαπιστώσαμε ότι ο TGF- β δρα με διαφορετικό τρόπο: ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό εμβρυϊκών ινοβλαστών (μέσω της ενεργοποίησης της κινάσης PKA και ακολούθως της αυξορρύθμισης των αναστολέων του κυτταρικού κύκλου p21^{WAF1} και p15^{INK4B}), διεγείρει τα κύτταρα που προέρχονται από ενηλίκους (με τη διαμεσολάβηση της απελευθέρωσης FGF-2 και την συνακόλουθη διέγερση του σηματοδοτικού μονοπατιού MEK-ERK) (Εικόνα 1). Τρεχόντως διερευνούμε το ρόλο του εξωκυτταρίου περιβάλλοντος στο ανωτέρω φαινόμενο και ιδιαίτερα τη συνεισφορά συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας, όπως το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ.

Παράλληλα μελετώνται και άλλοι αυξητικοί παράγοντες, λ.χ. οι PDGF, bFGF, IGF-I, (εξωγενώς χορηγούμενοι ή αυτοκρινούς/παρακρινούς προέλευσης) καθώς και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούν, για τη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και άλλων κυτταρικών λειτουργιών σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Σχετικές δημοσιεύσεις:

Pratsinis *et al.* (2004) Wound Repair Regen. 12: 374

Giannouli and Kletsas (2006) Cell. Signal. 18: 1417

Liontos *et al.* (2007) Cancer Res. 67: 10899

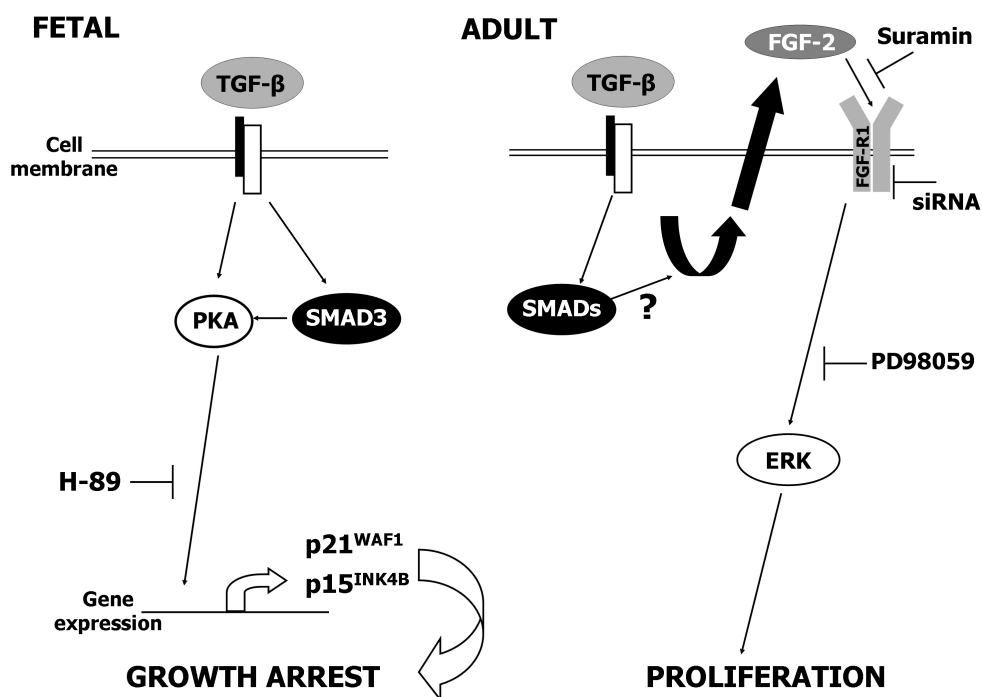
Pratsinis and Kletsas (2007) Eur. Spine J. 16: 1858

