



7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ



Σπέτσες

10 – 13 Ιουνίου 2010



**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ**



7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες

Οργανωτική Επιτροπή

Δρ. Στάθης Γκόνοσ, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα (*Πρόεδρος*)
Καθ. Δημήτρης Γαλάρης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
Δρ. Δημήτρης Κλέτσας, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος», Αθήνα
Δρ. Αγγελική Κουρουνάκη, Ε.Κ.Π.Α., Αθήνα
Δρ. Κατερίνα Σκενδέρη, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα
Καθ. Αλέξανδρος Τσελέπης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Δρ. Νίκη Χονδρογιάννη, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

Επιστημονική Επιτροπή

Δρ. Στάθης Γκόνοσ, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα
Καθ. Δημήτρης Γαλάρης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
Δρ. Δημήτρης Κλέτσας, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος», Αθήνα
Δρ. Αγγελική Κουρουνάκη, Ε.Κ.Π.Α., Αθήνα
Δρ. Τζώρτζης Νομικός, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα
Καθ. Γιώργος Παπαγεωργίου, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη.
Δρ. Ελένη Ρέκκα, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη.
Δρ. Κατερίνα Σκενδέρη, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα
Καθ. Αλέξανδρος Τσελέπης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΕΕΡΟΣ

Πρόεδρος	Ευστάθιος Γκόνοσ
Αντιπρόεδρος	Ελένη Ρέκκα
Γεν. Γραμματέας	Αγγελική Κουρουνάκη
Ειδ. Γραμματέας	Δημήτρης Κλέτσας
Ταμίας	Αλέξανδρος Τσελέπης
Σύμβουλοι	Αικατερίνη Σκενδέρη Σταύρος Ηλιάδης

Συνεδριακός χώρος

Το 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Στρες, θα πραγματοποιηθεί στις Σπέτσες, στη συνεδριακή αίθουσα του ξενοδοχείου «Spetses Hotel» (<http://www.spetses-hotel.gr>).

Γραμματεία / Βιβλίο Περιλήψεων

Ιπολύτη Καρβούνη (e-mail: ipkarvouni@eie.gr)

Website: www.eeeros.gr

Δικαίωμα Συμμετοχής

	Μέχρι τις 12/4/2010	Μετά τις 12/4/2010
Κανονική εγγραφή	130 €	160 €
Φοιτητές - Μεταπτυχιακοί	90 €	120 €
Συνοδοί	90 €	120 €

Χορηγίες

Η Οργανωτική Επιτροπή ευχαριστεί τις παρακάτω Εταιρείες για την πρόθυμη συμπαράστασή τους και την ουσιαστική συμβολή τους στην επιτυχία του Συνεδρίου.

Oracon http://www.oracon.gr	
Lab Supplies Scientific http://www.labsupplies.gr	
Biohellenika http://www.biohellenika.gr	
Serinth http://www.serinth.gr	
Biosolutions http://www.biosolutions.gr	
Bio-Rad http://www.bio-rad.com	
BioSURE R & T Cell Co. http://www.biosure.gr	
Όμιλος Εταιρειών Π. Ζαφειρόπουλος Α.Ε. Β. Καραβίτης Α.Ε. http://zcgroupp.gr	
Molecular & Cellular Ageing Programme Institute of Biological Research & Biotechnology	
	
National Hellenic Research Foundation	

Περιεχόμενα

• Πρόγραμμα	1 - 4
• Διαλέξεις Προσκεκλημένων Ομιλητών	5 - 6
• Στρογγυλά Τραπέζια	7 - 28
• Προφορικές Ανακοινώσεις	29 - 33
• Αναρτημένες Ανακοινώσεις	
1. Βιοχημεία	34 - 43
2. Διατροφή	44 - 47
3. Φαρμακευτική	48 - 56
4. Ιατρική	57 - 62
• Λίστα Συμμετεχόντων	63 - 65
• Σημειώσεις	66 - 72



**7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και
Οξειδωτικού Στρες :
Επιστημονικό Πρόγραμμα**

Πέμπτη 10 Ιουνίου

17:00-18:15 Εγγραφή στο Συνέδριο

18:15-18:30 Έναρξη του Συνεδρίου - Χαιρετισμοί

Προεδρεύων: Στάθης Γκόνος

18:30-19:30 «The mitochondrial energy – redox axis in aging and a model of Alzheimer's disease» **Prof. Enrique Cadenas** (University of Southern California, USA)

19:30-20:10 «Σχεδιασμός πρωτότυπων βιοδραστικών ενώσεων βασιζόμενος στο οξειδωτικό στρες» **Ομοτ. Καθηγητής Πάνος Κουρουνάκης** (Τμήμα Φαρμακευτικής, Α.Π.Θ)

20:30 Δεξίωση

Παρασκευή 11 Ιουνίου

Προεδρεύων: Σοφία Κάκαρη

9:30-10:15 «Οξείδωση των πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης και αθηρωμάτωση» - **Καθ. Γιώργος Κολιάκος** (Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ.)

10:15-12:00 Στρογγυλό Τραπέζι: «Φαρμακευτική αντιμετώπιση οξειδωτικού στρες και συνεπειών του».
Συντονιστές: **Αγγελική Κουρουνάκη και Ελένη Ρέκκα**

10:15-10:35 «Οι αντιοξειδωτικές ουσίες μπορεί να έχουν θεραπευτική δράση;» - **Μιχάλης Ράλλης** (Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α.)

10:35-10:55 «Η αντιοξειδωτική προσέγγιση στο σχεδιασμό νέων αντιδυσλιπιδαιμικών μορίων» - **Αγγελική Κουρουνάκη** (Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α.)

10:55-11:15 «Παράγωγα μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες και συνεπειών του» - **Ελένη Ρέκκα** (Τμήμα Φαρμακευτικής, Α.Π.Θ.)

11:15-11:35 «Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και των αντιοξειδωτικών στη χειρουργική έρευνα» - **Δέσποινα Περρέα** (Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.)

- 11:35-12:00 «Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί: Κυτταρικές και μοριακές προσεγγίσεις»
- **Κατερίνα Γαϊτανάκη** (Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α.)
- 12:00-13:00 Διάλειμμα για καφέ. Αναρτημένες Ανακοινώσεις

Προεδρεύων: Δημήτρης Γαλάρης

- 13:00-13:40 “Simulating Oxidative Processes in Life Sciences using Electrochemistry/MS” - **Martin Eysberg** (ANTEC, The Netherlands)
Χορηγός: Biosolutions Ltd
- 13:40-17:30 Ελαφρύ Γεύμα - Μεσημεριανό Διάλειμμα

Προεδρεύων: Πάνος Κουρουνάκης

- 17:30-18:30 Επιλεγμένες προφορικές ανακοινώσεις
- 17:30-17:40 «Νευροπροστατευτικός ρόλος του φυτού *crocus sativus* έναντι των επαγόμενων από το αλουμίνιο γνωστικών και βιοχημικών αλλαγών στον εγκέφαλο ενήλικων μυών» - **Ζαχαρούλα Λιναρδάκη** (Πανεπιστήμιο Πατρών)
- 17:40-17:50 «Ανασταλτική δράση φυτικών πολυφαινόλων έναντι της επαγόμενης από το όζον οξειδωσης της πρωτεΐνης sp-a του επιφανειοδραστικού παράγοντα του πνεύμονα» - **Δημήτριος Στάγκος** (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)
- 17:50-18:00 «Η αναστολή της σύνθεσης τρυγλυκεριδίων και όχι το οξειδωτικό στρες, είναι υπεύθυνη για την δημιουργία στρες ενδοπλασματικού δικτύου και απόπτωσης σε ηπατοκύτταρα που εκτίθενται σε κορεσμένα λιπαρά οξέα» - **Μιχάλης Δ. Μάντζαρης** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων)
- 18:00-18:10 «Αντίστροφη σχέση μεταξύ της αντιοξειδωτικής ικανότητας της δίαιτας καθώς και της υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας με τα επίπεδα PAF» - **Π. Ντετοπούλου** (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)
- 18:30-18:50 Διάλειμμα για καφέ
- 18:50-20:30 Στρογγυλό Τραπέζι: «Διατροφή και οξειδωτικό στρες».
Συντονιστές: **Κατερίνα Σκενδέρη και Τζώρτζης Νομικός**
- 18:50-19:10 «Αντιοξειδωτικά της διατροφής και ενδογενή αντιοξειδωτικά στους αθλητές» - **Κατερίνα Σκενδέρη** (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)
- 19:10-19:30 «Αντιοξειδωτική δράση Μεσογειακής Διατροφής» - **Ελισάβετ Φραγκοπούλου** (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)
- 19:30-19:50 «Σελήνιο και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ποιος ο ρόλος της διατροφής;» - **Τζώρτζης Νομικός** (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)
- 19:50-20:10 «Φυσικά προϊόντα και οξειδωτικό στρες» - **Ανδριάννα Καλιώρα** (Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)
- 20:10-20:30 «Φαρμακολογική δράση των αντιοξειδωτικών της μεσογειακής διατροφής στο καρδιαγγειακό σύστημα» - **Ιωάννα Ανδρεάδου** (Φαρμακευτική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α)

Σάββατο 12 Ιουνίου

- 9:30-11:10** Στρογγυλό Τραπέζι: «Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή στον ορθοκολικό καρκίνο»
Συντονιστές: **Ευθύμιος Ελευθεριάδης και Ευάγγελος Τσιμογιάννης**
- 9:30-9:50 «Πνευμοπεριτόναιο, οξειδωτικό στρες και φλεγμονώδης αντίδραση» - **Κατερίνα Κοτζάμπαση** (Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης)
- 9:50 -10:10 «Ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες στον καρκίνο του παχέος εντέρου» - **Κωνσταντίνος Τέλλης** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων)
- 10:10-10:30 «Μεταβολές δεικτών οξειδωτικού στρες κατά τη διάρκεια κολεκτομής στον ορθοκολικό καρκίνο» - **Γεώργιος Παππάς-Γώγος** (Γ. Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»)
- 10:30-10:50 «Δείκτες φλεγμονής στη χειρουργική του ορθοκολικού καρκίνου. Σύγκριση μεταξύ ανοιχτής και λαπαροσκοπικής προσπέλασης» - **Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης** (Γ. Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»)
- 10:50-11:10 «Νεο-αγγειογένεση και καρκίνος» - **Π. Κολιού** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων)
- 11:10-12:40** Διάλειμμα για καφέ. Αναρτημένες ανακοινώσεις
- Προεδρεύων: Αλέξανδρος Τσελέπης**
- 12:40-13:20** «From basic research to clinical practice. The emerging field of Redoxomics» - **Eugenio Luigi Iorio** (International Observatory of Oxidative Stress, Salerno, Italy) Χορηγός: Oracon ABEE
- 13:20-17:30** Ελαφρύ Γεύμα - Μεσημεριανό Διάλειμμα
- 17:30-18:30** Γενική Συνέλευση της ΕΕΕΡΟΣ
- 18:30-18:50** Διάλειμμα για καφέ (**18:30-20:00** – Αρχαιρεσίες Ε.Ε.Ε.Ρ.Ο.Σ.)
- 18:50-19:50** Στρογγυλό Τραπέζι: «Οξειδωτικό στρες και άσκηση»
Συντονιστής: **Βασίλειος Μούγιος** (Α.Π.Θ.)
- 18:50-19:10 «Μηχανισμοί παραγωγής ελευθέρων ριζών κατά την άσκηση και σχέση τους με αντιοξειδωτικά της δίαιτας» - **Δημήτρης Κουρέτας** (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)
- 19:10-19:30 «Ασκησιογενές οξειδωτικό στρες σε άτομα με έλλειψη της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης» - **Αθανάσιος Τζιαμούτρας** (Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)
- 19:30-19:50 «Ο Ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ασκησιογενή φλεγμονή» **Ιωάννης Φατούρος** (Πανεπιστήμιο Θράκης)
- 20:30** Δείπνος Ε.Ε.Ε.Ρ.Ο.Σ. σε παραδοσιακή ταβέρνα (Πάτραλης)

Κυριακή 13 Ιουνίου

Προεδρείο: Αλέξανδρος Τσελέπης

- 9:30-10:30** «Protein degradation during oxidative stress and ageing» - **Prof. Kelvin Davies** (University of Southern California, USA)
- 10:30-11:10** Μεταγωγή ενδοκυττάρων σημάτων μέσω οξειδωτικών τροποποιήσεων καταλοίπων κυστεΐνης (Redox signaling) - **Δημήτρης Γαλάρης** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων)
- 11:10-11:30** Διάλειμμα για καφέ.
- 11:30-13:10** Στρογγυλό Τραπέζι: «Οξειδωτικό στρες, γήρανση και απόπτωση» Συντονιστής: **Δημήτρης Κλέτσας** (Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος»)
- 11:30-12:10 «Γενετικά και περιβαλλοντικά αίτια της γήρανσης και της μακροβιότητας στον άνθρωπο» - **Στάθης Γκόνος** (Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Ε.Ι.Ε.)
- 12:10-12:30 «Το πρωτεάσωμα ως θεραπευτικός στόχος στην αντι-γήρανση» - **Νίκη Χονδρογιάννη** (Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Ε.Ι.Ε.)
- 12:30-12:50 «Πρόωρη γήρανση κυττάρων μεσοσπονδύλιου δίσκου υπό την επίδραση οξειδωτικού στρες» - **Αναστασία Δημόζη** (Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος»)
- 12:50-13:10 «Ο ρόλος των ιόντων σιδήρου στη μεταγωγή σήματος από το υπεροξείδιο του υδρογόνου» **Δημήτρης Γαλάρης** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων)
- 13:10** Απονομή Βραβείων Σοφίας Κάκαρη-Δημητρίου

Λήξη του Συνεδρίου

**ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΩΝ
ΟΜΙΛΗΤΩΝ**

THE MITOCHONDRIAL ENERGY – REDOX AXIS IN AGING AND A MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

Enrique Cadenas

*Pharmacology & Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy
University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA*

E-mail: cadenas@usc.edu

In primary cortical neurons and brain homogenates the levels of ATP and lactic acid decrease and increase, respectively, as a function of age. This indicates a metabolic shift from aerobic glycolysis to the less efficient anaerobic glycolysis, a feature that is also present in age-related neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease. These metabolic shifts are effected by mitochondrial protein post-translational modifications, thus, establishing a redox modulation of the energy-transducing capabilities of mitochondria.

Aberrant JNK- and PI3K/Akt signaling are associated with a hypometabolic phenotype in the brain mostly due to inactivation of mitochondrial matrix pyruvate dehydrogenase; the inactivation (phosphorylation) of pyruvate dehydrogenase as a function of age correlated with the increased translocation of active bisphosphorylated JNK to the outer mitochondrial membrane and with an increase of pyruvate dehydrogenase kinase-2 (PDK-2). Aberrant PI3K/Akt signaling –largely entailing decreased Akt and increased glycogen synthase (GSK3 β) activities– may account for, on the one hand, the early energy changes due to decreased glucose uptake and mitochondrial energy generation, and, on the other hand, the perpetuation of a cycle that leads to the late neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease: β -amyloid plaque and neurofibrillary tangle formation.

A triplet transgenic model of Alzheimer's disease (3xTgAD) allowed for the detailed examination of the temporal changes that occur to Akt-GSK signaling. Data from 3xTgAD compared with age-matched controls indicated that mitochondrial oxidative capacity was compromised already at 3 months, peaking at 6 months of age at ~50 % inhibition for both state 3 and state 4 respiration. Pyruvate dehydrogenase activity in the 3xTg-AD mice as compared to age-matched controls and this decrease was age dependent. A β_{1-42} treatment caused a slight decrease in Akt phosphorylation that was prevented by lipoic acid. A β_{1-42} treatment, however, had a more striking effect on GSK, causing a significant dephosphorylation of both GSK-3 α and GSK-3 β . This suggests that A β is an important regulator of Akt-GSK signaling in neurons and that lipoic acid can rescue A β induced down regulation of Akt and attenuate A β induction of GSK activity. Lipoic acid modulates also GSK phosphorylation, a downstream target of Akt and important regulator of tau phosphorylation. These data show that lipoic acid feeding enhances Akt activity, whilst substantially downregulating GSK-3 β activity *in vivo* in the brain.

ADAPTABILITY OF THE PROTEASOME AND THE LON PROTEASE TO OXIDATIVE STRESS DECREASES WITH AGE

Kelvin J. A. Davies

*Ethel Percy Andrus Gerontology Center and Division of Molecular & Computational
Biology, the University of Southern California, Los Angeles, CA 90089-0191, U.S.A*

E-mail: kelvin@usc.edu

Proteins are major targets for oxidative damage and both the intracellular accumulation of oxidized proteins has been reported in many ageing and disease models. In young and healthy individuals, moderately oxidized soluble cell proteins are selectively and rapidly degraded by the Proteasome in the cell cytoplasm, nucleus, and endoplasmic reticulum. Inside mitochondria, the matrix proteinase called 'Lon' selectively degrades oxidized soluble proteins. Severely oxidized, aggregated, and cross-linked proteins, however, are poor substrates for degradation and actually inhibit the Proteasome and the Lon protease. In young cells, expression of the Lon protease, and of selected Proteasome subunits and regulators, can be induced by exposure to mild oxidative stress. Indeed, our recent work suggests that Lon, and certain proteasome subunits and regulators should be classified as true stress proteins. Induction of Lon/Proteasome expression provides significantly greater capacity to remove oxidized proteins, and such adaptive responses provide important, but transient, stress resistance. In older cells, however, both Lon and Proteasome activities decline, and adaptational responses become sluggish or even ineffectual. Studies in animals and humans suggest that declining Proteasome/Lon activities and, perhaps, declining responsiveness to stress, may contribute to the ageing process, and to various age-associated diseases.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ιωάννα Ανδρέαδου

*Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Πανεπιστημιούπολις, Ζωγράφου, 15771, Αθήνα
E-mail: jandread@pharm.uoa.gr*

Η παραγωγή ενεργών ενδιαμέσων προϊόντων οξυγόνου συμβάλλει στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη μεριά οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου συμμετέχουν στον προστατευτικό μηχανισμό της ισχαιμικής προετοιμασίας και έχει βρεθεί ότι αντιοξειδωτικές ενώσεις εξουδετερώνουν αυτή την προστασία. Μία κατηγορία ευρέως χρήσης αντιοξειδωτικά είναι οι πολυφαινόλες, βασικό συστατικό της μεσογειακής δίαιτας που αν και έχει συσχετισθεί με χαμηλή εμφάνιση της αθηροσκλήρυνσης, δεν υπάρχουν δεδομένα για τα ιδιαίτερα διατητικά χαρακτηριστικά καθώς και για τους μηχανισμούς που αυτά επάγουν την καρδιοπροστασία. Η ελευρωπαϊνή είναι ένα φαινολικό αντιοξειδωτικό που υπάρχει στην ελιά και στο λάδι. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνει την έκταση του εμφράγματος, μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και παρουσιάζει σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες κατά την επαναιμάτωση. Ερευνώντας παραπέρα τον μηχανισμό δράσης της ελευρωπαϊνης βρέθηκε ότι η χρόνια χορήγησή της μείωσε σημαντικά τους ενδοκυττάριους βιοδείκτες του οξειδωτικού και nitrosative stress, και προκάλεσε ενδοκυττάρια μεταβολές παρόμοιες της ισχαιμικής προετοιμασίας. Παραπέρα η ελευρωπαϊνή εμφάνισε προστατευτική δράση στην οξεία τοξικότητα που επάγεται από αδριαμυκίνη σε επίμυες μέσω αντιοξειδωτικού μηχανισμού και μέσω μείωσης της έκφρασης της iNOS στα καρδιομυοκύτταρα. Η ελευρωπαϊνή προλαμβάνει επιτυχώς την επαγόμενη από την DXR καρδιακή ανεπάρκεια όπως φαίνεται από ιστοπαθολογική εξέταση. Στην ομάδα της DXR οι υπέρηχοι κατέδειξαν μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας, μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αύξηση της τελο-συστολικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας καθώς και τάση για καρδιακή αναδιαμόρφωση. Αντίθετα, στις ομάδες όπου χορηγήθηκε ελευρωπαϊνή οι υπέρηχοι δεν παρουσίαζαν καμία διαφοροποίηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε επίσης αυξημένο nitrosative stress και έκφραση της iNOS στην επαγόμενη καρδιακή ανεπάρκεια από DXR σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 και Big ET-1. Η ελευρωπαϊνή προλαμβάνει την επαγόμενη από την DXR καρδιακή ανεπάρκεια μειώνοντας το nitrosative stress και αναστέλλοντας τους παραπάνω ενδοκυττάριους μεσολαβητές. Αυτές είναι οι πρώτες πειραματικές μελέτες in vivo που εισάγουν την πιθανότητα χρήσης της ελευρωπαϊνης στην καρδιά.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ: ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Κατερίνα Γαϊτανάκη

*Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιούπολη, Ιλίσια, 157 84, Αθήνα
E-mail: cgaitan@biol.uoa.gr*

Κάθε κύτταρο, αντιμετωπίζει μεταβολές στην οξειδοαναγωγική του ισορροπία και αποκρίνεται στις μεταβολές αυτές μέσω ποικίλων οδών με στόχο την επιβίωσή του. Ιδιαίτερα σε καταστάσεις αυξημένων επιπέδων ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), το σήμα μετάγεται ενδοκυτταρικά, καταλήγοντας στον πυρήνα όπου πυροδοτεί σημαντικές μεταβολές στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων-στόχων. Ανάμεσα στους πιο σημαντικούς μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις φυσιολογικές αποκρίσεις των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες, περιλαμβάνονται φωσφορυλιώσεις ή/και αποφωσφορυλιώσεις πρωτεϊνών και άλλες μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις, οι οποίες οδηγούν στην ενεργοποίηση ποικίλων μεταγραφικών παραγόντων. Οι μεταγραφικοί παράγοντες, με αυξημένη ενεργότητα, μεταβαίνουν στον πυρήνα και συνδέονται σε ειδικές αλληλουχίες του DNA, επάγοντας τη μεταγραφή των γονιδίων στόχων τους. Τα προϊόντα της μεταγραφής και μετάφρασης των γονιδίων αυτών, συμμετέχουν στην αντιοξειδωτική άμυνα του κυττάρου και έτσι στην επιβίωσή του. Από πληθώρα μελετών, σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους, έχει δείχθει ότι η απόκριση των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση του ερεθίσματος. Έτσι, οι οξειδωτικοί παράγοντες, μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση μέσω είτε του μιτοχονδριακού μονοπατιού είτε του μη-μιτοχονδριακού, επάγοντας την ενεργοποίηση συγκεκριμένων προ-αποπτωτικών μορίων. Από την άλλη πλευρά, κάθε κύτταρο ενεργοποιεί μηχανισμούς σηματοδότησης με στόχο την επιβίωσή του. Από σειρά μελετών της ερευνητικής μας ομάδας, έχουμε δείξει ότι τα κύτταρα των θηλαστικών, μπορούν να αποκριθούν φυσιολογικά στο οξειδωτικό στρες με την επαγωγή διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. c-Jun, ATF2, NF-κB) και κατάλληλων γονιδίων στόχων (π.χ. Οξυγενάση της αίμης, κυκλοοξυγενάση-2, καταλάση), μέσω των μονοπατιών των εξαρτώμενων από μιτογόνα πρωτεϊνικών κινασών (MAPKs). Μέσω αυτών των μοριακών αλληλεπιδράσεων, τα κύτταρα αντιμετωπίζουν καταστάσεις οξειδωτικού στρες με επιτυχία. Σε περιπτώσεις, όμως, στις οποίες η ένταση και/ή η διάρκεια του οξειδωτικού στρες είναι μεγάλη, τα κύτταρα οδηγούνται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση). Στα πλαίσια αυτά, αναλύονται οι σημαντικότερες κυτταρικές και μοριακές αποκρίσεις κυττάρων θηλαστικών στο οξειδωτικό στρες.

