

ΕΝΟΤΗΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ (Ε.Ε.) 3 ΕΕ3.

Τίτλος: Μελέτη του ρόλου της ινσουλινο-εξαρτώμενης οδού επιβίωσης σε σύστημα κυτταροκαλλιέργειας ινσουλινοπαραγωγών, παγκρεατικών β-κυττάρων ποντικού (βTC-6) και *in vivo*, στο ποντίκι-μοντέλο διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) db/db.

Η μελέτη της έκφρασης και σηματοδότησης της νεφρίνης στα ινσουλινοπαραγωγά παγκρεατικά βTC-6 κύτταρα έδειξε ότι:

- Τα βTC-6 κύτταρα εκφράζουν τις πρωτεΐνες του διαφράγματος διήθησης νεφρίνη, CD2AP, podocin και ZO-1.
- Η νεφρίνη διασυνδέεται και συνεντοπίζεται με την p85 ρυθμιστική υπομονάδα της PI3K και τη CD2AP.
- *In vivo*, η νεφρίνη εκφράζεται από τα ινσουλινοπαραγωγά β-κύτταρα του παγκρέατος ποντικού.
- Το αντίσωμα N20, που αναγνωρίζει τη νεφρίνη, μιμείται τη δράση του προσδέτη και επάγει τη συνάθροιση και ενεργοποίηση της νεφρίνης στα παγκρεατικά β-κύτταρα μέσω φωσφορυλίωσης της νεφρίνης στα κατάλοιπα 1176/1193 τυροσίνης
- Η συνάθροιση (clustering) της νεφρίνης πυροδοτεί το αντι-αποπτωτικό σηματοδοτικό μονοπάτι της Akt, μέσω της στρατολόγησης και ενεργοποίησης της PI3K στη νεφρίνη. Η νεφρινοεπαγόμενη ενεργοποίηση της Akt έχει ως αποτέλεσμα την φωσφορυλίωση/αδρανοποίηση των προαποπτωτικών πρωτεϊνών (υποστρώματα της Akt), BAD και FoxO, προάγοντας έτσι την κυτταρική επιβίωση.
- Η σηματοδότηση κάτωθεν της νεφρίνης και συγκεκριμένα η φωσφορυλίωση της νεφρίνης, η στρατολόγηση και ενεργοποίηση της PI3K στη συναθροισμένη νεφρίνη και η ενεργοποίηση της Akt, εξαρτώνται από τις Src κινάσες.
- Η στοχευμένη καταστολή της έκφρασης της νεφρίνης ανέστειλε την επαγόμενη από τη νεφρίνη φωσφορυλίωση της Akt και αύξησε την ευαισθησία των βTC-6 κυττάρων στην επαγόμενη από κυτταρικό stress απόπτωση.
- Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης μειορρυθμίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι της νεφρίνης.
- Η μελέτη νησιδίων διαβητικών ζώων (db/db *lepr*^{-/-}) έδειξε μειωμένη έκφραση της νεφρίνης/ανά μονάδα επιφάνειας νησιδίου, σε σχέση με τα φυσιολογικά ζώα (db/db *lepr*^{+/-}).

Δημοσιεύσεις

Katerina Kapodistria, Effie-Photini Tsilibary, Panagiotis Politis, Petros Moustardas, Aristidis Charonis, Paraskevi Kitsiou. Nephryn, a transmembrane protein, is involved in pancreatic beta-cell survival signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology* 400 (2015) 112–128.

Ανακοινώσεις σε συνέδρια

- 1) Ανηρτημένη εργασία με τίτλο “Nephrin, a transmembrane protein is pivotal for pancreatic beta-cell survival signaling” by Kapodistria Katerina, Tsilibary Fotini, Politis Panagiotis, Moustardas Petros, Charonis Aristidis, Kitsiou Paraskevi. FEBS-EMBO Congress, Paris 30 August-04 September 2014.
- 2) Ανηρτημένη εργασία με τίτλο “Nephrin, a transmembrane protein of glomerular epithelial cells, is involved in pancreatic beta-cell survival signaling”, Kapodistria Katerina, Politis Panagiotis, Tsilibary Fotini, Charonis Aristidis, Kotsopoulou Eleni, Kitsiou Paraskevi. 64ο Συνέδριο της ΕΕΒΜΒ, ΕΕΒΜΒ 6-8 Δεκεμβρίου 2013, Ίδρυμα Ευγενίδου, Αθήνα.
- 3) Προφορική παρουσίαση με τίτλο “Σηματοδοτικά μονοπάτια επιβίωσης των παγκρεατικών β-κυττάρων: Κατανοώντας τους μηχανισμούς απόπτωσης των β-κυττάρων για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2”, Π. Κίτσιου. Θερινό Σχολείο, 7-18 Ιουλίου 2014, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε “Δημόκριτος”, Αγία Παρασκευή, Αττική.

Διπλώματα ευρεσιτεχνίας

Δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (Αριθμός 1008375) θεωρημένο από τον Οργανισμό Βιομηχανικής Ιδιοκτησίας (Ο.Β.Ι.), με τίτλο “Φαρμακευτικό σκεύασμα που περιέχει το αντίσωμα N20 που αναγνωρίζει τη νεφρίνη, για χρήση στη θεραπεία της ασθένειας του διαβήτη τύπου 2.” Εφευρέτες: Φωτεινή Τσιλιμπάρη, Παρασκευή Κίτσιου.