Gioni *et al.* (2008) Mol. Cancer Res. 6: 706

Chrissouli *et al.* (2010) Wound Rep. Regen. 18: 643

Mavrogonatou and Kletsas (2010) J. Orthop. Res. 28: 1276

Pratsinis *et al.* (2012) J. Orthop. Res. 30: 958



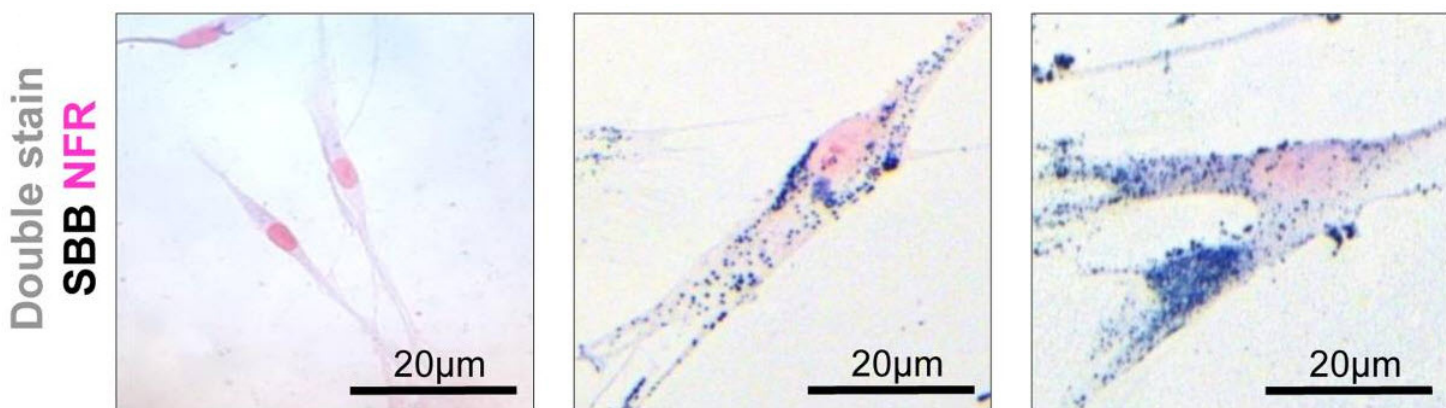
Εικόνα 1. Μοριακοί μηχανισμοί της διαφορικής απόκρισης στον TGF- β δερματικών ινοβλαστών από

Κυτταρική γήρανση: Μοριακοί μηχανισμοί και ρόλος στην ιστική ομοιοστασία

Η κυτταρική γήρανση θεωρείται στις μέρες μας βασική παράμετρος της ιστικής ομοιοστασίας. Συνιστά έναν ισχυρό αντικαρκινικό μηχανισμό και εμπλέκεται σε ποικίλες ηλικιο-εξαρτώμενες παθολογικές καταστάσεις.