LONGEVITY ASSURANCE MOLECULAR PATHWAYS IN HUMAN CELLS

Efstathios S. Gonos

*National Hellenic Research Foundation,
Institute of Biological Research & Biotechnology, Athens, Greece
E-mail: sgonos@eie.gr*

Ageing and longevity are two multifactorial biological phenomena whose knowledge at molecular level is still limited. We have developed a senescence induced cellular system and we have cloned several genes including a novel survival factor, namely Clusterin/Apolipoprotein J (CLU; *Cancer Res* 69, 403-406, 2009). CLU is found over-expressed in vitro under a variety of stress conditions and in vivo in samples from patients suffering from various age-related diseases as well as in primary tumours which have acquired chemotherapeutic drug resistance (*Int J Cancer* 120, 611-622, 2007). In addition, we have demonstrated that inhibition of endogenous CLU expression by RNA interference induces growth retardation, higher rates of endogenous cellular death and sensitizes human cells to stress (*Cancer Res* 64, 1834-1842, 2004). At molecular level we have found that CLU binds to the cytoplasmic Ku70/Bax nexus and suppresses Bax activation and its relocation to mitochondria (*Clin Cancer Res* 15, 48-59, 2009).

We have also studied proteasome function in replicative senescence and cell survival. We have observed reduced levels of proteasome content and activities in senescent cells due to the down-regulation of the catalytic subunits of the 20S complex (*J Biol Chem* 278, 28026-28037, 2003). In support, partial inhibition of proteasomes in young cells by specific inhibitors induces premature senescence which is p53 dependent (*Aging Cell* 7, 717-732, 2008). Stable over-expression of catalytic subunits or POMP resulted in enhanced proteasome assembly and activities and increased cell survival following treatments with various oxidants. Importantly, the developed "proteasome activated" human fibroblasts cell lines exhibit a delay of senescence by approximately 15% (*J Biol Chem* 280, 11840-11850, 2005). Our recent findings indicate that the recorded proteasome activation by many inducers is Nrf2-dependent (*J Biol Chem* 285, 8171-8184, 2010). Finally, we have studied the proteolysis processes of various age-related proteins and we have identified that CHIP is a major p53 E3 ligase in senescent fibroblasts.

ΠΡΟΩΡΗ ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ ΥΠΟ
ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ.

Αναστασία Δημόζη και Δημήτρης Κλέτσας

*Εργαστήριο Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού & Γήρανσης, Ινστιτούτο Βιολογίας,
ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», 15310 Αγ. Παρασκευή, Αθήνα
E-mail: dkletsas@bio.demokritos.gr*

Η οσφυαλγία θεωρείται μία σημαντική ηλικιοεξαρτώμενη πάθηση, η οποία σχετίζεται με τον εκφυλισμό του μεσοσπονδύλιου δίσκου (ΜΔ). Ο ΜΔ αποτελείται από τον εξωτερικό ινώδη δακτύλιο (ΙΔ) και τον εσωτερικό πηκτοειδή πυρήνα (ΠΠ). Ο ΙΔ αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, ενώ ο ΠΠ από κολλαγόνο τύπου II και πρωτεογλυκάνες, με κύριο εκπρόσωπο την αγγρεκάνη. Το ποσοστό των κυττάρων στον ΜΔ είναι εξαιρετικά χαμηλό (~ 1% του όγκου του), αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του. Σε γηρασμένους και εκφυλισμένους ΜΔ παρατηρείται μεγάλο ποσοστό γηρασμένων κυττάρων, ενώ έχει δείχθει ότι οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι με την πάροδο του χρόνου, παρουσιάζουν μια συσσώρευση καρβοξυμεθυλολυσινών (carboxymethyl lysine-CML), υποδηλώνοντας την ύπαρξη οξειδωτικού στρες στον ιστό αυτό. Δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες προκαλεί πρόωρη κυτταρική γήρανση, στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της πρόκληση πρόωρης γήρανσης κυττάρων ανθρώπινων ΜΔ υπό την επίδραση οξειδωτικού στρες, ο μοριακός χαρακτηρισμός των κυττάρων αυτών και η δυνατότητα αντιστροφής της διαδικασίας αυτής με αντιοξειδωτικές ενώσεις.

Προχωρήσαμε στην επαγωγή πρόωρης γήρανσης μέσω έκθεσης των κυττάρων σε οξειδωτικούς παράγοντες όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου και η γλυοξάλη. Αρχικά πραγματοποιήθηκε σύγκριση διαφόρων πρωτοκόλλων για την επιλογή του πλέον πρόσφορου για την επαγωγή πρόωρης γήρανσης και επελέγη το πλέον κατάλληλο χρησιμοποιώντας ως δείκτες την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τη χρώση SA-β gal, καθώς και την έκφραση μοριακών δεικτών της γήρανσης. Στην συνέχεια μελετήθηκε ο ρόλος διαφόρων γνωστών αντιοξειδωτικών ενώσεων, ως προς την τοξικότητά τους, τη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και τη ρύθμιση των επιπέδων ενεργών μορφών οξυγόνου σε κύτταρα του ΜΔ, καθώς και την έκφραση γονιδίων συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας (όπως κολλαγόνο και αγγρεκάνης) και ενζύμων που την καταβολίζουν (όπως MMPs και ADAMTS). Τέλος, θα συζητηθεί η ικανότητα των αντιοξειδωτικών ενώσεων να καθυστερούν τη γήρανση των κυττάρων του ΜΔ.

Η παρούσα εργασία υποστηρίχθηκε από την ΕΕ FP7 (“GENODISC” project, grant agreement no. HEALTH-F2-2008-201626).

ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ανδριάνα Καλιώρα

*Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70,
17671 Καλλιθέα, Ελλάδα.*

E-mail: akaliora@hua.gr

Κατά τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αξιοσημείωτη αύξηση των μελετών που αφορούν στο οξειδωτικό στρες. Η γνώση σχετικά με τις ελεύθερες ρίζες, τον ορισμό των δεικτών για την οξειδωτική βλάβη, τη σχέση χρόνιων παθήσεων και οξειδωτικού στρες και τον προσδιορισμό των αντιοξειδωτικών συστατικών που απαντούν σε φυσικά προϊόντα της διατροφής ως βιοενεργά μόρια έχει αυξηθεί. Τα επιστημονικά στοιχεία θεμελιώνουν τα οφέλη από την κατανάλωση ελαιολάδου, φρούτων, λαχανικών, και κόκκινου κρασιού στη διατροφή και συνδέουν την υγεία με τα αντιοξειδωτικά συστατικά που περιέχουν. Λιγότερο μελετημένα φυσικά προϊόντα της διατροφής, η Ελληνική σταφίδα και η Μαστίχα της Χίου, εμφανίζουν βιοδραστικά συστατικά τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Έτσι, μελετώντας το φαινολικό περιεχόμενο της σταφίδας (*Vitis vinifera* L.), ο μέσος όρος ολικού φαινολικού περιεχομένου βρέθηκε 191 mg/100g σταφίδας. Το βαννιλικό οξύ ήταν αυτό που εμφάνιζε τη μεγαλύτερη συγκέντρωση, ενώ ανιχνεύθηκαν και άλλα φαινολικά οξέα, όπως και κερκετίνη και ρεσβερατρόλη. Εκχυλίσματα σταφίδας πλούσια σε φαινολικά συστατικά φάνηκαν να δεσμεύουν την ελεύθερη ρίζα DPPH, να εμφανίζουν *in vitro* αντιοξειδωτική δράση στο μόριο της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), να αναστέλλουν την κυτταροτοξικότητα μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC), και να επάγουν την απόπτωση σε καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων του στομάχου. Όμοια, εκχυλίσματα της μαστίχας Χίου (*Pistacia lentiscus*), με περιεχόμενα τερπενικά οξέα και απλές φαινόλες φάνηκαν να εκλύουν αντιοξειδωτική δράση στην LDL και κυτταροπροστατευτική σε PBMC. Σε ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η φυσική μαστίχα Χίου μείωσε τα επίπεδα της μαλοναλδεΐδης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον εντερικό ιστό, ενώ σε ασθενείς με νόσο Crohn παρατηρήθηκαν αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος και μείωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε PBMC απομονωμένα από τους ασθενείς.

ΝΕΟ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Μ. Μήτσης , Π. Κολιού ,Χ. Μπάτσης , Γ. Γκλαντζούνης και Μ. Φατούρος

Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Είναι γνωστό, ότι η υποξία μέσω της σταθεροποίησης και ενεργοποίησης της υποομάδας 1α του παράγοντα HIF, προάγει την έκφραση διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη σύνθεση πολλών μορίων μεταξύ των οποίων και ο VEGF. Ο παράγοντας αυτός αποτελεί το βασικότερο ευοδωτή του φαινομένου της αγγειογένεσης, που σχετίζεται με πληθώρα φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών φαινομένων. Εκτός των άλλων, η διαδικασία αυτή (νέο-αγγειογένεση) αποτελεί καθοριστικό παράγοντα, τόσο για την αύξηση, όσο και τη μεταστατική δυναμική διαφόρων συμπαγών όγκων. Φαίνεται λοιπόν λογικό, πως παρέμβαση και τροποποίησή της θα μπορούσε να αντανάκλα θετικά στην πορεία εξέλιξης του όγκου.

Στην εισήγηση αυτή παρουσιάζονται δεδομένα δικών μας μελετών, που δείχνουν ότι:

- Ασθενείς με συμπαγείς όγκους εμφανίζουν επίπεδα sVEGF σημαντικά υψηλότερα από αυτά ομάδος ατόμων γενικού πληθυσμού,
- Τα επίπεδα αυτά αυξάνουν έτι περαιτέρω κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεγχειρητικής περιόδου, παρά τη θεραπευτική εκτομή του όγκου, πιθανά λόγω της επίδρασης της ιστικής υποξίας και της ενεργοποίησης τόσο της πρωτοπαθούς, όσο και της δευτεροπαθούς αιμόστασης, και τέλος
- Ασφαλείς και μικρής κλίμακας φαρμακευτικές παρεμβάσεις χαμηλού κόστους (π.χ. μακράς διάρκειας και υψηλής δόσης προφυλακτική χορήγηση Ηπαρίνης Μικρού Μοριακού Βάρους) είναι δυνατόν να επηρεάσουν την όλη διαδικασία, μειώνοντας τα επίπεδα του sVEGF, κατά την κρίσιμη αυτή περίοδο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ.

Δημήτρης Κουρέτας

Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας,, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,, Λάρισα

Η εμπλοκή των ελευθέρων ριζών κατά την διάρκεια της άσκησης αποτελεί ένα πολύ καυτό θέμα έρευνας τα τελευταία χρόνια. Ενώ οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να αποτελούν εν δυνάμει κίνδυνο για τον οργανισμό, μέχρι ενός ορίου είναι πλέον δεκτό ότι αποτελούν ένα μηχανισμό του κυττάρου για την προσαρμογή του σε διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις. Το κατά πόσον οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν παράγοντα που βοηθάει στις προσαρμογές ή αναστέλλει τις προσαρμογές κατά την διάρκεια της άσκησης αποτελεί άλυτο ζήτημα με αντικρουόμενα ευρήματα από διάφορες ομάδες. Η ερευνητική μας ομάδα με μια σειρά δημοσιεύσεων έχει δείξει ότι η μείωση του επιπέδου αντιοξειδωτικών ουσιών κατά την διάρκεια της άσκησης στερεί τον οργανισμό από πολύ σημαντικές προσαρμογές και μειώνει την απόδοση. Μάλιστα αυτό φαίνεται να γίνεται χωρίς να επηρεάζονται σημαντικά οι μεταβολικοί δρόμοι παραγωγής ενέργειας που εξαρτώνται από λιποειδή και γλυκόζη. Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν ερευνητικά δεδομένα από την επίδραση εκχυλισμάτων που παρασκευάστηκαν από αρκετά φυτά και φρούτα της μεσογειακής διαίτας (διάφορα ψυχανθή, ποικιλίες σταφυλιών κλπ) σε ένζυμα που ενέχονται με κάποιο τρόπο στην αντιοξειδωτική άμυνα κατά την άσκηση. Συγκεκριμένα, το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης που συμμετέχει σε σημαντικό βαθμό στην παραγωγή ελευθέρων ριζών αλλά και στην παραγωγή ουρικού οξέος, του πιο σημαντικού ίσως αντιοξειδωτικού στο πλάσμα, η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης δοκιμάστηκαν κατά πόσον επηρεάζονται από τα διάφορα αυτά αντιοξειδωτικά εκχυλίσματα. Απο τα αποτελέσματα φάνηκε ότι υπάρχουν αντιοξειδωτικά εκχυλίσματα που αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης και δεν έχουν επίδραση στα υπόλοιπα ένζυμα, εκχυλίσματα που αναστέλλουν την οξειδάση της ξανθίνης αλλά και την καταλάση και ορισμένα που αναστέλλουν τα δύο ένζυμα και επάγουν την δράση της υπεροξειδικής δισμουτάσης. Για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία παρουσιάζονται πληροφορίες που δείχνουν ότι πιθανότατα κάθε αντιοξειδωτικό να έχει μια ιδιαίτερη συμπεριφορά στα ένζυμα που ενέχονται στο οξειδωτικό στρες της άσκησης, πράγμα που ενδεχομένως σημαίνει ότι ο όρος αντιοξειδωτικό δεν λέει απολύτως τίποτα. Το θέμα φαίνεται να είναι για ποιο αντιοξειδωτικό θα μιλήσουμε. Γενικά όμως όλα παρουσίασαν αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης κάτι που κάνει την χρήση αντιοξειδωτικών πριν την άσκηση προβληματική ,επιβεβαιώνοντας πρόσφατα ευρήματα μας με την χρήση αλλοπουρινόλης, ενός αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης και οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η χρήση αντιοξειδωτικών πριν την άσκηση πρέπει να ξαναεξεταστεί.

Η ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Αγγελική Κουρουνάκη

*Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
E-mail: angeliki@pharm.uoa.gr*

Ο σύγχρονος σχεδιασμός φαρμάκων έχει στραφεί από την θεώρηση ενός μόνο στόχου προς την θεώρηση πολλαπλών στόχων. Από πλευράς φαρμακευτικής αντιμετώπισης, έχει προταθεί ότι μερική αναστολή μικρού αριθμού στόχων είναι πιο αποτελεσματική από πλήρη αναστολή ενός μοναδικού στόχου. Έτσι, ο ορθολογικός σχεδιασμός πολυλειτουργικών μορίων, δηλ. ενώσεων που απευθύνονται σε πολλαπλούς στόχους, αποκτά ιδιαίτερη σημασία για την εφαρμογή σε πολυπαραγοντικές νόσους όπως νευροεκφυλιστικές ή αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια νόσος του αρτηριακού τοιχώματος, φλεγμονώδους αιτιολογίας, η οποία ευνοείται και εξελίσσεται σε ένα περιβάλλον υπερλιπιδαιμίας και οξειδωτικού στρες. Η ταυτόχρονη αντιμετώπιση περισσότερων του ενός εμπλεκόμενων μηχανισμών από ένα μόριο έχει αρκετά πλεονεκτήματα και σε αυτήν προσανατολίζονται οι τελευταίες ερευνητικές μας δραστηριότητες.

Συνδυάζοντας δομικά χαρακτηριστικά πολύ ισχυρών γνωστών αντιοξειδωτικών από τη μία και δραστικών αντιυπερλιπιδαιμικών μορίων από την άλλη, σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν μόρια «νεότερης γενιάς» αντιδυσλιπιδαιμικών, παράγωγα μορφολινών στα οποία ενσωματώθηκε φαρμακοφόρο με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.

Η στρατηγική αυτή αποδεικνύεται πολύ επιτυχής όπως διαπιστώνεται από την διερεύνηση των επιμέρους δράσεων των νέων παραγώγων. Για παράδειγμα, η ισχυρή *in vitro* αναστολή οξειδωσης της LDL και η σημαντικότερη *in vivo* μείωση λιπιδικών και οξειδωτικών παραμέτρων στο πλάσμα υπερλιπιδαιμικών πειραματοζώων, καθιστούν τις ενώσεις αυτές ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες για παραπέρα μελέτη ως αντιαθηρωματογόνων «νέας γενιάς».

ΣΕΛΗΝΙΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ. ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τζώρτζης Νομικός

*Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα
E-mail: tnomikos@hua.gr*

Το σελήνιο αποτελεί απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τη ζωή. Ασκεύ τις δράσεις τους συμμετέχοντας στη δομή σελινοπρωτεϊνών (υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης, σελινοπρωτεΐνη P, αναγωγάση της θειορεδοξίνης, αποϊωδιονάσες της ιωδοθυροξίνης κ.α.), οι οποίες με τη σειρά τους έχουν ενεργό ρόλο στους αντιοξειδωτικούς/αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς του οργανισμού, στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των κυττάρων και στο μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών. Μηχανιστικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η επαρκής πρόσληψη σεληνίου δρα προστατευτικά σε πολλά από τα στάδια σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών, όπως στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, στην έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, στην ενεργοποίηση θρομβωτικών μηχανισμών και στο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Η σχέση σεληνίου και καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν προκύπτει το ίδιο ισχυρή από τα επιδημιολογικά δεδομένα αν και φαίνεται ότι κάτω από ένα κατώφλι διαιτητική πρόσληψη σεληνίου ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνει. Είναι συνεπώς απαραίτητο, σε πληθυσμούς με ανεπαρκή πρόσληψη σεληνίου, να εφαρμόζονται διατροφικές παρεμβάσεις που να οδηγούν σε αύξηση της πρόσληψης του. Ωστόσο, η ρύθμιση των επιπέδων σεληνίου με την διατροφή είναι ιδιαίτερα δύσκολη αφού: α) το επίπεδα σεληνίου στα τρόφιμα καθορίζονται από την συγκέντρωση του στο εδάφους με αποτέλεσμα το ίδιο τρόφιμο να εμφανίζει μεγάλες διαφορές στην περιεκτικότητά του σε σελήνιο από περιοχή σε περιοχή και β) η βιοδιαθεσιμότητα του Se επηρεάζεται από τη χημική μορφή με την οποία αυτό βρίσκεται στα διάφορα τρόφιμα αλλά και από την σύσταση του τροφίμου. Για αυτούς του λόγους η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σεληνίου αποτελεί τον πιο ελεγχόμενο τρόπο ρύθμισης των επιπέδων του σε οργανισμούς με έλλειψη αυτού. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, η χρησιμότητα τους στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν είναι πιστοποιημένη. Η χρήση μάλιστα των συμπληρωμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή αφού πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη σεληνίου μέσω συμπληρωμάτων, ειδικά σε πληθυσμούς που έχουν ήδη επαρκή επίπεδα αυτού, μπορεί να επιτείνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω αύξησης του κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και δυσλιπιδαιμίας.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

**Γεώργιος Παππάς-Γώγος¹, Κωνσταντίνo Τέλλης², Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης²,
Αλέξανδρος Τσελέπης² και Ευάγγελος Τσιμογιάννης¹**

¹Χειρουργική Κλινική, ΓΝ Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», Ιωάννινα

²Εργαστήριο Βιοχημείας Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο ορθοκολικός καρκίνος χαρακτηρίζεται από αυξημένο οξειδωτικό στρες, δεν είναι όμως γνωστές οι πιθανές μεταβολές του οξειδωτικού στρες κατά διάρκεια διαφόρων τύπων κολεκτομής στους ασθενείς αυτούς.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμμετείχαν 51 ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τύπο χειρουργικής κολεκτομής που υποβλήθηκαν (λαπαροσκοπική, *L* ή ανοιχτή *O*). Στην ομάδα *L* συμμετείχαν 25 ασθενείς, 15 άνδρες και 10 γυναίκες, μέσης ηλικία 68,4±7,2 χρόνων. Στην ομάδα *O* συμμετείχαν 26 ασθενείς, 18 άνδρες και 8 γυναίκες, μέσης ηλικίας 70,1±9,3 χρόνων. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης 40 φυσιολογικά άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Σε όλους του ασθενείς της μελέτης, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των 8-ισοπροστανίων (8-iso-PGF_{2a}) και των καρβονυλίων στο πλάσμα, προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (6 ώρες και 24 ώρες). Επίσης οι παράμετροι αυτοί προσδιορίστηκαν στο πλάσμα των φυσιολογικών ατόμων. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των 8-iso-PGF_{2a} έγινε με τη μέθοδο EIA και των καρβονυλίων με ELISA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία. Η συγκέντρωση των 8-iso-PGF_{2a} είναι 2,5 φορές υψηλότερη στο πλάσμα των ασθενών και των δυο ομάδων προεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα αναφοράς (113,35±47,13 pg/ml έναντι 45,13±19,16 pg/ml, αντίστοιχα, p=0,045). Αυξημένα επίπεδα καρβονυλίων παρατηρήθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες προεγχειρητικά 0,471±0,21 nmol/mg. Σημειώθηκε μείωση των επιπέδων των 8-iso-PGF_{2a}, και των καρβονυλίων διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Έτσι, 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση τα επίπεδα των 8-iso-PGF_{2a} στην ομάδα *L* ήταν 72,29±29,84 pg/ml (p=0,003) και στην ομάδα *O* 68,46±27,03 pg/ml (p<0,0001) ενώ των καρβονυλίων ήταν 0,247±0,14 nmol/mg στην ομάδα *L* και 0,33±0,18 nmol/mg στην ομάδα *O*. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τα επίπεδα και των δύο παραμέτρων σε κάθε χρονική στιγμή μεταξύ των δυο τεχνικών κολεκτομής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι χρησιμοποιώντας ως δείκτη οξειδωτικού stress τα επίπεδα των 8-iso-PGF_{2a} και καρβονυλίων στο πλάσμα, οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν αυξημένο οξειδωτικό stress, το οποίο μειώνεται κατά την απομάκρυνση του όγκου, τόσο με τη χρήση ανοικτής όσο και λαπαροσκοπικής κολεκτομής.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Δέσποινα Περρέα

Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.

Σε κάθε χειρουργική επέμβαση η αναισθησία και το χειρουργικό τραύμα προκαλούν φλεγμονώδεις, μεταβολικές και ενδοκρινολογικές μεταβολές στον οργανισμό που ονομάζονται «απάντηση στο χειρουργικό στρες» (surgical stress response). Βασικός εκφραστής της πολύπλευρης αυτής απάντησης είναι το οξειδωτικό στρες, δηλαδή τα αυξημένα προϊόντα οξειδωσης των λιπιδίων και των πρωτεϊνών σε σχέση με τα φυσικά αντιοξειδωτικά ενζυμικά συστήματα και τις βιταμίνες του οργανισμού.

Η σχέση αυτή του οξειδωτικού στρες με τη χειρουργική επέμβαση είναι σημαντική, και έχει μελετηθεί εκτεταμένα, τόσο με κλινικά όσο και με ερευνητικά χειρουργικά πρωτόκολλα, σε κάθε είδους χειρουργική επέμβαση [νευροχειρουργικές, καρδιαγγειακές, γενικής χειρουργικής (ανοικτή- λαπαροσκοπική) κ.λ.π] καθώς και σε κάθε όργανο και σύστημα (εγκέφαλο, καρδιά-αγγεία, ήπαρ, νεφρά, ουρογεννητικό σύστημα κ.λ.π).

Ανάλογες μελέτες πραγματοποιήθηκαν και για την μελέτη της επίδρασης των διαφόρων αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (όπως βιταμίνες C και E, σελίνιο κ.α) στην μείωση του διεγχειρητικού και μετεγχειρητικού οξειδωτικού στρες και στην ομαλότερη ανάρρωση του χειρουργημένου οργανισμού. Παρά την μεγάλης έκτασης μελέτη του οξειδωτικού στρες και των αντιοξειδωτικών στη χειρουργική έρευνα, τα αποτελέσματα δεν εφαρμόστηκαν με επιτυχία στη καθημερινή κλινική πράξη.

Τελευταία το μεγαλύτερο ενδιαφέρον για τη επίδραση του οξειδωτικού στρες στη χειρουργική έρευνα έχει επικεντρωθεί στη μεταμόσχευση οργάνων (νεφρού, καρδιάς, ήπατος κ.α). Η μεταμόσχευση αγγειοβριθών οργάνων απαιτεί τη διακοπή της παροχής αίματος στο όργανο κατά τη διάρκειά της. Επομένως, η ισχαιμία και η επακόλουθη επαναιμάτωση είναι αναπόφευκτο γεγονός στη λήψη οργανικού μοσχεύματος και στην εμφύτευσή του. Η προσωρινή αυτή διακοπή στερεί από το όργανο το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά και οδηγεί στη συγκέντρωση μεταβολικών αποβλήτων και συνεπώς οξειδωτικού στρες με τη μεσολάβηση κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης. Η παραγωγή οξειδωτικού στρες και η προσπάθεια περιορισμού του με τη χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών κατά τη διάρκεια του φαινομένου ισχαιμίας/επαναιμάτωσης τραύματος (Ischemia/Reperfusion Injury), έχει μελετηθεί επίσης σε κλινικά και πειραματικά πρωτόκολλα αφήνοντας αισιόδοξα μηνύματα για πρακτικές μελλοντικές εφαρμογές των αποτελεσμάτων τους.

Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη ώστε να προσδιοριστούν τα βιοχημικά στάδια στον καταράκτη της «οξειδωτικής θεωρίας» (που διαρκώς εξελίσσεται) και στα οποία εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες. Συνεπώς με τη δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών στα στάδια παραγωγής του μπορεί να ανασταλεί η αγγειακή βλάβη. Ακριβώς σε αυτό το επίπεδο το Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής έρευνας «Ν.Σ ΧΡΗΣΤΕΑΣ» της Ιατρικής Σχολής, του Πανεπιστημίου Αθηνών εργάζεται με την εφαρμογή πρωτοποριακών χειρουργικών (γενικής Χειρουργικής και μεταμόσχευσης οργάνων) και μη, ερευνητικών πρωτοκόλλων.

Συγκεκριμένα σε μια Κλινική μελέτη διερευνήσαμε το ρόλο του οξειδωτικού stress στη μεταμόσχευση νεφρού και την επίδρασή του στην ανάπτυξη της χρόνιας νεφροπάθειας. Επίσης μελετήθηκε ο συσχετισμός της παραγωγής οξειδωτικού stress με επεισόδια οξείας απόρριψης σε μια προσπάθεια ανάδειξης ενός μη επεμβατικού δείκτη ανίχνευσης αυτών των επεισοδίων. Το θέμα αυτό αποτέλεσε τη Διδακτορική Διατριβή του Ιατρού κ. Ιωάννη Μπέλλου.

Μελετήθηκαν 70 ασθενείς (16-70 ετών), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού στη ΜΜΝ του «Λαϊκού» Νοσοκομείου Αθηνών, (50 συγγενικής προέλευσης και 20 πτωματικής). Έγινε συλλογή αίματος: προεγχειρητικά, 30' από την επαναιμάτωση, 1η, 5η, 10η μτχ ημέρα και στη συνέχεια με τη συμπλήρωση ενός έτους από τη μεταμόσχευση.

Παράλληλα έγινε καταγραφή των δημογραφικών και κλινικών στοιχείων. Βιοχημικοί δείκτες που μετρήθηκαν στον ορό: ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ομοκυστεΐνης, Ολική Οξειδωτική Ικανότητα και Ολικές Νιτρικές και Νιτρώδεις Ρίζες (NOx), το ινωδογόνο και η μαλονδιαλδεϋδη (MDA) στο πλάσμα.

Τα επίπεδα του οξειδίου του αζώτου (NO) βρέθηκαν να αυξάνουν σημαντικά μερικές μέρες πριν την τεκμηρίωση της οξείας απόρριψης με βιοψία. Στις πτωματικές μεταμοσχεύσεις οι αρχικές τιμές αναφοράς του NO ήταν σημαντικά υψηλότερες, σε σύγκριση με αυτές των συγγενικών. Τέλος σημαντικά αυξημένες τιμές NO βρέθηκαν και σε μια περίπτωση υποτροπής της πρωτοπαθούς νόσου, που ήταν εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (rFSGS), μερικές μέρες πριν την διάγνωσή της. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το οξείδιο του αζώτου μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο ως πρώιμος δείκτης ανίχνευσης επεισοδίων οξείας απόρριψης. Τέλος για πρώτη φορά συσχετίζεται η πρώιμη αύξηση του οξειδίου του αζώτου με rFSGS. Το τελευταίο είναι πιθανό να αποτελεί παράγοντα διαφοροποίησης των μηχανισμών που προάγουν την υποτροπή της νόσου στο μόσχευμα και επομένως πιθανό στόχο για την εφαρμογή διαφορετικής θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να αναστείλει την υποτροπή της νόσου.

ΟΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΧΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΔΡΑΣΗ;

Μιχάλης Ράλλης

*Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη,
15771, Ζωγράφου, Αθήνα
E-mail: rallis@pharm.uoa.gr*

Τα αντιοξειδωτικά φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα σημαντική προληπτική δράση. In vitro μετά από έκθεση σε οξειδωτικό στρες τόσο από ακτινοβολία όσο και χημικό προστατεύουν αποτελεσματικά τα κύτταρα. In vivo σε αντίστοιχα ερεθίσματα επιβεβαιώνουν τα ληφθέντα in vitro δεδομένα προστατεύοντας πλήρως ή μερικώς ακόμη και από δερματικό καρκίνο ή νευροτοξική δράση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις ομοιάζει ότι μπορεί να δράσουν και θεραπευτικά καταστέλλοντας παθήσεις όπως την ξηροδερμία και αναστέλλοντας εκφυλιστικές αλλοιώσεις όπως την γήρανση.

Σε ορισμένες δόσεις δρούν προ-οξειδωτικά προκαλώντας τοξική δράση. Σε ορισμένες όμως ήπιες περιπτώσεις η σημειούμενη προ-οξειδωτική δράση δεν είναι απαραίτητα δηλητηριώδης.

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΩΝ ΤΟΥ

Ελένη Α. Ρέκκα, Θεοδώρα Πολίτου και Ιωάννα Σίσκου

*Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, 54124, Θεσσαλονίκη
E-mail: rekka@pharm.auth.gr*

Η αυξημένη δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου είναι συνέπεια κυτταρικής βλάβης μέσω οποιουδήποτε μηχανισμού, π.χ. από ισχαιμία-επαναιμάτωση, φλεγμονή, αρτηριοσκλήρυνση και ασθένειες σχετιζόμενες με την ηλικία, καθώς και από διαταραχή του αντιοξειδωτικού αμυντικού μηχανισμού και εξάντληση θειολικών αποθεμάτων, κυρίως γλουταθειόνης, από το εξωκυττάριο υγρό. Επί πλέον, έχει διαπιστωθεί αυξημένη συγκέντρωση «καταλυτικού» σιδήρου σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ηπατική δυσλειτουργία και αρτηριοσκλήρυνση. Σε σοβαρές αθηρωματικές λύσεις παρατηρείται παρουσία σιδήρου «καταλυτικού» για αντιδράσεις ελευθέρων ριζών.

Με βάση αυτά, η μοριακή τροποποίηση φαρμάκων ώστε να αποκτήσουν και αντιοξειδωτική ικανότητα θα μπορούσε να βελτιώσει τη δράση και τη χρησιμότητά τους για την αγωγή καταστάσεων που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες. Αναφέρουμε μερικά παραδείγματα από το εργαστήριό μας.

Έχουμε τροποποιήσει τη δομή της ιβουπροφαίνης με αμιδοποίηση της καρβοξυλικής ομάδας με προλίνη, δεδομένου ότι παράγωγα της προλίνης, όπως η ανιρακετάμη, είναι γνωστά νοοτρόπα φάρμακα. Η καρβοξυλική ομάδα του υπολοίπου προλίνης αντιδρά με κυστεΐνη. Ευρίσκεται ότι η ένωση προστατεύει τον εγκέφαλο πειραματοζώων από οξειδωτικό στρες προκαλούμενο από ισχαιμία-επαναιμάτωση, όπως διαπιστώνεται από τα επίπεδα γλουταθειόνης και μηλονικής διαλδεΰδης. Προκαλεί ικανοποιητική αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης ηπατικών μικροσωμικών μεμβρανών, έχει αντιφλεγμονώδη και αντιδυσλιπιδαιμική δράση.

Αμιδοποίηση ναπροξένης και τολφαιναμικού οξέος με τον αιθυλεστέρα της κυστεΐνης ή με πενικιλλαμίνη και μετατροπή της θειολικής ομάδας σε νιτροδοθειόλη παρείχε παράγωγα που αναμένεται να παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση αλλά και ικανότητα απελευθέρωσης NO. Οι ενώσεις κατέχουν ικανοποιητική αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Το αμίδιο του τολφαιναμικού οξέος με τον αιθυλεστέρα της κυστεΐνης βρέθηκε ότι προσφέρει ικανοποιητική προστασία έναντι εγκεφαλικής βλάβης μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, όπως επίσης ότι μειώνει σημαντικά την ηπατοτοξική δράση της παρακεταμόλης, γεγονότα που αποδεικνύονται από βιοχημικές και ιστολογικές μελέτες.

Συμπερασματικά, ενώσεις που συνδυάζουν πολλαπλές ιδιότητες μπορούν να αποτελέσουν οδηγούς ενώσεις για την ανάπτυξη πολυλειτουργικών μορίων σε καταστάσεις που εμπλέκουν οξειδωτική προσβολή.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΤΟΥΣ ΑΘΛΗΤΕΣ.

Κατερίνα Σκενδέρη

*Τμήμα επιστήμης Διατροφολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
E-mail: ksken@hua.gr*

Η άσκηση, και ειδικότερα η άσκηση υπεραντοχής σχετίζεται με αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών και με μειωμένη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος. Για τη διατήρηση της ομαλής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος οι αθλητές θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές που να τους δίνουν την απαραίτητη ενέργεια και να περιέχουν τα κατάλληλα μικροθρεπτικά συστατικά που μειώνουν το οξειδωτικό στρες και κατά συνέπεια μειώνουν το βαθμό με τον οποίο το ανοσοποιητικό τους σύστημα εξασθενεί.

Παράλληλα με το οξειδωτικό στρες αυξάνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) του οργανισμού για να αντιμετωπισθεί η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών. Η TAC στον άνθρωπο οφείλεται στα αντιοξειδωτικά μόρια που βρίσκονται στο πλάσμα όπως είναι τα εξωγενή και ενδογενή αντιοξειδωτικά. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι βιταμίνες C, E, A και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά και στην κατηγορία των ενδογενών αντιοξειδωτικών ανήκουν η γλουταθειόνη, η χολερυθρίνη, η λευκοματίνη, η τρανσφερρίνη και άλλα.

Φαίνεται ότι οι αθλητές και τα προπονημένα άτομα διαθέτουν αυξημένη παραγωγή ενδογενών αντιοξειδωτικών λόγω της συνεχούς προπόνησης (1,2,3). Παρόλα αυτά, η παρατεταμένη και έντονη άσκηση μπορεί να αυξήσει σε τέτοιο βαθμό το οξειδωτικό στρες ώστε ακόμη και η αυξημένη παραγωγή ενδογενών αντιοξειδωτικών ή η κατανάλωση εξωγενών αντιοξειδωτικών να μην μπορεί να εξισορροπήσει την υπερβολική παραγωγή των ελευθέρων ριζών με αποτέλεσμα να υπόκεινται σε λιπιδική υπεροξειδωση, μυϊκή καταστροφή και φλεγμονή.

Σε πρόσφατη μελέτη, ο Teixeira et al. έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων με αντιοξειδωτικά δεν αυξάνει την προστασία έναντι της λιπιδικής υπεροξειδωσης, της μυϊκής καταστροφής και της φλεγμονής σε αθλητές καλά προπονημένους που συμμετείχαν σε αγώνα Kayiak 1000 μέτρων (4). Αντιθέτως, από μελέτη σε υπερμαραθώνιους αθλητές φαίνεται ότι η παρατεταμένη άσκηση αυξάνει το οξειδωτικό στρες, το οποίο συνεχίζει να αυξάνεται ακόμα και μετά το τέλος της άσκησης. Ωστόσο ο ανθρώπινος οργανισμός έχει την ικανότητα να αυξάνει την αντιοξειδωτική του λειτουργία, μέσω αύξησης της συγκέντρωσης ενδογενών αντιοξειδωτικών μορίων, αντιμετωπίζοντας ικανοποιητικά το οξειδωτικό στρες (5).

Συμπερασματικά, τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών βιταμινών φαίνεται ότι δεν προσφέρουν ιδιαίτερη προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες που παράγεται κατά τη διάρκεια έντονης και παρατεταμένης άσκησης. Ωστόσο τα ενδογενή αντιοξειδωτικά που παράγονται από τον οργανισμό των καλά προπονημένων αθλητών μπορούν εν μέρει να εξουδετερώσουν τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Βιβλιογραφία

1. Bloomer RJ, Falvo MJ, Schilling BK, Smith WA. Prior exercise and antioxidant supplementation: effect on oxidative stress and muscle injury. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4:9
2. Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(8): 1098-105
3. Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(2)147-56
4. Teixeira VH, Valente HF, Casal SI, Franklim Marques A, Moreira PA. Antioxidants do not prevent Postexercise peroxidation and may delay muscle recovery. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(9):1752-60.
5. Skenderi KP, Tsironi M, Lazaropoulou C, Anastasiou CA, Matalas AL, Kanavaki I, Thalmann M, Goussetis E, Papassotiropoulos I, Chrousos GP. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(3):159-65.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΣΗΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ

Βασιλική Σκιαδά και Δημήτρης Γαλάρης

*Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
E-mail: dgalaris@uoi.gr*

Παρόλο που ο ρόλος του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) σαν δεύτερος διαμεσολαβητής στους σηματοδοτικούς μηχανισμούς έχει μελετηθεί εκτενώς, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί δράσης του δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Στην εργασία αυτή, παρουσιάζουμε αποτελέσματα τα οποία αποδεικνύουν ότι τα ιόντα σιδήρου είναι απαραίτητα και διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην μεταγωγή του σήματος στην απόπτωση που προκαλείται από το H_2O_2 .

Προεπώση κύτταρων Jurkat (T-λεμφοκυτταρική σειρά) με το ισχυρό και εξειδικευμένο σιδηροδεσμευτικό μόριο δεσφериοξαμίνη (DFO), ανέστειλε πλήρως την απόπτωση που προκαλείται από το H_2O_2 . Με σκοπό να διερευνηθεί ο μηχανισμός και να εντοπιστεί το ακριβές σημείο δράσης του σιδήρου, ελέγχθηκαν ένα προς ένα όλα τα βήματα της αποπτωτικής διαδικασίας. Διαπιστώθηκε ότι η δέσμευση του σιδήρου ανέστειλε τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του καταρράκτη των κασπασών, την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C στο κυτταρόπλασμα, τη μετατόπιση της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bax στα μιτοχόνδρια, και την ενεργοποίηση της MAP κινάσης JNK, γεγονός κεντρικής σημασίας στη διαδικασία του αποπτωτικού θανάτου. Καθώς η ενεργοποίηση της JNK εξαρτάται τόσο από την ενεργότητα των ανοδικών κινασών της όσο και των αντίστοιχων φωσφατασών της, εξετάστηκε ο ρόλος το σιδήρου στον μηχανισμό ενεργοποίησης αυτών των πρωτεϊνών από την δράση του H_2O_2 .

Στην παρούσα εργασία προτείνεται για πρώτη φορά ότι η καταλυόμενη από ιόντα σιδήρου οξειδωση ευαίσθητων σουλφιδριλικών ομάδων κεντρικών σηματοδοτικών πρωτεϊνών αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό μέσω του οποίου το H_2O_2 δρα στη μεταγωγή σημάτων κατά τη διαδικασία της απόπτωσης. Κατά πόσον η παρουσία σιδήρου μπορεί να εμπλέκεται στη οξειδωση θειλικών ομάδων σε άλλες πρωτεΐνες και άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια στο κύτταρο είναι προς το παρόν άγνωστο και εξετάζεται στο εργαστήριο μας.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

**Κωνσταντίνος Τέλλης¹, Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης², Γεώργιος Παππάς-Γώγος²,
Ευάγγελος Τσιμογιάννης² και Αλέξανδρος Τσελέπης¹**

*¹Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
²Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκόστα»*

Η χρόνια φλεγμονή, η οποία προκαλείται από βιολογικούς, χημικούς και φυσικούς παράγοντες έχειδειχθεί ότι είναι ένας από τους κινδύνους ανάπτυξης και εξέλιξης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η φλεγμονή περιλαμβάνει μια καλά συντονισμένη απάντηση της φυσικής και της ειδικής ανοσίας από το ανοσοποιητικό σύστημα, σε καταστάσεις μόλυνσης και βλάβης που προέρχονται από εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, τα οποία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού (δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, NK, κλπ), ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις παράγοντες όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες, ελεύθερες μορφές οξυγόνου και αζώτου (ROS και RNS, αντίστοιχα), με σκοπό την εξάλειψη των παθογόνων, τη διόρθωση της βλάβης καθώς και την ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας για την παραγωγή αντισωμάτων. Ωστόσο, έστω και κάποια δυσλειτουργία ενός μηχανισμού του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή, δημιουργώντας ένα παθολογικό μικροπεριβάλλον το οποίο συμβάλλει σε διάφορες παθήσεις όπως ο καρκίνος. Ασθενείς που συνδυάζουν χρόνια φλεγμονή και παθήσεις με αυξημένη παραγωγή ROS και RNS αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο για την ανάπτυξη του καρκίνου. Η διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών που οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και φλεγμονή θα συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη βιοχημικών δεικτών με σκοπό την πρόγνωση, τη διάγνωση, καθώς και την ανάπτυξη κατάλληλων τεχνικών για την αποτελεσματική θεραπεία της νόσου. Η παρουσίαση αυτή εστιάζεται στο ρόλο των υποδοχέων τύπου Toll-like (TLRs), οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως “αισθητήρες” των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, των δεφενσινών, διαφόρων κυτταροκινών καθώς και των ROS στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

ΑΣΚΗΣΙΟΓΕΝΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΗΣ
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ ΤΗΣ 6-ΦΩΣΦΟΡΙΚΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Αθανάσιος Ζ. Τζιαμούρτας

*ΤΕΦΑΑ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Τρίκαλα 42100, Καρνές
Email: ajamurt@pe.uth.gr*

Η αφυδρογονάση της 6 φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) είναι το πρώτο ένζυμο της οδού των φωσφορικών πεντοζών όπου επιτυγχάνεται η μετατροπή της γλυκόζης σε πεντόζες, ενώ δημιουργείται NADPH. Η έλλειψη του ενζύμου της G6PD αποτελεί την πιο συχνή ενζυμοπάθεια, επηρεάζει το 7% περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού, οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα NADPH και κατ' επέκταση μειωμένη ικανότητα ανασύνθεσης της ανηγμένης μορφής γλουταθειόνης (GSH) από την οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG). Τα ερυθροκύτταρα είναι τα πιο ευάλωτα κύτταρα από την έλλειψη G6PD. Τα ερυθροκύτταρα ατόμων με έλλειψη της G6PD έχουν τη μισή περιεκτικότητα σε GSH σε σχέση με τα ερυθροκύτταρα ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα G6PD. Οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν τη ζωή του ερυθροκυττάρου και η έκθεση ατόμων με έλλειψη της G6PD σε αυτούς οδηγεί σε αιμόλυση. Η άσκηση αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα εμφάνισης οξειδωτικού στρες και πολλές εργασίες δείχνουν αύξηση τόσο των δεικτών οξειδωτικού στρες όσο και των δεικτών του αντιοξειδωτικού συστήματος. Υπήρξαν αναφορές στη βιβλιογραφία, που δηλώνουν ότι άτομα που πάσχουν από έλλειψη G6PD δε θα πρέπει να συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου αιμόλυσης. Δεδομένα του εργαστηρίου μας αντικρούουν αυτούς τους ισχυρισμούς, αφού σε μια σειρά από εργασίες έχει βρεθεί ότι άτομα με έλλειψη της G6PD δεν παρουσίασαν διαφορετικά επίπεδα οξειδωτικού στρες μετά από υπομέγιστη (45 λεπτά άσκηση στο διάδρομο με ένταση 70% της ΜΚΣ) (Jamurtas et al. 2006) και μέγιστη άσκηση (προσδιορισμός μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου) (Nikolaidis et al. 2006). Επίσης, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ ατόμων με έλλειψη της G6PD και ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα του ενζύμου στο ρυθμό αποκατάστασης της δύναμης, σε δείκτες οξειδωτικού στρες, δείκτες μυϊκής βλάβης και αιμόλυσης μετά από έκκεντρη άσκηση όπου προκλήθηκε μυϊκή βλάβη (Theodorou et al. 2010). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι τα άτομα με έλλειψη της G6PD μπορούν να απολαμβάνουν τις θετικές επιδράσεις από τη συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες χωρίς να υπάρχει διαφοροποίηση στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες, μυϊκής βλάβης και αιμόλυσης.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗΣ

**Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης¹, Κωνσταντίνος Τέλλης², Γεώργιος Παππάς-Γώγος¹,
Γεώργιος Μπασδάνης³, Αλέξανδρος Τσελέπης² και Ευάγγελος Τσιμογιάννης¹**

¹Χειρουργική Κλινική Γ.Ν.Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκόστα»

²Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

³Α Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

E-mail: etsimogi@ath.forthnet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η CRP είναι δείκτες φλεγμονώδους αντίδρασης. Η παραγωγή τους ενεργοποιείται ενδοκυττάρια διαμέσου του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ. Μία κατηγορία υποδοχέων οι οποίοι συνδέονται με τη σηματοδοτική πορεία ενεργοποίησης του NF-κΒ είναι οι υποδοχείς τύπου Toll (Toll Like Receptor, TLRs) οι οποίοι συμμετέχουν στους μηχανισμούς φυσικής ανοσίας. Οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη αντιδράσεων που έχουν ως αποτέλεσμα την έκλυση μιας άσηπτης φλεγμονής. Στην περίπτωση των αντιδράσεων αυτών στην περιοχή του κόλου, το οποίο αποτελεί την κύρια θέση της μικροβιακής χλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος, ο κάθε χειρισμός οδηγεί στη λύση του εντερικού φραγμού και στην ενεργοποίηση του συστήματος της εγγενούς άμυνας.