1. Ένας πρωτότυπος βιοδείκτης κυτταρικής γήρανσης

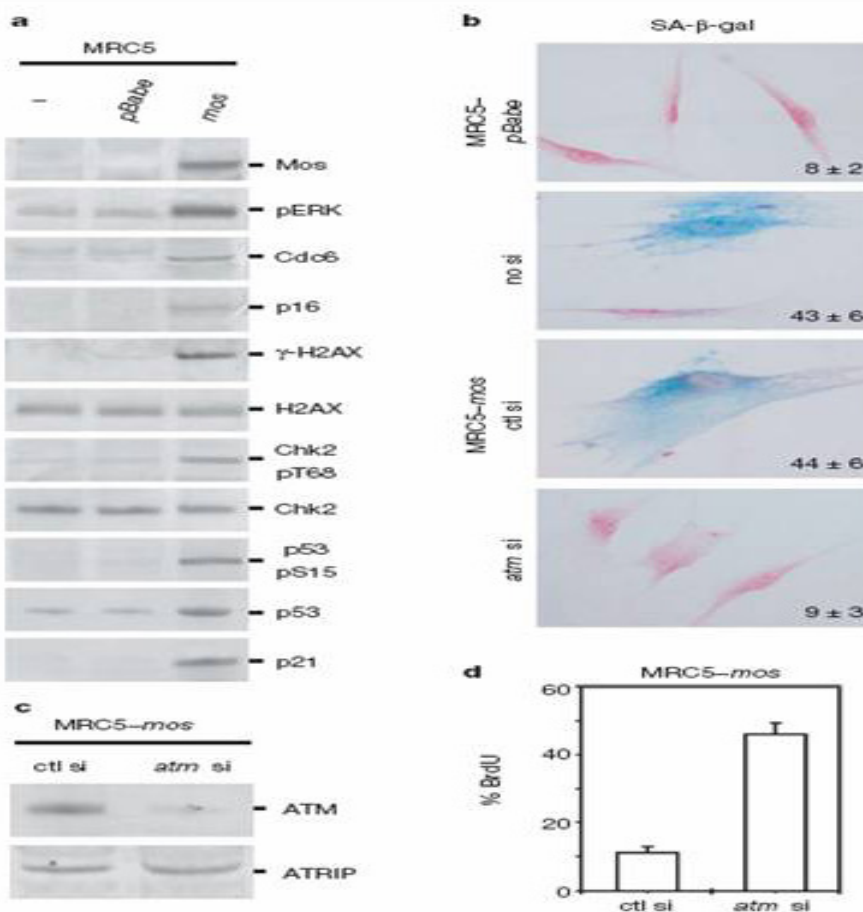
Η ταυτοποίηση των γηρασμένων κυττάρων τόσο στην καλλιέργεια (in vitro) όσο και σε ιστούς (in vivo) αποτελεί μείζονα στόχο στο πλαίσιο της κατανόησης του ρόλου τους στην ιστική ομοιοστασία. Πρόσφατα αναπτύξαμε έναν πρωτότυπο τέτοιο βιοδείκτη, βασιζόμενο σε μία ειδική χρώση της λιποφουσκίνης, που διαθέτει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους υπάρχοντες δείκτες: η αναγνώριση των γηρασμένων κυττάρων είναι ανεξάρτητη των συνθηκών καλλιέργειας και μπορεί επιπλέον να χρησιμοποιηθεί σε αρχειακό κρυο-διατηρημένο υλικό (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ταυτοποίηση γηρασμένων κυττάρων με τη χρήση της χρωστικής Sudan Black B.

2. Μοριακοί μηχανισμοί της κυτταρικής γήρανσης

Ποικίλες μορφές στρες μπορούν να οδηγήσουν σε φαινότυπο γήρανσης. Η επαγόμενη από ογκογονίδια γήρανση (που συνιστά μείζονα αντικαρκινικό μηχανισμό) συνδέεται με την ενεργοποίηση ενός σηματοδοτικού μονοπατιού ανταπόκρισης σε βλάβες του DNA (DNA Damage Response: DDR (Εικόνα 3). Από την άλλη οι διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία ή τα γενετοξικά αντικαρκινικά σκευάσματα επίσης επάγουν πρόωρη κυτταρική γήρανση και ενεργοποιούν μονοπάτια ανταπόκρισης σε βλάβες του DNA.

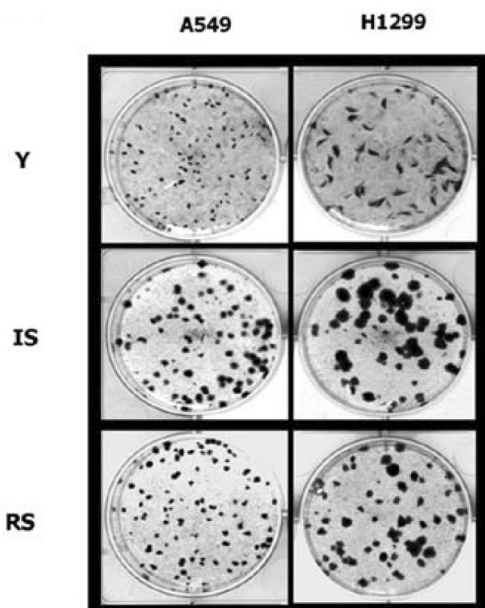


Εικόνα 3. Η υπερ-έκφραση ογκογονιδίων προκαλεί πρόωρη γήρανση φυσιολογικών ινοβλαστών μέσω