ΣΚΟΠΟΣ: Μελετήθηκαν τα επίπεδα των IL-6 και hsCRP στο πλάσμα καθώς και η μεμβρανική έκφραση των TLR-2 και TLR-4 στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοιχτή ή λαπαροσκοπική προσπέλαση για ορθοκολικό καρκίνο.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμμετείχαν 30 ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τύπο χειρουργικής κολεκτομής που υποβλήθηκαν (λαπαροσκοπική, *L* ή ανοιχτή *O*). Στην ομάδα *L* συμμετείχαν 15 ασθενείς, 8 άνδρες και 7 γυναίκες, μέσης ηλικίας $67,8 \pm 9,2$ χρόνων και στην ομάδα *O* 15 ασθενείς, 9 άνδρες και 6 γυναίκες, μέσης ηλικίας $70,12 \pm 7,1$ χρόνων. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης 10 φυσιολογικά άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Σε όλους του ασθενείς της μελέτης, προσδιορίστηκε η μεμβρανική έκφραση των TLR2 και TLR4 με κυτταρομετρία ροής σε ολικό αίμα, καθώς και τα επίπεδα στο πλάσμα της IL-6 (με ELISA) και της hsCRP (με αυτόματο αναλυτή), προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (6 ώρες και 24 ώρες). Επίσης οι παράμετροι αυτές προσδιορίστηκαν στα φυσιολογικά άτομα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία. Παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση των TLR2 και TLR4 στα μονοκύτταρα των ασθενών και των δυο ομάδων προεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα αναφοράς (TLR2: $3,16 \pm 1,77$ MFI έναντι $2,2 \pm 1,07$ MFI και TLR4: $4,63 \pm 2,76$ MFI έναντι $1,92 \pm 1,04$ MFI, $P < 0.05$ και για τις δύο συγκρίσεις). Παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση της έκφρασης των TLR2 και TLR4 διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά μέχρι τις 24h παρακολούθησης ενώ αντίθετα, σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της IL-6 και CRP η οποία έφθασε στο μέγιστο στις 6h μετεγχειρητικά. Στατιστικά σημαντική μειωμένη έκφραση των TLR2 και TLR4 και των επιπέδων IL-6 και CRP παρατηρήθηκε στην ομάδα *L* σε σχέση με την ομάδα *O* μετεγχειρητικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα επίπεδα της έκφρασης των υποδοχέων TLR2 και TLR4 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι αυξημένα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα και μειώνονται κατά την χειρουργική επέμβαση. Η συγκριτική μελέτη των δύο χειρουργικών τεχνικών ως προς τις μεταβολές των δεικτών φλεγμονής (TLR 2, TLR4 IL-6 και hsCRP) έδειξε ότι η λαπαροσκοπική τεχνική χαρακτηρίζεται από μικρότερη φλεγμονώδη αντίδραση σε σχέση με την ανοιχτή προσπέλαση

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN EXERCISE-INDUCED INFLAMMATION

Ioannis G. Fatouros

*Department of Physical Education & Sport Sciences, Democritus University of Thrace,
Komotini, Greece*

Acute inflammation constitutes a very well-organized response to any type of tissue damage engaging multiple systems such as the blood clotting mechanism, complement activation and the immune system, aiming in tissue repair and ultimately it's healing. Strenuous exercise is accompanied by muscle cell damage which is associated with inflammation (increase of cytokines and neutrophils) in order to repair damaged tissues. It has been documented that acute exercise causes a biphasic leukocytosis consisting of an immediate and a delayed activation of lymphocytes, neutrophils, and macrophages. Free radicals generated by neutrophils and macrophages are vital in clearing away muscle tissue that has been damaged by exercise but they may also cause propagation of tissue damage. Neutrophils form the superoxide radical through the reaction of an enzyme called NADPH oxidase which is located in their plasma membrane. Although previous research has focused on the detrimental effects of free radicals (i.e. oxidative stress, aging, disease pathogenesis), there is mounting evidence now that free radicals may serve as useful signalling molecules to regulate cell growth, differentiation, proliferation, and death. Inflammation significantly changes cellular redox status by promoting a prooxidative response through immune cell infiltration to the damaged muscle cells while at the same time antioxidant adaptations permit the selective expression and appearance of antioxidants to keep the inflammatory response under control. Increasing evidence suggest that redox-sensitive signalling pathways, mainly NFkB, MAPK, and AP-1, have a prominent role in the regulation of muscle damage-induced inflammation through up-regulation of both oxidative stress and antioxidants. In addition, homeostasis of reduced and oxidized glutathione (GSH:GSSG) appears to be crucial in redox signalling and overall control of the inflammation process. The present chapter examines the role of free radicals in redox signalling during exercise-induced inflammation and presents data regarding the potential role of long-term exercise training and antioxidant supplementation towards the protection against exercise-induced inflammation.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ελισάβετ Φραγκοπούλου

*Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70, 17671, Αθήνα
E-mail: efragop@hua.gr*

Τις τελευταίες δεκαετίες διατροφικές μελέτες έχουν επισημάνει την ευεργετική δράση της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την εξήγηση της ευεργετικής της δράσης περιλαμβάνουν τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, της αρτηριακής πίεσης, των δεικτών φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωτικού στρες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε αντι-οξειδωτικά όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, το κρασί και το ελαιόλαδο σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα κύρια αντιοξειδωτικά που περιέχουν αυτά τα τρόφιμα είναι οι τοκοφερόλες, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή, οι πολυφαινόλες και τα ιχνοστοιχεία. Αν και η υπάρχουσα μεθοδολογία εκτίμησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας των τροφίμων και των συστατικών τους δεν είναι πλήρως καθορισμένη πολλές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη σε αυτά ενώσεων με έντονη *in vitro* αντι-οξειδωτική δράση. Οι κλινικές μελέτες όμως έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα με την πλειοψηφία να θεωρεί ότι η αντι-οξειδωτική ικανότητα των τροφίμων συμβάλει στην προστατευτική τους σε μη καθορισμένο βαθμό.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα δεδομένα για την απορρόφηση και το μεταβολισμό των αντιοξειδωτικών, κυρίως των πολυφαινολών, αλλά και η πιθανή αλληλεπίδραση αυτών μέσα στον οργανισμό είναι ανεπαρκή. Πιο πρόσφατη προσέγγιση στο θέμα φαίνεται να αποτελεί η προσπάθεια εκτίμησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του συνόλου της διατροφής (ολιστική προσέγγιση). Σε αυτό το πλαίσιο γίνεται μια προσπάθεια να εκτιμηθεί η αντιοξειδωτική ικανότητα της ΜΔ καθώς και πως επηρεάζει αυτή την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού. Τα περιορισμένα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι η υιοθέτηση της ΜΔ σχετίζεται με βελτίωση της οξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού.

Η ολιστική προσέγγιση της διατροφής φαίνεται να αποτελεί έναν εναλλακτικό και συμπληρωματικό τρόπο εκτίμησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας της Μεσογειακής Διατροφής.

PROTEASOME AS A TARGET IN ANTI-AGEING

Niki Chondrogianni¹, Suzanne Kapeta¹, Nektarios Tavernarakis² and Efstathios S. Gonos¹

¹*National Hellenic Research Foundation, Institute of Biological Research & Biotechnology,
48 Vas. Constantinou Ave. 11635, Athens, Greece*

²*Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation for Research and
Technology-Hellas, Crete, Greece
E-mail: nikichon@iee.gr*

Ageing is a universal phenomenon represented *in vitro* by replicative senescence. The proteasome is the main cellular proteolytic machinery that is down-regulated during replicative senescence of human fibroblasts. By contrast, its genetic activation through overexpression of proteasome subunits confers lifespan extension and maintenance of youthful morphological features for longer. Several natural compounds have been shown to exert antioxidant properties via proteasome activation through different molecular pathways. Oleuropein, found in olives and olive oil, promotes proteasome activation through induction of proteasomal conformational changes resulting to better survival against oxidative stress and lifespan extension of primary human fibroblasts. Several compounds have been also shown to act as antioxidants through the activation of the transcription factor Nrf2, a key molecule involved in cellular protection against chemically induced oxidative stress. Nrf2 binding sites, Antioxidant Response Elements (AREs), have been identified in the promoters of several proteasome subunits. We have identified a natural compound, 18 α -glycyrrhetic acid that activates the Nrf2 pathway and promotes proteasome activation through this pathway. Proteasome induction results in lifespan extension and delayed establishment of senescent morphology, consistent with the effects of proteasomal genetic activation. Finally, we have also identified quercetin and quercetin caprylate as proteasome activators with antioxidant and rejuvenating properties that consequently influence cellular lifespan of primary fibroblasts. Our work shows that proteasome activation is possible in terms either of genetic manipulation or through the use of natural substances in human primary fibroblasts. We are currently investigating whether proteasome activation is possible at the whole organism level, taking advantage of the *C. elegans* model. We examine the results of proteasome activation on lifespan and the involved molecular pathways in *C. elegans*. Our initial results confirm the beneficial effects of some of the compounds on the lifespan of the worm and further strengthen the importance of proteasome function in organismal ageing.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ ΚΥΣΤΕΙΝΗΣ (REDOX SIGNALING)

Δημήτριος Γαλάρης

*Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Ιατρική Σχολή, Ιωάννινα
E-mail: dgalaris@uoi.gr*

Η μεταφορά μηνυμάτων εντός των κυττάρων (signal transduction) αποτελεί σήμερα σημείο αιχμής για την έρευνα στις βιολογικές και βιοϊατρικές επιστήμες. Όμως, παρά την τεράστια πρόοδο που έχει επιτελεστεί σε αυτόν τον τομέα, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί εξακολουθούν να παραμένουν εν πολλοίς άγνωστοι. Το καλύτερα μελετημένο παράδειγμα μεταγωγής ενδοκυττάρων σημάτων είναι αυτό της φωσφορυλίωσης/αποφωσφορυλίωσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών που έχει σαν αποτέλεσμα την τροποποίηση της δράσης τους και κατ' επέκταση την περαιτέρω μεταγωγή του σήματος. Εκτός από τη φωσφορυλίωση, μία σειρά από άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν στη μεταγωγή ενδοκυττάρων σημάτων. Πρόσφατα έγινε κατανοητό ότι η οξειδο-αναγωγική ισορροπία η οποία επικρατεί στα κύτταρα διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στη μεταγωγή σημάτων είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της ρύθμισης της έντασης του σήματος που προκαλείται από κάποιο άλλο παράγοντα (redox signaling). Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτού του τύπου μεταγωγής του σήματος είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) το οποίο αποτελεί και το κυρίως αντικείμενο της ερευνητικής μου ομάδας. Το H_2O_2 δημιουργείται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης ειδικών ενζύμων (Nox πρωτεΐνες) μετά από διέγερση των υποδοχέων μιας σειράς διαφορετικών παραγόντων. Στη συνέχεια οξειδώνει επιλεκτικά ορισμένες ευαίσθητες κυστεΐνες σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες. Ένα σημαντικό ερώτημα, το οποίο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, αφορά την εξειδίκευση της δράσης του H_2O_2 . Έχει προταθεί ότι η ευαισθησία της κάθε θειολικής ομάδας (-SH) καθορίζεται από το βαθμό αποπρωτονίωσής της ο οποίος με τη σειρά του επηρεάζεται από το μικροπεριβάλλον της. Πρόσφατα προκαταρκτικά πειράματα μελών της ερευνητικής μας ομάδας αλλά και άλλων εργαστηρίων έχουν δείξει ότι η δράση του H_2O_2 , τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις, διαμεσολαβείται από την παρουσία οξειδο-αναγωγικά ενεργών ιόντων σιδήρου [Barbouti et al., 2007; Xiong et al., 2003; Li et al., 2006]. Όμως, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί αυτών των αντιδράσεων, παρά τη σημασία τους, παραμένουν αδιευκρίνιστοι και χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση. Σε αυτή την παρουσίαση θα γίνει μία ανασκόπηση των πρόσφατων εξελίξεων στο πεδίο αυτό και θα παρουσιασθούν πρωτότυπα πειραματικά δεδομένα που ρίχνουν περισσότερο φως στους μοριακούς μηχανισμούς μεταγωγής του σήματος μέσω οξειδο-αναγωγικών αντιδράσεων.

SIMULATING OXIDATIVE PROCESSES IN LIFE SCIENCES USING ELECTROCHEMISTRY/MS

Martin Eysberg

Antec BV, Zoeterwoude, The Netherlands

E-mail: martin.eysberg@myantec.com

Combining electrochemistry (EC) with Mass Spectrometry (MS) has shown great potential for the investigation of drug metabolism. Recently, the use of on-line EC/MS has been extended towards new applications such as:

- electrochemical synthesis of oxidative metabolites
- electrochemical cleavage of proteins/peptides as alternative to enzymatic cleavage
- signal enhancement in MS Proteomics and mimicking of protein stress
- simulating nucleic acid oxidation and reaction with ROS

All these applications illustrate the tremendous power and broad applicability of electrochemistry as a promising tool to mimic nature's Redox reactions, including oxidative damage/stress of DNA, protein stress, lipid oxidation, etc.

Some of these applications will be discussed in more details during this presentation.

FROM BASIC RESEARCH TO CLINICAL PRACTICE. THE EMERGING FIELD OF REDOXOMICS

Eugenio Luigi Iorio

International Observatory of Oxidative Stress, Salerno, Italy

E-mail: eugenioluigi.iorio@alice.it

The systematic evaluation in biological samples of primary oxidant chemical species (OCS), like free radicals, and their derivatives, like hydroperoxides, as well as the dosing of antioxidant compounds/activities, like selenium and glutathione peroxidase, respectively, are not a terminal “ring” in the diagnostic chain of informational flow in biological systems (DNA→RNA→PROTEINS→METABOLITES→OXIDANTS) but should take a “central” place compared to genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics (1).

For this reason recently we introduced the novel concept of “redoxomics” (2) (a term previously and ambiguously used to identify only some oxidised by-products in the field of proteomics) (3).

Redoxomics is a novel branch of “applied biochemistry” and “molecular diagnostics” having the following aims:

- to analyse the structure, the physiological role and the distribution of oxidant and antioxidant systems in a living organism;
- to identify the reciprocal interactions of oxidant and antioxidant systems – in the general flow of information – in a biological system (cell, tissue, organ, apparatus, system, whole organism) in a defined step of its development, in basic conditions as well as after potentially stressful stimuli;
- to evaluate the implications of these findings by the view-point of epidemiology, pathophysiology, clinics, pharmacology and so on (4).

The ambitious goal of redoxomics (as well as for other “-omics” in other fields) is “to map” dynamically – by means of all the available and sophisticated analytical techniques, from electron spin resonance to imaging – the whole oxidative-antioxidant repertoire, i. e. the “redoxoma” of a living unit in different conditions (5).

This “integrated” approach by allowing to monitor every qualitative/quantitative changes of oxidative balance can help the clinicians to find the optimal and the “personalised” solution to correct any eventual abnormality of redox status associated to human or animal disease (6).

References

1. Iorio EL, Ferreri C. *Lipidomics* [original title “*Lipidomica*”]. In Italian Treatise of Laboratory Medicine [original title “*Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio*”]. Eds Angelo Burlina, Piccin, Padua (Italy). **2009**. 341–360.
2. Iorio EL, Marin MG. *Redoxomics. An integrated and practical approach to genomics, metabolomics and lipidomics to manage oxidative stress*. **2008**. Gen-T. 2: 67.
3. Dalle-Donne I, Scaloni A, Butterfield DA. *Redox proteomics: from protein modifications to cellular dysfunction and diseases*. **2006**. Wiley Press, New York.
4. Iorio EL. *New perspectives in oxidative stress research: the Redoxomics*. Proceedings International Conference on Advances in Free Radicals Research, Natural Products, Antioxidants and Radioprotectors in Health – Ninth Annual Meeting of the Society of Free Radical Research India. January 11th-13th, 2010. Hyderabad (India). **2010**. 26–27.
5. Iorio EL. *The novel field of Redoxomics*. Proceedings BIT Life Sciences’ 3rd Annual PepCon-2010. March 21th-23th, 2010. Beijing (China). **2010**. 283.
6. Iorio EL, Balestrieri ML. *The oxidative stress* [original title “*Lo stress ossidativo*”]. In Italian Treatise of Laboratory Medicine [original title “*Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio*”]. Eds Angelo Burlina, Piccin, Padua (Italy). **2009**. 533–549.

ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Γιώργος Κολιάκος

*Ιατρική σχολή, Α.Π.Θ.
E-mail: koliakos@biohellenica.gr*

Η αθηρωμάτωση έχει συνδιασθεί με αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες καθώς και με ενίσχυση της σύνδεσης των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων. Οι πρωτεΐνες της υπενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης όπως οι λαμινίνες και το κολλαγόνο τύπου 4 οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόληση των κυττάρων είναι συχνά εκτεθειμένες στην επίδραση των ελευθέρων ριζών που παράγονται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα κυρίως σε σημεία ισχυρής υδροδυναμικής ροής του αίματος. Τα μονοκύτταρα φαίνεται ότι παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες ελευθέρων ριζών όταν υποστούν την επίδραση υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης, ινσουλίνης ή αδρεναλίνης και έτσι οξειδώνουν (καρβονυλιώνουν) εντονότερα τις πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης. Επίσης μονοκύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με διαβήτη οξειδώνουν περισσότερο τις πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης σε σχέση με τα μονοκύτταρα που προέρχονται από φυσιολογικά άτομα. Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι σε υπόστρωμα οξειδωμένης λαμινίνης ή κολλαγόνου τύπου 4 προσκολλώνται περισσότερα ενδοθηλιακά κύτταρα και μάλιστα μέσω της υπομονάδας άλφα 2 της ιντεγκρίνης. Τέλος τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία βρίσκονται προσκολλημένα σε υπόστρωμα οξειδωμένων μορίων της βασικής μεμβράνης εκφράζουν στην επιφάνειά τους περισσότερα μόρια ICAM 1 και προσκολούν περισσότερα μονοκύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμίζουν τον κεντρικό ρόλο των ελευθέρων ριζών που παράγονται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα στην έναρξη της αθηρωμάτωσης. Ένας στρεσογόνος παράγοντας π.χ. αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης ή αδρεναλίνης ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα/μακροφάγα να παράγουν αυξημένες ποσότητες ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες αυτές ρίζες οξειδώνουν τα μόρια της υπενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης στα σημεία όπου το ενδοθήλιο αποκαλύπτει την βασική μεμβράνη λόγω υδροδυναμικού στρες. Στα σημεία αυτά οι οξειδωμένη βασική μεμβράνη δίνει το «σήμα» στα ενδοθηλιακά κύτταρα να προσελκύσουν περισσότερα μονοκύτταρα/μακροφάγα ξεκινώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο οξειδωσης-προσέλκυσης κυττάρων που οδηγεί τελικά στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΤΥΠΩΝ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΟΣ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

**Πάνος Ν. Κουρουνάκης, Ελένη Α. Ρέκκα, Καρυοφύλλης Χ. Τσιακιτζής, Χρήστος Μ.
Δουλγκέρης, Αντώνης Μ. Γαβαλάς, Αναστάσιος Πόπτης και Αγγελική Π.
Κουρουνάκη***

*Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, * Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα
E-mail: panoskur@pharm.auth.gr*

Η διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη για καλύτερα θεραπευτικά μέσα, οι υψηλές απαιτήσεις για ασφαλή φάρμακα, η ανησυχία αναφορικά με την οικονομική επιβάρυνση για την ανακάλυψη και ανάπτυξη αυτών και την φαρμακευτική περίθαλψη οδήγησαν στον Ορθολογικό Σχεδιασμό Φαρμάκων. Σ' αυτόν διακρίνονται τρία στάδια: 1) Ανακάλυψη οδηγού ένωσης, 2) Ανεύρεση φαρμακοφόρου δομής, και 3) Βελτιστοποίηση. Ο Ορθολογικός Σχεδιασμός Φαρμάκων μπορεί να βασιστεί στην παθοβιοχημεία της νόσου και στο μοριακό μηχανισμό δράσης φαρμάκων. Εδώ δίνονται παραδείγματα σχεδιασμού, σύνθεσης και μελέτης αποτελεσματικών μορίων για μερικές παθολογικές καταστάσεις στις οποίες εμπλέκονται ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες.

1) Φλεγμονή: Η δράση κυκλοξυγονάσης και λιποξυγονάσης στο αραχιδονικό οξύ περιλαμβάνει σχηματισμό υπεροξειδίων και άλλων δραστικών μορφών οξυγόνου. Επίσης, τα λευκοκύτταρα παράγουν ρίζες ανιόντος υπεροξειδίου. Παρουσιάζουμε πρωτότυπες ενώσεις μας με ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, ελεύθερες γαστρεντερικής τοξικότητας.

2) Αθηρωμάτωση: Χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης, οξείδωση LDL, οξειδωτικό στρες στην προσβεβλημένη αγγειακή περιοχή. Περιγράφουμε ενώσεις μας με αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, που ελαττώνουν τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης στο αίμα.

3) Βιολογικό στρες και συνέπειες: Κατά το βιολογικό στρες εμφανίζονται οξειδωτικό στρες, αύξηση ουροπεψινογόνου και μείωση βάρους του θύμου. Παρουσιάζουμε ενώσεις μας που μειώνουν το οξειδωτικό στρες, ελαττώνουν το ουροπεψινογόνο και ομαλοποιούν τα βάρους του θύμου σε πειραματόζωα ευρισκόμενα υπό την επίδραση στρεσογόνων παραγόντων.

4) Νευρωνική εκφύλιση τύπου Alzheimer: Χαρακτηρίζεται, μεταξύ άλλων, από οξειδωτικό στρες, υπερλιπιδαιμία, φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρουσιάζουμε ενώσεις μας με αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιδυσλιπιδαιμική ικανότητα.

Είναι σχεδόν βέβαιο ότι οι προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις είναι πολυαιτιολογικές, ως εκ τούτου πιστεύουμε ότι οι νόσοι αυτές θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν καλύτερα με τις παρουσιασθείσες πολυλειτουργικές ενώσεις.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ:
«ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ»

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΟΒΛΑΣΤΩΝ ΣΤΟ
ΕΠΑΓΟΜΕΝΟ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ιωάννα Κ. Αγγελή¹, Δ. Θεοφιλάτος², Κ. Γαϊτανάκη³ και Ι. Μπέης⁴

*Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιούπολη
Ιλίσια, 157 84, Αθήνα*

E-mail: ¹ ikaggeli@biol.uoa.gr; ³ cgaitan@biol.uoa.gr; ⁴ ibeis@biol.uoa.gr

Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος του οξειδωτικού στρες ως πρωταρχικού παράγοντα επαγωγής μυϊκής δυστροφίας, ατροφίας και άλλων παθολογικών καταστάσεων σε σκελετικά μυοκύτταρα δεν έχει διαλευκανθεί ακόμη. Έτσι, η διερεύνηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στις κυτταρικές αυτές διεργασίες καθίσταται εξαιρετικά ενδιαφέροντα. Πληθώρα μελετών έχουν καταδείξει τον προστατευτικό ρόλο του αυξητικού παράγοντα IGF-1 (Insulin-like growth factor) ο οποίος ευνοεί την αναγέννηση και επιβίωση σκελετικών μυοκυττάρων, ειδικά μετά από τραυματισμό ή σε συνθήκες οξειδωτικού στρες. Παρόλο που ο βασικός ρυθμιστικός ρόλος της ινσουλίνης στη φυσιολογία του σκελετικού μύος είναι γνωστός, υπάρχουν διαφορούμενα αποτελέσματα ως προς την επίδραση της ινσουλίνης στην οξειδοαναγωγική ισορροπία των σκελετικών μυοκυττάρων. Για τους παραπάνω λόγους, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν οι σηματοδοτικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επαγόμενη από την ινσουλίνη απόκριση σκελετικών μυοβλαστών. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη προκάλεσε σημαντική μείωση της επιβίωσης των κυττάρων, αποτέλεσμα που ανέστειλαν μερικώς τα γνωστά αντιοξειδωτικά μόρια καταλάση και ασκορβικό οξύ. Αντίθετα, η πρωτοπορφυρίνη ψευδαργύρου προκάλεσε περαιτέρω αύξηση της θνησιμότητας των κυττάρων, ένδειξη του πιθανού προστατευτικού ρόλου της οξυγενάσης της αίμης (heme oxygenase, HOX-1). Πράγματι, μελέτη του χρονο- και δόσο-εξαρτώμενου προτύπου έκφρασης της HOX-1 κατέδειξε την επαγωγή της έκφρασής της από την ινσουλίνη. Με χρήση ειδικών φαρμακολογικών αναστολέων βρέθηκε επίσης κινητοποίηση της οξειδάσης του NADPH, των JNKs και ERKs καθώς και των κινασών Src και PI3K στη συγκεκριμένη απόκριση. Επίσης, τα επαγόμενα από την ινσουλίνη επίπεδα της HOX-1 μειώθηκαν παρουσία καταλάσης και ασκορβικού οξέος. Η διερεύνηση των προστατευτικών μηχανισμών των μυοκυττάρων στο οξειδωτικό στρες έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση ατροφιών ή της σαρκοπενίας. Από την παρούσα μελέτη σε σκελετικούς μυοβλάστες, διαφαίνεται ότι το επαγόμενο από την ινσουλίνη οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί το κυτταροπροστατευτικό μόριο HOX-1 που παίζει κομβικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης και επιβίωσης.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΔΕΣΜΟΥΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΟΞΕΙΚΟΥ ΑΝΙΟΝΤΟΣ (SOD),
ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΦΑΓΙΑΣ
E. coli, ΑΠΟ ΤΑ ΑΙΜΟΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΕΝΤΟΜΟΥ *C. capitata*.

Μαρίνα Αρμπί, Σ. Τσάκας, Μ. Λαμπροπούλου και Β.Ι. Μαρμάρας

Εργαστήριο Βιολογίας - Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα
E-mail: stsakas@upatras.gr

Το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), μια από τις κύριες μορφές δραστικού οξυγόνου (ROS), παράγεται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα κύτταρα των θηλαστικών κατά την κυτταροφαγία βακτηρίων ή τη διέγερσή τους από ποικίλους παράγοντες. Το H₂O₂ παράγεται από το ένζυμο δεσμουτάση του υπεροξεικού ανιόντος (superoxide dismutase, SOD) και συμμετέχει σε διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η πιθανή συνεργασία της SOD με τις ιντεγκρίνες, κατά την κυτταροφαγία *E. coli* από τα αιμοκύτταρα του εντόμου *C. capitata*, με συνεστιακό μικροσκόπιο. Μελετήθηκε επίσης ο ρυθμιστικός ρόλος του H₂O₂ με κυτταρομετρία ροής και ανοσοαποτύπωση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν εξειδικευμένοι αναστολείς της παραγωγής H₂O₂ (N-ethylmaleimide, NEM και diethyldithiocarbamate, DDC).

Πειράματα με κυτταρομετρία ροής έδειξαν ότι η κυτταροφαγία αυξάνεται με την παρουσία των παραπάνω αναστολέων. Με πειράματα ανοσοαποτύπωσης και μικροσκοπίας φθορισμού φαίνεται ότι η SOD εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, αλλά και στην πλασματική μεμβράνη των αιμοκυττάρων. Ανάλυση με ανοσοαποτύπωση των MAP κινασών, από εκχύλισμα αιμοκυττάρων, μετά από καλλιέργεια, παρουσία των αναστολέων της παραγωγής του H₂O₂, έδειξε διαφορετική ενεργοποίηση των MAP κινασών, κατά την κυτταροφαγία *E. coli*. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση της παραγωγής H₂O₂ αυξάνει τη φωσφορυλίωση της ERK, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη φωσφορυλίωση της JNK καθώς και της p38. Σε συνεστιακό μικροσκόπιο, με έμμεσο ανοσοφθορισμό παρατηρείται συνεντοπισμός της SOD με τη β υπομονάδα ιντεγκρίνης στην κυτταρική επιφάνεια.

Φαίνεται λοιπόν ότι η SOD συμμετέχει στη ρύθμιση της κυτταροφαγίας βακτηρίων λόγω του συνεντοπισμού της με τις ιντεγκρίνες της επιφάνειας των αιμοκυττάρων και της εμπλοκής του παραγόμενου H₂O₂ στη φωσφορυλίωση των MAP κινασών.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ
ΜΥΩΝ

Διονύσιος Αυγουστάτος, Κ. Βασιλοπούλου, Κ. Κωνσταντίνου* και Μ. Μαργαρίτη

Εργαστήριο Φυσιολογίας Ανθρώπου & Ζώων, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
** Current Address: Molecular and NMR Surgical Laboratories, Massachusetts General
Hospital and Shriners Hospital for Children, Harvard Medical School, Boston, MA 02114,
USA*

E-mail: avgoustad@upnet.gr

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη συμπεριφερικών καταστάσεων (άγχος / φόβος, μνήμη /μάθηση) και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας εγκεφαλικών περιοχών (φλοιός, μεσεγκέφαλος, παρεγκεφαλίδα, ραβδωτό) ενηλίκων υποθυρεοειδικών μυών. Η επαγωγή του χρόνιου υποθυρεοειδισμού επετεύχθη σε αρσενικούς ενήλικες Balb/c μύες με πόση διαλύματος 1% KClO₄ για περίοδο 8 εβδομάδων. Η μελέτη των καταστάσεων άγχος/φόβος πραγματοποιήθηκε με χρήση α) της δοκιμασίας του θιγμοτακτισμού (τάση των πειραματόζωων να παραμένουν κοντά στις κάθετες επιφάνειες του ειδικού κλωβού) [1] και β) της δοκιμασίας του υπερυψωμένου λαβυρίνθου (elevated plus-maze test, το οποίο στηρίζεται στην εξερεύνηση ενός ανοιχτού, μη-γνώριμου περιβάλλοντος) [2]. Η ικανότητα της μνήμης και της μάθησης αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία της παθητικής αποφυγής (Step-through passive avoidance task) [3]. Η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση των επιμέρους εγκεφαλικών περιοχών προσδιορίστηκε με τη μέθοδο FRAP (Feric-Reducing Antioxidant Power, ικανότητα των αντιοξειδωτικών να ανάγουν το σύμπλοκο [Fe(TPTZ)₂]³⁺ σε [Fe(TPTZ)₂]²⁺) [4]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι υποθυρεοειδικοί μύες παρουσίασαν : α) αυξημένο χρόνο παραμονής πλησίον των τοιχωμάτων και μειωμένο αριθμό εισόδων στην κεντρική περιοχή του κλωβού κατά τη δοκιμασία του θιγμοτακτισμού, β) μειωμένο χρόνο παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες ως προς το άθροισμα του χρόνου παραμονής στους ανοιχτούς και κλειστούς βραχίονες της συσκευής του υπερυψωμένου λαβύρινθου και γ) μειωμένη ενθύμηση του στρεσογόνου παράγοντα (ηλεκτρικό ερέθισμα) 24 ώρες μετά την εφαρμογή του. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι από τις εγκεφαλικές περιοχές που μελετήθηκαν μόνο ο μεσεγκέφαλος και η παρεγκεφαλίδα εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική μείωση των τιμών της FRAP σε ποσοστό 42% και 49% αντίστοιχα στην ομάδα των υποθυρεοειδικών μυών ενώ οι άλλες περιοχές (φλοιός, ραβδωτό) παρέμειναν ανεπηρέαστες. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η κατάσταση του χρόνιου υποθυρεοειδισμού ενισχύει συμπεριφερικές καταστάσεις που εκδηλώνονται με άγχος/φόβο, είναι αρνητική στη μνήμη/μάθηση και επηρεάζει ιστοειδικά την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα των εγκεφαλικών περιοχών.

References :

- [1] Simon P. et al. 1994, Beh. Brain Res. (61) :59-64
- [2] Pellow S. et al. 1985, J. Neurosc. Methods (14) :149-167
- [3] Otano A et al., 1999, Br J Pharmacol. (128):1691–8
- [4] Bebbie and Strain 1996, Anal. Biochem. (293) : 70-76

A LARGE-SCALE EUROPEAN STUDY REVEALS THE ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS ON HEALTHY AGING AND LONGEVITY

Konstantinos G. Voutetakis, Aggeliki Skouteri and Stathis Gonos

Institute of Biological Research and Biotechnology, Molecular and Cellular Aging Programme, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece
E-mail: kvoutet@eie.gr

Under the framework of European Union-Integrated Project “GEnetics of Healthy Aging” (GEHA) which aims to identify genes involved in healthy aging and longevity, we have collected data (health status & biological sample) from 400 subjects (90+ sibpairs and younger unrelated controls) revealing that human longevity is clustered in families enriched in long-lived parents and ancestors. Epidemiological data from different European regions show a lower prevalence of cancer, CVD, insulin-resistance and diabetes, and a delay of about 1–2 decades of the onset of other pathologies, such as dementia and hip fractures. Most of them do not show insulin-resistance and have anthropometric (BMI) and metabolic (cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, etc.) features that are optimal for their age. Smoking is extremely rare, and even when it occurs among them, it is correlated almost exclusively to bad health conditions and non-auto sufficiency.

Furthermore, the results indicate that offspring of long-lived sibling pairs have a lower mortality risk already at middle age, whereas their spouses, with whom they have shared in part a common environment, do not show this survival benefit. Linkage analysis has also been performed on a dataset of 2564 sibling pairs using a panel of 6090 highly polymorphic SNPs evenly distributed over the entire genome revealing regions potentially enriched in longevity genes. Finally the analysis of demographic data demonstrated regions in Greece with an extreme rate of longevity and validated data highlighted Ikaria as a “blue zone” that is one of the four regions worldwide with exceptional longevity.

ASSAY FOR THE DETERMINATION OF THIOL REDOX STATE OF ORGANISMS

Konstantinos Grintzalis, Irene Stamatiou, Ioannis Papapostolou, Konstantinos Papageorgiou-Sioras and Christos D. Georgiou

Department of Biology, Section of Genetics, Cell Biology and Development, University of Patras, Greece
E-mail: kgkrintzalis@upatras.gr

A simple assay protocol is presented for the first time for the quantitative assessment of thiol redox state (TRS) in organisms, which consists of twelve main thiol classes. The protocol is composed by two sub-protocols, the general and the specific TRS (GTRS and STRS, respectively): The first quantifies the following five major thiol classes of non-protein (NP) and protein (P) thiols: the reduced thiol components NPSH and PSH as well as their oxidized symmetric/mixed disulfides NPSSNP, PSSNP and PSSP. The second protocol quantifies the following seven main thiols: cysteine (CSH) and glutathione (GSH), and their symmetric and mixed disulfides NPCSH_{ox}, GSSG, NPGSH_{ox}, PSSG and PSSC. The protocol is sensitive at the nmol thiol level.

ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΥΤΟΥ *CROCUS SATIVUS* ENANTI
ΤΩΝ ΕΠΑΓΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ
ΑΛΛΑΓΩΝ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Ζαγαρούλα Λιναρδάκη¹, Φ.Ν. Λάμαρη² και Μ. Μαργαρίτη¹

¹Εργαστήριο Φυσιολογίας Ανθρώπου & Ζώων, Τμήμα Βιολογίας, Παν/μιο Πατρών,
²Εργαστήριο Φαρμακογνωσίας & Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Παν/μιο Πατρών, Πάτρα
E-mail: zlinardaki@yahoo.gr

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την εμπλοκή του οξειδωτικού στρες στη προοδευτική απώλεια των χολινεργικών νευρώνων και στην επακόλουθη εξασθένιση των γνωστικών λειτουργιών, που παρατηρούνται στη νόσο του Alzheimer. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τα βαρέα μέταλλα ενοχοποιούνται για την επαγωγή νευροεκφυλιστικών διαδικασιών. Τα τελευταία χρόνια οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στην εξέλιξη της νευροεκφύλισης, περιλαμβάνουν τη μελέτη και χρήση φυτικών εκχυλίσμάτων, ένεκα των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων των βιοδραστικών συστατικών τους. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων της κατανάλωσης αλουμινίου (50mg AlCl₃/kg/day για 5 εβδομάδες) στο πόσιμο νερό, από ενήλικες αρσενικούς μύες, απουσία και παρουσία ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης εκχυλίσματος του φυτού *Crocus sativus* (60mg/kg/day για 6 ημέρες), τόσο στη διεργασία μνήμη/μάθηση όσο και σε χολινεργικούς και οξειδωτικούς δείκτες του εγκεφάλου τους. Η ικανότητα μνήμης και μάθησης αξιολογήθηκε με τη χρήση του τεστ παθητικής αποφυγής [1], ενώ παράλληλα προσδιορίστηκαν η ενεργότητα του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση (AChE, διαλυτή σε άλας (SS) και απορρυπαντικό (DS) ισομορφή) [2] και τα επίπεδα της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) [3], σε ολικό εγκέφαλο και παρεγκεφαλίδα. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η πρόσληψη του Al μείωσε σημαντικά την ικανότητα μνήμης/μάθησης των μυών και το εκχύλισμα του *Crocus sativus* δεν επέφερε θετική δράση. Η ενεργότητα της AChE στον ολικό εγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα, ήταν σημαντικά μειωμένη κατά 22% (SS), 14% (DS) και κατά 16% (SS), 13% (DS), αντίστοιχως, στους μύες που κατανάλωναν το Al, πιθανώς ένεκα ελάττωσης των χολινεργικών συνάψεων [4]. Η συγχορήγηση του φυτικού εκχυλίσματος με το Al προκάλεσε περαιτέρω σημαντική αναστολή της ενζυμικής ενεργότητας του ολικού εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας κατά 12% (SS), 28% (DS) και κατά 20% (SS), 25% (DS), αντίστοιχα, παρατήρηση που συμφωνεί με την αντιχολινεστερασική δράση του φυτικού εκχυλίσματος που έχουμε ήδη παρατηρήσει [5]. Τέλος, τα επίπεδα της GSH ήταν σημαντικά μειωμένα στον ολικό εγκέφαλο (44%) και την παρεγκεφαλίδα (16%) των μυών μετά την πρόσληψη Al, ενώ η χορήγηση του φυτικού εκχυλίσματος αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της GSH του ολικού εγκεφάλου (29%) και της παρεγκεφαλίδας (14%). Εντούτοις, επαναφορά των επιπέδων GSH σ' εκείνα των μυών-μαρτύρων παρατηρήθηκε μόνο στη παρεγκεφαλίδα. Συμπερασματικά, το εκχύλισμα του *Crocus sativus* επέδειξε νευροπροστατευτική δράση έναντι βιοχημικών αλλαγών που προκλήθηκαν από τη χορήγηση του αλουμινίου, αλλά δεν επηρέασε την επίπτωση που επέφερε το μέταλλο στη διαδικασία μνήμη/μάθηση.

Βιβλιογραφία :

[1] Otano A et al., 1999, *Br J Pharmacol.* (128):1691-8. [2] Ellman GL et al., 1961, *Biochem Pharmacol.* (7):88-95. [3] Mokrasch LC et al., 1984, *Anal Biochem.* (140):506-509. [4] Platt B et al., 2001, *Brain Res Bull.* (55): 257-267. [5] Παπανδρέου Μ., Διδακτορική διατριβή 2010.

Η ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΡΥΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΟΧΙ ΤΟ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ, ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΣΤΡΕΣ
ΕΝΔΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΣΕ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ
ΠΟΥ ΕΚΤΙΘΕΝΤΑΙ ΣΕ ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Μιγάλης Δ. Μάντζαρης και Δημήτριος Γαλάρης

*Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, 451 10 Ιωάννινα
Email: md.mantzaris@yahoo.gr*

Η μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ έχει προταθεί ότι προκαλεί δυσλειτουργία των ηπατοκυττάρων και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη των μοριακών μηχανισμών πρόκλησης λιπο-τοξικότητας σε κύτταρα του ήπατος και η εξέταση της πιθανής εμπλοκής του οξειδωτικού στρες στη διαδικασία αυτή. Ανθρώπινα ηπατοκύτταρα HepG2 εκτέθηκαν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις κορεσμένου στεατικού οξέος (18:0), μονοακόρεστου ελαϊκού οξέος (18:1) είτε σε συνδυασμούς των δύο λιπαρών οξέων και μελετήθηκε η επίδρασή τους στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, στη συσσώρευση σταγονιδίων λίπους και στη δημιουργία στρες ενδοπλασματικού δικτύου και απόπτωσης. Παρατηρήθηκε ότι: α) το στεατικό οξύ, αλλά όχι το ελαϊκό, ανέστειλε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και προκάλεσε θάνατο των ηπατοκυττάρων, β) η έκθεση σε στεατικό οξύ δεν οδήγησε στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου ούτε έκανε τα κύτταρα πιο ευαίσθητα μετά την προσθήκη εξωγενών ποσοτήτων υπεροξειδίου του υδρογόνου, γ) η σύνθεση και συσσώρευση σταγονιδίων λίπους ανεστάλη σε ένα πρώιμο στάδιο μετά την έκθεση σε στεατικό οξύ, σε αντίθεση με το ελαϊκό, γ) η παρουσία σχετικά μικρών ποσοτήτων ελαϊκού οξέος ήταν προστατευτική απέναντι στην τοξική δράση του κορεσμένου και επανέφερε την ικανότητα παραγωγής σταγονιδίων λίπους, δ) ο επαγόμενος κυτταρικός θάνατος είχε χαρακτηριστικά στρες ενδοπλασματικού δικτύου και μιτοχονδριακού αποπτωτικού θανάτου. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες δεν συμμετέχει καθοριστικά στην πρόκληση λιπο-τοξικότητας. Αντίθετα φαίνεται ότι η αναστολή σύνθεσης τριγλυκεριδίων σε συνθήκες αυξημένης πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών αποτελεί το κύριο εναρκτήριο γεγονός της τοξικής τους δράσης. Προτείνεται ότι η αναστολή αυτή οδηγεί στην συσσώρευση μιας «κεκορεσμένης» δεξαμενής διακυλογλυκερόλης στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου που εμποδίζει την εύρυθμη λειτουργία του οργανιδίου, προκαλώντας τελικά στρες ενδοπλασματικού δικτύου και απόπτωση.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΔΜΙΟΥ ΣΕ ΣΥΜΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Αριστείδης Τελώνης , Ε.Μ. Κώτσια, Κ. Βασιλοπούλου , Ζ. Λιναρδάκη και Μ. Μαργαρίτη

*Εργαστήριο Φυσιολογίας Ανθρώπου & Ζώων, Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
E-mail: a_telonis@hotmail.com*

Το κάδμιο συμπεριλαμβάνεται στα βαρέα μέταλλα και έχει ενοχοποιηθεί για τις νευροτοξικές του δράσεις. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων της κατανάλωσης καδμίου (50ppm/μέρα για 3 εβδομάδες) στο πόσιμο νερό, από ενήλικες αρσενικούς μύες, τόσο σε συμπεριφερικούς δείκτες (άγχος/φόβος, ένδειξη κατάθλιψης) όσο και στην ενεργότητα του ενζύμου της ακτετυλοχολινεστεράσης (AChE) σε εγκεφαλικές περιοχές (κεντρικά ημισφαίρια, μεσεγκεφαλος). Για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς του άγχους/φόβου χρησιμοποιήθηκε τόσο η δοκιμασία του θιγμοτακτισμού (τάση των πειραματόζων να παραμένουν κοντά στις κάθετες επιφάνειες του ειδικού κλωβού) [1] όσο και του υπερυψωμένου λαβυρίνθου (elevated plus-maze test, το οποίο στηρίζεται στην εξερεύνηση ενός ανοιχτού, μη-γνώριμου περιβάλλοντος) [2]. Η ένδειξη καταθλιπτικής συμπεριφοράς αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης (forced swimming test) [3]. Η ενεργότητα του ενζύμου AChE, προσδιορίστηκε και στις δύο ισομορφές {διαλυτή σε άλας (SS) και απορρυπαντικό (DS)/πιο σημαντική για το νευρικό ιστό [4]}, σύμφωνα με τη χρωματομετρική μέθοδο του Ellman [5]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση καδμίου προκάλεσε: **α)** αυξημένο χρόνο παραμονής (12,3%) των πειραματόζων πλησίον των τοιχωμάτων του ειδικού κλωβού κατά τη δοκιμασία του θιγμοτακτισμού και μείωση (36,8%) του χρόνου παραμονής στους ανοιχτούς βραχίονες ως προς το άθροισμα του χρόνου παραμονής στους ανοιχτούς και κλειστούς βραχίονες της συσκευής του υπερυψωμένου λαβυρίνθου **β)** αύξηση του χρόνου ακινησίας (47,9%) στη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης (ένδειξη καταθλιπτικής συμπεριφοράς) και **γ)** μειωμένη ενεργότητα AChE (20% - 30%) τόσο στα κεντρικά ημισφαίρια όσο και στο μεσεγκέφαλο και στα δύο υπό μελέτη κλάσματα, πιθανώς λόγω ελάττωσης χολινεργικών συνάψεων [6]. Συμπερασματικά, η ανωτέρω μελέτη υποδεικνύει ότι η χορήγηση καδμίου ενισχύει συμπεριφερικές καταστάσεις που εκδηλώνονται με άγχος / φόβο, τάση για κατάθλιψη, ενώ παράλληλα προκαλεί μείωση της ενεργότητας και των δύο ισομορφών του ενζύμου AChE τόσο στα κεντρικά ημισφαίρια όσο και στο μεσεγκέφαλο ενηλίκων μυών.