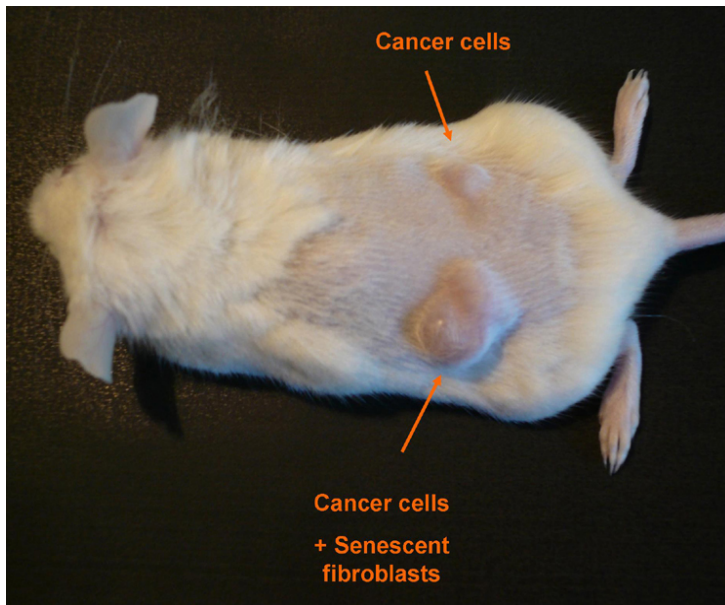
3. Επίδραση της κυτταρικής γήρανσης στην καρκινική ανάπτυξη

Αν και η κυτταρική γήρανση συνιστά ισχυρό αντικαρκινικό μηχανισμό, τα στρωματικά κύτταρα που έχουν γηράσει μπορούν να ενισχύσουν την ανάπτυξη γειτονικών όγκων, μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει την αυξημένη έκφραση μεταλλοπρωτεασών (Εικόνα 4).

A



B



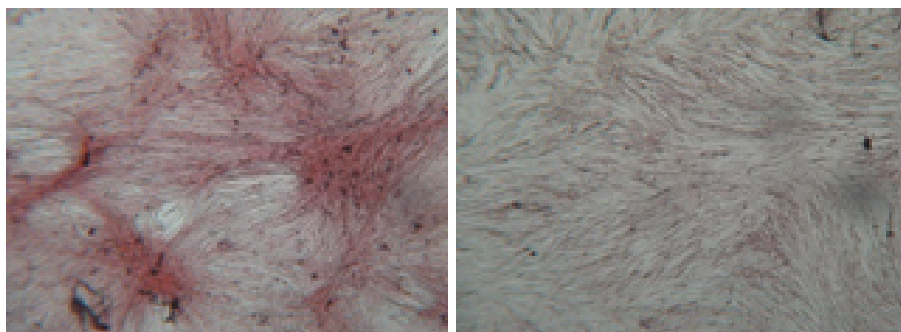
Εικόνα 4. Τα γηρασμένα κύτταρα ενισχύουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων τόσο in vitro (A)

4. Η κυτταρική γήρανση εμποδίζει τη διαφοροποίηση των σωματικών αλλά και στελεχιαίων κυττάρων