Βιβλιογραφία :

- [1] Simon et al., 1994, Behavioural Brain Research 6:59-64
- [2] Pellow S, 1985, J Neurosci Methods.14(3):149-6
- [3] Porsolt RD et al., 1977, Archives Internationales de Pharmacodynamie et Therapie 229:327-336
- [4] Das A. et al., 2005, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 81:89-99
- [5] Ellman GL et al., 1961, Biochem Pharmacol; 7:88-95
- [6] Gottipolu R. et al., 2003 Int. J. Devl Neuroscience 21:347-352

ROLE OF 19S PROTEASOME SUBUNITS IN THE DNA DAMAGE RESPONSE

Avgi Tsolou¹, Varvara Trachana¹, Glyn Nelson², Thomas von Zglinicki² and Efstathios Gonos¹

*¹Molecular & Cellular Ageing Programme, Institute of Biological Research and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, 48 Vas. Constantinou Ave., Athens 11635 Greece; ²Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Ageing Research Laboratories, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle upon Tyne, NE4 5PL, UK.
Email: atsolou@ie.gr*

The DNA damage response (DDR) has evolved in order to optimise cell survival following DNA damage. It includes the orchestrated recruitment of DNA-repair proteins to sites of damage and checkpoint events that delay or arrest cell-cycle progression, until the damage is removed. On the other hand, the proteasome is responsible for the degradation of various regulatory proteins involved in signalling cascades, including the DDR. It consists of the 20S catalytic “core” and the 19S regulatory cap, which is further comprised of the lid and the base. In this study we addressed the role of 19S proteasome in the DDR. Oxidative stress resulted in an acute DNA damage response, demonstrated by γ H2AX foci formation. This treatment was accompanied by a slight increase of 19S protein levels. Moreover, confocal microscopy demonstrated that there was a clear translocation of 19S subunits from the cytoplasm to the nucleus, whereas core proteasome subunits’ localisation remained unchanged. In particular, Rpn7 and Rpn11, lid subunit components, showed a distinct co-localisation with γ H2AX and 53BP1 foci. Furthermore, when cells were released from stress, there was a coincident removal of both Rpn7 and Rpn11 from DDR foci. Interestingly, down-regulation of either of these 19S subunits resulted in a faster turnover of DDR foci, as compared to controls, although initial DNA damage recognition and maximum number of foci/nucleus were not affected. Moreover, initial observations suggested that knockdown of Rpn7 seemed to affect DNA damage focus lifespan. These data indicate a possible involvement of 19S subunits in DNA damage and repair.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΦΕΨΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΦΥΤΟΥ *ROSMARINUS OFFICINALIS*
ΣΤΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΟΛΥΒΔΟ ΕΠΑΓΩΜΕΝΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΜΝΗΜΗ/
ΜΑΘΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΥΩΝ

Αναστασία Βαρβάρα Φερλέμη¹, Z. Λιναρδάκη¹, B. Πρωτονοτάριος², Γ. Ιατρού³ και M. Μαργαρίτη¹

¹Εργ. Φυσιολογίας Ανθρώπου & Ζώων, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Πατρών. ²Εργ. Ανόργανης & Αναλυτικής Χημείας, Τμ. Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο & Τεχνολογικό & Πολιτιστικό Πάρκο Λαυρίου. ³Εργ. Βοτανικής, Τμ. Βιολογίας, Παν/μιο Πατρών.

E-mail: abferlemi@upatras.gr

Προηγούμενη μελέτη μας υπέδειξε ότι ο μόλυβδος επάγει διαταραχές στη διεργασία μνήμη/μάθηση και στο χολινεργικό σύστημα του εγκεφάλου ενηλίκων μυών. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της πιθανής νευροπροστατευτικής δράσης του αφεψήματος (2% w/v) του φυτού *Rosmarinus officinalis* (δενδρολίβανο/γνωστό για τις αντιοξειδωτικές, αντικαταθλιπτικές κ.α. ιδιότητές του [1]) σε ενήλικες μύες ύστερα από συγχορήγηση του με μόλυβδο (500 ppm/ημέρα για 4 εβδομάδες). Πιο αναλυτικά, μελετήθηκε η επίδραση: α) στη διαδικασία μνήμη-μάθηση των μυών με το τεστ της Παθητικής Αποφυγής [2] β) στα επίπεδα του μολύβδου στον εγκέφαλο με τη χρήση Φασματοφωτομέτρου Ατομικής Απορρόφησης και γ) στην ενεργότητα του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση (AChE) τόσο στη διαλυτή σε άλας/SS όσο και στην αδιάλυτη/DS-ισομορφή στον ολικό εγκέφαλο (-παρεγκεφαλίδα) και στην παρεγκεφαλίδα με τη χρήση της χρωματομετρικής μεθόδου του Ellman [3]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το σωματικό βάρος των μυών και το βάρος του εγκεφάλου τους δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση του μολύβδου ή από τη συγχορήγηση του αφεψήματος. Το μέταλλο προκάλεσε σημαντική μείωση στις διεργασίες μνήμη/μάθησης [Τελικός Λανθάνων Χρόνος (STL):90,54/153,57 sec] σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η οποία αντιστράφηκε στην ομάδα που χορηγήθηκε ταυτόχρονα μόλυβδος και αφέψημα (STL:157,97 sec). Τα επίπεδα του μολύβδου στον εγκέφαλο των μυών δεν επηρεάστηκαν από την κατανάλωση του αφεψήματος. Επιπλέον, οι μύες που κατανάλωσαν το μόλυβδο εμφάνισαν μειωμένη ενεργότητα AChE, τόσο στον ολικό εγκέφαλο, όσο και στην παρεγκεφαλίδα και στα δυο υπό μελέτη κλάσματα, πιθανώς λόγω ελάττωσης χολινεργικών συνάψεων [4]. Η ανωτέρω μείωση παρατηρήθηκε στα ίδια ποσοστά και κατά τη συγχορήγηση μετάλλου και αφεψήματος [31,64% (SS), 38,69% (DS) και 25,74% (SS), 18,08% (DS) αντίστοιχα για τις δυο εγκεφαλικές περιοχές]. Συμπερασματικά, η μελέτη μας υποδεικνύει θετική επίδραση του αφεψήματος *Rosmarinus officinalis* στις γνωστικές δυσλειτουργίες που επάγονται από το μόλυβδο, όχι όμως και στις διαταραχές του χολινεργικού συστήματος του εγκεφάλου.

Βιβλιογραφία :

[1] Daniele G. et al. 2009, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 15;33(4):642-50. [2] Otano A., et al. 1999, *Br J Pharmacol*. (128):1691-8. [3] Ellman GL. Et al. 1961, *Biochem. Pharmacol*. (7):88-95. [4] Gottipolu R. et al. 2003 *Int. J. Devl Neuroscience* 21: 347-352

Υποστηρίζεται εν μέρει από το Ενδοπανεπιστημιακό Δίκτυο του Παν. Πατρών BIOFLORA.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ:
«ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΠΕΡΑΡΧΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΣΕΛΗΝΙΟΥ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (GPX-3/SELP) ΣΕ ΦΑΙΝΟΜΕΝΙΚΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΤΤΙΚΗ

Σοφία Λέτσιου^{1,2}, Τζώρτζης Νομικός¹, Σπυρίδων Περγαντής², Δημοσθένης Παναγιωτάκος¹, Ελισάβετ Φραγκοπούλου¹, Χρήστος Πίτσαβος³, Χριστόδουλος Στεφανάδης³ και Σμαραγδή Αντωνοπούλου¹

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ.Βενιζέλου 70, Αθήνα, 17671, ²Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Χημείας, Βούτες, Ηράκλειο, 71003, ³Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
E-mail: sofiale@hua.gr

Το σελήνιο είναι ιχνοστοιχείο απαραίτητο για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Στην κυκλοφορία συναντάται κυρίως με την μορφή σεληνοπρωτεϊνών, όπως η σεληνοπρωτεΐνη P (SeP) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx-3), οι οποίες έχουν διακριτούς ρόλους στους αντιοξειδωτικούς/αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς των κυττάρων. Ωστόσο, οι παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή του σεληνίου στις δύο σεληνοπρωτεΐνες είναι ανεπαρκώς καθορισμένοι. Με βάση τα παραπάνω στη συγκεκριμένη μελέτη προσδιορίστηκαν, με τη μέθοδο dAF-LC-ICP/MS, οι συγκεντρώσεις των GPx-3 και SeP σε ορό φαινομενικά φυσιολογικού πληθυσμού που είχε προέλθει από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (N=399) και ο λόγος τους συσχετίστηκε με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Σύμφωνα με το τρόπο που κατανέμεται η πρωτεϊνική αναλογία GPx-3/SeP προέκυψαν τρεις ομάδες εθελοντών: η ομάδα Α με GPx-3/SeP=0,35-0,60 (N=178), η ομάδα Β με GPx-3/SeP>0,60 (N=94) και η ομάδα Γ με GPx-3/SeP<0,35 (N=125). Τα ολικά επίπεδα σεληνίου είναι χαμηλότερα στις ομάδες Β και Γ σε σχέση με την ομάδα Α. Από τα αποτελέσματα της διακρίνουσας ανάλυσης προκύπτει ότι οι παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένο λόγο GPx-3/SeP είναι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και ομοκυστεΐνης καθώς και ο αυξημένος λόγος περιμέτρου μέσης/περιφέρεια γοφών. Αντιθέτως, σε χαμηλό λόγο GPx-3/SeP οδηγούν η μεγάλη ηλικία, η υψηλή συστολική πίεση, ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος καθώς και τα αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και TNFα. Όσον αφορά τους διατροφικούς παράγοντες, η αυξημένη κατανάλωση ψαριών οδηγεί σε χαμηλό λόγο GPx-3/SeP. Απ' όλους τους παράγοντες που μελετήθηκαν, η ηλικία είναι αυτή που επηρεάζει περισσότερο το λόγο των δύο σεληνοπρωτεϊνών.

Χαμηλά επίπεδα ολικού σεληνίου και ακραίοι λόγοι GPx-3/SeP (<0.35 ή >0.60) φαίνεται να συσχετίζονται με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Για τον υψηλό λόγο σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, ενώ για τον χαμηλό σημαντικό ρόλο παίζει η συστολική πίεση. Οι βιοχημικοί μηχανισμοί που εξηγούν την επίδραση των παραπάνω παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην κατανομή του σεληνίου στις σεληνοπρωτεΐνες απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΥΙΟΘΕΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ
ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ PAF

Π. Ντετοπούλου[†], Γ. Νομικός, Ε. Φραγκοπούλου και Σ. Αντωνοπούλου*

† Υπότροφος ΙΚΥ

Τμήμα Επιστήμης Διατολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ελ. Βενιζέλου 70, Καλλιθέα

**E-mail: antonop@hua.gr*

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor-PAF) είναι ένας ισχυρός φλεγμονώδης διαμεσολαβητής, που εμπλέκεται στην αθηροσκλήρωση. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης του PAF με διατροφικούς παράγοντες με έμφαση στην αντιοξειδωτική τους δράση.

Μελετήθηκαν 106 φαινομενικά υγιείς εθελοντές (n=48 άνδρες, μέση ηλικία 43,7±13,3 έτη, ΔΜΣ 27,5±3,8 kg/m² και n=58 γυναίκες, ηλικίας 44,2±13,8 και ΔΜΣ 26,4±5,7 kg/m²). Ο PAF (bound και free) εκχυλίστηκε κατά Blich-Dyer, διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και HPLC και προσδιορίστηκε με βιολογική δοκιμασία συσσώρευσης πλυμένων αιμοπεταλίων κουνελιού. Η διατροφική αξιολόγηση έγινε με συμπλήρωση διατροφικού ερωτηματολογίου. Η αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας προσδιορίστηκε με βάση δημοσιευμένους πίνακες της βιβλιογραφίας για τα FRAP, TRAP και TEAC ωμών τροφίμων. Η τιμή του PAF ήταν 0,54±1,01 pmol/mL με τους άνδρες να παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα αυτού (0,33±0,69 έναντι 0,72±1,18 pmol/mL) (P=0,034). Τα επίπεδα του free- και bound-PAF ήταν 0,40±0,92 και 0,13±0,41 pmol/ml, αντίστοιχα. Σε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης τα λαχανικά, τα φυτικά ροφήματα (P<0,05), καθώς και τα ψάρια και το σκορ της μεσογειακής διαίτας (P<0,10) σχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα free-PAF. Παράλληλα, ο bound-PAF σχετίστηκε αρνητικά με την κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών και λαχανικών (P<0,05) καθώς και με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας, όπως αυτή εκφράστηκε με τους δείκτες FRAP και TEAC (P<0,10). Ο PAF σχετίστηκε αρνητικά με την αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας (P<0,05). Επιπλέον, το αποικοδομητικό του ένζυμο Lp-PLA₂ σχετίστηκε θετικά με τα FRAP, TRAP και TEAC (P<0,05). Όλα τα παρουσιαζόμενα μοντέλα σταθμίστηκαν για το φύλο, το ΔΜΣ και την ηλικία.

Η αντίθετη σχέση του PAF με τη μεσογειακή διαίτα και την αντιοξειδωτική της ικανότητα μπορεί να αποδοθεί στην ανασταλτική επίδραση φλαβονοειδών στη δραστηριότητα βιοσυνθετικών ενζύμων του PAF καθώς και από τη θετική σχέση της αντιοξειδωτικής ικανότητας της διαίτας με την Lp-PLA₂. Η σχέση αυτή υποδεικνύει έναν πρόσθετο προστατευτικό μηχανισμό της διαίτας μέσω του PAF.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ-15 ΚΑΙ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥΣ ΑΘΛΗΤΕΣ

Κατερίνα Σκενδέρη¹, Α. Μαμαλάκη², Ι. Παπασωτηρίου³, Β. Κολιάρáκη², Ι. Tchou⁴, P. Beris⁴ και Μ. Τσιρώνη⁵

¹Εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, ²Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας και Ανοσοβιοτεχνολογίας, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ Βιοχημικό Τμήμα, Γ.Π.Ν.Π. «Η Αγία Σοφία», Αθήνα, ⁴Department of Internal Medicine, Unit of Clinical Hematology, University Hospital, Geneva, Switzerland, ⁵Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σπάρτη
E-mail: kshen@hua.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Πρόσφατα, φάνηκε ότι ο αναπτυξιακός παράγοντας-15 (GDF-15), ο οποίος ελέγχεται από το σίδηρο και την ερυθροποίηση, μειώνει την έκφραση της ηπατιδίνης (hepcidin) σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία. Ο GDF-15 είναι ένας παράγοντας απόκρισης στο στρες και συγχρόνως μια ορμόνη της ερυθροποίησης. Η ηπατιδίνη, ένα πεπτίδιο 25 αμινοξέων, είναι ο κεντρικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου. Για τη διερεύνηση του βαθμού επίδρασης του GDF-15 στην παθογένεια σε έναν πολύ ιδιαίτερο μοντέλο άσκησης (επίπονης και παρατεταμένης άσκησης), μελετήθηκαν οι μεταβολές των επιπέδων GDF-15 και ηπατιδίνης σε αθλητές που συμμετείχαν σε υπερμαραθώνιο αγώνα (246 Km). ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν 15 δρομείς ηλικίας 41.2.5±1.2 ετών που τερμάτισαν στον αγώνα μέσα στα επιτρεπόμενα χρονικά όρια (36 ώρες). Από τους δρομείς αυτούς συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και έγιναν μετρήσεις πριν το αγώνα (φάση I), στο τέλος του αγώνα (φάση II) και 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα (φάση III). Τα επίπεδα του GDF-15 στον ορό μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA και η ηπατιδίνη με ανταγωνιστική ELISA. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα GDF-15 αυξήθηκαν από τη φάση I (563,9±57,1 pg/ml) στη φάση II (2311,1±462,3 pg/ml) και μειώθηκαν στη φάση III (862,0±158,0 pg/ml) (p<0,0002). Η συγκέντρωση της ηπατιδίνης μειώθηκε από τη φάση I (103,0±53,5 ng/ml) στη φάση II (48,2±14,5 ng/ml) και αυξήθηκε ελαφρά στη φάση III (65,0±24,3 ng/ml). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα αυξημένα επίπεδα GDF-15 μετά τον αγώνα μπορούν να αποδοθούν στο οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που είναι γνωστό ότι υπάρχουν, αλλά και στις αυξημένες ανάγκες ερυθροποίησης αμέσως μετά τον αγώνα. Στην κατασταλτική επίδραση της άσηπτης φλεγμονής συνηγορεί η ταυτόχρονη μείωση της ηπατιδίνης που διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα και την επανακυκλοφορία αυτού από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα.

ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΦΥΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ
ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΟΖΟΝ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ SP-A ΤΟΥ
ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

**Δημήτριος Στάγκος¹, Todd Umstead², David Phelps², Λεάνδρος Σκαλτσούνης³, Σέρκο
Χαρουτουιάν⁴, Joanna Floros⁵ και Δημήτριος Κουρέτας¹**

¹Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πλούτονος 26 & Αιόλου,
Λάρισα 41221

²Department of Pediatrics, The Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey,
PA 17033, USA

³Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Φαρμακευτική Σχολή,
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, Αθήνα 15771

⁴Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιερά Οδός 75, Αθήνα 11855

⁵Departments of Cellular and Molecular Physiology, The Pennsylvania State University
College of Medicine, Hershey, PA 17033, USA

E-mail: stagos@med.uth.gr

Η πρωτεΐνη SP-A είναι η πιο άφθονη και η καλύτερα μελετημένη πρωτεΐνη του επιφανειοδραστικού παράγοντα του πνεύμονα. Η SP-A παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του πνεύμονα έναντι μικροοργανισμών και άλλων βλαβερών παραγόντων του περιβάλλοντος. Μελέτες έχουν δείξει ότι η επαγόμενη από το όζον οξειδωση της SP-A οδηγεί σε αλλαγές στις βιοχημικές της ιδιότητες καθώς και στη λειτουργία της. Στην παρούσα μελέτη, φυτικές πολυφαινόλες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση εξετάστηκαν για την ικανότητά τους να αναστέλλουν την επαγόμενη από το όζον οξειδωση της SP-A σαν ένας μηχανισμός χημειοπροφύλαξης του πνεύμονα από ρυπαντές της ατμόσφαιρας. Οι εξεταζόμενες πολυφαινόλες περιελάμβαναν φλαβονοειδή ((+)-κατεχίνη, (-)-επικατεχίνη και ρουτίνη), υδροξυκινναμικά οξέα (καφεϊκό οξύ, φερουλικό οξύ και κουμαρικό οξύ), και υδροξυβενζοϊκά οξέα (γαλλικό οξύ και πρωτοκατεχοϊκό οξύ). Η SP-A πρωτεΐνη απομονώθηκε από ασθενείς με κυψελιδική πρωτεΐνωση και στη συνέχεια εκτέθηκε στο όζον (1 ppm) για 4 ώρες. Η οξειδωση της SP-A πρωτεΐνης προσδιορίστηκε με βάση το σχηματισμό καρβονυλικών ομάδων με τη χρήση Dot blot ανάλυσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι από τις εξεταζόμενες πολυφαινόλες τα φλαβονοειδή ανέστειλαν δοσοεξαρτώμενα την οξειδωση της SP-A από το όζον. Η (-)-επικατεχίνη ήταν το πιο δραστικό φλαβονοειδές και ανέστειλε στην συγκέντρωση των 5 μM κατά 35% τον επαγόμενο από το όζον σχηματισμό καρβονυλίων στην SP-A. Επίσης, τα υδροξυβενζοϊκά οξέα ανέστειλαν την οξειδωση της SP-A αν και ήταν λιγότερα δραστικά από τα φλαβονοειδή. Επιπλέον, τα υδροξυκινναμικά οξέα παρουσίασαν ανασταλτική δράση έναντι της επαγόμενης από το όζον οξειδωση της SP-A αλλά έδειξαν ένα διαφορετικό πρότυπο αναστολής σε σύγκριση με τις υπόλοιπες εξεταζόμενες πολυφαινόλες. Δηλαδή, η ανασταλτική τους δράση δεν ήταν δοσοεξαρτώμενη αλλά παρουσιάστηκε μόνο σε ενδιάμεσες συγκεντρώσεις. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η αναστολή της οξειδωσης της SP-A από φυτικές πολυφαινόλες ίσως είναι ένας μηχανισμός μέσω του οποίου φυσικά αντιοξειδωτικά προστατεύουν τον πνεύμονα από τις βλαβερές επιδράσεις του όζοντος.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ:
«ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ»

ANTIOXIDANT ACTIVITY AND PHENOLIC PROFILE OF INFUSIONS FROM AROMATIC AND MEDICINAL PLANTS CONSUMED IN GREECE

Nick Kalogeropoulos¹, Emilia Kosta¹, Kostas Anagnostopoulos² and Vaios T. Karathanos¹

¹*Department of the Science of Dietetics-Nutrition, Harokopio University, Athens, Greece*

²*Department of Home Economics and Ecology, Harokopio University, Athens, Greece*

E-mail: nickal@hua.gr

The infusions obtained from 13 medicinal plants, namely *Hypericum perforatum* (υπερικό, σπαθόχορτο, St John's wort), *Laurus nobilis* (δάφνη), *Matricaria chamomilla* (χαμομήλι), *Mentha pulegium* (φλισκούνι), *Origanum dictamnus* (δίκταμο), *Origanum majorana* (μαντζουράνα), *Origanum microphyllum* (αντωνάϊδα), *Origanum vulgare* (ρίγανη), *Rosmarinus officinalis* (δεντρολίβανο), *Salvia officinalis* (φασκόμηλο), *Satureja thymbra* (θρύμπα), *Sideritis syriaca* (σιδερίτης, τσάι του βουνού) and *Thymus vulgaris* (θυμάρι) were analyzed for total polyphenols, total flavones, DPPH[•] scavenging activity, reducing power (FRAP), simple polyphenols and terpenic acids.

Total polyphenols and total flavones ranged from 0.10-159.2 mg gallic acid equivalents/cup and 0.32-63.2 mg rutin/cup in *L. nobilis* and *H. perforatum*, respectively (1 cup = 200mL).

The DPPH[•] free radical scavenging activities of the infusions ranged from 3.8-201.3 mg Trolox[®] equivalents/cup for *L. nobilis* and *O. vulgare*, while their reducing power ranged from 0.1-66.5 mg ascorbic acid equivalents/ cup for *L. nobilis* and *H. perforatum*, respectively.

Regarding simple polyphenols, the sum of their concentrations ranged from 0.061-38.0 mg/cup in *L. nobilis* and *H. perforatum* respectively. Chlorogenic acid predominated in infusions of *S. syriaca*, and *M. chamomilla* reaching 1.35 and 0.42 mg/cup respectively, while flavonoids predominated in the infusion of *H. perforatum* represented mainly by epicatechin (11.5 mg/cup), catechin (1.4 mg/cup) and quercetin (1.2 mg/cup). Caffeic acid, syringic acid, protocatechuic acid, vanillic acid, catechin and epicatechin were present in all infusions; coumaric acid isomers and chrysin were present in the majority of them. The terpenic acids oleanolic and maslinic were detected in *M. pulegium*, *O. majorana*, *O. microphyllum*, *O. vulgare*, *R. officinalis*, and *S. officinalis* at concentrations ranging between 0.014-0.107 mg/cup. The lower terpenic acid concentrations were determined in the infusion of *O. microphyllum* and the higher in *S. officinalis* and *O. majorana* respectively.

It is concluded that the infusions studied provide certain amounts of polyphenols and terpenic acids, exhibiting significant antioxidant and radical scavenging activities.

**IN VITRO ΚΑΙ IN VIVO ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΥ
ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ-ΑΝΤΙΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΜΟΡΙΟΥ**

Ελένη Μ. Λαδοπούλου, Μαρία Γ. Κατσέλου και Αγγελική Π. Κουρουνάκη*

*Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Email: angeliki@pharm.uoa.gr

Βασίζόμενοι σε προηγούμενα πειραματικά δεδομένα, που προέκυψαν από τη σύνθεση και μελέτη αρωματικά υποκατεστημένων μορφολινών που συνδυάζουν αντιυπερλιπιδαιμική και αντιοξειδωτική δράση, σχεδιάσαμε και μελετήσαμε in vitro και in vivo ένα νέο λιπόφιλο παράγωγο (Α).

Η αντιοξειδωτική δράση του νέου παραγώγου αξιολογήθηκε in vitro μέσω της αναστολής που προσέφερε έναντι 1) της λιπιδικής υπεροξειδωσης μικροσωμάτων αρουραίων και 2) της οξειδωσης της LDL ανθρώπου.

Η νέα ένωση βρέθηκε να είναι πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό αναστέλλοντας πλήρως την (επαγόμενη από Fe^{2+}/Asc) λιπιδική υπεροξειδωση μικροσωμικών μεμβρανών στα 5.9 μM και την (επαγόμενη από $CuSO_4$) οξειδωση προσφάτως απομονωμένης LDL ανθρώπου στο 1 μM . Η in vivo αντιδυσλιπιδαιμική μελέτη του νέου παραγώγου έδειξε πολύ σημαντική επίδραση σε λιπιδικές παραμέτρους, μειώνοντας την ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια σε πειραματικά επαγόμενους υπερλιπιδαιμικούς επίμυες κατά 90% και 76% αντίστοιχα.

Ιστούς στους οποίους στοχεύει η δράση της παραπάνω ένωσης αποτελούν το ήπαρ (αναστολή της συνθετάσης του σκουαλενίου) και το αίμα (πρόληψη της οξειδωσης της LDL). Έτσι, αναπτύξαμε μία μέθοδο HPLC για την ανάλυση in vivo δειγμάτων (αίματος και ομογενοποιημένου ήπατος) που περιέχουν το παράγωγο που συντέθηκε, ώστε να προσδιοριστεί η συγκέντρωση του στο αίμα και στο ήπαρ συναρτήσει του χρόνου μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε αρουραίους.

Η νέα ένωση εκχυλίσθηκε πλήρως από ιστούς ήπατος και από το αίμα και το όριο ανίχνευσής της εκτιμήθηκε στα 0.15 $\mu g/mL$. Χρησιμοποιήθηκε ισοκρατική αντίστροφης φάσης μέθοδος HPLC με ανίχνευση του σήματος στο υπεριώδες-ορατό. Με τη μέθοδο αυτή επιτεύχθηκε διαχωρισμός των διαφόρων συστατικών του εκάστοτε δείγματος.

Συμπερασματικά, ο συνδυασμός των in vitro και in vivo αποτελεσμάτων που αφορούν τη δράση του μορίου με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις αναλύσεις με την HPLC μέθοδο για το νέο μας μόριο συνηγορούν στο συσχετισμό των διαφόρων θεραπευτικών επιδράσεων της ένωσής μας (ισχυρή αντιοξειδωτική και υπολιπιδαιμική δράση) με τις τοπικές συγκεντρώσεις της in vivo και συνεισφέρουν στον σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών αντιυπερλιπιδαιμικών παραγόντων.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ
ΔΙΦΑΙΝΥΛΥΛΟ- ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΟΡΦΟΛΙΝΗΣ: ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Ελένη Μ. Λαδοπούλου και Αγγελική Π. Κουρουνάκη*

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 15771

**E-mail: angeliki@pharm.uoa.gr*

Κατά την επέκταση σχέσεων δομής-δράσης επί σειράς αντιοξειδωτικών και αντιδυσλιπιδαιμικών παραγώγων μορφολίνης, σχεδιάστηκαν νέα παράγωγα, φέροντας 3 νέους υποκαταστάτες στο τμήμα του διφαινυλλίου.

Τα διφαινυλλο- ενδιάμεσα ακετοφαινόνης συντέθηκαν με αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τύπου Suzuki, μεταξύ του 4-ακετυλοφαινυλο βορονικού οξέος και του επιθυμητού αρυλοβρωμιδίου, σε υδατικό περιβάλλον, παρουσία K_2CO_3 και Bu_4NBr , καταλυόμενη από 0.2% $Pd(OAc)_2$. Κύκλωση της α-βρωμιωμένης ακετοφαινόνης με την εκάστοτε αμιναλκοόλη οδηγεί στο νέο παράγωγο μορφολίνης. Τα νέα παράγωγα ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπικές μεθόδους και στοιχειακή ανάλυση.

Όλα τα νέα παράγωγα αναστέλλουν *in vitro* την υπεροξειδωση μικροσωμικών μεμβρανών ήπατος επιμύων, όταν αυτή επάγεται από $FeSO_4$ /ασκορβικό οξύ. Οι τιμές IC_{50} κυμαίνονται από 57 έως 550 μM . Οι διαφορές στη δραστητικότητα αποδίδονται στην λιποφιλικότητα και τη στερεοχημεία του κάθε μορίου σε συνδυασμό με την επίδραση των ηλεκτρονιακών επιδράσεων του εκάστοτε υποκαταστάτη.

Η *in vivo* αντιδυσλιπιδαιμική δράση των νέων παραγώγων εκτιμήθηκε από τη μείωση των λιπιδικών παραμέτρων στο πλάσμα υπερλιπιδαιμικών επιμύων (έπειτα από χορήγηση Τυλοξαπόλης). Τα νέα παράγωγα μείωσαν την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια κατά 17-64% και 15-59% αντίστοιχα, συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα υπερλιπιδαιμικά control. Διαφοροποίηση στη δραστητικότητα μεταξύ των νέων μορίων αποδίδονται και σε διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

Βιβλιογραφία:

¹Kourounakis et al., Lipid-lowering (hetero)aromatic tetrahydro-1,4-oxazine derivatives with antioxidant and squalene synthase inhibitory activity. *J. Med. Chem.* 2008 51 5861.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 2,7-
ΔΙΑΖΑΦΑΙΝΟΘΕΙΑΖΙΝΗΣ

**Αλέξιος Ματραλής¹, Αγγελική Κουρουνάκη^{1*}
Beata Morak-Mlodawka² και Krystian Pluta²**

¹Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
²Τμήμα Οργανικής Χημείας, Ιατρικό Πανεπιστήμιο Σιλέσιας, Πολωνία
E-mail*: angeliki@pharm.uoa.gr

Οι «κλασικές» φαινοθειαζίνες καθώς και νεότερα παράγωγά τους αποτελούν μια σημαντική τάξη ετεροκυκλικών ενώσεων με ποικίλες βιολογικές δράσεις όπως αντιψυχωτική, αντιισταμινική, αντικαρκινική καθώς και πιθανή χρήση στη νόσο Alzheimer, Creutzfeldt-Jacob και AIDS. Παρόλο που ο «κλασικός» φαινοθειαζινικός δακτύλιος, όπως της χλωροπρομαζίνης και τριφθοροπρομαζίνης, θεωρείται ότι έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, λίγες μόνο μελέτες της αντιοξειδωτικής δράσης έχουν γίνει για άλλα φαινοθειαζινικού τύπου παράγωγα. Συνθέσαμε 19 νέα παράγωγα 2,7-διαζαφαινοθειαζίνης και λαμβάνοντας υπόψη τη δομική ομοιότητα που έχουν με τις «κλασικές» φαινοθειαζίνες, εκτιμήσαμε την αντιοξειδωτική τους δράση με στόχο τη διερεύνηση του κατά πόσο η τροποποίηση της δομής της φαινοθειαζίνης μέσω αντικατάστασης των δυο βενζολικών δακτυλίων με πυριδινικούς, καθώς και υποκατάσταση στο άτομο του αζώτου, επηρεάζουν την αντιοξειδωτική δράση.

Η αντιοξειδωτική δράση των νέων παραγώγων εκτιμήθηκε *in vitro* μέσω της αναστολής που προσέφεραν έναντι της λιπιδικής υπεροξείδωσης μικροσωμικών μεμβρανών ήπατος επιμύων, επαγόμενη από το οξειδοαναγωγικό σύστημα Fe²⁺/ασκορβικό οξύ. Αρκετά από τα νέα παράγωγα έδειξαν σημαντική αντιοξειδωτική δράση, με τιμές IC₅₀ μεταξύ 64 και 125 μM, όχι μεγαλύτερη όμως από τις αντίστοιχες «κλασικές» φαινοθειαζίνες. Επιπλέον, η αντιοξειδωτική δράση φαίνεται να εξαρτάται και από το είδος της υποκατάστασης στο άτομο του αζώτου ενώ εμφανίζεται να συσχετίζεται με τη λιποφιλικότητα των υποκατεστημένων παραγώγων. Συμπερασματικά, η τροποποίηση της δομής της φαινοθειαζίνης μέσω αντικατάστασης των δυο δακτυλίων βενζολίου με πυριδινικούς διατηρεί, αλλά δεν αυξάνει, την αντιοξειδωτική δράση.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΥ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Αλέξιος Ν. Ματραλής, Ελένη Μ. Λαδοπούλου και Αγγελική Π. Κουρουνάκη*

Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**E-mail: angeliki@pharm.uoa.gr*

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια νόσος του αρτηριακού τοιχώματος, φλεγμονώδους αιτιολογίας, η οποία ευνοείται και εξελίσσεται σε ένα περιβάλλον υπερλιπιδαιμίας και οξειδωτικού στρες. Θεωρούμε ότι η συνδυαστική αντιμετώπιση των εμπλεκόμενων μηχανισμών παθογένεσης και ανάπτυξης της νόσου, μέσω του ορθολογικού σχεδιασμού πολυλειτουργικών μορίων, προσφέρει ιδιαίτερες δυνατότητες επιτυχούς παρέμβασης. Στην παρούσα εργασία, συνδυάσαμε φαρμακοφόρα τμήματα ενός αντιυπερλιπιδαιμικού-αντιαθηρωματογόνου μορίου, ενός παραγώγου-αναστολέα της LDL-οξειδωσης και του γνωστού αντιοξειδωτικού α-τοκοφερόλης, για το σχεδιασμό νέου παραγώγου βενζοξαζίνης με ενδιαφέρουσα δράση.

Το νέο παράγωγο, που συντέθηκε με τροποποίηση συνθετικών μεθόδων, παρουσιάζει ισχυρή *in vitro* αντιοξειδωτική δράση, αναστέλλοντας α) την επαγόμενη από Fe^{2+} /ασκορβικό λιπιδική υπεροξειδωση μικροσωμικών μεμβρανών ήπατος επιμύων, με τιμή $IC_{50} = 9 \mu M$ και β) την οξειδωση των λιπιδίων της LDL ανθρώπου επαγόμενη από $CuSO_4$ με $IC_{50} = 7.8 \mu M$. Παρουσιάζει επίσης σημαντική *in vivo* αντιοξειδωτική δράση, αναστέλλοντας τα επίπεδα μηλονικής διαλδεύδης στο πλάσμα υπερλιπιδαιμικών επιμύων (ύστερα από τη χορήγηση τυλοξαπόλης) κατά 63%. Το παράγωγο αυτό βενζοξαζίνης συνδυάζει και ενδιαφέρουσα *in vivo* αντιδυσλιπιδαιμική δράση, προκαλώντας μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL-χοληστερόλης κατά 74-51% σε πλάσμα υπερλιπιδαιμικών επιμύων.

Η αυξημένη αντιυπερλιπιδαιμική και αντιοξειδωτική δράση του νέου παραγώγου βενζοξαζίνης, σε σχέση με ενώσεις αναφοράς, το καθιστά ικανή ένωση-οδηγό για το σχεδιασμό νέων παραγώγων με προβλεπόμενη αντιαθηρωματογόνο δράση.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΦΥΤΟΥ *PORPHYRA UMBILICALIS* ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.

Δ. Νασιούδης, Σ. Ηλιάδης, Κ. Μακέδου και Γ. Παπαγεωργίου

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Είναι γνωστό ότι τα φύκη της οικογένειας *Porphyra* αποτελούν μέρος της Ασιατικής διατροφής εδώ και αιώνες. Όμως, η απουσία οξειδωσης στα δομικά συστατικά των φυκών όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, καθώς και η μεγάλη ανθεκτικότητά τους κατά την αποθήκευση, υποδηλώνει ότι περιέχουν ουσίες οι οποίες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Σκοπός: Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε η επίδραση του εκχυλίσματος του φυτού *Porphyra umbilicalis* (*Nori*) στην *in vitro* οξείδωση των λιποπρωτεϊνών του ορού αίματος.

Υλικά και μέθοδοι: Η εκχύλιση των αντιοξειδωτικών ουσιών από το φυτό έγινε με δύο διαφορετικούς τρόπους: α. Εκχύλιση με μεθυλική αλκοόλη και αποσταγμένο νερό 50:50 και στη συνέχεια ακετόνη- αποσταγμένο νερό 70:30 β. Εκχύλιση μόνο με μεθυλική αλκοόλη και νερό 50:50. Ο αραιωμένος ορός (1/100 με PBS) υποβλήθηκε σε οξείδωση με 50μM CuSO_4 μετά από την προσθήκη του εκχυλίσματος του φυτού *Nori* σε διάφορες συγκεντρώσεις. Η καταγραφή της οξείδωσης σε μήκος κύματος 245nm για πέντε ώρες, έγινε στο PC φασματοφωτομέτρου θερμοστατημένου στους 37°C. Ο χρόνος καθυστέρησης (*lag time*) στην οξείδωση, τόσο των δειγμάτων, όσο και του μάρτυρα, υπολογίστηκε από τη καμπύλη οξείδωσης.

Αποτελέσματα: Από την κινητική μελέτη της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών του ορού, μετά από προσθήκη εκχυλίσματος με ακετόνη και μεθυλική αλκοόλη του φυτού *Porphyra* και με αραιώσεις 1/200, 1/100, 1/50, 1/20 και 1/10, παρατηρήθηκε αύξηση του *lag time* κατά 14,45%, 20,48%, 26,50%, 34,94% και 68,67% αντίστοιχα. Καμία οξείδωση των λιποπρωτεϊνών του ορού δεν παρατηρήθηκε με αραιώσεις 1/2 και 1/5 του εκχυλίσματος. Με την προσθήκη εκχυλίσματος με μεθυλική αλκοόλη παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου καθυστέρησης της οξείδωσης μόνο με την αραιώση 1/5 κατά 46,66%.

Συμπεράσματα: Το εκχύλισμα του φυτού *Nori* παρουσιάζει ισχυρή προστατευτική δράση κατά την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών του ορού, κάτι που δείχνει ότι πιθανώς η διατροφή με τα φύκη της οικογένειας *Porphyra* να είναι ευεργετική για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Α. Αγγέλου¹, Σ. Δασκαλάκη¹, Β. Λυκίδης¹, Φ. Δανιά¹, Γ.Θ. Παπαϊωάννου¹, Β. Ρούσσης², Κ. Βάγιας² και Μιγάλης Ράλλης¹

¹Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη, 15771 Ζωγράφου, ² Τομέας Φαρμακογνωσίας και Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη, 15771 Ζωγράφου, Αθήνα
E-mail: rallis@pharm.uoa.gr

Ο διαβήτης τύπου I και II, αποτελεί κατά το μάλλον ή ήττον μία επικίνδυνη νόσο. Ευθύνεται για πολλές μικρο- και μακρο- αγγειοπάθειες του οργανισμού οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα καρδιακά επεισόδια, καταρράκτη, νεφρική ανεπάρκεια. Εκ των κυριότερων αιτιοπαθολογικών παραγόντων είναι το οξειδωτικό στρες. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μπορούν να γλυκοσυλιώσουν βασικά μόρια των κυττάρων, όπως τις πρωτεΐνες και το δεοξυριβοζονουκλεϊκό οξύ, τα οποία μπορούν να οξειδωθούν από ελεύθερες ρίζες και άλλα οξειδωτικά μόρια. Τό δέρμα των διαβητικών ασθενών φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την ασθένεια δημιουργώντας ξηροδερμία, προσομοίωση γηρασμένου δέρματος και δυσκολία έως αδυναμία επουλώσεως σε περίπτωση πληγής.

Παρόλες τις ανωτέρω αναφερόμενες αλλαγές στο δέρμα των διαβητικών ασθενών, η επίδραση του σημαντικού περιβαλλοντικού παραγόντα της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα των διαβητικών δεν έχει ουσιαστικά μελετηθεί.

Σε άτριχους διαβητικούς θηλυκούς μύες τύπου SKH2 εφαρμόστηκε σχετικά υψηλή εφάπαξ δόση (~5 M.E.D.) και αξιολογήθηκαν το δέρμα, τα επίπεδα γλυκόζης, η ερυθρότητα και το οξειδωτικό στρες των μυών μετά από χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών όπως λυοφιλοποιημένων διαλυμάτων φλοιού πεύκου *Pinus Halensis*, φύλλων και βλαστών βατόμουρων *Tayberry* και μιγμάτων αυτών με ή χωρίς Πεντοξυφυλλίνη. Ο διαβήτης προεκλήθη μετά από ενδοπεριτοναϊκή έγχυση εφάπαξ δόσεως 200 mg/kg στρεπτοζοτοκίνης. Παρατηρήθηκαν μεταξύ άλλων μία σημαντική γήρανση του δέρματος στους διαβητικούς μύες, , ειδικότερα σε αυτούς με υψηλά επίπεδα γλυκόζης, με αξιοσημείωτη μείωση της ελαστικότητας. Αναστολή της γήρανσεως επετεύχθη με τα αντιοξειδωτικά σκευάσματα. Η προοπτική χορηγήσεως αντιοξειδωτικών ουσιών από το δέρμα για την μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος των διαβητικών μυών ομοιάζει υποσχόμενη. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι στους διαβητικούς μύες, σε αντίθεση με τους φυσιολογικούς, δεν παρατηρήθηκε εμφανής τουλάχιστον φλεγμονή στο δέρμα τους μετά την έκθεση στο υπεριώδες φως. Τα ανωτέρω συμπεράσματα χρήζουν περαιτέρω διερευνήσεως.

IN VIVO – IN VITRO ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ
ΕΝΤΟΜΟΚΤΟΝΟΥ CHLORPYRIFOS - ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ
ΔΡΑΣΗΣ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ ΦΛΟΙΟΥ PINUS HALEPENSIS

**Α. Ζάχος¹, Α. Βερυκοκίδης¹, Φ. Δανιά¹, Γ.Θ. Παπαϊωάννου¹, Β. Ρούσσης²,
Κ. Βάγιας² και Μιγάλης Ράλλης¹**

¹Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη,
15771 Ζωγράφου, Τομέας Φαρμακογνωσίας και Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής,
Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη, 15771 Ζωγράφου, Αθήνα
E-mail: rallis@pharm.uoa.gr

Η χρήση φυτοπροστατευτικών προϊόντων στις μέρες μας, τόσο στον Ελλαδικό χώρο όσο και στο εξωτερικό, για την αντιμετώπιση των διαφόρων παρασίτων που προσβάλλουν φυτά και σοδειές (έντομα, μύκητες, ζιζάνια, τρωκτικά κ.α) έχει αυξηθεί σε υπερβολικό βαθμό.

Το chlorpyrifos, ανήκει στην κατηγορία των οργανοφωσφορικών εστέρων και χρησιμοποιείται ευρύτατα ως εντομοκτόνο στις αγροτικές καλλιέργειες.

Μία από τις κύριες οδούς εισόδου του στον οργανισμό είναι το δέρμα με το οποίο έρχεται σε επαφή κυρίως λόγω μη τηρήσεως των απαραίτητων κανόνων προφύλαξης.

Η τοξική του δράση μελετήθηκε in vitro σε κερατινοκύτταρα μυών ενώ in vivo χορηγήθηκε στο δέρμα άτριχων μυών τύπου SKH1 σε συνέργεια ή μη με την υπεριώδη ακτινοβολία. Οι ανωτέρω μελέτες πραγματοποιήθηκαν παρουσία ή μη εκχυλίσματος του φλοιού Pinus Halapensis.

Το chlorpyrifos τόσο in vivo όσο και in vitro εμφανίζει αξιοσημείωτη τοξικότητα.

In vitro φαίνεται το πλούσιο σε αντιοξειδωτικές φαινολικές ουσίες εκχύλισμα του Pinus Halapensis να προστατεύει σε μάλλον σημαντικό βαθμό τα κερατινοκύτταρα.

In vivo από του δέρματος η τοξικότητα του chlorpyrifos είναι τόσο σημαντική ώστε οδήγησε στην απώλεια σε συντομο χρονικό διάστημα όλων των πειραματοζώων. Στην περίπτωση αυτή το εκχύλισμα ελάχιστα επροστάτευσε ενώ παρατηρήθηκε σημαντική τοξική συνέργεια με το UV.

ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥ II ΜΥΕΣ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ ΤΑΥΒΕΡΥ

Φ. Δανιά¹, Ν. Bazelidje¹, Μ. Κουλάδη², Γ.Θ. Παπαϊωάννου¹ και Μιγάλης Ράλλης¹

¹Τομέας Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη, 15771 Ζωγράφου, ² Τομέας Φαρμακογνωσίας και Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Φαρμακευτικής, Ε.Κ.Π.Α., Πανεπιστημιόπολη, 15771 Ζωγράφου, Αθήνα
E-mail: rallis@pharm.uoa.gr

Ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες στον σακχαρώδη διαβήτη είναι το οξειδωτικό στρες το οποίο παρουσιάζεται αυξημένο τόσο στον τύπο I όσο και στον τύπο II. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μπορούν να γλυκοσυλιώσουν σημαντικά μόρια των κυττάρων όπως τις πρωτεΐνες και το δεοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ τα οποία περαιτέρω μπορούν να οξειδωθούν από τις ελεύθερες ρίζες και άλλα οξειδωτικά μόρια. Μόρια τα οποία συνδέονται με καταστάσεις σημαντικού οξειδωτικού στρες όπως ισοπροστάνια, υπεροξειδία λιπιδίων, 8-υδροξυδεοξυγουανოსίνη αναφέρονται να είναι αυξημένα ενώ αντίστοιχα η αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων μοιάζει να μειώνεται αφού παρατηρούνται μειώσεις σημαντικών για την προστασία των κυττάρων αντιοξειδωτικών ουσιών όπως της βιταμίνης C και της γλουταθειόνης.