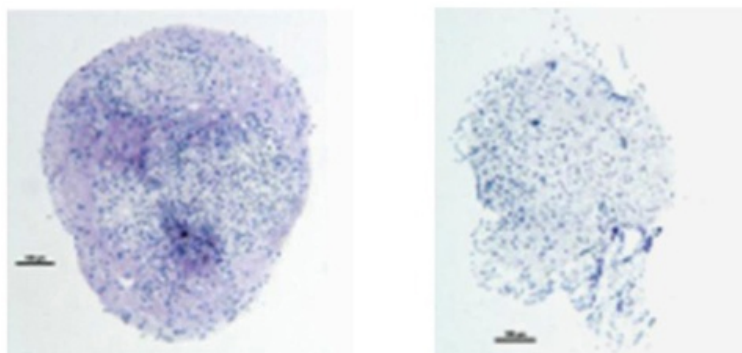
Διαπιστώσαμε ότι η κυτταρική γήρανση επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα διαφοροποίησης διαφόρων κυτταρικών τύπων. Ανθρώπινοι ινοβλάστες περιοδοντικού συνδέσμου, οι οποίοι έχουν γηράσει μετά από επανειλημμένη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία εμφανίζουν ελάττωση της έκφρασης των κύριων μεταγραφικών παραγόντων της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης (δηλ. Runx2 και Osterix), καθώς και της αλκαλικής φωσφατάσης, με αποτέλεσμα μειωμένη διαφοροποίηση, λόγω της ενεργοποίησης του

ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 στα γηρασμένα κύτταρα. Παρομοίως παρατηρήσαμε ότι η αναδιπλασιαστική ή η πρόωρη λόγω στρες (ιονίζουσα ακτινοβολία ή γεντοτοξικά σκευάσματα) γήρανση των μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων οδηγεί σε σημαντική μειωμένη ικανότητα λιποκυτταρικής ή χονδροκυτταρικής διαφοροποίησης (Εικόνα 5).