Αντιοξειδωτικές ουσίες φαίνεται ότι μπορούν να διαδραματίσουν ένα θετικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου, τόσο στην εξέλιξη της όσο και στην πρόληψη.

Η υπογλυκαιμική ικανότητα του υβριδίου Tayberry εξετάστηκε σε διαβητικούς τύπου II μύες (db/db)

Η χορήγηση του εκχυλίσματος έγινε ενδοπεριτοναϊκά επί ένα μήνα και τα επίπεδα γλυκόζης αξιολογήκαν με ηλεκτροχημικό στοιχείο μετά από 5,5 και 24 ώρες, από την έγχυση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με μέθοδο Anova one way.

Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη μείωση της γλυκόζης στις 5,5 ώρες για όλο το χρονικό διάστημα ενώ η μείωση στις μετρήσεις των 24 ωρών ήταν λιγότερο σημαντική αλλά σταθερά χαμηλότερη σε σχέση με τους μάρτυρες.

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ
ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ:
«ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΙΚΤΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Άρης Αγγουρίδης¹, Κώστας Τέλλης², Μουσής Ελισάφ¹ και Αλέξανδρος Τσελέπης²

¹Τομέας Παθολογίας,, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
²Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα επίπεδα του ισοπροστανίου 8-iso-PGF_{2a} (8-iso-προσταγλανδίνη F_{2a}) στα διάφορα βιολογικά υγρά, κυρίως πλάσμα και ούρα, θεωρούνται σήμερα ως ένας από τους πλέον αξιόπιστους βιοχημικούς δείκτες λιπιδικής υπεροξειδωσης και αυξημένου οξειδωτικού στρες λόγω υπερπαραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου.

ΣΚΟΠΟΣ: Διερευνήθηκε η επίδραση της μονοθεραπείας με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης σε σχέση με το συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή το συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα, στο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με μεικτή δυσλιπιδαιμία.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμμετείχαν 92 ασθενείς με μεικτή δυσλιπιδαιμία. Οι ασθενείς έλαβαν υποθερμιδική διαίτα και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ροσουβαστατίνη 40mg (R) την ημέρα (n=31), ή συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10mg με φαινοφιμπράτη 200mg (RF) την ημέρα (n=30) ή συνδυασμό ροσουβαστατίνης 10mg με ω-3 λιπαρά οξέα 2g (RΩ) την ημέρα (n=31). Πριν την έναρξη και μετά από 3 μήνες θεραπείας εκτιμήθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα του 8-iso-PGF_{2a} στο πλάσμα με τη μέθοδο ELISA.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η χορήγηση της R προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με το συνδυασμό RF και RΩ (p<0.001). Αντίθετα, η χορήγηση του συνδυασμού RF οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων σε σύγκριση τόσο με τη χορήγηση της R όσο και του συνδυασμού RΩ (p<0.001 για όλες τις συγκρίσεις). Τόσο η χορήγηση της R όσο και των συνδυασμών RF και RΩ είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του 8-iso-PGF_{2a} κατά X%, Y% και Z%, αντίστοιχα. Ωστόσο, η συγκέντρωση του 8-iso-PGF_{2a} στο πλάσμα μειώθηκε περισσότερο με τη χορήγηση της R σε σύγκριση με τη χορήγηση του συνδυασμού RF (p=0.01), καθώς και με τη χορήγηση του συνδυασμού RΩ (p=0.05).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μονοθεραπεία με υψηλή δόση ροσουβαστατίνης έχει ευνοϊκότερη επίδραση στη λιπιδική υπεροξειδωση σε σύγκριση με το συνδυασμό χαμηλής δόσης ροσουβαστατίνης με φαινοφιμπράτη ή με ω-3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με μεικτή δυσλιπιδαιμία.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΗΣΑΜΕΛΑΙΟΥ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΩΝ
ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΟΡΟΥ.

**Κ. Μακέδου, Στάυρος Ηλιάδης, Ε. Καρα, Μ. Γώγου, Δ. Νασιούδης και Γ.
Παπαγεωργίου**

*Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Θεσσαλονίκη
E-mail: siliad@auth.gr*

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό τη διερεύνηση της δράσης του σησαμελαίου στην *in vitro* οξείδωση των λιποπρωτεϊνών ορού και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) πλάσματος.

Υλικό και Μέθοδοι: Η εκχύλιση των αντιοξειδωτικών ουσιών από το σησαμέλαιο έγινε με μεθανόλη (60% σε απεσταγμένο νερό). Ο αραιωμένος ορός (1/100 σε PBS) υποβλήθηκε σε οξείδωση με CuSO_4 , μετά την προσθήκη εκχυλίσματος σησαμελαίου σε διάφορες συγκεντρώσεις και έγινε σύγκριση με μάρτυρα. Οι LDL απομονώθηκαν μετά από υπερφυγοκέντρωση. Η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών ορού και των LDL πλάσματος παρακολούθηθηκε φασματοφωτομετρικά στα 245nm και στα 234nm, αντίστοιχα στους 37°C. Η εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης του σησαμέλαιου έγινε με τη χρήση του χρόνου καθυστέρησης της οξείδωσης (lag time), του ρυθμού οξείδωσης και της μέγιστης απορρόφησης των διενίων.

Αποτελέσματα: Στις λιποπρωτεΐνες ορού παρατηρήθηκε αύξηση του lag time κατά 32,14% ($p < 0,05$) μετά την προσθήκη εκχυλίσματος σησαμελαίου σε αραιώση 1/100, ενώ αραιώση 1/200 δεν παρουσίασε σημαντική επίδραση πάνω στο lag time σε σχέση με τον μάρτυρα. Εντούτοις, παρατηρήθηκε ελάττωση του ρυθμού οξείδωσης και της μέγιστης απορρόφησης των διενίων και στις δύο αραιώσεις. Στην οξείδωση των LDL πλάσματος, χρησιμοποιήθηκαν αραιώσεις 1/100, 1/500 και 1/1000 εκχυλίσματος σησαμέλαιου και παρατηρήθηκαν ανάλογα αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Το σησαμέλαιο παρουσιάζει προστατευτική δράση κατά την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών και η κατανάλωση του μπορεί να είναι ευεργετική για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗ ΜΑΖΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗΣ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗΣ A₂ (Lp-PLA₂)

Χρυστάλλα Κουμπαρή, Κωνσταντίνος Τέλλης και Αλέξανδρος Τσελέπης

Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Εισαγωγή: Η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂) είναι μια φωσφολιπάση A₂ που συνδέεται με τις λιποπρωτεΐνες, κυρίως με τη LDL, ενώ μικρή ποσότητα βρίσκεται συνδεδεμένη με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL). Η Lp-PLA₂ που είναι συνδεδεμένη στην LDL (LDL-Lp-PLA₂) εμφανίζει διάφορες προφλεγμονώδεις και προαθηρογόνες δράσεις. Αντίθετα, η Lp-PLA₂ που είναι συνδεδεμένη στην HDL (HDL-Lp-PLA₂) πιθανώς συμβάλλει στις αντιαθηρογόνες δράσεις της HDL. Τόσο η LDL όσο και η HDL είναι ευαίσθητες στο οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλεί σημαντικές φυσικοχημικές και δομικές μεταβολές των σωματιδίων τους μεταβάλλοντας παράλληλα και τις βιολογικές τους δράσεις. Στην εργασία αυτή διερευνήθηκε η επίδραση του οξειδωτικού στρες στην ενεργότητα και τη μάζα των LDL-LpPLA₂ και HDL-LpPLA₂.

Μέθοδοι: Η LDL και η HDL παρασκευάστηκαν από φρέσκο πλάσμα με διαδοχικές υπερφυγοκεντρήσεις. Η οξειδωτική τροποποίηση της LDL και της HDL έγινε παρουσία 5μM Cu²⁺ υπό συνεχή παρακολούθηση της οξειδωτικής τροποποίησης στα 234 nm, στους 37°C για 6h. Μετρήθηκε η ενεργότητα της Lp-PLA₂, με τη μέθοδο ιζηματοποίησης με τριχλωροξικό οξύ καθώς και η μάζα του ενζύμου με τη μέθοδο ELISA, πριν την οξείδωση, στο τέλος της λανθάνουσας φάσης, στο τέλος της παραγωγικής φάσης, καθώς και στο τέλος οξείδωσης.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε βαθμιαία μείωση της ενεργότητας της LDL-Lp-PLA₂ κατά τη διάρκεια της οξείδωσης η οποία έφθασε στο μέγιστο στο τέλος της παραγωγικής φάσης (από 28,35±6,26 nmol/min/mg σε 7,40 ± 0,96 nmol/min/mg, P<0.01). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της μάζας του ενζύμου (3,93±1,88 ng/mg LDL) με αποτέλεσμα να μειωθεί σημαντικά η ειδική ενεργότητα του ενζύμου η οποία έφθασε στο μέγιστο στο τέλος της παραγωγικής φάσης οξείδωσης. Η ενεργότητα της HDL-Lp-PLA₂ μειώθηκε επίσης κατά τη διάρκεια της οξείδωσης η οποία έφθασε στο μέγιστο στο τέλος της λανθάνουσας φάσης (από 2,61±0,61 nmol/min/mg σε 1,02±0,53 nmol/min/mg, P<0.01). Παράλληλα, υπήρξε σταδιακή μείωση της μάζας της HDL-Lp-PLA₂ σε μεγαλύτερο ποσοστό από αυτό της ενεργότητας με αποτέλεσμα να υπάρξει σταδιακή αύξηση της ειδικής ενεργότητας του ενζύμου κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής τροποποίησης της HDL.

Συμπεράσματα: Κατά τη διάρκεια της οξείδωσης παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές της ενεργότητας και μάζας της Lp-PLA₂ που βρίσκεται συνδεδεμένη με τις LDL και HDL. Η σημασία των μεταβολών αυτών στην παθογένεση της αθηρομάτωσης χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ
ΤΕΧΝΙΚΩΝ : ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Γιώργος Παπακίτσος, Αγγελική Καψάλη και Θάλεια Παπακίτσου

*Αναισθησιολογικό Τμήμα ΓΝΑρτας, Κομμένου 185, ΤΚ 47100, Άρτα
E-mail: georgiospapakitsos@yahoo.gr*

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της μελέτης μας είναι να συγκρίνουμε την επίδραση της γενικής αναισθησίας με προποφόλη και της υπαραχνοειδούς αναισθησίας στο οξειδωτικό status χοίρων, που υποβάλλονται σε υπομφάλια τομή για περιτοναϊκή πλύση.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν 14 χοίροι Landrace, βάρους 17+/- 2 Kgr, που υποβλήθηκαν σε γενική ενδοτραχειακή αναισθησία με 3 mg/Kgr/h προποφόλη iv (ομάδα A = 7 χοίροι) και υπαραχνοειδή αναισθησία στο O3-O4 διάστημα με 15mg Naropaine 7,5% (ομάδα B = 7 χοίροι). Ελήφθησαν δείγματα αίματος πριν την αναισθησία, πριν την υπομφάλια τομή και στο τέλος της περιτοναϊκής πλύσης και μετρήθηκαν η μαλονδυαλδεΐδη του πλάσματος (MDA) και η περοξειδάση της γλουταθειόνης (GSH).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η MDA βρέθηκε χαμηλότερη περιεγχειρητικά στην ομάδα A σε σύγκριση με την ομάδα B ($p < 0,05$). Παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα της MDA στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου στην ομάδα της υπαραχνοειδούς αναισθησίας. Επίσης, βρέθηκαν μεγαλύτερες τιμές GSH στο πλάσμα μετεγχειρητικά στην ομάδα B.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Παρατηρήθηκε μια συστηματική απάντηση οξειδωτικού stress στην ομάδα B, που χαρακτηρίζεται από τις μεταβολές της MDA. Στο μοντέλο αυτό των χοίρων, η υπαραχνοειδή αναισθησία φαίνεται να προκαλεί ένα συστηματικό οξειδωτικό stress, ενώ η χορηγούμενη προποφόλη της ομάδας A φαίνεται να έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η μελέτη αυτή υποστηρίζει ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου απελευθερώνονται περισσότερο στην ομάδα της περιοχικής αναισθησίας, παρά στην ομάδα της γενικής αναισθησίας.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ, ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Ε ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ
ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γιώργος Παπακίτσος, Θάλεια Παπακίτσου και Αγγελική Καψάλη

*Αναισθησιολογικό Τμήμα ΓΝΑρτας, Κομμένου 185 Άρτα, ΤΚ 47100
E-mail: georgiospapakitsos@yahoo.gr*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ Η ακριβής προοξειδωτική και αντιοξειδωτική κατάσταση των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα μετρήθηκαν τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος, της βιταμίνης Ε, της καταλάσης και της γλουταθειόνη-S-τρανσφεράσης.

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της μελέτης μας είναι η διερεύνηση του οξειδωτικού stress και του αντιοξειδωτικού status των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν 20 ασθενείς (ομάδα Α) και συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου (ομάδα Β). Τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος μετρήθηκαν με τη μέθοδο του Tietz, ενώ της βιταμίνης Ε με τη μέθοδο των Baker et al. Τα επίπεδα της καταλάσης μετρήθηκαν με τη μέθοδο των Beers and Sizer και τα επίπεδα της γλουταθειόνη-S-τρανσφεράσης όπως περιγράφεται από τους Warholm et al. Η στατιστική ανάλυση μεταξύ των ομάδων Α και Β έγινε με το student's t – test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει μια σημαντική αύξηση της γλουταθειόνη-S-τρανσφεράσης και μια σημαντική μείωση του ασκορβικού οξέος, των επιπέδων της βιταμίνης Ε του πλάσματος και της καταλάσης στους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν μεγαλύτερη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, λόγω αυξανόμενης δραστηριότητας του ασκορβικού οξέος, της βιταμίνης Ε και της καταλάσης, που δείχνει την ύπαρξη οξειδωτικού stress στην οστεοαρθρίτιδα. Η αύξηση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων μπορεί να είναι μια αντιρροπιστική ρύθμιση σε απάντηση στο αυξανόμενο οξειδωτικό stress.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΔΕΦΕΝΣΙΝΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

**Κωνσταντίνος Τέλλης¹, Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης², Γεώργιος Παππάς - Γώγος²,
Ευάγγελος Τσιμογιάννης² και Αλέξανδρος Τσελέπης¹**

¹Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
²Χειρουργική Κλινική Γ.Ν.Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι δεφενσίνες είναι κατιοντικά πεπτιδία με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Βρίσκονται σε κυστίδια σε όλα τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Ανήκουν στην οικογένεια των αντιμικροβιακών πεπτιδίων και ανάλογα με τη δομή τους χωρίζονται στις υποκατηγορίες α-, β- και θ-δεφενσίνες. Η αύξηση της συγκέντρωσης των α-δεφενσινών και ειδικότερα των α-δεφενσινών των ανθρώπινων ουδετερόφιλων (HNP1-3) στους ιστούς και στο κυκλοφορικό κυρίως οφείλεται σε καταστάσεις οξείας και χρόνιας φλεγμονής. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα συσχετίζεται με την ανάπτυξη του καρκίνου του εντέρου.

ΣΚΟΠΟΣ: Μελετήθηκαν τα επίπεδα των HNP1-3 στο πλάσμα σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε ανοιχτή ή λαπαροσκοπική προσπέλαση.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμμετείχαν 30 ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τύπο χειρουργικής κολεκτομής που υποβλήθηκαν (λαπαροσκοπική *L* ή ανοιχτή *O*). Στην ομάδα *L* συμμετείχαν 15 ασθενείς, 8 άνδρες και 7 γυναίκες, μέσης ηλικία 67,8±9,2 χρόνων και στην ομάδα *O* 15 ασθενείς, 9 άνδρες και 6 γυναίκες, μέσης ηλικία 70,12±7,1 χρόνων. Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης 10 φυσιολογικά άτομα, παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των HNP1-3 με ELISA, στο πλάσμα, προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (6 ώρες και 24 ώρες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στα δημογραφικά στοιχεία. Η συγκέντρωση των HNP1-3 ήταν υψηλότερη στο πλάσμα των ασθενών και των δυο ομάδων προεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα αναφοράς (624,9±258 pg/ml έναντι 78±25 pg/ml, αντίστοιχα, p<0.01). Σημειώθηκε βαθμιαία αύξηση των HNP1-3 διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά η οποία ήταν μικρότερη στην ομάδα *L*. Έτσι, 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση τα επίπεδα των HNP-1 στην ομάδα *L* ήταν 764,5±321 pg/ml και στην ομάδα *O* 1348,5±452 pg/ml (p<0.01).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα HNP1-3 σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης παρατηρήθηκε βαθμιαία αύξηση των επιπέδων των HNP1-3, η οποία ήταν μικρότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική κολεκτομή.

ΛΙΣΤΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Ιωάννα Α. Αγγελή	Αθήνα	ikaggeli@biol.uoa.gr
Άρης Αγγουρίδης	Ιωάννινα	
Ιωάννα Ανδρεάδου	Αθήνα	jandread@pharm.uoa.gr
Μαρίνα Αρμπή	Πάτρα	
Διονύσιος Αυγουστάτος	Πάτρα	avgoustad@upnet.gr
Κωνσταντίνος Βουτετάκης	Αθήνα	kvoutet@eie.gr
Enrique Cadenas	USA	cadenas@usc.edu
Κατερίνα Γαϊτανάκη	Αθήνα	cgaitan@biol.uoa.gr
Δημήτριος Γαλάρης	Ιωάννινα	dgalaris@uoi.gr
Γεώργιος Γκίκας	Αθήνα	Gikas@serinth.gr
Ευστάθιος Γκόνος	Αθήνα	sgonos@eie.gr
Κωνσταντίνος Γκρίντζαλης	Πάτρα	Kgkrintzalis@upatras.gr
Kelvin Davies	USA	kelvin@usc.edu
Αναστασία Δημόζη	Αθήνα	
Γεωργία Δρίβα	Αθήνα	
Λίνα Ευγενή	Αθήνα	lina_evgeni@yahoo.gr
Martin Eysberg	The Netherlands	martin.eysberg@myantec.com
Ευθύμιος Ελευθεριάδης	Θεσσαλονίκη	elemakis@auth.gr
Σταύρος Ηλιάδης	Θεσσαλονίκη	siliad@auth.gr
Eugenio Luigi Iorio	Ιταλία	eugenio luigi.iorio@alice.it
Σοφία Κάκαρη	Αθήνα	
Ανδριάννα Καλιώρα	Αθήνα	akaliora@hua.gr
Νίκος Καλογερόπουλος	Αθήνα	nickal@hua.gr
Κία Καραγιάννη	Θεσσαλονίκη	info@nutrimedicalhall.gr

Ιπολύτη Καρβούνη	Αθήνα	ipkarvouni@eie.gr
Μαρία Γ. Κατσέλου	Αθήνα	
Δημήτρης Κλέτσας	Αθήνα	dkletsas@bio.demokritos.gr
Γιώργος Κολιάκος	Θεσσαλονίκη	koliakos@biohellenica.gr
Π. Κολιού	Ιωάννινα	
Κατερίνα Κοτζάμπαση		kakothe@yahoo.com
Χρυστάλλα Κουμπαρή	Ιωάννινα	
Δημήτρης Κουρέτας	Λάρισα	
Αγγελική Κουρουνάκη	Αθήνα	angeliki@pharm.uoa.gr
Πάνος Ν. Κουρουνάκης	Αθήνα	panoskur@pharm.auth.gr
Ειρήνη-Μαρία Κώτσια	Πάτρα	ren-k-1@hotmail.com
Ελένη Μ. Λαδοπούλου	Αθήνα	
Σοφία Λέτσιου	Αθήνα	sofiale@hua.gr
Ζαχαρούλα Λιναρδάκη	Πάτρα	zlinardaki@yahoo.gr
Απόστολος Μαγειράκος	Αθήνα	
Μιχάλης Δ. Μάντζαρης	Ιωάννινα	md.mantzaris@yahoo.gr
Αλέξιος Ν. Ματραλής	Αθήνα	
Βασίλειος Μούγιος	Θεσσαλονίκη	mougios@phed.auth.gr
Γεώργιος Μπέλλος	Αθήνα	geobellos1010@yahoo.gr
Βασιλική Μπέλλου-Ανέστη	Αθήνα	geobellos1010@yahoo.gr
Σοφία Μπιτλόγλου	Θεσσαλονίκη	bitloglou@oracon.gr
Μαρία Μπουγουλιά	Θεσσαλονίκη	Mariabougoulia@hotmail.com
Δ. Νασιούδης	Θεσσαλονίκη	
Τζώρτζης Νομικός	Αθήνα	tnomikos@hua.gr

Π. Ντετοπούλου	Αθήνα	
Γιώργος Παπακίτσος	Άρτα	georgiospapakitsos@yahoo.gr
Γεώργιος Παππάς-Γώγος	Ιωάννινα	
Δέσποινα Περρέα	Αθήνα	
Μιχάλης Ράλλης	Αθήνα	rallis@pharm.uoa.gr
Ελένη Α. Ρέκκα	Θεσσαλονίκη	rekka@pharm.auth.gr
Χριστόδουλος Σεφτελής	Αθήνα	xseftelis@serinth.gr
Κατερίνα Σκενδέρη	Αθήνα	ksken@hua.gr
Βασιλική Σκιαδά	Ιωάννινα	vpskiada@yahoo.gr
Δημήτριος Στάγκος	Λάρισα	stagkos@med.uth.gr
Κωνσταντίνα Τασιούκα	Αθήνα	
Κωνσταντίνος Τέλλης	Ιωάννινα	
Αριστείδης Τελώνης	Πάτρα	a_telonis@hotmail.com
Αθανάσιος Ζ. Τζιαμούρτας	Τρίκαλα	ajamurt@pe.uth.gr
Ηλίας Τζωρτζάτος	Αθήνα	labsupplies@otenet.gr
Αλέξανδρος Τσελέπης	Ιωάννινα	atselep@uoi.gr
Κωνσταντίνος Τσιμογιάννης	Ιωάννινα	etsimogi@ath.forthnet.gr
Αυγή Τσώλου	Αθήνα	atsolou@eie.gr
Ιωάννης Φατούρος	Κομοτηνή	
Αναστασία-Βαρβάρα Φερλέμη	Πάτρα	abferlemi@upatras.gr
Ελισάβετ Φραγκοπούλου	Αθήνα	efragop@hua.gr
Νίκη Χονδρογιάννη	Αθήνα	nikichon@eie.gr
Ιωάννης Ψαρράς	Αθήνα	ioannis_psarras@bio-rad.com