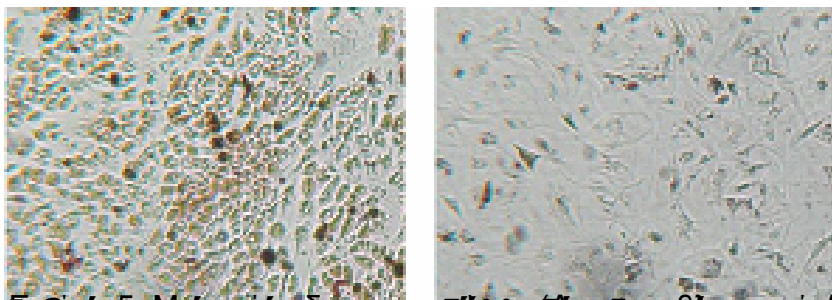
A



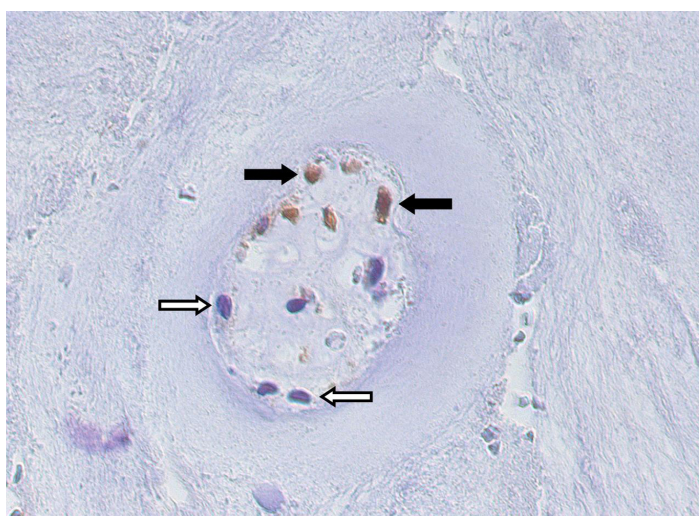
B



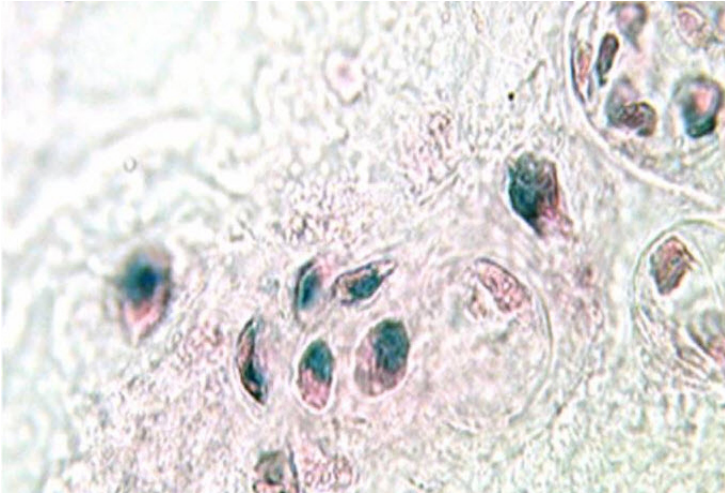
C



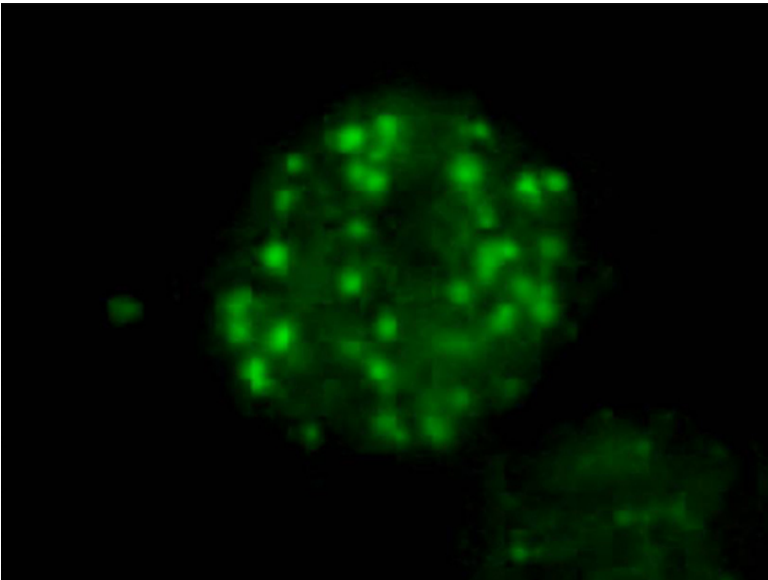
GENODISC EURODISC MYJOINT



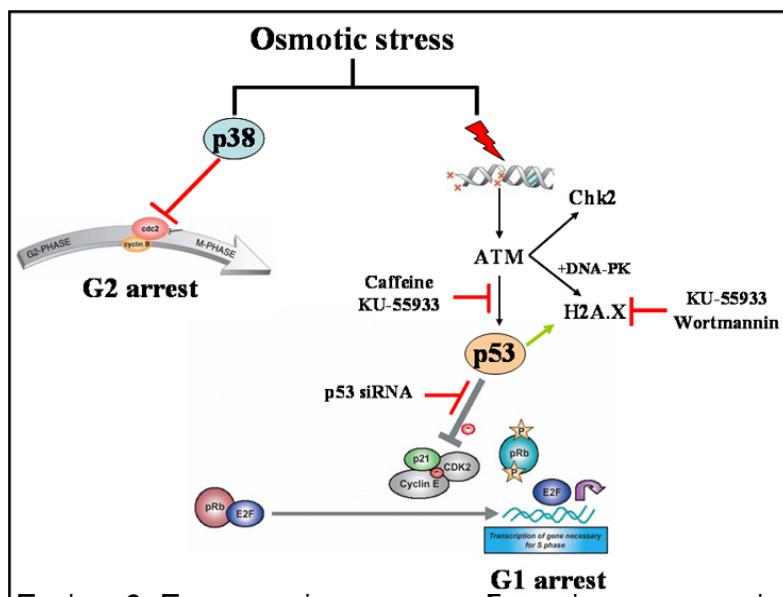
B



C



D



Επίπεδο 6: Ερευνα πείραμα που διεξήγαγε ο καθηγητής (Α) και οι συνεργάτες του προσομοιώνουν (Β) ο μηχανισμός που ενεργοποιεί το p53 σε απόκριση του στρες οσμωτικού και της βλάβης στο DNA. (B) ο μηχανισμός που ενεργοποιεί το p53 σε απόκριση του στρες οσμωτικού και της βλάβης στο DNA.